

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

15(3)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2019



The Prevalence of Smoking in Males and its Relation to Risk Factors
Частота курения у мужчин и ее связь с факторами риска

Тромбоэмболические и геморрагические осложнения
при хирургических вмешательствах у больных
с фибрилляцией предсердий

Маркеры сосудистого ремоделирования при артериальной
гипертонии и сахарном диабете

Влияние никорандила на вероятность
сердечно-сосудистых осложнений

Системный ATTR-амилоидоз

Атеросклероз и остеопороз

Приверженность к терапии в рандомизированных
клинических исследованиях

Генетические факторы при фибрилляции предсердий

Маммографический скрининг и оценка сердечно-сосудистого риска

Новые возможности лечения стабильных проявлений атеросклероза

Представлен в Scopus, Web of Science, EMBASE, DOAJ, Index Copernicus,
Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka и Российском индексе научного цитирования



www.rpcardio.com

РФК

Один из основных препаратов для
лечения ХСН согласно
национальным рекомендациям¹

Превосходит иАПФ* в снижении
риска смерти и госпитализации^{2, 3}

Повышает фракцию выброса ЛЖ^{4, 5}

для пациентов с ХСН
с систолической дисфункцией ЛЖ

Юперо® – основа жизнеспасающей терапии пациентов с ХСН¹



Оптимальный результат
на целевой дозе
200 мг 2 р/сутки⁶

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРИО®

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. Валсартан + сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг. РУ № ЛП-003532. **Показания к применению.** Хроническая сердечная недостаточность (II–IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяют в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). **Способ применения и дозы.** •Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперо составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. •Рекомендуемая начальная доза препарата Юперо составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперо следует увеличивать в два раза каждые 2–4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. •У пациентов, не получавших ранее терапию ингибиторами АПФ или АРА II или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юперо следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3–4 недели). •Применение препарата Юперо возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. •Пожилые пациенты: у пациентов старше 65 лет коррекция режима дозирования не требуется. •Препарат Юперо не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. •Нарушение функции почек у пациентов с нарушениями функции почек легкой (СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки с последующим осторожным. •Нарушение функции печени: у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд–Пью) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд–Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки. Препарат Юперо не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд–Пью). •Способ применения: внутрь, независимо от приема пищи. **Противопоказания.** •Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. •Одновременное применение с иАПФ, а также период 36 часов после отмены иАПФ. •Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предыдущей терапии иАПФ или АРА II. •Наследственный ангионевротический отек. •Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренным или тяжелой степенью нарушения функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²). •Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд–Пью), билирубин цирроз и холестаза. •Препарат Юперо не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. •Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. •Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т. е. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания.** •Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юперо не следует применять одновременно с другими иАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юперо возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены иАПФ. Применение иАПФ возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юперо. •При развитии артериальной гипотензии следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении иных причин развития артериальной гипотензии (например, гиповолемии). Если, несмотря на эти меры, состояние сохраняется, дозу препарата Юперо следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперо следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. •В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юперо. При применении препарата Юперо у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек следует соблюдать осторожность. •Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юперо следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипотальмодостатизм или диета с высоким содержанием калия. •Ангионевротический отек: при развитии ангионевротического отека препарат Юперо следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникающих симптомов. Повторно назначать препарат Юперо не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т. е. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. У пациентов со средним почечным артериальным давлением при предыдущей терапии иАПФ или АРА II в анамнезе, а также у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком применение препарата противопоказано. Пациенты нетренированной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. У пациентов со средним почечным артериальным давлением препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролируя функцию почек. **Беременность и период грудного вскармливания.** Применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. •Следует информировать пациентов о возможных побочных эффектах применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. **Побочные действия.** Очень часто (≥ 10%): гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1–9%): кашель, головкружение, почечная недостаточность, диарея, гипотония, повышенная утомляемость, головная боль, обморок, тошнота, астеня, ортостатическая гипотензия, головокружение. Нечасто (0,1–1%): ангионевротический отек, постуральное головокружение. Частота неизвестна – гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, анафилактику). **Взаимодействие.** •Одновременное применение с иАПФ: одновременное применение препарата Юперо с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и не рекомендовано у других пациентов). Препарат Юперо не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юперо. •Одновременное применение с АРА: одновременное применение препарата с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²). •Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юперо со статинами, сипидиналом, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амilorид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т. ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами COX-2), ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, ризампидином, циклопорином) или MPR2 (например, ритонавиром). За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Юперо, таблеток, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг. ООО «Новartis Фарма». **PARADIGM-HF** – международное рандомизированное двойное слепое событие-управляемое исследование в параллельных группах с активным контролем, медиана наблюдения 27 месяцев, пациенты с ХСН с ФВЛЖ <40%; n = 8442. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. * В качестве иАПФ использовался эналаприл.

1. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(56). DOI: 10.18087/c. 2475. 2. McMurray J.J.V. et al. N Engl J Med 2014; 371:993–1004. 16:817–25. 3. Packer M. et al. Circulation 2015;131:54–61. 4. Almhleh A. et al. Am J Cardiovasc Dis. 2017;7(6):108–113. 5. Pandey A. et al. Can J Cardiol. 2017; 33(Suppl1):161–162. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Юперо®.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Российское
кардиологическое общество

Национальный медицинский
исследовательский
центр профилактической
медицины

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов • Выходит с 2005 г.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2019; т.15, №3 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2019; v.15, N 3

Журнал зарегистрирован 30.12.2004 и перерегистрирован
Роскомнадзором 12.04.2016 (ПИ №ФС 77-65339)

Соучредители – ФГБУ «НМИЦ ПМ» МЗ РФ и физические лица

Тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписные индексы:

Каталог агентства «Роспечать» – 20168

Объединенный каталог «Пресса России», Интернет-каталог
агентства «Книга-Сервис», каталоги стран СНГ – 81306

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций
в печатном или электронном виде из журнала «Рациональная
Фармакотерапия в Кардиологии» допускается только с письменного
разрешения Издателя ООО «Столичная Издательская Компания»

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов
и изданий ВАК (список изданий, входящих в международные
реферативные базы данных)

Представлен в Scopus, Web of Science, EMBASE, DOAJ, Index
Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka и Российском
индексе научного цитирования (включен в ядро РИНЦ)

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ – 1,199

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте
журнала www.rpcardio.com и на сайте Научной Электронной
Библиотеки www.elibrary.ru

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 332
Тел. +7 (499) 553-68-10. E-mail: otsec@sticom.ru

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 332. Moscow 101990
Ph. +7 (499) 553-68-10. E-mail: otsec@sticom.ru

Отпечатано:

ООО «Технология ЦД»
119606, г. Москва, Проспект Вернадского, д.84. корп.2



Столичная
Издательская
Компания

Издатель: ООО «Столичная
Издательская Компания»
107076, Москва, Строминка, 19-2
Тел: +7 (495) 585-44-15 (размещение рекламы)
E-mail: rpc@sticom.ru
URL: www.rpcardio.com

Директор по маркетингу и продажам Marketing and Sales Manager

Васильева И.В. Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка Design, desktop publishing

Меликян Т.Г. Melikyan T.G.

Создание и поддержка сайта Web site is supported by

NEICON (лаборатория Elpub) NEICON (Elpub lab)

На платформе PKP OJS Powered by PKP OJS

Номер подписан в печать 24 июня 2019 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2019

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2019

Главный редактор

Бойцов С.А.

Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Заместители главного редактора

Драпкина О. М.

Марцевич С. Ю.

Оганов Р.Г.

Шальнова С. А.

Deputies Editor-in-Chief

Drapkina O.M.

Martsevich S.Yu.

Oganov R.G.

Shalnova S.A.

Ответственный секретарь

Бутина Е.К.

Executive Editor

Butina E.K.

Выпускающий редактор

Лишута А. С.

Managing Editor

Lishuta A. S.

Редакционная коллегия

Аничков Д. А. (Москва)

Ахмеджанов Н. М. (Москва)

Бурцев В. И. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Горбунов В. М. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Дошчидин В. Л. (Москва)

Задонченко В. С. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Концевая А. В. (Москва)

Кутишенко Н. П. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Лукьянов М. М. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Напалков Д.А. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Савенков М. П. (Москва)

Смирнова М.И. (Москва)

Ткачева О. Н. (Москва)

Чазова И. Е. (Москва)

Шостак Н. А. (Москва)

Якусевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

Editorial Board

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Burtsev V. I. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Gorbunov V.M (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Kalinina A. M. (Moscow)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Kutishenko N. P. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Loukianov M. M. (Moscow)

Martynov A. I. (Moscow)

Napalkov D.A. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)

Savenkov M. P. (Moscow)

Smirnova M.I. (Moscow)

Tkacheva O. N. (Moscow)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

Редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Виджайрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

Джусипов А. К. (Алматы, Казахстан)

Закирова А.Н. (Уфа, Россия)

Кенда М.Ф. (Любляна, Словения)

Коваленко В.Н. (Киев, Украина)

Конради А.О. (Санкт-Петербург, Россия)

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)

Латфуллин И.А. (Казань, Россия)

Лопатин Ю.М. (Волгоград, Россия)

Матюшин Г.В., (Красноярск, Россия)

Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь)

Никитин Ю.П., (Новосибирск, Россия)

Олейников В.Э. (Пенза, Россия)

Перова Н.В. (Москва, Россия)

Попович М. И. (Кишинев, Молдова)

Пушка П. (Хельсинки, Финляндия)

Стаченко С. (Эдмонтон, Канада)

Фишман Б.Б. (Великий Новгород, Россия)

Цинамдзгвршвили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

Шалаев С.В. (Тюмень, Россия)

Advisory Board

Adamjan K. G. (Erevan, Armenia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

DeMaria A. (San Diego, USA)

Dzhusipov A. K. (Almaty, Kazakhstan)

Zakirova A. N. (Ufa, Russia)

Kenda M. F. (Ljubljana, Slovenia)

Kovalenko V. N. (Kyiv, Ukraine)

Konradi A. O. (St-Petersburg, Russia)

Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan)

Latfullin I. A. (Kazan, Russia)

Lopatyn Yu. M. (Volgograd, Russia)

Matyushin G. V. (Krasnoyarsk, Russia)

Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)

Nikitin Yu. P. (Novosibirsk, Russia)

Oleynikov V. E. (Penza, Russia)

Perova N. V. (Moscow)

Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Stachenko S. (Edmonton, Canada)

Fishman B. B. (Veliky Novgorod, Russia)

Tsinamdzgvrishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

Shalaev S. V. (Tyumen, Russia)

С Правилами публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» можно ознакомиться на сайте www.rpcardio.com (раздел «Для авторов»). Все статьи, поступающие в редакцию для публикации, проверяются на плагиат

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Частота курения у мужчин 41-43 лет и ее связь с некоторыми факторами риска**
Александров А.А., Котова М.Б., Иванова И.И., Розанов В.Б.294
- Влияние фиксированной комбинации амлодипин/валсартан на гипертрофию и деформационные характеристики миокарда у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией**
Кочетков А.И., Борисова Е.В., Остроумова О.Д., Лопухина М.В., Пиксина Г.Ф.305
- Особенности тромбозмболических и геморрагических осложнений при плановых хирургических вмешательствах у больных с фибрилляцией предсердий**
Уддин Л.Н., Егоров А.В., Соколова А.А., Морозова Н.С., Напалков Д.А., Фомин В.В.315
- Влияние гипергликемии на суммарный поверхностный заряд мембраны эритроцитов у больных метаболическим синдромом**
Подзолков В.И., Королева Т.В., Кудрявцева М.Г.322
- Маркеры сосудистого ремоделирования у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа**
Данилогорская Ю.А., Железныkh Е.А., Привалова Е.А., Беленков Ю.Н., Щендрьгина А.А., Кожевникова М.В., Шакарьянц Г.А., Зекцер В.Ю., Лишута А.С., Ильгисонис И.С.328
- Первые результаты оценки влияния длительного применения никорандила на вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ишемической болезнью сердца (данные наблюдательного исследования НИКЕЯ)**
Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Воронина В.П., Дмитриева Н.А., Загребельный А.В., Лерман О.В., Гайсенко О.В., Гомова Т.А., Езов А.В., Куимов А.Д., Либис Р.А., Матюшин Г.В., Митрошина Т.Н., Нечаева Г.И., Резник И.И., Скибицкий В.В., Чесникова А.И., Добрынина Н.В., Якушин С.С.335
- Изучение ассоциации полиморфизма V640L (rs6133) в гене Р-селектина с резистентностью к ацетилсалициловой кислоте у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования**
Косинова А.А., Монгуш Т.С., Гончаров М.Д., Субботина Т.Н., Семашенко К.С., Кочмарева Г.Ю., Гринштейн Ю.И.343

СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

- Системный ATTR-амилоидоз, редкая форма поражения внутренних органов**
Рамеев В.В., Мясников Р.П., Виноградов П.П., Козловская Л.В., Моисеев С.В., Фомичева Е.И., Береговская С.А., Мершина Е.А., Костина С.А., Стрижаков Л.А., Рамеева А.С., Тао П.П., Драпкина О.М.349
- Атеросклероз и остеопороз. Общие мишени для влияния сердечно-сосудистых и антиостеопорозных препаратов (Часть II). Влияние антиостеопорозных препаратов на состояние сосудистой стенки**
Скрипникова И.А., Косматова О.В., Колчина М.А., Мягкова М.А., Алиханова Н.А.359

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

- The Prevalence of Smoking in 41-43-Year-Old Males and its Relation to Some Risk Factors**
Alexandrov A.A., Kotova M.B., Ivanova E.B., Rozanov V.B.294
- Effect of the Fixed Dose Amlodipine/Valsartan Combination on Hypertrophy and Myocardial Deformation Characteristics in Middle-Aged Patients with Essential Arterial Hypertension**
Kochetkov A.I., Borisova E.V., Ostroumova O.D., Lopukhina M.V., Piksina G.F.305
- Features of Thromboembolic and Hemorrhagic Complications in Planned Surgical Interventions in Patients with Atrial Fibrillation**
Uddin L.N., Egorov A.V., Sokolova A.A., Morozova N.S., Napalkov D.A., Fomin V.V.315
- Effect of Hyperglycemia on the Total Surface Charge of the Erythrocyte Membrane in Patients with Metabolic Syndrome**
Podzolkov V.I., Koroleva T.V., Kudryavtseva M.G.322
- Vascular Remodeling Markers in Patients with Essential Arterial Hypertension Depending on Presence of Type 2 Diabetes Mellitus**
Danilogorskaya Yu.A., Zheleznykh E.A., Privalova E.A., Belenkov Yu.N., Shchendrigina A.A., Kozhevnikova M.V., Shakaryants G.A., Zektser V.Y., Lishuta A.S., Ilgisonis I.S.328
- The First Results of the Evaluation of Long-Term Nicorandil Treatment Effect on the Probability of Cardiovascular Complications in Patients with Stable Coronary Artery Disease (Data of Observational NIKEA Study)**
Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Voronina V.P., Dmitrieva N.A., Zagrebelskiy A.V., Lerman O.V., Gaisenk O.V., Gomova T.A., Ezhov A.V., Kuimov A.D., Libis R.A., Matyushin G.V., Mitroshina T.N., Nechaeva G.I., Reznik I.I., Skibitskiy V.V., Chesnikova A.I., Dobrynina N.V., Yakushin S.S.335
- Study of the Association of V640L (rs6133) Polymorphism in the Platelet P-selectin Gene with Acetylsalicylic Acid Resistance in Patients after Coronary Bypass Surgery**
Kosinova A.A., Mongush T.S., Goncharov M.D., Subbotina T.N., Semashchenko K.S., Grinshteyn Y.I.343

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

- Systemic ATTR-amyloidosis, a Rare Form of Internal Organ Damage**
Rameev V.V., Myasnikov R.P., Vinogradov P.P., Kozlovskaya L.V., Moiseev S.V., Fomicheva E.I., Beregovskaya S.A., Merishina E.A., Kostina S.A., Strizhakov L.A., Rameeva A.S., Tao P.P., Drapkina O.M.349
- Atherosclerosis and Osteoporosis. Common Targets for the Effects of Cardiovascular and Antiosteoporotic Drugs (Part II). The Effect of Antiosteoporotic Drugs on the Vascular Wall State**
Skripnikova I.A., Kosmatova O.V., Kolchina M.A., Myagkova M.A., Alikhanova N.A.359

Ордисс®

кандесартан



36

Чтобы больше времени не думать о давлении

Кандесартан блокирует АТ1-рецепторы более 36 часов**

* Удержание АД на кандесартане в течение 36–48 часов после пропуска дозы предположительно связано с блокированием АТ1-рецепторов.

** В сравнении с другими сартанами (лозартан, валсартан, телмисартан, олмесартан) и амлодипином.

Ордисс® (кандесартан) удерживает целевое артериальное давление дольше ряда других сартанов**1–4

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Ордисс®.

Регистрационный номер: ЛП-002127 от 05.07.2013. **Торговое название:** Ордисс®. **МНН:** кандесартан. **Активное вещество:** кандесартан цилексетил 8,0 мг/16,0 мг/32,0 мг. **Лекарственная форма:** таблетки. **Показания к применению:** • Артериальная гипертензия. • Хроническая сердечная недостаточность и нарушение систолической функции левого желудочка (снижение ФВЛЖ ≤ 40%) в качестве дополнительной терапии к ингибиторам ангио-превращающего фермента (АПФ) или при непереносимости ингибиторов АПФ (см. раздел «Фармакодинамика»). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к кандесартану и другим компонентам препарата; непереносимость лактозы; дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; тяжелое нарушение функции печени и/или желстоз; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет; одновременное применение с алискиреном или препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела), одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией. **Способ применения и дозы:** препарат Ордисс® следует принимать один раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Артериальная гипертензия. Рекомендуемая начальная и поддерживающая доза препарата Ордисс® составляет 8 мг один раз в сутки. Пациентам, которым требуется дальнейшее снижение артериального давления, рекомендуется увеличить дозу до 16 мг один раз в сутки. Пациентам, которым не удалось достаточно снизить артериальное давление после 4 недель приема препарата Ордисс® в дозе 16 мг в сутки, рекомендуется увеличить дозу до 32 мг один раз в сутки. У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30–80 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела), включая пациентов, находящихся на гемодиализе, начальная доза препарата составляет 4 мг/сут (1/2 таблетки по 8 мг) один раз в сутки. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) Рекомендуемая начальная доза препарата Ордисс® составляет 4 мг (1/2 таблетки по 8 мг) один раз в сутки. Повышение дозы до 32 мг один раз в сутки или до максимально переносимой дозы проводится путем ее удвоения с интервалами не менее 2 недель (см. раздел «Особые указания»). Полную информацию см. в инструкции по применению. Побочное действие Артериальная гипертензия. Наиболее часто – головокружение/вертиго, головная боль и респираторные инфекции, часто – нарушение функции почек, включая почечную недостаточность у предрасположенных пациентов. Хроническая сердечная недостаточность. Часто – гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек, включая почечную недостаточность, у предрасположенных пациентов. С осторожностью: гемодинамически значимый стеноз аортального и митрального клапанов, цереброваскулярные заболевания, ишемическая болезнь сердца, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, состояние после трансплантации почки, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, первичный гиперальдостеронизм, почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), гемодиализ, гиперкалиемия; у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови, проведение общей анестезии и хирургических вмешательств (риск развития артериальной гипотензии, вследствие блокады РААС). Полную информацию см. в инструкции по применению. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Ордисс Н®.

Регистрационный номер: ЛП-002097 от 10.06.2013. **Торговое название:** Ордисс Н®. **Международное непатентованное название (МНН):** гидрохлоротиазид + кандесартан. **Активные вещества:** кандесартан цилексетил 16,0 мг/32,0 мг/32,0 мг; гидрохлоротиазид 12,5 мг/12,5 мг/25,0 мг. **Лекарственная форма:** таблетки. **Показания к применению:** лечение артериальной гипертензии у пациентов, которым показана комбинированная терапия. **Способ применения и дозы:** препарат Ордисс Н® следует принимать один раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Рекомендуемая доза – 1 таблетка 1 раз в сутки. Рекомендуется титрование дозы кандесартана перед переводом пациента с монотерапии гидрохлоротиазидом на терапию препаратом Ордисс Н®. При необходимости пациентов переводят с монотерапии препаратом Ордисс® на терапию препаратом Ордисс Н®. Основной гипотензивный эффект достигается, как правило, в первые 4 недели после начала лечения. Полную информацию см. в инструкции по применению. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к кандесартану, гидрохлоротиазиду, другим компонентам препарата и к другим производным сульфонида; беременность; период грудного вскармливания; непереносимость лактозы; дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; первичный гиперальдостеронизм; подагра; тяжелое нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); тяжелые нарушения функции печени; желстоз; рефрактерная гипокальциемия, гиперкальциемия; состояние после трансплантации почки; детский возраст до 18 лет; одновременное применение с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела), одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией. **Побочное действие:** головокружение, гиперкалиемия, гипонатриемия, гипотензия, гиперкалиемия, гипотензия, повышение концентрации холестерина, триглицеридов в плазме крови. Полную информацию см. в инструкции по применению. С осторожностью: нарушение функции почек (СКФ более 30 мл/мин), недостаточность функции печени; тяжелая хроническая сердечная недостаточность; двусторонний стеноз почечных артерий; стеноз артерии единственной почки; гемодинамически значимый стеноз аортального и/или митрального клапана; ишемическая болезнь сердца; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; снижение объема циркулирующей крови (ОЦК); сахарный диабет; цереброваскулярные заболевания; острая миопия; закрытоугольная глаукома; системная красная волчанка. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Weisser B, Gerwe M, Braun M, Funken C. // Arzneimittel-Forschung 2005, 55 (9):505–13. 2. Lacourcière Y, Asmar R. // Am J Hypertens 1999, 12 (12 Pt 1-2):1181–7. 3. Minatoguchi S et al. // Blood Pressure 2013, 22 (Suppl 1):29–37. 4. Hasegawa H et al. // Clin Exp Hypertens 2012, 34 (2): 86–91.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.

ООО «Тева», Россия, Москва, 115054, ул. Воровская, д. 35 | Тел. +7.495.6442234
Факс. +7.495.6442235 | www.teva.ru CAN-RU-00153-DOK-PHARM18122020

teva

ПОСТОЯННЫЙ КОНТРОЛЬ ДАВЛЕНИЯ¹ –



СТАБИЛЬНОСТЬ² ЖИЗНИ ПАЦИЕНТА!³–⁵

- Самый продолжительный антигипертензивный эффект среди сартанов⁶, 7
- Единственный сартан*, показанный для снижения смертности и частоты ССЗ у пациентов с атеротромботическими заболеваниями⁶



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Телзап®

Регистрационный номер: ЛП-003545. Международное непатентованное наименование: телмисартан. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист. Код АТХ: C09CA07. Показания к применению: эссенциальная гипертензия; снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых пациентов: с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеротромботического генеза (ишемическая болезнь сердца, инсульт или поражение периферических артерий в анамнезе); с сахарным диабетом 2 типа с поражением органов-мишеней. Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или любым вспомогательным веществам препарата; беременность и период грудного вскармливания; обструктивные заболевания желчевыводящих путей; тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью); совместное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или тяжелым нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); наследственная непереносимость фруктозы; одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; возраст до 18 лет. С осторожностью: двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки; нарушение функции почек; легкие и умеренные нарушения функции печени; снижение ОЦК на фоне предшествующего приема диуретиков, ограничения потребления поваренной соли, диареи или рвоты; гипонатриемия; гиперкалиемия; состояние после трансплантации почки; тяжелая хроническая сердечная недостаточность; стеноз аортального и митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; первичный гиперальдостеронизм; применение у пациентов негроидной расы. Способ применения и дозы: внутрь один раз в сутки, заливая жидкостью, вне зависимости от приема пищи. Артериальная гипертензия: начальная доза препарата составляет 40 мг один раз в сутки. В случаях, когда терапевтический эффект не достигается, доза препарата может быть увеличена до максимальной – 80 мг один раз в сутки. Снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний: рекомендованная доза – 80 мг 1 раз в сутки. В начальный период лечения рекомендуется наблюдение за уровнем АД, может потребоваться коррекция гипотензивной терапии. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или находящихся на гемодиализе рекомендована более низкая начальная доза – 20 мг в сутки. У пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности препарат назначается с осторожностью, доза не должна превышать 40 мг один раз в сутки. Побочное действие: см. полную инструкцию по применению. Приведены некоторые побочные эффекты, встречающиеся нечасто: инфекции мочевыводящих путей, включая цистит, инфекции верхних дыхательных путей, включая фарингит и синусит, анемия, бессонница, депрессия, обморок, вертиго, брадикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, одышка, боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, рвота, кожный зуд, гипергидроз, сыпь, мышечные спазмы, миалгия, боль в груди, астения (слабость). Формы выпуска: таблетки 40 и 80 мг. Срок годности: 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска: по рецепту. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

*телмисартан. 1. Nabantgil I. et al. Int. J. Clin. Pract. Suppl. 2004; 58 (145): 50–54. 2. Под стабильностью жизни подразумевается снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеротромботического генеза (ишемическая болезнь сердца, инсульт или поражение периферических артерий в анамнезе). 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Телзап® ЛП-003545, 09.08.2017. 4. ONTARGET Investigators. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 1547–59. 5. TRANSCEND Investigators. Lancet. 2008; 372: 1174–83. 6. Инструкции по применению лекарственных препаратов для медицинского применения: Телзап® ЛП-003545, 09.08.2017, Лозап® П N015897/01, 16.03.2018, Апровель® ЛП-001260, 23.11.2016, Кардосал® 20 ЛСР-000628/10, 06.02.2017, Эдарби® ЛП-002359, 11.07.2016, Атаканд® П N014373/01, 25.12.2015, Тевентен® П N012018/01, 20.04.2016, Диован® ЛП-002136, 12.04.2016. 7. В соответствии с инструкциями по медицинскому применению телмисартан обладает наиболее продолжительным антигипертензивным эффектом среди других молекул сартанов: лозартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, эпросартан, олмесартан, азилсартан. 8. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата Телзап® действие препарата сохраняется в течение 24 ч. и остается клинически значимым до 48 ч. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru
SARU.GTELMIZ.17.12.2212a

Особенности прогрессирования фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией и экстракардиальной коморбидной патологией	
Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Зенин С.А., Мамедов М.Н.	368

Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с хроническим вирусным гепатитом	
Чистякова М.В., Говорин А.В., Пархоменко Ю.В.	374

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Прогнозирование наступления летального исхода при сочетании острого коронарного синдрома и фибрилляции предсердий по данным регистра Краснодарского края	
Татаринцева З.Г., Космачева Е.Д., Кручинова С.В., Акиншина В.А., Халафян А.А.	379

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Приверженность к терапии: влияет ли на нее участие пациентов в рандомизированных клинических исследованиях?	
Васюкова Н.О., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С. Ю., Звонарева О.И.	386

ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции	
Мирзаев К.Б., Федоринов Д.С., Иващенко Д.В., Сычев Д.А.	393
Значение генетических, эпигенетических факторов и факторов транскрипции в фибрилляции предсердий	
Сапелников О.В., Куликов А.А., Фаворова О.О., Матвеева Н.А., Черкашин Д.И., Николаева О.А., Акчурин Р.С.	407

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Артериальная гипертензия и головная боль: влияние антигипертензивных препаратов	
Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д.	416
Маммографический скрининг как инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. Часть 2. Кальциноз артерий молочной железы – связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями	
Бочкарева Е.В., Ким И.В., Бутина Е.К., Стулин И.Д., Труханов С. А., Руденко Б.А., Бойцов С.А., Драпкина О.М.	424
Современные представления о фибромускулярной дисплазии коронарных артерий	
Трисветова Е.Л.	431

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

Лечение пациентов со стабильными проявлениями атеросклероза: новые возможности	
Заключение совета экспертов	439

ЮБИЛЕИ

К юбилею Оксаны Михайловны Драпкиной	442
Подписка на журнал	445

Features of Atrial Fibrillation in Patients with Arterial Hypertension and Extracardial disorders	
Khidirova L.D., Yakhontov D.A., Zenin S.A., Mamedov M.N.	368
Disorders of the Cardiovascular System in Patients with Chronic Viral Hepatitis	
Chistyakova M.V., Govorin A.V., Parkhomenko Y.V.	374

PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH

Predicting Methods for Analyzing Data on Fatal Outcome Possibility in the Combination of Acute Coronary Syndrome and Atrial Fibrillation According to the Krasnodar Region Registry	
Tatarintseva Z.G., Kosmacheva E.D., Kruchinov S.V., Akinshina V.A., Khalafyan A.A.	379

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Medication Adherence: does Patient Participation in Randomized Clinical Trials Affect on it?	
Vasyukova N.O., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Y., Zvonareva O.I.	386

INNOVATIVE CARDIOLOGY

Multi-Ethnic Analysis of Cardiac Pharmacogenetic Markers of Cytochrome P450 and Membrane Transporters Genes in the Russian Population	
Mirzaev K.B., Fedorinov D.S., Ivashchenko D.V., Sychev D.A.	393
Genetic, Epigenetic and Transcription Factors in Atrial Fibrillation	
Sapelnikov O.V., Kulikov A.A., Favorova O.O., Matveeva N.A., Cherkashin D.I., Nikolaeva O.A., Akchurin R.S.	407

POINT OF VIEW

Hypertension and Headache: the Effect of Antihypertensive Drugs	
Parfenov V.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D.	416
Mammographic Screening as a Tool for Cardiovascular Risk Assessing. Part 2. Association of Breast Arterial Calcification and Cardiovascular Diseases	
Bochkareva E.V., Kim I.V., Butina E.K., Stulin I.D., Trukhanov S. A., Rudenko B.A., Boytsov S.A., Drapkina O.M.	424
Modern concepts of fibromuscular dysplasia of the coronary arteries	
Trisvetova E.L.	431

THERAPY GUIDELINES

Treatment of Patients with Stable Manifestations of Atherosclerosis: New Opportunities	
Conclusion of the Expert Panel	439

ANNIVERSARIES

On the Anniversary of Oxana M. Drapkina	442
Subscription to the journal	445

The Prevalence of Smoking in 41-43-Year-Old Males and its Relation to Some Risk Factors

Alexander A. Alexandrov*, Marina B. Kotova, Elena I. Ivanova, Vyatcheslav B. Rozanov

National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To evaluate the prevalence of smoking in 41-43-year-old men living in Moscow and its association with other chronic non-communicable diseases risk factors.

Material and methods. People of male sex were prospectively followed up during 32 years since childhood (11-12 years). Only 301 (30%) representatives of 1005 initially enrolled people were examined after 32 years. The examination included: survey by a standard questionnaire (the passport data, the level of physical activity, bad habits – smoking, alcohol consumption); three-time blood pressure measurement; assessment of heart rate; measurement of weight and height, thickness of skin folds (over the triceps, under the scapula and on the abdomen); waist circumference.

Results. Almost 50% of 41-44-year-old males smoked every day; less than a third of the study participants had never smoked. Every fifth of the smokers smoked less than 10 cigarettes per day while more than a half of them – a pack and more. The vast majority of the past smokers (85.2%) had stopped smoking at their own will and only very few (1.2%) by doctor's advice. The intensity of smoking according to the pack/year index was > 10 in almost 81.9% of the current smokers. The past smokers had abdominal obesity significantly more often than the non-smokers and the current smokers (57.5% vs 37% and 50.7%, respectively). The current smokers revealed the significantly higher risk of hypertension. The past smokers had 2.5 times higher risk of general obesity and 2.3 times higher one – of abdominal obesity as compared to the non-smokers. The intensity of smoking at the present time correlated with heart rate (HR). The past smokers (who smoked ≥ 20 cigarettes/day) as compared to the non-smokers had significantly higher HR, the Quetelet index, thickness of skin fold over the triceps and on the abdomen. The current smokers revealed correlation of the status of smoking with HR, while the past smokers – with such parameters as the Quetelet index, waist circumference, thickness of skin fold under the scapula and over the triceps and no correlation with HR. The current smokers had significantly higher the 10-year risk of death as compared to the past smokers and the non-smokers.

Conclusion. Smoking is one of the most important risk factors of development of chronic non-communicable diseases. The struggle against smoking must be promoted, while close attention should be paid to people who had stopped smoking as a group of risk of cardiovascular disease onset.

Keywords: prevalence of smoking; males; risk factors for chronic noncommunicable diseases; obesity.

For citation: Alexandrov A.A., Kotova M.B., Ivanova E.B., Rozanov V.B. The Prevalence of Smoking in 41-43-Year-Old Males and its Relation to Some Risk Factors. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):294-304. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-294-304

Частота курения у мужчин 41-43 лет и ее связь с некоторыми факторами риска

Александр Александрович Александров*, Марина Борисовна Котова, Елена Ильинична Иванова, Вячеслав Борисович Розанов

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины. Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Цель. Оценить частоту курения у мужчин 41-43 лет, проживающих в Москве, и ее связь с другими факторами риска хронических неинфекционных заболеваний.

Материал и методы. Проведено 32-летнее проспективное когортное наблюдение за лицами мужского пола, начиная с детского возраста (11-12 лет). Через 32 года из 1005 участников исследования обследованы 301 (30%). Обследование включало: опрос по стандартной анкете (паспортные данные, наличие вредных привычек [курение, употребление алкоголя], уровень физической активности); трехкратное измерение артериального давления, подсчет пульса, измерение роста и массы тела; измерение толщины кожных складок (над трицепсом, под лопаткой, на животе), окружности талии.

Результаты. Почти 50% мужчин 41-44 лет курят в настоящее время, и менее трети никогда не курили. Каждый пятый курящий мужчина курит меньше 10 сигарет, и более половины – пачку и больше. Значительное большинство куривших в прошлом (85,2%) бросило курить по собственному желанию, и лишь некоторые (1,2%) – по совету врача. Интенсивность курения по индексу пачка/лет > 10 выявлена у 81,9% курящих в настоящее время. Абдоминальное ожирение встречалось статистически значимо чаще у бывших курильщиков (57,5%) по сравнению с некурящими (37%) и курящими в настоящее время (50,7%). Риск развития артериальной гипертензии был статистически значимо выше у курящих в настоящее время. Курившие в прошлом имели в 2,5 раза больший риск развития общего ожирения и в 2,3 раза абдоминального по сравнению с некурящими. Отмечена связь интенсивности курения в настоящее время с частотой сердечных сокращений (ЧСС). Бывшие курильщики (курившие ≥ 20 сигарет) по сравнению с не курившими имели статистически значимо более высокую ЧСС, а также индекс Кетле, толщину кожных складок на животе и над трицепсом. По статусу курения у курящих в настоящее время выявлена связь с ЧСС, а у бывших курильщиков – с индексом Кетле, объемом талии, толщиной кожных складок под лопаткой и над трицепсом, но отсутствовала связь с ЧСС. 10-летний риск смерти был статистически значимо выше у курящих в настоящее время по сравнению с бывшими курильщиками и никогда не курившими.

Заключение. Курение остается важнейшим фактором риска развития хронических неинфекционных заболеваний. Необходимо активизировать борьбу за отказ от курения и обратить пристальное внимание на лиц, бросивших курить, как на группу риска.

Ключевые слова: частота курения, мужчины, факторы риска хронических неинфекционных заболеваний, ожирение.

Для цитирования: Александров А.А., Котова М.Б., Иванова И.И., Розанов В.Б. Частота курения у мужчин 41-43 лет и ее связь с некоторыми факторами риска. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):294-304. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-294-304

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): aalexandrov@gnicpm.ru

Received / Поступила: 28.03.2019

Accepted / Принята в печать: 10.04.2019

Introduction

Non-communicable diseases are a cause of death in 68.5% of our country's population. Cardiovascular mortality contributed to 50.1%, cancer – to 15.5% and chronic lung diseases – to 1.8% in a total mortality in 2014 [1].

The leading risk factors for mortality are arterial hypertension (HT) and smoking, which are responsible for 13% and 9% of deaths, respectively [2]. In Russian population the decrease in life expectancy at working age due to premature death caused by smoking were 9 years in men and 5.6 years in women and due to premature death caused by cardiovascular diseases – 12 years in men and 9 years in women. In accordance with G.Y. Maslennikova et al. data decline in smoking by 15% among adult population will reduce a total number of smoking-related deaths by 10% [3]. An Australian prospective trial, which enrolled more than 200000 men of over 45 years old, demonstrated that 2/3 of the deaths were associated with smoking. Smoking cessation reduces the risk of death and the sooner smoking is stopped the greater the reduction in the death risk [4]. The widely known INTERHEART study had demonstrated the significantly higher risk of acute myocardial infarction in smokers as compared to non-smokers, and the risk was dependent on the intensity of smoking [5]. Some success in struggle against smoking was achieved in the last 20 years. Smoking prevalence in people over 15 years old had been reduced from 26.9% to 20.2% in 2015 as compared to 2000. The total number of smokers in the world has decreased by 29 mln for 15 years, by 9 mln of which – from 2000 to 2004 and 20 mln – from 2005 [6]. In our country prevalence of smoking among men decreased from 59.8% in 1993 to 39.0% in 2013. However, smoking continues to remain a significant risk factor both for morbidity and mortality of these diseases.

A lot of efforts have to be made to eradicate such a bad habit as smoking.

Aim

Evaluate the prevalence of smoking in 41-43-year-old men living in Moscow and to estimate its association with other chronic non-communicable diseases risk factors.

Material and methods

An initial representative population-based sample of boys (Moscow schoolchildren) born in 1971-1972 years was formed in 1984 for prospective follow-up on cardiovascular risk factors changes. 7 examinations had been performed during 32 years of

Введение

Смертность населения в нашей стране на 68,5% обусловлена группой хронических неинфекционных заболеваний. В 2014 г. вклад в общую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составил 50,1%, онкологических – 15,5%, хронических бронхолегочных заболеваний – 1,8% [1].

Ведущими факторами риска смертности в мире являются артериальная гипертония (АГ), ответственная за 13% смертей, и курение – 9% [2]. В российской популяции потери ожидаемой продолжительности жизни в трудоспособном возрасте, связанные с преждевременной смертью, обусловленной курением, составили у мужчин 9 лет, у женщин – 5,6 года, а в связи с преждевременной смертью от болезней системы кровообращения – 12 лет у мужчин, и 9 лет у женщин. По данным Г.Я. Масленниковой и др. снижение распространенности курения среди взрослого населения на 15% приведет к снижению общего числа случаев смерти, обусловленных курением, на 10% [3]. Австралийское проспективное исследование, охватывавшее более 200000 мужчин 45 лет и старше, показало, что 2/3 смертей связаны с курением. Прекращение курения снижает риск смерти, и тем больше, чем раньше прекращено курение [4]. В широко известном исследовании INTERHEART показано, что риск развития острого инфаркта миокарда статистически значимо выше у курящих по сравнению с некурящими, и в большой мере связан с интенсивностью курения [5]. За последние 20 лет достигнуты определенные успехи в борьбе с курением. У лиц старше 15 лет за период 2000-2015 гг. снизилась распространенность курения с 26,9% до 20,2%, общее число курящих в мире за 15 лет уменьшилось на 29 млн, из которых 9 млн за период 2000-2004 гг. и 20 млн – с 2005 г. [6]. В нашей стране за 20 лет [7] среди мужчин распространенность курения снизилась с 59,8% (1993 г.) до 39,0% (2013 г.). Однако курение остается существенным общим фактором риска как развития этих заболеваний, так и смертности от них.

Можно со всей ответственностью утверждать, что необходимо приложить еще много усилий для искоренения такой вредной привычки, как курение.

Цель

Оценить распространенность курения у мужчин 41-43 лет, проживающих в Москве, и оценить его связь с другими факторами риска хронических неинфекционных заболеваний.

Материал и методы

Исходно, в 1984 г. для проведения проспективного наблюдения за динамикой факторов риска (ФР) ССЗ была сформирована репрезентативная популяционная выборка мальчиков (московские школьники), родившихся в 1971-1972 гг. За 32 года проспективного когортного наблюдения

the prospective cohort follow-up. After 32 years (the seventh visit) we only managed to examine 301 (30%) representatives of 1005 initially enrolled people. Mean age of the examined males was 42.9 years. The examination included survey by a standard questionnaire (the passport data, information of education, social status, personal and family history, physical activity and bad habits – smoking, alcohol consumption); three-time blood pressure (BP) measurement; measurement of weight and height; thickness of skin fold over the triceps, under the scapula and on the abdomen; waist and hips circumference. For estimation of overweight and obesity the Quetelet index was used: $QI = \text{body mass (kg)} / \text{height (m}^2\text{)}$. To estimate abdominal obesity waist circumference (WC) was measured. People with the Quetelet index (QI) of 25-29.9 kg/m² and ≥ 30 kg/m² were considered overweight and obese, respectively. Abdominal obesity was diagnosed at WC ≥ 94 cm. BP was measured in accordance with a standard method. HT was diagnosed if mean of three systolic and/or diastolic BP measurements were equal or exceeded 140/90 mm Hg [8]. The smoking status was evaluated by an individually filled questionnaire. Those who smoked one or more cigarettes per day were considered smokers. All the examined people were divided into three groups: 1 – people, who had never smoked (non-smokers); 2 – past smokers; 3 – current smokers. Individuals were regarded as past smokers if they had stopped smoking more than a year ago. The intensity of smoking was evaluated in accordance with a number of cigarettes smoked per day. All the smokers in the present time and in the past were divided into three categories: mild smokers (1-9 cigarettes/day), moderate smokers (10-19 cigarettes/day) and heavy smokers (≥ 20 cigarettes/day). The pack/year index was calculated by the following formula:

$$\text{Pack/year index} = \frac{\text{number of cigarettes/day} * \text{smoking duration (years)}}{20}$$

Information about frequency, duration and intensity of physical exercises was obtained from the international questionnaire on physical activity (IPAQ). The level of physical activity (intensity) was assessed in MET (metabolic equivalent; minutes/week). In accordance to the IPAQ guidelines all respondents were divided into three groups (categories) depending on the level of physical activity [9].

The SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) scale for countries with high cardiovascular risk (which include Russia) was used for estimation of the summary 10-year risk of fatal cardiovascular disease (CVD). The summary risk was classified as low

проведено семь обследований. По прошествии 32 лет (седьмой визит) в продолжение этого исследования из 1005 приглашенных удалось обследовать только 301 (30%) представителя исходной популяционной выборки. Средний возраст обследованных мужчин составил 42,9 лет. Обследование включало опрос по стандартной анкете (паспортные данные, сведения об образовании, социальном положении, личный и семейный анамнез, сведения о физической активности и вредных привычках – курение, употребление алкогольных напитков); трехкратное измерение артериального давления (АД); измерение массы тела и роста; толщины кожных складок над трицепсом, под лопаткой и на животе; окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ). Для оценки избыточной массы тела и ожирения использовали индекс Кетле (масса тела (кг)/рост (м²)). Для характеристики абдоминального ожирения измеряли ОТ. За избыточную МТ и ожирение принимали значения ИК, соответствующие критериям избыточной МТ (25-29,9 кг/м²) и ожирения (≥ 30 кг/м²). Абдоминальное ожирение диагностировали по ОТ ≥ 94 см. АД измеряли по стандартной методике. За АГ принимали средние уровни систолического и/или диастолического артериального давления из трех измерений, равные или превышающие 140/90 мм рт. ст. [8]. Статус курения оценивали с помощью самозаполняемого опросника. К курящим относили тех, кто выкуривал одну или более сигарет в сутки. Все обследуемые были распределены на три группы: 1 – некурящие и никогда не курившие; 2 – курившие в прошлом; 3 – регулярно курящие в настоящее время. К бросившим курить относили лиц, отказавшихся от табакокурения не менее одного года назад. Интенсивность курения в настоящее время и в прошлом оценивали по количеству выкуриваемых в день сигарет. Все курящие в настоящее время и в прошлом были разделены на три категории: легкие курильщики (1-9 сигарет/день), умеренные курильщики (10-19 сигарет/день) и заядлые курильщики (≥ 20 сигарет/день). Индекс пачка/лет вычислялся по формуле:

$$\text{Индекс пачка/лет} = \frac{\text{число сигарет, выкуриваемых в день} * \text{стаж курения (в годах)}}{20}$$

Информацию о частоте, продолжительности и интенсивности физических нагрузок получали с помощью международного опросника по физической активности IPAQ (International Physical Activity Questionnaires). Уровень физической активности (интенсивность) для каждого вида деятельности оценивали в MET (метаболический эквивалент; мин/нед). В соответствии с рекомендациями IPAQ все респонденты были распределены на три группы (категории) по уровню физической активности [9].

Оценку суммарного риска фатальных исходов от ССЗ в ближайшие 10 лет проводили по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) для стран с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (к которым относится и Россия). Суммарный риск развития фатальных ССЗ клас-

(less than 1%), moderate (1-5%) and high (more than 5%).

Consistency of continuous variables to the law of normal distribution was assessed using the Kolmogorov-Smirnov's test. To compare several mean values corresponding to different groups (smoking status) or to different levels of a factor variable (intensity of smoking) the univariate dispersion analysis (ANOVA) was used. After the final group comparison multiple pairwise comparisons were performed by the Bonferroni method. The ANOVA test was also used to estimate linear trend of dependent quantitative variables by ranked levels of a factor variable (intensity of smoking). Comparison of several groups with nominal data was carried out with the help of the chi-square Pearson test (χ^2) with following multiple pairwise comparisons of proportions using the Z-test with the Bonferroni correction. The probability of the development of general and abdominal obesity depending on smoking status and the intensity of smoking was evaluated with the help of the logistic regression analysis with the calculation of odds ratio (the group of comparison comprised of non-smokers: odds ratio = 1.0). To estimate associations between the risk factors and the levels of the intensity of smoking the Cochran-Armitage trend test was used. For the assessment of power and direction of linear relationships between continuous variables the Pearson correlation coefficient was used. $P < 0.05$ was considered the critical level of statistical significance. The statistical treatment of the data was performed with the help of the SPSS Statistics 23 (IBM, the USA) software.

Results

The survey of 301 41-44-year-old men had revealed that almost half of them smoked every day (every fifth of the smokers smoked less than 10 cigarettes per day and more than a half of them – a pack and more) (Table 1). A third of the study participants had never smoked. The vast majority of the examined people had stopped smoking at their own will and only very few – by doctor's advice. The intensity of smoking was >10 in almost 80% of the current smokers by the pack/year index. People who smoked >20 cigarettes/day as compared to those who smoked <20 cigarettes had significantly longer the duration of smoking ($p \leq 0.001$).

Mean levels of systolic and diastolic BP, alcohol consumption did not differ between the groups. However, values of WC, thickness of skin fold on the abdomen and under the scapulae were statistically higher in the past smokers.

Incidence rates of overweight and obesity were statistically higher in the past smokers as compared

сифицировали как низкий (менее 1%), умеренный (1-5%) и высокий (более 5%).

Проверку непрерывных переменных на соответствие закону нормального распределения проводили с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Для сравнения нескольких средних значений, соответствующих различным группам (статус курения) или уровням факторной переменной (интенсивность курения), применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). После итогового группового сравнения множественные попарные сравнения осуществляли по методу Бонферрони (Bonferroni). Процедуру ANOVA также использовали для проверки наличия линейного тренда зависимых количественных переменных по упорядоченным уровням факторной переменной (интенсивность курения). Сравнение нескольких групп с номинальными данными выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2) с последующими множественными попарными сравнениями пропорций с помощью Z-критерия с поправкой Бонферрони. Вероятность развития общего и абдоминального ожирения в зависимости от статуса и интенсивности курения оценивали с помощью логистического регрессионного анализа с вычислением отношения шансов (группу сравнения составляли некурящие лица: отношение шансов = 1,0). Для оценки ассоциации между факторами риска и уровнями интенсивности курения применяли трендовый тест Кохрана-Армитажа (Cochran-Armitage). Для описания силы и направления линейной связи между непрерывными признаками использовали коэффициент корреляции Пирсона (Pearson). За критический уровень статистической значимости принимали значение $p < 0,05$. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 23 (IBM, США).

Результаты

При обследовании 301 мужчин 41-44 лет установлено (табл. 1), что почти половина из них курят ежедневно (каждый пятый курит меньше 10 сигарет, а более половины – пачку и более). Никогда не курили менее трети участников исследования. Значительное большинство обследованных бросило курить по собственному желанию, и лишь единицы – по совету врача. Интенсивность курения по индексу пачка/лет была >10 почти у 80% курящих в настоящее время. У лиц, выкуривавших >20 сигарет, по сравнению выкуривавшими <20 сигарет, стаж курения был статистически значимо выше ($p \leq 0,001$), а начинали они курить раньше.

Средние уровни систолического и диастолического АД, потребления алкоголя между группами не различались. Однако ОТ, толщина кожной складки на животе и над лопаткой статистически значимо выше у бывших курильщиков.

Частота избыточной массы тела и ожирения (табл. 2) была статистически значимо выше у бывших курильщиков

Table 1. Characteristics of the study participants (n=301)

Таблица 1. Характеристика участников исследования (n=301)

Parameter / Параметр		Non-smokers Никогда не курили	Past smokers Курили в прошлом	Current smokers Курят в настоящее время
Relation to smoking / Отношение к курению, n (%)		92 (30.6)	73 (24.3)	136 (45.2)
Type of cigarettes / Что курят, n (%)	electronic cigarettes электронные сигареты	-	-	2 (1.5)
	cigarettes with filter сигареты с фильтром	-	-	134 (98.5)
Time of smoking cessation / Давность прекращения курения, n (%)	less than a year ago менее года назад	-	8 (9.9)	-
	more than a year ago более года назад	-	73 (90.1)	-
Reason for smoking cessation / Причина прекращения курения, n (%)	own will собственное желание	-	69 (85.2)	-
	state of health состояние здоровья	-	11 (13.6)	-
	doctor's advice совет врача	-	1 (1.2)	-
Pack/year index /	1-9	-	32 (43.8)	26 (19.1)
Индекс пачка/лет, n (%)	10-25	-	34 (46.6)	49 (36.0)
	>25	-	7 (9.6)	61 (44.9)
Intensity of smoking (cigarettes/day) / Интенсивность курения (сигарет/день), n (%)	1-9	-	13 (18)	24 (18)
	10-19	-	28 (38)	39 (29)
	≥20	-	32 (44)	73 (54)

to the non-smokers and current smokers (Table 2). Incidence rate of abdominal obesity according to WC values was higher in the past smokers and current smokers as compared to the non-smokers. The groups did not differ in incidences of low physical activity and alcohol abuse. However, the current smokers were hypertensive more often than the non-smokers.

We have noted the relationships between the intensity of current smoking, heart rate (HR) and waist to hips circumferences ratio (WC/HC). Those who smoked more than 20 cigarettes/day had significantly higher HR as compared to the non-smokers (77 bpm vs 73 bpm; $p < 0.05$). Body mass, QI, WC, thickness of skin fold over the triceps, under the scapula and on the abdomen correlated with the intensity of smoking in the past. We have revealed no correlations between HR, systolic and diastolic BP with the intensity of smoking in the past (Table 3).

As Table 4 demonstrates, the status of current smoking statistically significantly correlated with WC/HC and HR, while smoking in the past – with body mass, QI, WC, WC/HC, thickness of skin fold on the abdomen and under the scapula, but did not correlate with HR.

The data of risk of obesity and HT development depending on the status and intensity of smoking

по сравнению с некурящими и курящими в настоящее время. Частота абдоминального ожирения, определенная по ОТ, была выше у бывших курильщиков и курящих в настоящее время по сравнению с некурящими. Не было различия и между группами в частоте низкой физической активности и злоупотреблением алкоголем. Однако частота АГ была выше среди курящих по сравнению с некурящими.

Отмечена связь интенсивности курения в настоящее время с частотой сердечных сокращений (ЧСС) и ОТ/ОБ. Так, ЧСС была статистически значимо выше в группе выкуривавших больше 20 сигарет по сравнению с некурящими (77 уд/мин против 73 уд/мин; $p < 0.05$). Выявлены ассоциации массы тела, ИК, ОТ, толщины кожных складок над трицепсом, под лопаткой и на животе с интенсивностью курения в прошлом. Связи ЧСС, систолического и диастолического артериального давления с интенсивностью курения в прошлом не выявлено (табл. 3).

Из табл. 4 видно, что в зависимости от статуса курения в настоящее время статистически значимая корреляционная связь отмечалась у курящих с ОТ/ОБ и ЧСС, а у бывших курильщиков – с массой тела, ИК, ОТ, ОТ/ОБ, толщиной кожной складки на животе и над лопаткой, но отсутствовала с ЧСС.

Интересны данные о риске развития ожирения и АГ в зависимости от статуса и интенсивности курения (табл. 5). Курящие в прошлом имели в 2,5 раза больший шанс развития общего ожирения и в 2,3 раза – абдоминального

Table 2. Distribution of risk factors depending on the smoking status in middle-aged men

Таблица 2. Распределение факторов риска в зависимости от статуса курения мужчин среднего возраста

Risk factors Факторы риска	Non-smokers Никогда не курили (n=92)	Past smokers Курили в прошлом (n=73)	Current smokers Курят в настоящее время (n=136)	Chi-square test Тест Хи-квадрат
Overweight/obesity, n (%) Избыточная масса тела/ожирение, n (%)				$\chi^2=6.9$; df=2; p=0.031
Yes / Есть	54 (58.7)	57 (78.1)**	91 (66.9)	
No / Нет	38 (41.3)	16 (21.9)	45 (33.1)	
Abdominal obesity (WC \geq 94.0 см), n (%) Абдоминальное ожирение (ОТ \geq 94,0 см), n (%)				$\chi^2=7.6$; df=2; p=0.023
Yes / Есть	34 (37.0)	2 (57.5)**	69 (50.7)*	
No / Нет	58 (63.0)	31 (42.5)	67 (49.3)	
Abdominal obesity, (WC/HC \geq 0.9), n (%) Абдоминальное ожирение (ОТ/ОБ \geq 0,9), n (%)				$\chi^2=5.7$; df=2; p=0.057
Yes / Есть	50 (54.3)	47 (64.4)	95 (69.9)	
No / Нет	42 (45.7)	26 (35.6)	41 (30.1)*	
HT (including people with normal BP, taking antihypertensive drugs), n (%) АГ (включая лиц с нормальным АД, но получающих антигипертензивные препараты), n (%)				$\chi^2=3.5$; df=2; p=0.175
Yes / Есть	28 (34.0)	28 (38.4)	58 (42.6)	
No / Нет	64 (69.6)	45 (61.6)	78 (57.4)	
HT (BP \geq 140/90 mm Hg) / АГ (АД \geq 140/90 мм рт.ст.), n (%)				$\chi^2=5.7$; df=2; p=0.058
Yes / Есть	15 (16.3)	15 (20.5)	40 (29.4)*	
No / Нет	77 (83.7)	58 (79.5)	96 (70.6)	
Low physical activity / Низкая физическая активность, n (%)				$\chi^2=3.9$; df=2; p=0.141
Yes / Есть	19 (20.7)	25 (34.2)	35 (25.7)	
No / Нет	73 (79.3)	48 (65.8)	101 (74.3)	
Alcohol consumption / Употребление алкоголя, n (%)				
no alcohol consumption / не употребляют	8 (8.7)	9 (12.3)	21 (15.4)	
1-2 times a week / 1-2 раза в неделю	44 (47.8)	21 (28.8)**	47 (34.6)*	$\chi^2=8.6$; df=6; p=0.200
3-4 times a week / 3-4 раза в неделю	24 (26.1)	27 (37.0)	40 (29.4)	
almost everyday / практически ежедневно	16 (17.4)	16 (21.9)	28 (20.6)	

*p<0.05, **p<0.01 as compared to the group of never-smokers

*p<0,05, **p<0,01 по сравнению с группой никогда не куривших

are rather interesting (Table 5). The past smokers had 2.5 times higher chance of general obesity and 2.3 times – of abdominal obesity development as compared to the non-smokers. The current smoking only revealed relationship with abdominal obesity. The intensity of current smoking was not associated with the risk of obesity, but the consumption of more than 10 cigarettes in the past increased this risk. Unlike the smoking in the past the current smoking correlated with the risk of HT development.

The 10-year risk of death was significantly higher in the current smokers (1.6) as compared to the past smokers (0.9) and the non-smokers (0.8). The risk in people who had stopped smoking was comparable with that one in the non-smokers.

Discussion

The number of smoking people in the examined population was significant (45%). It practically co-

ожирения по сравнению с некурящими. У курящих в настоящее время связь только с абдоминальным ожирением. Интенсивность курения в настоящее время не связано с риском развития ожирения, но употребление более 10 сигарет в прошлом увеличивает риск развития ожирения. Курение в настоящее время ассоциируется с риском развития АГ, в отличие от курения в прошлом.

10-летний риск смерти по SCORE был статистически значимо выше у курящих в настоящее время (1,6) по сравнению с бывшими курильщиками (0,9) и никогда не курившими (0,8). У бросивших курить риск был сравним с никогда не курившими.

Обсуждение

В обследованной популяции число курящих мужчин значительно (45%) и практически совпадает с данными ЭССЕ-РФ за 2013 г., по которым в возрасте 35-44 года курило 44,6% [10]. Обращает на себя внимание факт, что четверть обследованных лиц бросили курить, что привело

Table 3. The relationship between studied parameters and different smoking intensity in the group of past smokers
Таблица 3. Исследуемые показатели в группах мужчин среднего возраста с различной интенсивностью курения в прошлом

Parameter Параметр	Smoking intensity in the past Интенсивность курения в прошлом				ANOVA	Linear trend ^a Линейный тренд ^a
	Non-smokers Никогда не курили (n=92)	1-9 cigarettes/day 1-9 сигарет/день (n=24)	10-19 cigarettes/day 10-19 сигарет/день (n=39)	≥20 cigarettes/day ≥20 сигарет/день (n=73)		
Age, years Возраст, лет	42.9 (42.8-43.0)	43.0 (42.7-43.3)	43.0 (42.8-43.2)	42.9 (42.7-43.0)	F=0.60; p=0.614	F=0.01; p=0.992
Body mass, kg Масса тела, кг	85.9 (82.6-89.2)	81.1 (75.4-86.8)	94.4 (87.4-101.4)	97.3 (91.3-103.3)***	F=6.13; p=0.001	F=14.73; p<0.001
Height, cm Рост, см	178.7 (177.5-180.0)	181.5 (177.1-186.0)	179.8 (177.1-182.5)	181.0 (178.8-183.1)	F=1.50; p=0.217	F=3.04; p=0.083
QI, kg/m ² ИК, кг/м ²	26.8 (25.9-27.8)	24.6 (22.9-26.4)	29.1 (27.3-31.0) [†]	29.7 (28.0-31.3)** ^{††}	F=6.08; p=0.001	F=11.89; p=0.001
WC, cm ОТ, см	91.7 (88.8-94.5)	85.5 (80.2-90.8)	99.3 (94.7-104.0)***	101.0 (96.6-105.3)***	F=7.61; p<0.001	F=15.95; p<0.001
WH, cm ОБ, см	99.8 (98.3-101.4)	98.3 (95.1-101.6)	104.9 (101.5-108.3)*	105.1 (102.6-107.6)***	F=6.58; p<0.001	F=16.28; p<0.001
WC/HC ОТ/ОБ	0.91 (0.90-0.93)	0.87 (0.83-0.91)	0.95 (0.92-0.98) [†]	0.96 (0.93-0.99) ^{††}	F=5.06; p=0.002	F=8.33; p=0.004
SFTA, mm КСЖ, мм	28.2 (26.2-30.2)	28.2 (23.3-33.2)	31.3 (27.9-34.8)	33.4 (30.7-36.1)*	F=3.11; p=0.028	F=8.90; p=0.003
SFTS, mm КСЛ, мм	23.7 (21.7-25.6)	20.2 (16.5-24.0)	27.9 (24.1-31.7)	31.0 (27.8-34.2)***	F=7.02; p<0.001	F=16.28; p<0.001
SFTT, mm КСТ, мм	14.0 (12.7-15.4)	11.9 (7.7-16.0)	17.5 (13.9-21.0)	16.7 (14.7-18.6)	F=3.25; p=0.023	F=5.83; p=0.017
SBP, mm Hg САД, мм рт. ст.	120 (117-123)	120 (113-127)	123 (116-129)	123 (119-127)	F=0.50; p=0.682	F=1.42; p=0.235
DBP, mm Hg ДАД, мм рт. ст.	80 (78-83)	80 (74-87)	83 (78-87)	83 (79-86)	F=0.50; p=0.681	F=1.35; p=0.247
HR, bpm ЧСС, уд/мин	73 (71-75)	71 (67-75)	75 (72-79)	75 (71-79)	F=1.29; p=0.281	F=2.60; p=0.109
Alcohol, g/day Алкоголь, г/день	21.9 (12.2-31.7)	22.6 (1.5-43.7)	11.3 (7.6-15.1)	22.4 (12.1-32.6)	F=0.61; p=0.610	F=0.23; p=0.635

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 as compared to the first group; [†]p<0.05, ^{††}p<0.01 as compared to the group of 1-9 cigarettes per day
^aInter-group sums of squares were weighed on the groups size
QI – the Quetelet index, WC – waist circumference, HC – hips circumference, SFTA – skin fold thickness on abdomen, SFTS – skin fold thickness under the scapula, SFTT – skin fold thickness over the triceps, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, HR – heart rate
*р<0,05, **р<0,01, ***р<0,001 по сравнению с 1-й группой; [†]р<0,05, ^{††}р<0,01 по сравнению группой, выкуривавших 1-9 сигарет в день
^aМежгрупповые суммы квадратов взвешивались на размер групп
ИК – индекс Кетле, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, КСЖ – толщина кожной складки на животе, КСЛ – толщина кожной складки над лопаткой, КСТ – толщина кожной складки над трицепсом, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений

incided with the ESSE-RF data for 2013, which reported 44.6% of smokers in the 35-44-year-old population [10]. It must be noted that a quarter of the surveyed had stopped smoking which led to a significant reduction in smoking incidence rate as compared to 2003 (63.2%) [7]. We have received data that high intensity of smoking (cigarettes per day) and long-term duration of smoking (pack/year index) are an unfavorable factor of chronic non-communicable diseases development: CVD, obstructive bronchitis, cancer.

к значительному снижению частоты курения по сравнению с 2003 г. (63,2%) [7]. Полученные нами данные о высоких интенсивности курения (сигарет в день) и его длительности (индекс пачки/год) свидетельствуют о нем как о неблагоприятном факторе развития хронических неинфекционных заболеваний: ССЗ, обструктивного бронхита, онкологических заболеваний.

Вызывает сожаление незначительная роль врачей в помощи по отказу от курения. В работе значительное внимание уделено связи курения с ожирением. Курение само по себе или в сочетании с избыточным весом или ожире-

Table 4. Pearson correlations for the studied parameters and the number of cigarettes per day smoked at present and in the past

Таблица 4. Корреляции Пирсона между исследуемыми показателями и количеством выкуриваемых сигарет в настоящее время и в прошлом

Parameter Параметр	Smoking at present Курение в настоящее время		Smoking in the past Курение в прошлом	
	Simple correlation coefficients	Partial correlation coefficients ^a	Simple correlation coefficients	Partial correlation coefficients ^a
	Простые коэффициенты корреляции (n=136)	Частные коэффициенты корреляции ^a (n=106)	Простые коэффициенты корреляции (n=73)	Частные коэффициенты корреляции ^a (n=60)
Age, years / Возраст, годы	0.224**	-	-0.060	-
Weight, kg / Масса тела, кг	0.097	0.105	0.296**	0.328**
Height, cm / Рост, см	0.001	-0.007	-0.020	0.060
Quetelet index, kg/m ² / Индекс Кетле, кг/м ²	0.095	0.109	0.333**	0.334**
WH, cm / ОТ, см	0.141	0.148	0.394***	0.421***
WC/HC / ОТ/ОБ	0.230**	0.238*	0.382***	0.435 ***
SFTA, mm / КСЖ, мм	0.099	0.063	0.252*	0.260*
SFTS, mm / КСЛ, мм	0.157	0.118	0.334**	0.357**
SFTT, mm / КСТ, мм	0.027	-0.027	0.143	0.096
SBP, mm Hg / САД, мм рт.ст.	0.076	0.086	0.096	0.113
DBP, mm Hg / ДАД, мм рт.ст.	0.095	0.124	0.071	0.054
HR, bpm / ЧСС, уд/мин	0.196*	0.264**	0.086	0.036
Alcohol, g/day / Алкоголь, г/день	0.134	0.134	0.222	0.227

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, ^aInfluence of age was excluded
 WC – waist circumference, HC – hips circumference, SFTA – skin fold thickness on abdomen, SFTS – skin fold thickness under the scapula, SFTT – skin fold thickness over the triceps,
 SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, HR – heart rate
 *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ^aИсключено влияние возраста
 ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, КСЖ – толщина кожной складки на животе, КСЛ – толщина кожной складки над лопаткой, КСТ – толщина кожной складки над трицепсом,
 САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений

The insignificant participation of doctors to assist in the cessation of smoking is regrettable. Our study pays much attention to the assessment of relationship between smoking and obesity. Smoking by itself or in combination with overweight/obesity is a severe burden for public health care in developed countries [11]. Smoking people with obesity on average live 13 years less than non-smoking ones with normal weight [12]. It was reported earlier that 30% of those who smoke every day are overweight or obese [13]. Some trials, however, demonstrated that regular smokers as a rule have lower body mass index (Quetelet index) than those who had never smoked [14]. The analysis of several studies conducted in European countries revealed that regular smokers presently more often suffer from abdominal obesity than those who had never smoked [15]. The risk of WC enlargement is increased not only by current daily smoking; the past smokers were shown to have a higher level of abdominal obesity than the non-smokers [13,16] and current daily smokers [17]. Some trials had revealed no such associations [18]. A number of scientific publications reported that

нием является основным бременем общественного здравоохранения в развитых странах [11]. Курящие с ожирением живут в среднем на 13 лет меньше, чем некурящие с нормальным весом [12]. Ранее сообщалось, что 30% тех, кто курит ежедневно, имеют избыточный вес или ожирение [13]. По данным некоторых исследований постоянные курильщики, как правило, имеют более низкий индекс массы тела (индекс Кетле), чем те, кто никогда не курил [14]. Анализ исследований, проведенных в европейских странах, показал, что ежедневно курящие в настоящее время страдают абдоминальным ожирением чаще, чем никогда не курившие [15]. Не только текущее ежедневное курение повышает риск увеличения ОТ, но и бывшие курильщики также имеют более высокий уровень абдоминального ожирения по сравнению с никогда не курившими [13, 16] и нынешними ежедневными курильщиками [17]. В некоторых исследованиях такой ассоциации не обнаружено [18]. В ряде научных публикаций также отмечается, что курение связано с центральным (абдоминальным) ожирением, а не с общим ожирением, определяемым по индексу Кетле [18,19]. В нашем исследовании не выявлена связь с избыточной массой тела и ожирением только у бывших курильщиков. В то же время ОТ статистически

Table 5. The risk (odds ratio) of obesity and HT in middle-aged men, depending on the status and intensity of smoking
Таблица 5. Риск (отношение шансов) ожирения и артериальной гипертензии у мужчин среднего возраста в зависимости от статуса и интенсивности курения

Independent variables Независимые переменные	Dependent variables / Зависимые переменные		
	General obesity (by QI) Общее ожирение (по ИК)	Abdominal obesity (by WC) Абдоминальное ожирение (по ОТ)	HT АГ
Status of smoking / Статус курения			
Non-smokers (reference category) / Не курят (референсная категория)	1.0	1.0	1.0
Past smokers / Курили в прошлом	2.51 (1.25-5.01)	2.31 (1.23-4.33)	1.33 (0.60-2.93)
Current smokers / Курят в настоящее время	1.42 (0.82-2.46)	1.76 (1.02-3.02)	2.14 (1.10-4.16)
Wald's test / Критерий Вальда (Wald)	$\chi^2=6.77$; $p=0.033$	$\chi^2=7.44$; $p=0.024$	$\chi^2=5.56$; $p=0.061$
Current intensity of smoking / Интенсивность курения в настоящее время			
Non-smokers (reference category) / Не курят (референсная категория)	1.0	1.0	1.0
1-9 cigarettes/day / 1-9 сигарет/день	1.71 (0.65-4.52)	1.71 (0.69-4.22)	2.11 (0.75-5.98)
10-19 cigarettes/day / 10-19 сигарет/день	1.26 (0.58-2.73)	1.62 (0.76-3.46)	1.77 (0.72-4.38)
≥ 20 cigarettes/day / ≥ 20 сигарет/день	1.44 (0.76-2.73)	1.85 (0.99-3.46)	2.36 (1.13-4.96)
Linear trend / Линейный тренд	$Z=1.04$; $p=0.297$	$Z=1.94$; $p=0.052$	$Z=2.21$; $p=0.027$
Intensity of smoking in the past / Интенсивность курения в прошлом			
Non-smokers (reference category) / Не курят (референсная категория)	1.0	1.0	1.0
1-9 cigarettes/day / 1-9 сигарет/день	0.31 (0.09-1.09)	0.51 (0.13-1.99)	0.93 (0.19-4.65)
10-19 cigarettes/day / 10-19 сигарет/день	4.22 (1.35-13.16)	2.64 (1.11-6.28)	1.71 (0.62-4.74)
≥ 20 cigarettes/day / ≥ 20 сигарет/день	6.80 (1.93-23.96)	3.75 (1.59-8.86)	1.19 (0.42-3.37)
Linear trend / Линейный тренд	$Z=3.79$; $p<0.001$	$Z=3.44$; $p<0.001$	$Z=0.66$; $p=0.510$
Data are presented as odds ratio (95% confidence interval) Z – statistics in the Cochran-Armitage's trend test, QI – the Quetelet index, WC – waist circumference Данные в таблице представлены в виде отношения шансов (95% доверительный интервал) Z – статистика в трендовом тесте Кохрана-Армитажа (Cochran-Armitage), ИК – индекс Кетле, ОТ – окружность талии, АГ – артериальная гипертензия			

smoking correlated with central (abdominal) but not general obesity which was evaluated by the Quetelet index [18, 19]. In our study, there was no association with overweight and obesity only in former smokers. At the same time, WC was significantly higher both in the current smokers and the past ones. However, correlation between WC and the intensity of smoking was only observed among the past smokers. A similar relationship was found out with respect to the thickness of skin fold on the abdomen. People with the high intensity of smoking in the past revealed significantly higher indices of general and abdominal obesity as compared to the non-smokers. The intensity of smoking in the current smokers was only associated with WC/HC ratio. Only the past smokers as compared to the non-smokers had significantly higher chance of the development of both general and abdominal obesity. So, in the question of obesity prevention special attention must be paid to past smokers. We have found no statistically significant correlation between smoking and BP level, which is in line with results of a research done on Great Britain residents of 16-79 years old ($n=9042$) [20]. Another sample survey carried out in England [21] re-

значимо выше среди курящих как в настоящее время, так и в прошлом. Однако корреляция между ОТ и интенсивностью курения прослеживается только среди бывших курильщиков. Аналогичная связь выявлена и в отношении толщины кожной складки на животе. При высокой интенсивности курения в прошлом показатели общего ожирения и абдоминального ожирения были статистически значимо выше по сравнению с таковыми у некурящих. У курящих в настоящее время связь интенсивности курения выявлена только с ОТ/ОБ. Только у бывших курильщиков по сравнению с некурящими был статистически значимо более высокий шанс развития ожирения, как общего, так и абдоминального. Таким образом, особое внимание в плане профилактики ожирения должно быть обращено на бывших курильщиков. Отсутствие статистически значимой связи между АД и курением, выявленное при обследовании жителей Великобритании 16-79 лет ($n=9042$) [20], подтверждается и в нашем исследовании. Слабая связь отмечена и в другом выборочном исследовании, проведенном в Англии [21]. В то же время об опасности курения в отношении развития АГ и мозгового инсульта пишут другие авторы [22]. В нашем исследовании курение было статистически значимо связано с риском развития АГ. Важно, что у бывших курильщиков такой связи нет, что может слу-

vealed weak relationship between these parameters. At the same time, other authors reported the risk of HT and brain stroke in smoking people [22]. In accordance with our data current smoking was significantly associated with the risk of HT development. It is important that the past smokers did not reveal such correlation, so it may serve as an argument for the cessation of smoking. According to A. Linneberg et al. data smoking did not correlate with BP level, but was associated with HR, which is a cardiovascular diseases risk factor [23]. The absence of relationship between smoking and physical activity level, revealed in our study, may be explained by the insufficient duration of smoking which had not yet caused the development of severe chronic diseases and thus did not have impact on physical activity. We have ascertained that the 10-year risk of death was significantly higher in the current smokers, while the past smokers and the non-smokers revealed no statistically significant distinctions; which coincides with data of a cohort study of 46-year-old men in North Finland [24].

Conclusion

Smoking prevalence in the population of working-aged men is still rather high; this inevitably increases the risks of the development of cardiovascular and oncologic diseases. It is necessary to enhance the role of doctors in encouragement of patients to stop smoking. The struggle against smoking must be promoted, while close attention should be paid to people who had stopped smoking as a group of risk of CVD onset. The relationships of smoking with HT and/or abdominal obesity acquire further investigation.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Boytsov S.A., Deev A.D., Shalnova S.A. Mortality and risk factors for non-communicable diseases in Russia: Specific features, trends, and prognosis. *Ter Arkhiv*. 2017;89(1):5-13 (in Russ.) [Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Смертность и факторы риска развития неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз. *Терапевтический Архив*. 2017;89(1):5-13]. DOI:10.17116/terarkh20178915-13.
2. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: WHO; 2009.
3. Maslennikova G.Ya., Oganov R.G. Medical and socioeconomic damage caused by smoking in the Russian Federation: Diseases of circulatory system. *Preventive Medicine*. 2011;3:19-27 (in Russ.) [Масленикова Г.Я., Оганов Р.Г. Медицинский и социально-экономический ущерб, обусловленный курением табака в Российской Федерации: болезни системы кровообращения. *Профилактическая Медицина*. 2011;3:19-27].
4. Banks E., Joshy G., Weber M.F., et al. Tobacco smoking and all-cause mortality in a large Australian cohort study: Findings from a mature epidemic with current low smoking prevalence. *BMC Medicine*. 2015;13:38. DOI:10.1186/s12916-015-0281-z.
5. Teo K.K., Ounpuu S., Hawken S., et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: A case-control study. *Lancet*. 2006;368(9536):647-58. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69249-0.
6. World Health Organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000-2025. Geneva: WHO; 2018.
7. Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D., et al. Smoking prevalence in Russia. What Has Changed Over 20 Years? *Preventive Medicine*. 2015;6:47-52 (in Russ.) [Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Распространенность курения в России. Что изменилось за 20 лет? *Профилактическая Медицина*. 2015;6:47-52]. DOI:10.17116/Profmed201518647-52.
8. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219. DOI:10.1093/eurheartj/ehf151.
9. The IPAQ Group. guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire 2005. [cited by May 18, 2019]. Available from: <https://sites.google.com/site/theipaq/scoring-protocol>.
10. Balanova Yu.A., Kontsevaya A.V., Shalnova S.A., et al. The prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population according to the results of the ESSE-RF study. *Preventive Medicine*. 2014;5:42-52 (in Russ.) [Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. *Профилактическая Медицина*. 2014; 5:42-52]. DOI:10.17116/Profmed201518647-52.
11. Kim J.H., Shim K.W., Yoon Y.S., Lee S.Y., Kim S.S., et al. Cigarette smoking increases abdominal and visceral obesity but not overall fatness: An Observational Study. *PLoS ONE*. 2012;7(9):e45815. DOI:10.1371/journal.pone.0045815.

жить важным аргументом для прекращения курения. При отсутствии связи курения с уровнем артериального давления установлена связь с ЧСС, что является риском развития ССЗ [23]. Отсутствие связи курения с уровнем физической активности говорит о том, что, вероятно, статус курения пока серьезно не повлиял на развитие серьезных хронических заболеваний, и, тем самым, не сказался на физической активности. Установлено, что риск смертности за 10 лет у курящих в настоящее время был статистически значимо выше, но у бывших курильщиков статистически значимо не отличался от не куривших, что совпадает с данными когортного исследования мужчин 46 лет Северной Финляндии [24].

Закключение

Среди мужского населения трудоспособного возраста распространенность курения остается довольно высокой. Необходимо усилить роль врача, поскольку большинству мужчин не удалось бросить курить, что, наряду со старением популяции, неизбежно повышает риск развития ССЗ и онкологических заболеваний, поэтому важно вовремя предупредить их появление. Необходимо активизировать борьбу с курением и обратить пристальное внимание на лиц, бросивших курить, как на группу риска развития ССЗ. Связь курения с развитием АГ и/или абдоминального ожирения требует дальнейшего исследования.

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

12. Peeters A., Barendregt J.J., Willekens F., et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: A life-table analysis. *Ann Intern Med.* 2003;138(1):24-32. DOI:10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00008.
13. De Munter J.S., Tynelius P., Magnusson C., Rasmussen F. Longitudinal analysis of lifestyle habits in relation to BodyMass Index, onset of overweight and obesity: Results from a large population-based cohort in Sweden. *Scand J Public Health.* 2015;43(3):236-45. DOI:10.1177/1403494815569865.
14. Sikorski C., Luppia M., Weyerer S., et al. Obesity and associated lifestyle in a large sample of multi-morbid German primary care attendees. *PLoS One.* 2014;9(7):e102587. DOI:10.1371/journal.pone.0102587.
15. Morris R.W., Taylor A.E., Fluharty M.E., et al. Heavier smoking may lead to a relative increase in waist circumference: Evidence for a causal relationship from a Mendelian randomisation meta-analysis. The CARTA consortium. *BMJ Open.* 2015;5(8):e008808. DOI:10.1136/bmjopen-2015-008808.
16. Lv J., Chen W., Sun D., et al. Gender-specific association between tobacco smoking and central obesity among 0.5 million Chinese people: The China Kadoorie Biobank study. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124586. DOI:10.1371/journal.pone.0124586.
17. Pisinger C., Jorgensen T. Waist circumference and weight following smoking cessation in a general population: The Inter99 study. *Prev Med.* 2007;44(4):290-5. DOI:10.1016/j.ypmed.2006.11.015.
18. De Oliveira Fontes Gasperin L., Neuberger M., Tichy A., Moshammer H. Cross-sectional association between cigarette smoking and abdominal obesity among Austrian bank employees. *BMJ Open.* 2014;4:e004899. DOI:10.1136/bmjopen-2014-004899.
19. Clair C., Chiolerio A., Faeh D., et al. Dose-dependent positive association between cigarette smoking, abdominal obesity and body fat: Cross-sectional data from a population-based survey. *BMC Public Health.* 2011;11:23. DOI:10.1186/1471-2458-11-23.
20. Akbartabartoori M., Lean M.E.J., Hankey C.R. Relationships between cigarette smoking, body size and body shape. *International Journal of Obesity.* 2005;29:236-43. DOI:10.1038/sj.ijo.0802827.
21. Primatesta P., Falaschetti E., Gupta S., et al. Association between smoking and blood pressure evidence from the Health Survey for England. *Hypertension.* 2001;37:187-93.
22. Stroke Association. Smoking and the risk of stroke. [cited by May 18, 2019]. Available from: https://www.stroke.org.uk/sites/default/files/smoking_and_the_risk_of_stroke.pdf.
23. Linneberg A., Jacobsen R.K., Tea Skaaby T., et al. Effect of smoking on blood pressure and resting heart rate. A Mendelian Randomization Meta-Analysis in the CARTA Consortium. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;8:832-41. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.115.001225.
24. Keto J., Ventola H., Jokelainen J., et al. Cardiovascular disease risk factors in relation to smoking behavior and history: A population-based cohort study. *Open Heart.* 2016;3:e000358. DOI:10.1136/openhrt-2015-000358.

About the Authors:

Alexander A. Alexandrov – MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory for the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in Children and Adolescents, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Health System, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Marina B. Kotova – PhD (Psychology), Leading Researcher, Laboratory for the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in Children and Adolescents, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Health System, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Elena I. Ivanova – MD, Researcher, Laboratory for the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in Children and Adolescents, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Health System, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Vyatcheslav B. Rozanov – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory for the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in Children and Adolescents, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Health System, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Александр Александрович – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков, отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ПМ

Котова Марина Борисовна – к.п.н., в.н.с., лаборатория профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков, отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ПМ

Иванова Елена Ильинична – н.с., лаборатория профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков, отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ПМ

Розанов Вячеслав Борисович – д.м.н., в.н.с., лаборатория профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков, отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ПМ

Влияние фиксированной комбинации амлодипин/валсартан на гипертрофию и деформационные характеристики миокарда у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертонией 1-2 степени

Алексей Иванович Кочетков¹, Екатерина Викторовна Борисова²,
Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,3*}, Мария Вадимовна Лопухина²,
Галина Федоровна Пиксина²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

² Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина. Россия, 111399, Москва, Федеративный проспект, 17

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель. Изучить влияние фиксированной комбинации амлодипин/валсартан (ФК А/В) на выраженность гипертрофии миокарда (ГЛЖ) и деформационные характеристики миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертонией (АГ) II стадии 1-2 степени, не получавших ранее медикаментозной антигипертензивной терапии (АГТ).

Материал и методы. Ретроспективно была сформирована группа пациентов с АГ II стадии 1-2 степени, ранее не получавших регулярную антигипертензивную терапию (n=38; возраст 49,7±7,0 лет), у которых на фоне терапии ФК А/В был достигнут целевой уровень артериального давления (АД) по рутинному измерению (менее 140/90 мм рт.ст.), и у которых через 12 нед после достижения целевого АД была проведена оценка эффективности АГТ и ее влияния на ГЛЖ и деформационные характеристики миокарда ЛЖ (общеклинические данные, суточное мониторирование АД, рутинная и 2D-Speckle Tracking трансторакальная эхокардиография).

Результаты. Исходно ГЛЖ выявлена у 25 больных (65,8%), в конце периода наблюдения их количество статистически значимо (p=0,039) уменьшилось до 15 пациентов (39,5%). Среди пациентов с исходным наличием ГЛЖ на фоне терапии ФК А/В статистически значимо (p<0,001) снизились толщина межжелудочковой перегородки (с 1,36±0,19 до 1,28±0,18 см), толщина задней стенки ЛЖ (с 1,08±0,09 до 0,97±0,11 см) и индекс массы миокарда ЛЖ (с 123,3±19,3 до 110,8±20,8 г/м²). В конце периода наблюдения статистически значимо снизилась конечно-систолическая эластичность ЛЖ (с 4,01±1,12 до 3,46±0,88 мм рт.ст./мл; p<0,001). В подгруппе пациентов со сниженным исходно продольным 2D-стрейном ЛЖ (n=27) произошло статистически значимое (p=0,005) увеличение абсолютного значения данного показателя с -16,14±2,21%, до -17,30±2,13% (Δ%=8,45±13,35).

Заключение. У нелеченных пациентов 40-65 лет с АГ II стадии 1-2 степени терапия ФК А/В обеспечивает эффективный контроль АД, снижает выраженность ГЛЖ и улучшает деформационные характеристики миокарда ЛЖ, что указывает на снижение его жесткости.

Ключевые слова: артериальная гипертония, средний возраст, гипертрофия миокарда левого желудочка, жесткость, стрейн, speckle tracking, антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, амлодипин, валсартан.

Для цитирования: Кочетков А.И., Борисова Е.В., Остроумова О.Д., Лопухина М.В., Пиксина Г.Ф. Влияние фиксированной комбинации амлодипин/валсартан на гипертрофию и деформационные характеристики миокарда у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертонией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):305-314. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-305-314

Effect of the Single-Pill Amlodipine/Valsartan Combination on Hypertrophy and Myocardial Deformation Characteristics in Middle-Aged Patients with Essential Arterial Hypertension

Alexey I. Kochetkov¹, Ekaterina V. Borisova², Olga D. Ostroumova^{1,3*}, Mariya V. Lopukhina², Galina F. Piksina²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

² E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital. Federativnii prospect, 17, Moscow, 111399 Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To investigate the impact of amlodipine/valsartan single-pill combination (A/V SPC) on left ventricular hypertrophy (LVH) and left ventricular (LV) myocardial strain and stiffness parameters in naïve middle-aged patients with stage II grade 1-2 essential arterial hypertension (EAH).

Material and methods. A group of patients with stage II grade 1-2 EAH who had not previously received regular antihypertensive treatment (AHT) [n=38; mean age 49.7±7.0 years] was retrospectively formed. All the patients were treated with A/V SPC and all of them achieved target office blood pressure (BP) (less than 140/90 mm Hg). And after 12 weeks follow-up (since the time of reaching the target BP) the AHT effectiveness assessment, its impact on LVH and LV myocardial strain and stiffness parameters (general clinical data, ambulatory blood pressure monitoring, conventional and 2D-speckle tracking echocardiography) were performed in all included patients.

Results. The number of patients with LVH significantly (p=0.039) decreased from 25 individuals (65.8%) at baseline to 15 patients (39.5%) at the end of follow-up. Among patients with LVH at baseline after the treatment with A/V SPC significantly decreased (p<0.001 for all) interventricular septum thickness (from 1.36±0.19 to 1.28±0.18 cm), LV posterior wall thickness (from 1.08±0.09 to 0.97±0.11 cm) and the LV myocardial mass index (from 123.3±19.3 to 110.8±20.8 g/m²). At the end of follow-up end-systolic elastance significantly (p<0.001) decreased from 4.01±1.12 to 3.46±0.88 mm Hg/ml. In the subgroup of patients with reduced (in absolute value) LV longitudinal 2D-strain (n=27) at baseline, there was a significantly (p=0.005) increasing in this parameter at the end of the study (from -16.14±2.21% to -17.30±2.13%, Δ%=8.45±13.35).

Conclusion. In naïve patients 40-65 years old with stage II grade 1-2 EAH AHT with A/V SPC provides effective 24 hours BP control, significantly reduced LVH and improves LV strain parameters, which indicates decreasing of LV myocardial stiffness.

Keywords: arterial hypertension, middle age, left ventricular hypertrophy, stiffness, strain, speckle tracking, antihypertensive therapy, single-pill combinations of antihypertensive drugs, amlodipine, valsartan.

For citation: Kochetkov A.I., Borisova E.V., Ostroumova O.D., Lopukhina M.V., Piksina G.F. Effect of the Fixed Dose Amlodipine/Valsartan Combination on Hypertrophy and Myocardial Deformation Characteristics in Middle-Aged Patients with Essential Arterial Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):305-314. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-305-314

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ostroumova.olga@mail.ru

Received / Поступила: 16.04.2019

Accepted / Принята в печать: 23.04.2019

Введение

В 2018 г. произошел пересмотр Европейских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) [1]. Ключевой позицией обновленных рекомендаций [1] явилась «стратегия одной таблетки», заключающаяся в назначении фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов подавляющему большинству пациентов. Еще одним важным аспектом данного документа [1] служит четко сформулированный пошаговый алгоритм антигипертензивной терапии (АГТ) с указанием конкретных классов антигипертензивных препаратов. Так, согласно новым рекомендациям [1] при отсутствии особых клинических ситуаций на старте лечения в виде ФК наиболее предпочтительно использовать блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина II) в сочетании с дигидропиридиновым антагонистом кальция (АК) или диуретиком.

АГ влечет за собой целый каскад негативных изменений, которые дебютируют поражением органов, обусловленным гипертензией (синоним ранее использовавшегося термина «поражение органов-мишеней») и в дальнейшем, при отсутствии контроля артериального давления (АД), могут прогредиентно трансформироваться в симптомные заболевания.

Одной из центральных мишеней повышенного АД служит сердце. В нем на фоне АГ происходит формирование гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), состояния, характеризующегося структурно-функциональной перестройкой сердечной мышцы, увеличением длины, толщины и объема кардиомиоцитов и ростом общей массы миокарда. Следует подчеркнуть, что поражение органов, обусловленное гипертензией, в целом, и поражение сердца, в частности, существенно повышают сердечно-сосудистый риск [1-9]. Наличие ГЛЖ, как показано в исследованиях, является независимым предиктором возникновения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений [1-9]. Так, на фоне ГЛЖ риск ишемической болезни сердца и инсульта возрастает в 3 раза, хронической сердечной недостаточности – в 7 раз [2].

С клинической точки зрения важно, что ремоделирование и перестройка кардиального интерстиция возникают раньше, чем начинает формироваться ГЛЖ, и заключается это, прежде всего, в фиброзе миокарда. Последний является следствием избыточного накопления коллагеновых волокон на фоне активного деления фибробластов, дифференцировки фибробластов в миофибробласты, а также связан с апоптозом кардиомиоцитов и снижением плотности капиллярной сети, кровоснабжающей миокард [10, 11]. Следует отметить, что повышение жесткости миокарда в настоящее время относят к наиболее ранним маркерам поражения сердца, и само по себе такое нарушение его упруго-эластических свойств способствует диастолической дисфункции, ведет к электрической нестабильности сердечной мышцы, потенцирует ишемию и снижение коронарного резерва и, в конечном счете, создает предпосылки для развития сердечной недостаточности [10, 11].

Известно, что АГТ позволяет снизить сердечно-сосудистый риск и уменьшить выраженность поражения органов, обусловленного гипертензией, как за счет непосредственного снижения АД, так и посредством дополнительных механизмов, непосредственно не связанных с гипотензивным эффектом. Вместе с тем, к настоящему времени данные о способности АГТ улучшать прогноз получены в исследованиях, где основным контингентом обследованных лиц были больные старших возрастных групп, имевшие высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Это подчеркивается в обновленных рекомендациях по АГ [1], и европейские эксперты указывают на необходимость изучения влияния АГТ на профиль сердечно-сосудистого риска у пациентов молодого и среднего возраста.

В этой связи важным являются результаты Кокрейновского систематического обзора 2017 г. [12]. В нем анализировалось влияние АГТ на общую смертность и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ 1-2 степени в возрасте 18-59 лет. В данный обзор вошли 7 плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований, объединивших 17327 пациентов с неосложненной АГ (средний возраст 50 лет; 84% больных с АГ 1 степени). Средний

период наблюдения в исследованиях составлял около пяти лет. В результате было установлено, что у пациентов, находящихся на АГТ, наблюдалось статистически значимое снижение сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости в течение 5 лет – с 4,1% до 3,2% [относительный риск (ОР) 0,78, 95% доверительный интервал (95%ДИ) 0,67-0,91], причем, за счет уменьшения риска цереброваскулярных осложнений, в том числе – фатальных (1,3% в группе контроля против 0,6% в группе АГТ; ОР 0,46, 95%ДИ 0,34-0,64). В заключении авторы обзора [12] также акцентировали внимание на недостаточном количестве работ, посвященных оценке влияния АГТ на риск сердечно-сосудистых, в т.ч. цереброваскулярных осложнений у пациентов среднего и молодого возраста с АГ. Этот вопрос требует дальнейшего изучения и актуализации.

Нами было проведено исследование, целью которого стало изучение влияния ФК амлодипин/валсартан (ФК А/В) [препарат Вамлосет®, ООО «КРКА-РУС»] на выраженность ГЛЖ и деформационные характеристики миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов среднего возраста с эссенциальной АГ II стадии 1-2-й степени, не получавших ранее медикаментозной АГТ.

Материал и методы

Этические аспекты

Протокол исследования был утвержден Межвузовским комитетом по этике Московского государственного стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, протокол №04-18 от 19.04.2018 г. Все исследования были проведены в соответствии с утвержденными руководящими принципами проведения клинических исследований МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Пациенты

Ретроспективно были проанализированы данные историй болезни пациентов, проходивших обследование на кафедре факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова за период с 1 января 2017 г. по 31 декабря 2017 г. С учетом ретроспективных данных была сформирована группа больных АГ (n=38), у которых на фоне медикаментозной АГТ ФК А/В (Вамлосет®, ООО «КРКА-РУС») был достигнут целевой уровень АД по рутинному измерению (менее 140/90 мм рт.ст.), и у которых исходно и через 12 нед после достижения целевого АД была проведена оценка эффективности АГТ (общеклинические данные, результаты рутинного суточного мониторингирования АД (СМАД), и была выполнена эхокардиография с оценкой параметров жесткости миокарда.

Критерии включения: пациенты с эссенциальной АГ II стадии, обоего пола, в возрасте 40-65 лет; офис-

ное систолическое АД (САД) 140-179 мм рт.ст. и/или офисное диастолическое АД (ДАД) 90-109 мм рт.ст. на момент первого визита; отсутствие регулярной медикаментозной АГТ. Основные критерии не включения в исследование: ожирение III степени; беременность, лактация; клинически значимое заболевание сердца (в том числе, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда любых сроков давности, хроническая сердечная недостаточность), печени, почек (в том числе, хроническая болезнь почек 4-5 стадии), органов дыхания; клинически значимое эндокринное заболевание, включая сахарный диабет; психические заболевания и расстройства, деменция, зависимость от лекарственных препаратов или алкоголя; клинически значимые неврологические заболевания (в том числе, острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторная ишемическая атака в анамнезе любой давности, стеноз одной или обеих сонных артерий 50% и более); нарушение пациентом процедур плана обследования и лечения; не достигнуто целевое АД по данным рутинного измерения и/или отсутствие результатов наблюдения (через 12 нед после достижения целевого АД) – данных СМАД, результатов эхокардиографии с оценкой параметров жесткости миокарда.

Характеристика больных представлена в табл. 1.

Методы исследования

Всем включенным в исследование лицам был проведен клинический осмотр и СМАД (монитор БиПи-Лаб Н ВР2005-01.04.00.2540, производитель «Петр Телегин», Россия) согласно Европейским рекомендациям по проведению СМАД [13].

Трансторакальное ультразвуковое исследование сердца выполняли на аппарате Vivid 7 Dimension (GE Vingmed Ultrasound A/S, Horten, Норвегия) с помощью матричного секторного фазированного датчика M4S (диапазон рабочих частот 1,5-4,3 МГц). Линейные, объемные и функциональные параметры сердца регистрировались в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации [14] и рекомендаций по использованию эхокардиографии у взрослых больных АГ [15].

Оценка продольной деформации левого желудочка по методике отслеживания движения пятен серой шкалы (2D Speckle Tracking эхокардиография). 2D Speckle Tracking эхокардиографию проводили в соответствии с Консенсусом Американского, Японского эхокардиографического общества и Европейской эхокардиографической ассоциации (в настоящее время – Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации) по применению существующих и разрабатываемых методик количе-

Table 1. Characteristics of the examined patients (n=38)
Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов (n=38)

Параметр	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	19 (50)/19 (50)
Курильщики, n (%)	10 (26,3)
Возраст, лет	49,7±7,0
ИМТ, кг/м ²	30,3±4,7
Окружность талии у мужчин, см	107,6±10,6
Окружность талии у женщин, см	96,7±12,1
Длительность АГ, лет	5,2±4,6
Впервые выявленная АГ, n (%)	10 (26,4)
Степень 1 АГ, n (%)	29 (76,3)
Степень 2 АГ, n (%)	9 (23,7)
Офисное САД, мм рт.ст.	150,7±11,7
Офисное ДАД, мм рт.ст.	86,1±9,5
Частота сердечных сокращений, уд/мин	69,3±9,8
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±1,1
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,3±1,0
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,5±0,4
Триглицериды, ммоль/л	2,1±1,5
Глюкоза, ммоль/л	5,6±0,6
Креатинин, мкмоль/л	88,7±14,3
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	76,3±14,5
СКФ 59-30 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	6 (15,8)
Пациенты с атеросклеротическими бляшками во внечерепных отделах брахиоцефальных артерий, n (%)	16 (42,1)
Количественные показатели представлены в виде M±SD	
АГ – артериальная гипертония, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	

ственной оценки механики сердца [16]. Для характеристики упруго-эластических свойств миокарда ЛЖ использовали следующие показатели: глобальный пиковый продольный систолический 2D-стрейн левого желудочка (ГПС ЛЖ), конечно-систолическую эластичность ЛЖ (КСЭ ЛЖ) [17], коэффициент диастолической эластичности ЛЖ (ДЭ ЛЖ) [17], конечно-диастолическую жесткость ЛЖ (КДЖ ЛЖ) [18].

Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводили с использованием статистических пакетов Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США) и SPSS v.17.0 (SPSS Inc., США). Нулевая гипотеза о соответствии распределения нормальному закону проверялась с использованием теста Шапиро-Уилка. Для непрерывных переменных, имеющих нор-

мальное распределение, рассчитывалось среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD). Статистическая значимость различий нормально распределенных количественных данных определялась на основании однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для ненормально распределенных показателей применялся непараметрический критерий Манна-Уитни и критерий знаковых рангов Вилкоксона. Качественные данные представлены в виде абсолютных чисел и относительных частот. Для проверки гипотез о качественных данных применялся критерий хи-квадрат Пирсона. Корреляционный анализ между переменными представлен коэффициентом корреляции Пирсона. Линейный регрессионный анализ использовался для выявления линейной зависимости между непрерывными показателями. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

По данным рутинного измерения, согласно критериям включения в исследование, все 38 пациентов достигли целевых значений АД ($< 140/90$ мм рт.ст.): 42,1% ($n=16$) пациентов принимали ФК А/В в дозе 5/80 мг, 39,5% ($n=15$) – в дозе 5/160 мг, 18,4% ($n=7$) – в дозе 10/160 мг. По данным СМАД на фоне лечения ФК А/В отмечено статистически значимое снижение САД, ДАД и пульсового АД в периоды бодрствования и сна, а также в целом за 24 ч [19]. В конце периода наблюдения на фоне лечения ФК А/В целевые цифры САД в период бодрствования (< 135 мм рт.ст.) отмечены в 78,9% случаев, САД в период сна (< 120 мм рт.ст.) – в 65,8% случаев, ДАД в период бодрствования (< 85 мм рт.ст.) и в период сна (< 70 мм рт.ст.) – в 76,3% и в 47,4% случаев, соответственно.

Динамика толщины стенок и индекса массы миокарда левого желудочка. Исходно ГЛЖ выявлена у 25 больных (65,8%), в конце периода наблюдения их количество статистически значимо ($p=0,039$) уменьшилось до 15 пациентов (39,5%). Среди пациентов с исходным наличием ГЛЖ на фоне терапии ФК А/В статистически значимо ($p < 0,001$) снизились толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ) (табл. 2).

В конце периода наблюдения на фоне приема ФК А/В статистически значимо снизилась КСЭ ЛЖ (табл. 3).

Исходно количество пациентов, у которых ГПС ЛЖ выходил за пределы нормы [14], составляло 71,1%, в конце периода наблюдения их количество уменьшилось до 60,5%. Норма ГПС ЛЖ составляет менее -19,7% или, соответственно, более 19,7% по абсо-

Table 2. Dynamics of wall thickness and left ventricular myocardial mass index during the observation period among patients with initial presence of left ventricular hypertrophy (n=25)

Таблица 2. Динамика толщины стенок ЛЖ и иММЛЖ за время наблюдения среди пациентов с исходным наличием ГЛЖ (n=25)

Параметр	Исходно	Через 12 нед	Δ%	р
ТМЖП, см	1,36±0,19	1,28±0,18	-5,8±5,2	<0,001
ТЗС, см	1,08±0,09	0,97±0,11	-10,2±8,8	<0,001
иММЛЖ (ASE), г/м ²	123,3±19,3	110,8±20,8	-10,3±7,2	<0,001

Данные представлены в виде М±SD
 р – по сравнению с исходными данными
 ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС – толщина задней стенки, иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

лютному значению (модулю). Снижение абсолютного значения ГПС ЛЖ менее 19,7% указывает на нарушение деформируемости миокарда ЛЖ в продольном направлении в систолу, и, согласно результатам ряда работ [20-23], может свидетельствовать также о повышении его жесткости на фоне фиброза. В подгруппе пациентов со сниженным исходно ГПС ЛЖ (n=27) данный показатель изначально составлял $-16,14 \pm 2,21\%$, в конце периода наблюдения $-17,30 \pm 2,13\%$ ($\Delta\% = 8,45 \pm 13,35$), эти изменения были статистически значимыми ($p=0,005$). На фоне терапии ФК А/В у 4 пациентов ГПС ЛЖ нормализовался.

Обсуждение

АГ представляет собой важнейший фактор риска сердечно-сосудистых осложнений [1]. Длительно существующая АГ при отсутствии контроля АД ведет к патологической структурно-функциональной перестройке миокарда, наиболее характерной чертой которой является развитие ГЛЖ, диастолической и, в финале – систолической дисфункции ЛЖ. В настоящее время доказано, что субклиническое поражение сердца как органа-мишени происходит на самых ран-

них стадиях АГ и заключается в развитии интерстициального фиброза миокарда и повышения его жесткости, которые служат прогностически неблагоприятными факторами, поскольку ухудшают клинические исходы у пациентов, потенцируют нарушения механики сердца, ведут к электрическому дисбалансу и снижают перфузию миокарда [10, 11]. В связи с этим нами было проведено исследование, целью которого стало изучение влияния ФК А/В (Вамлосет®, «КРКА-РУС») на ГЛЖ и деформационные характеристики миокарда ЛЖ у пациентов среднего возраста с эссенциальной АГ II стадии 1-2-й степени, не получавших ранее медикаментозной АГТ.

Влияние компонентов ФК А/В на регресс ГЛЖ

В нашем исследовании на фоне приема ФК А/В в конце периода наблюдения произошло статистически значимое снижение ТМЖП, ТЗС ЛЖ и иММЛЖ. Это соотносится с рядом данных литературы [23-26], указывающих на высокий потенциал компонентов изучаемой ФК – валсартана и амлодипина в способности вызывать обратное развитие ГЛЖ.

Говоря о валсартане с позиций влияния на толщину стенок миокарда ЛЖ, следует привести результаты ряда исследований. Так, N. Kucukler и соавт. [23] изучали влияние терапии валсартаном в дозе 80-160 мг на иММЛЖ и механику ЛЖ в целом у ранее не получавших АГТ пациентов с АГ (n=38; возраст $55,1 \pm 10$ лет). Все 100% больных исходно имели ГЛЖ. Период наблюдения составил 6 мес. В результате авторами было выявлено статистически значимое снижение иММЛЖ со 135 ± 15 до 114 ± 14 г/м², ТМЖП с $1,34 \pm 0,15$ до $1,21 \pm 0,11$ см, ТЗС с $1,34 \pm 0,17$ до $1,19 \pm 0,12$ см (во всех случаях $p < 0,001$). Кроме того, в конце периода наблюдения произошло статистически значимое снижение циркулярного конечно-систолического стресса стенок ЛЖ и соотношения E/e' , косвенно характеризующего давление наполнения ЛЖ ($p < 0,05$ для обоих показателей), а также увеличение пиковой систолической скорости движения миокарда боковой стенки

Table 3 Changes in the parameters of the rigidity of the myocardium of the left ventricle during the study (n=38)

Таблица 3. Динамика параметров жесткости миокарда ЛЖ за время исследования (n=38)

Параметр	Исходно	Через 12 нед	Δ	Δ%	р
Продольный систолический 2D-стрейн ЛЖ по технологии SpeckleTracking, -%	17,54±2,92	17,78±2,06	0,23±2,44	3,03±14,60	0,562
Коэффициент диастолической эластичности ЛЖ, $\times 10^{-2}$	8,62±2,72	9,78±4,30	0,01±0,04	14,08±41,38	0,091
Конечно-систолическая эластичность ЛЖ, мм рт.ст./мл	4,01±1,12	3,46±0,88	-0,55±0,66	-11,97±15,34	<0,001
Конечно-диастолическая жесткость ЛЖ, мм рт.ст./мл	0,16±0,03	0,17±0,03	0,01±0,03	7,79±21,11	0,127

Данные представлены в виде М±SD
 р – по сравнению с исходными данными
 ЛЖ – левый желудочек

ЛЖ ($p < 0,001$). Авторы пришли к выводу, что, помимо антигипертензивного эффекта, терапия валсартаном способствует регрессу ГЛЖ, улучшает сократимость миокарда и благоприятно влияет на процессы релаксации и диастолическую функцию ЛЖ.

В другой работе [24] изучалось влияние терапией валсартаном в дозе 40 мг/сут на иММЛЖ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа ($n=38$; возраст $57,7 \pm 2$ лет; 14 человек из них исходно имели ГЛЖ), 57% из которых ранее принимали антигипертензивные препараты. Период наблюдения в исследовании равнялся 12 мес. Положительное влияние валсартана на регресс ГЛЖ был отмечен уже через 6 мес лечения – иММЛЖ снизился со $126,5 \pm 27,8$ до $119,0 \pm 23,5$ г/м² ($p < 0,01$), а через год после начала лечения валсартаном – до $116,5 \pm 30,9$ г/м² ($p < 0,05$ по сравнению с исходным значением). В исследовании подчеркивается, что наблюдаемый регресс ГЛЖ был связан не только с антигипертензивным действием валсартана, поскольку, во-первых, авторам не удалось выявить корреляций между динамикой иММЛЖ и изменением АД, а, во-вторых, сама доза препарата была сравнительно небольшой, что не позволяло развиваться выраженному антигипертензивному эффекту. Можно предположить, что у валсартана имеются дополнительные механизмы, обеспечивающие регресс ГЛЖ.

Заслуживает также внимания экспериментальная работа Н. Zhi-Bin и соавт. [25], в которой на модели спонтанно-гипертензивных грызунов изучали влияние валсартана на электрофизиологию миокарда в условиях ГЛЖ. Период наблюдения в исследовании составил 8 нед. На фоне терапии валсартаном произошло статистически значимое снижение иММЛЖ ($p < 0,05$), а также улучшение электрического состояния миокарда в виде увеличения порога чувствительности к навязанной электростимуляции, вызывающей фибрилляцию желудочков ($p < 0,01$). В дополнение к этому было установлено, что в конце периода наблюдения в кардиомиоцитах произошло увеличение ($p < 0,01$) экспрессии потенциал-зависимых калиевых каналов (тип Kv4.2), а также возрос ток ионов калия из клетки ($p < 0,05$), и, наоборот, снизился поток ионов кальция в клетку ($p < 0,05$). Описанные результаты по положительному влиянию валсартана на электрическую стабильность миокарда представляются крайне важными, поскольку, как уже упоминалось в начале статьи, развитие ГЛЖ, помимо непосредственного увеличения массы миокарда, сопровождается целым каскадом неблагоприятных структурно-функциональных перестроек в кардиомиоцитах и интерстиции миокарда, одним из следствий которых является потенцирование «злокачественных» желудочковых аритмий, нередко приводящих к внезапной сердечной смерти [10, 11, 29].

Еще в одной экспериментальной работе [26] анализировалось влияние валсартана на ГЛЖ и ремоделирование ЛЖ у крыс с АГ. Период наблюдения в работе составил 8 нед. Авторы выявили, что на фоне терапии валсартаном имело место статистически значимое снижение САД и выраженности ГЛЖ, а также произошло обратное развитие ремоделирования ЛЖ, которое, по крайней мере, отчасти было связано с подавлением апоптоза и повреждения кардиомиоцитов и супрессией ферментов каспаз 3, 8 и 9 типов. На гистологическом уровне на фоне приема данного блокатора рецепторов ангиотензина II происходило снижение дезорганизации клеток элементов миокарда, уменьшение выраженности гиперхромии ядер, набухания интерстициального пространства и капиллярной гиперемии. Кроме того, в миокарде грызунов с АГ в сравнении с животными с нормальным АД отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение индекса апоптоза кардиомиоцитов (использовался TUNEL [Terminal Deoxynucleotidyl Transferase Nick End Labeling] – метод детекции апоптозных клеток *in situ* посредством меченых их фрагментированной ДНК), который снижался на фоне применения валсартана ($p < 0,05$). Сходным образом у грызунов с АГ было выявлено повышение активности каспаз 3, 8 и 9 типов, функционирование которых статистически значимо подавлялось валсартаном ($p < 0,05$). Следует отметить, что в исследованиях последних лет [26–28] доказано, что АГ ассоциируется с апоптозом кардиомиоцитов, на фоне которого в последующем развивается фиброз миокарда и повышение его жесткости. Каспазы же играют ключевую роль в апоптозе и процессах воспаления, и, тем самым, являются их маркерами.

Валсартан также реализует свои кардиопротективные эффекты, воздействуя и на другие клеточные механизмы. Так, в экспериментальной работе X. Zhang и соавт. [29] на модели индуцированной реноваскулярной гипертензии было продемонстрировано, что описываемый блокатор рецепторов ангиотензина II способен подавлять аутофагию кардиомиоцитов и повышать интенсивность обновления митохондрий в клетках миокарда, равно как и вызывать регресс ГЛЖ, причем, независимо от своего антигипертензивного эффекта.

Говоря о путях, посредством которых валсартан подавляет развитие ГЛЖ, необходимо напомнить, что при АГ рост массы миокарда во многом объясняется трофическими эффектами ангиотензина II [30]. При связывании последнего со своими рецепторами первого типа в клетке стимулируется протеинкиназа C, которая, в свою очередь, передает сигнал митоген-активируемому протеинкиназам, а они, взаимодействуя с ядерным аппаратом, растормаживают протоонкогены, в результате чего запускается синтез структурных бел-

ков кардиомиоцитов. Помимо этого, ангиотензин II способен оказывать ростовое действие на клеточные элементы миокарда и через ядерный фактор κB [30]. Следует отметить, что митоген-активируемые протеинкиназы передают сигнал не только о росте кардиомиоцитов, но и об их гибели посредством запуска апоптоза. В механизмах последнего посредниками выступают протеинкиназа $\text{p38}\alpha$, семейство Янус-киназ, а также транскрипционные факторы STAT [30]. Вероятно, именно двойственным влиянием ангиотензина II на сердечную мышцу (ростовыми и проапоптотическими) объясняется отчасти «компенсированный» характер ГЛЖ у пациентов с АГ до определенного времени, прогрессирующий характер изменений, сопутствующих «гипертоническому сердцу», а также наличие соединительно-тканной перестройки кардиального интерстиция в связи с заместительным фиброзом.

Другой компонент изучаемой ФК – амлодипин, который, согласно литературным данным, также обладает высоким потенциалом в регрессе ГЛЖ [31, 32]. Данный факт обусловлен тем, что внутриклеточная концентрация ионов Ca^{2+} играет одну из важных ролей в увеличении массы миокарда. Кальциевый каскад влияет на активность внутриклеточных ферментных систем (киназ, фосфотаз) и стимулирует транскрипцию и экспрессию ряда генов [31]. Важно отметить, что повышение содержания внутриклеточного кальция может происходить в ответ на механическое растяжение миокарда, а также под действием ангиотензина II, эндотелина, нейrogормонов и факторов роста [32]. Уменьшение ГЛЖ на фоне лечения АК может быть также опосредовано снижением концентрации внутриклеточного Ca^{2+} и ингибированием фосфорилиции рецепторов эпидермального ростового фактора [32]. Помимо этого, повышение концентрации Ca^{2+} внутри кардиомиоцитов стимулирует кальциневрин, а он, в свою очередь, через транскрипционный фактор активированных Т-клеток (NF-AT, nuclear factor of activated T cells) способствует экспрессии ряда фетальных генов (скелетного L-актина, тяжелых цепей β -миозина, генов раннего ответа c-fos и c-myc), которые ведут к синтезу измененных функционально неполноценных белков саркомеров [32].

Влияние компонентов ФК А/В на снижение жесткости миокарда ЛЖ

Нами также изучалось влияние ФК А/В на упруго-эластические параметры миокарда ЛП и ЛЖ. На фоне лечения ФК А/В в конце периода наблюдения в подгруппе больных с исходно сниженным абсолютным значением ГПС ЛЖ произошло его статистически значимое увеличение ($p=0,005$). Кроме того, в конце периода наблюдения статистически значимо снизилась КСЭ ЛЖ. Такая динамика описанных показателей

свидетельствует об улучшении деформационных свойств миокарда ЛЖ и косвенно указывает на снижение его жесткости.

ГПС ЛЖ представляет собой пиковую систолическую 2D-деформацию (стрейн) миокарда ЛЖ в продольном направлении. Клиническая значимость именно продольно ориентированного стрейна связана с тем, что его изменение служит наиболее ранним маркером бессимптомного поражения сердечной мышцы, и дебютирует еще до возникновения ГЛЖ [33–35]. Как известно, при тех или иных сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе, при АГ нарушение сократимости миокарда изначально развивается именно в продольном направлении за счет продольно ориентированных мышечных волокон, залегающих в субэндокардиальных слоях миокарда, которые вследствие особенностей кровоснабжения первыми реагируют на воздействие различных негативных факторов [36, 37]. С другой стороны, значимость расчета 2D-стрейна ЛЖ именно в продольном направлении объясняется тем, что, согласно данным клинических и экспериментальных исследований [20–23], данный параметр значимо взаимосвязан с выраженностью фиброза в субэндокардиальных волокнах миокарда, а также с уровнем в крови тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 типа – маркера фиброза сердечной мышцы. Важно также подчеркнуть прогностическую значимость ГПС ЛЖ: согласно исследованиям последних лет этот показатель является независимым дополнительным прогностическим фактором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в общей популяции [38], а также может использоваться для стратификации риска развития сердечной недостаточности при АГ [22], расчета риска неблагоприятных исходов у больных с уже имеющейся недостаточностью кровообращения [39] и ишемической кардиомиопатией [40].

В литературе нам удалось найти данные о влиянии амлодипина на ГПС ЛЖ [41], в то время как исследования, посвященные влиянию на данный параметр комбинированной терапии валсартаном и амлодипином, равно как и монотерапии валсартаном в доступных источниках отсутствовали.

Н. Motoki и соавт. [41] сравнивали влияние азенидипина 16 мг и амлодипина 5 мг у 32 пациентов с АГ и наличием ГЛЖ (средний возраст 57–60 лет) на структурно-морфологические параметры ЛЖ, в том числе, на ГПС ЛЖ. Период наблюдения составлял до 12 мес. В обеих группах произошло статистически значимое снижение иММЛЖ уже на 6-й мес от начала приема препаратов, которое стало еще более выраженным в конце периода наблюдения. Среди прочих результатов – уже после 3 мес терапии в обеих группах было вы-

явлено статистически значимое увеличение абсолютного значения ГПС ЛЖ, которое своей наивысшей степени достигло к 12 мес.

Говоря о способности валсартана положительно влиять на регресс фиброза миокарда, необходимо привести результаты открытого проспективного исследования S. Carugo и соавт. [42], в котором у ранее не получавших АГТ пациентов с впервые выявленной АГ ($n=20$; возраст $48,05 \pm 7,29$ лет) оценивалось влияние валсартана в дозе 160 мг/сут на уровень АД, выраженность ГЛЖ, а также на концентрацию С-концевого пропептида проколлагена I типа (PICP, procollagen type I carboxy-terminal propeptide) – маркера миокардиального фиброза, и на уровень N-концевого предшественника мозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide) – маркера стресса стенок ЛЖ и параметра, взаимосвязанного с выраженностью ГЛЖ. Группу контроля составили 20 здоровых лиц с нормальным уровнем АД (возраст $49,6 \pm 6,95$ лет). Период наблюдения равнялся 12 мес. На фоне терапии валсартаном произошло статистически значимое снижение офисного САД и ДАД ($p < 0,001$), регресс ГЛЖ в виде уменьшения иММЛЖ (с $119,88 \pm 22,86$ до $87,31 \pm 15,77$ г/м², $p = 0,004$), NT-proBNP (с $50,00 \pm 32,01$ до $25,47 \pm 9,69$ пг/дл, $p = 0,001$) и PICP (с $46,10 \pm 15,69$ до $37,50 \pm 7,20$ мкг/л, $p < 0,008$).

Что касается другого параметра (КСЭ ЛЖ), изучавшегося в нашем исследовании, то здесь данные о влиянии на него антигипертензивных препаратов в литературе отсутствуют в принципе. Говоря о КСЭ ЛЖ, следует указать, что данный параметр является мерой жесткости камеры ЛЖ в целом, причем, в большей степени пассивной жесткости [17, 18].

Существует ряд потенциальных механизмов, посредством которых компоненты ФК А/В могут вызывать снижение выраженности фиброза миокарда. Так, валсартан, как уже отмечалось выше, способен тормозить процессы апоптоза кардиомиоцитов через супрессию каспаз и, непосредственно, через блокаду рецепторов ангиотензина II первого типа, что может получать отражение в снижении степени заместительного фиброза. Подавление активности каспаз несет за собой уменьшение выраженности субклинических воспалительных изменений в сердечной мышце, а это потенциально препятствует возникновению реактивного фиброза миокарда. С другой стороны, ангиотензин II оказывает стимулирующее действие на миокардиальные фибробласты, побуждая их к синтезу избыточного количества компонентов экстрацеллюлярного матрикса, в первую очередь, коллагена I и III типов, наличием которых и обусловлена повышенная жесткость ткани сердца [30]. Кроме того, ангиотензин II показывает и не прямые профибротические эффекты

посредством потенцирования экспрессии ряда ростовых факторов (трансформирующего ростового фактора- β , фактора роста фибробластов и альдостерона) [30]. На фоне блокады рецепторов ангиотензина II первого типа с помощью валсартана указанные выше механизмы могут «выключаться». В литературе описан также еще один патофизиологический путь, благодаря которому блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в том числе, блокаторы рецепторов ангиотензина II способствуют обратному развитию фиброза миокарда – на фоне их применения происходит нормализация соотношения матриксных металлопротеиназ и их тканевого ингибитора, вследствие чего происходит деградация коллагеновых волокон в кардиальном интерстиции и регресс фиброза [30]. Наконец, необходимо принимать во внимание, что при приеме блокаторов рецепторов ангиотензина II и последующей блокаде рецепторов первого типа к ангиотензину II для действия последнего остаются доступными рецепторы второго типа, стимуляция которых ведет к антифибротическому и антигипертрофическому эффектам [30].

В настоящее время в литературе имеются единичные сведения о способности АК влиять на процессы фиброобразования в миокарде и его жесткость. В частности, на модели крыс с индуцированным метаболическим синдромом установлено [43], что повышенное содержание провоспалительного интерлейкина-18 в миокарде взаимосвязано с развитием периваскулярного фиброза, и дигидропиридиновые АК способны снижать концентрацию данного цитокина в ткани сердца, а также уменьшать выраженность периваскулярного фиброза. Механизм, благодаря которому интерлейкин-18 запускает процессы соединительно-тканной перестройки миокарда, связаны с активацией фибробластов и запуском ими синтеза экстрацеллюлярного матрикса. Интерлейкин-18 опосредует свое влияние на фибробласты, в том числе, через активацию нуклеарного фактора κB [44]. В этой связи интересны данные исследований последних лет, в которых предполагается, что дигидропиридиновые АК могут подавлять ядерную транслокацию и связывание с ДНК нуклеарного фактора κB , участвующего в каскаде процессов, приводящих к миграции фибробластов в ткань сердца [45-47]. Этим, вероятно, можно объяснить уменьшение фиброза в сердечной мышце под влиянием АК, и как следствие, снижение жесткости миокарда.

Заключение

Таким образом, на основании проведенного нами исследования можно сделать вывод, что ФК А/В (Вамлосет®, ООО «КРКА-РУС») обладает кардиопротективными свойствами, заключающимися в регрессе

ГЛЖ и снижении жесткости миокарда у пациентов среднего возраста, что имеет большое значение для улучшения прогноза и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений в будущем.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией КРКА, что никоим образом не повлияло на результаты исследования и собственное мнение авторов.

Disclosures. Assistance in the publication of the article was provided by the KRKA Company, which did not affect the study results and authors' own opinion.

References / Литература

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Kannel W.B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. Eur Heart J 1992;13(Suppl D):82-8. DOI:10.1093/eurheartj/13.suppl_D.82.
- Stevens S.M., Reinier K., Chugh S.S. Increased left ventricular mass as a predictor of sudden cardiac death: is it time to put it to the test? Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2013;6(1):212-7. DOI:10.1161/CIRCEP.112.974931.
- Bombelli M., Facchetti R., Carugo S., et al. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in-office and out-of-office blood pressure values. J Hypertens. 2009;27(12):2458-64. DOI:10.1097/HJH.0b013e328330b845.
- Bouzas-Mosquera A., Broullo'n F.J., A'lvarez-Garc'a N., et al. Association of Left Ventricular Mass with All-Cause Mortality, Myocardial Infarction and Stroke. PLoS ONE. 2012;7(9):e45570. DOI:10.1371/journal.pone.0045570.
- de Simone G., Gottdiener J.S., Chinali M., et al. Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction: The Cardiovascular Health Study. Eur Heart J. 2008;29(6):741-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehm605.
- Chispin J., Jain A., Soliman E.Z., et al. Association of electrocardiographic and imaging surrogates of left ventricular hypertrophy with incident atrial fibrillation: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). J Am Coll Cardiol. 2014;63(19):2007-13. DOI:10.1016/j.jacc.2014.01.066.
- Paoletti E., De Nicola L., Gabbai F.B., et al. Associations of Left Ventricular Hypertrophy and Geometry with Adverse Outcomes in Patients with CKD and Hypertension. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(2):271-9. DOI:10.2215/CJN.06980615.
- Shi H.T., Wang X.J., Li J., et al. Association of Left Ventricular Hypertrophy with a Faster Rate of Renal Function Decline in Elderly Patients with Non-End-Stage Renal Disease. Journal of the American Heart Association. 2015;4(11):e002213. DOI:10.1161/JAHA.115.002213.
- Santos M., Shah A.M. Alterations in cardiac structure and function in hypertension. Curr Hypertens Rep. 2014;16(5):428. DOI:10.1007/s11906-014-0428-x.
- Gosse P. Left ventricular hypertrophy-the problem and possible solutions. J Int Med Res. 2005;33 Suppl 1:3A-11A. DOI:10.1177/147323000503305102.
- Musini V.M., Gueyffier F., Puil L., et al. Pharmacotherapy for hypertension in adults aged 18 to 59 years. Cochrane Database Syst Rev. 2017;8:CD008276. DOI:10.1002/14651858.CD008276.pub2.
- O'Brien E., Parati G., Stergiou G., et al., on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Guidelines European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Journal of Hypertension. 2013;31:1731-68. DOI:10.1097/HJH.0b013e3283363e964.
- Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1-39.e14. DOI:10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Marwick T.H., Gillebert T.C., 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). Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(6):577-605. DOI:10.1093/ehjci/jev076.
- Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P., et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2011;24(3):277-313. DOI:10.1016/j.echo.2011.01.015.
- Shang Q., Tam L.S., Sanderson J.E., et al. Increase in ventricular-arterial stiffness in patients with psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2012;51(12):2215-23. DOI:10.1093/rheumatology/kes213.
- Borlaug B.A., Redfield M.M., Melenovsky V., et al. Longitudinal changes in left ventricular stiffness: a community-based study. Circ Heart Fail. 2013;6(5):944-52. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000383.
- Ostroumova O.D., Borisova E.V., Kochetkov A.I., et al. Improving the cognitive functions in the middle-aged patients with essential arterial hypertension after the treatment with amlodipine/valsartan single-pill combination. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(1):54-62. (In Russ.) [Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Кочетков А.И., и др. Улучшение когнитивных функций пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией в результате лечения фиксированной комбинацией аmlодипин/валсартан. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(1):54-62]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-54-62.
- Kang S.J., Lim H.S., Choi B.J., et al. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(8):907-11. DOI:10.1016/j.echo.2008.01.015.
- Krämer J., Niemann M., Liu D., et al. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. Eur Heart J. 2013;34(21):1587-96. DOI:10.1093/eurheartj/ehy098.
- Ishizu T., Seo Y., Kameda Y., et al. Left ventricular strain and transmural distribution of structural remodeling in hypertensive heart disease. Hypertension. 2014;63(3):500-6. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02149.
- Kucukler N., Kurt I.H., Topaloglu C., et al. The effect of valsartan on left ventricular myocardial functions in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2012;13(3):181-6. DOI:10.2459/JCM.0b013e32833511f00.
- Suzuki K., Kato K., Soda S., et al. The effect of valsartan on regression of left ventricular hypertrophy in type 2 diabetic patients. Diabetes Obes Metab. 2004;6(3):195-9. DOI:10.1111/j.1462-8902.2004.00331.x.
- Zhi-Bin H., Chang F., Mao-Huan L., et al. Valsartan improves the electrophysiological characteristics of left ventricular hypertrophic myocardium in spontaneously hypertensive rats. Hypertens Res. 2014;37(9):824-9. DOI:10.1038/hr.2014.85.
- Deng X.U., Xia K.E., Chen P.O., et al. Reversion of left ventricle remodeling in spontaneously hypertensive rats by valsartan is associated with the inhibition of caspase-3, -8 and -9 activities. Biomed Rep. 2015;3(4):533-6. DOI:10.3892/br.2015.458.
- Li W., Sun N., Liu W., et al. Influence of Valsartan on myocardial apoptosis in spontaneously hypertensive rats. Chin Med J (Engl). 2002;115(3):364-6.
- Correia-Pinto J., Henriques-Coelho T., Roncon-Albuquerque R. Jr., et al. Time course and mechanisms of left ventricular systolic and diastolic dysfunction in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. Basic Res Cardiol. 2009;104(5):535-45. DOI:10.1007/s00395-009-0017-3.
- Zhang X., Li Z.L., Crane J.A., et al. Valsartan regulates myocardial autophagy and mitochondrial turnover in experimental hypertension. Hypertension. 2014;64(1):87-93. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02151.
- Ageev E.T., Ovchinnikov A.G., Serbul V.M., Belenkov Yu.N. Left ventricle hypertrophy: the role of the renin-angiotensin system. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;7(2):98-108. (In Russ.) [Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Сербул В.М., Беленков Ю.Н. Гипертрофия левого желудочка: роль ренин-ангиотензиновой системы. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2008;7(2):98-108].
- Hunter J.J., Chien K.R. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. N Engl J Med. 1999;341(17):1276-83. DOI:10.1056/NEJM199910213411706.
- Abaturova O.V., Kremneva L.V., Shalaev S.V. Hypertrophy of the left ventricle: the role of hemodynamic and neurohormonal factors, the molecular-cellular mechanisms of development. Ural'skij Meditsinskij Zhurnal. 2004;7:11-16. (In Russ.) [Абатурова О.В., Кремнева Л.В., Шалаев С.В. Гипертрофия миокарда левого желудочка: роль гемодинамических и нейрогормональных факторов, молекулярно-клеточные механизмы развития. Уральский Медицинский Журнал. 2004;7:11-16].
- Kahan T. The importance of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. Journal of Hypertension. 2012;30(4):685-7. DOI:10.1097/HJH.0b013e3283350e5db.
- Jellis C., Martin J., Narula J., Marwick T.H. Assessment of nonischemic myocardial fibrosis. J Am Coll Cardiol. 2010;56(2):89-97. DOI:10.1016/j.jacc.2010.02.047.
- Imbalzano E., Zito C., Carerj S., et al. Left ventricular function in hypertension: new insight by speckle tracking echocardiography. Echocardiography. 2011;28(6):649-57. DOI:10.1111/j.1540-8175.2011.01410.x.
- Mizuguchi Y., Oishi Y., Miyoshi H., et al. The functional role of longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in patients with cardiovascular risk factors: a study with two-dimensional strain imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21:1138-44. DOI:10.1016/j.echo.2008.07.016.
- Oishi Y., Miyoshi H., Iuchi A., et al. Negative impact of cardiovascular risk factors on left atrial and left ventricular function related to aortic stiffness-new application of 2-dimensional speckle-tracking echocardiography. Circ J. 2013;77:1490-8. DOI:10.1253/circ.CJ-12-1260.
- Biering-Sørensen T., Biering-Sørensen S.R., Olsen F.J., et al. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study. Circ Cardiovasc Imaging. 2017;10(3):e005521. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.116.005521.

39. Nahum J., Bensaid A., Dussault C., et al. Impact of longitudinal myocardial deformation on the prognosis of chronic heart failure patients. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(3):249-56. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.109.910893.
40. Bertini M., Ng A.C., Antoni M.L., et al. Global longitudinal strain predicts long-term survival in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(3):383-91. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.111.970434.
41. Motoki H., Koyama J., Izawa A., et al. Impact of azelnidipine and amlodipine on left ventricular mass and longitudinal function in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Echocardiography*. 2014;31(10):1230-8. DOI:10.1111/echo.12548.
42. Carugo S., Bolla G. B., Famiani R., et al. Effects of valsartan treatment on indicators of cardiovascular damage in newly diagnosed hypertensive patients: A prospective, twelve-month, open-label, pilot study. *Current Therapeutic Research*. 2010;71(5):309-21. DOI:10.1016/j.curtheres.2010.10.002.
43. Xing S.S., Tan H.W., Bi X.P., et al. Felodipine reduces cardiac expression of IL-18 and perivascular fibrosis in fructose-fed rats. *Mol Med*. 2008;14(7-8):395-402. DOI:10.2119/2008-00024.Xing.
44. Siddesha J.M., Valente A.J., Sakamuri S.S., et al. Acetylsalicylic acid inhibits IL-18-induced cardiac fibroblast migration through the induction of RECK. *J Cell Physiol*. 2014;229(7):845-55. DOI:10.1002/jcp.24511.
45. Matsubara M., Hasegawa K. Effects of benidipine, a dihydropyridine-Ca²⁺ channel blocker, on expression of cytokine-induced adhesion molecules and chemoattractants in human aortic endothelial cells. *Eur J Pharmacol*. 2004;498(1-3):303-14. DOI:10.1016/j.ejphar.2004.07.086.
46. Matsumori A., Nunokawa Y., Sasayama S. Nifedipine inhibits activation of transcription factor NF-kappaB. *Life Sci*. 2000;67(21):2655-61. DOI:10.1016/S0024-3205(00)00849-3.
47. Iwasaki Y., Asai M., Yoshida M., et al. Nilvadipine inhibits nuclear factor-kappaB-dependent transcription in hepatic cells. *Clin Chim Acta*. 2004;350(1-2):151-7. DOI:10.1016/j.cccn.2004.07.012.

About the Authors:

Alexey I. Kochetkov – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University; Assistant, Chair of Aging Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University

Ekaterina V. Borisova – MD, Cardiologist, Cardiology Department No1, E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital

Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Head of Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University

Mariya V. Lopukhina – MD, PhD, Cardiologist, Head of Functional Diagnostics Department, E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital

Galina F. Piksina – MD, PhD, Cardiologist, Head of Cardiology Department No1, E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital

Сведения об авторах

Кочетков Алексей Иванович – к.м.н., н.с., лаборатория клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н. И. Пирогова; ассистент, кафедра болезней старения, факультет дополнительного профессионального образования, РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Борисова Екатерина Викторовна – врач-кардиолог, первое кардиологическое отделение, ГКБ им. Е.О. Мухина

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н. И. Пирогова; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

Лопухина Мария Вадимовна – к.м.н., зав. отделения функциональной диагностики, ГКБ им. Е.О. Мухина

Пиксина Галина Федоровна – к.м.н., зав. первого кардиологического отделения, ГКБ им. Е.О. Мухина

Особенности тромбоэмболических и геморрагических осложнений при плановых хирургических вмешательствах у больных с фибрилляцией предсердий

Луиза Насировна Уддин, Алексей Викторович Егоров, Анастасия Андреевна Соколова, Наталья Сергеевна Морозова, Дмитрий Александрович Напалков*, Виктор Викторович Фомин

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Цель. Изучить частоту и особенности развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) при проведении плановых хирургических вмешательств.

Материал и методы. Проведено дооперационное обследование и послеоперационное наблюдение 214 пациентов с ФП (139 мужчин и 75 женщин), получавших антикоагулянтную терапию (АКТ), которым было выполнено плановое оперативное вмешательство. Анализировалось соответствие использованных схем периоперационной АКТ актуальным международным рекомендациям.

Результаты. Осложнения развились у 33 пациентов (15,4%) из общей выборки 214 больных: у 14 (6,5%) – тромбоэмболические (ТЭО), у 19 (8,9%) – геморрагические. Анализ частоты осложнений при различных видах хирургических вмешательств показал, что частота ТЭО при операциях на сердце и сосудах составила 9,8% (4 случая), при вмешательствах по поводу злокачественных опухолей было зафиксировано 7 ТЭО (6,2%), при выполнении общехирургических абдоминальных операций – 3 ТЭО (5,0%).

Частота кровотечений была максимальной при операциях по поводу онкологических заболеваний, и составила 18,6%. Значение этого показателя было статистически значимо выше по сравнению с частотой этих осложнений при выполнении общехирургических абдоминальных операций – 3 случая (5,0%), а при вмешательствах на сердце и сосудах геморрагических осложнений не наблюдалось.

Суммарная частота осложнений также была максимальной при выполнении вмешательств по поводу злокачественных опухолей – 24,8%. Это значение было значимо выше, чем в группах пациентов, которым выполнялись общехирургические абдоминальные операции – 10,0%, а также вмешательства на сердце и сосудах – 9,8%.

Анализ частоты соблюдения рекомендаций Европейского общества кардиологов при назначении АКТ у больных с ФП в периоперационном периоде и структуры ошибок при выборе схемы АКТ показал, что рекомендации соблюдались лишь у 102 больных (47,7%), в то время как частота применения не рекомендованных схем ведения больных достигала 52,3% (n=112). Наиболее часто некорректно использовалась схема «мост-терапии» при возможности отмены пероральных антикоагулянтов – 107 (50,0%).

Заключение. Установлена статистически значимо более высокая частота осложнений в группе больных, при ведении которых рекомендации по периоперационной АКТ не соблюдались.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, кровотечения, тромбоэмболические осложнения, мост-терапия.

Для цитирования: Уддин Л.Н., Егоров А.В., Соколова А.А., Морозова Н.С., Напалков Д.А., Фомин В.В. Особенности тромбоэмболических и геморрагических осложнений при плановых хирургических вмешательствах у больных с фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):315-321. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-315-321

Features of Thromboembolic and Hemorrhagic Complications in Planned Surgical Interventions in Patients with Atrial Fibrillation

Luiza N. Uddin, Alexey V. Egorov, Anastasiya A. Sokolova, Natalya S. Morozova, Dmitry A. Napalkov*, Viktor V. Fomin
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To study the frequency and characteristics of the development of thromboembolic and hemorrhagic complications in patients with atrial fibrillation (AF) during planned surgical interventions.

Material and methods. Preoperative examination and postoperative observation of 214 patients with AF (139 men and 75 women) who received anticoagulant therapy (ACT) and underwent planned surgery was carried out. The consistency of the used perioperative ACT regimens when performing interventions with current international recommendations was analyzed.

Results. Complications developed in 33 patients (15.4%) from the total sample of 214 patients: in 14 (6.5%) thromboembolism, in 19 (8.9%) hemorrhagic complications. Analysis of the complication frequency in various types of surgical interventions showed that the frequency of thromboembolism during heart and vascular operations was 9.8% (4 cases), with interventions for malignant tumors – 7 (6.2%), while performing general surgical abdominal tumors operations – 3 (5.0%).

The frequency of bleeding was maximum during operations for cancer 18.6%, this value was significantly higher compared with the frequency of these complications when performing general surgical abdominal operations – 3 cases (5.0%), and during interventions on the heart and vascular vessels bleedings were not observed.

The total frequency of complications was also maximal when performing interventions for malignant tumors – 24.8%. This value was significantly higher than in the groups of patients who underwent general surgical abdominal operations – 10.0%, and interventions on the heart and vessels – 9.8%.

Analysis of the frequency of compliance with the recommendations of the European Society of Cardiology in terms of ACT usage in patients with AF in the perioperative period and the structure of errors in choosing the ACT regimen showed that among the examined patients the recommendations were followed only in 102 (47.7%), while the frequency of non-recommended regimens use reached 52.3% (112 patients). The most frequently incorrectly used scheme was “bridge therapy” with the possibility of canceling oral anticoagulants in 107 (50.0%) patients.

Conclusion. A significantly higher frequency of complications was found in patients, whose management did not follow the recommendations for perioperative ACT.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulant therapy, hemorrhage, thromboembolic complications, bridge therapy.

For citation: Uddin L.N., Egorov A.V., Sokolova A.A., Morozova N.S., Napalkov D.A., Fomin V.V. Features of Thromboembolic and Hemorrhagic Complications in Planned Surgical Interventions in Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):315-321. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-315-321

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dminap@mail.ru

Received / Поступила: 11.04.2019

Accepted / Принята в печать: 19.05.2019

Фибрилляция предсердий (ФП) является значимым фактором снижения показателей общественного здоровья, выступая в качестве важнейшей причины роста расходов на здравоохранение в большинстве экономически развитых стран [1,2]. ФП представляет собой наиболее часто встречающееся в клинической практике нарушение ритма сердца, приводящее к возникновению высокого риска развития инсульта и системных эмболий, что влияет на продолжительность и качество жизни пациентов [3,4].

В настоящее время специалисты большинства областей медицины сталкиваются с необходимостью проведения инвазивных исследований и хирургических вмешательств пациентам, получающим антикоагулянтную терапию (АКТ) на постоянной основе, в связи с нарушениями ритма сердца, повышающими риск артериального или венозного тромбоза. Периоперационное ведение данной категории больных представляет собой сложную задачу, поскольку перед выполнением операции этим больным чаще всего требуется прерывание АКТ. С одной стороны, прекращение АКТ приводит к увеличению риска развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО), с другой – в результате приема антикоагулянтов всегда повышается риск развития геморрагических осложнений [4-6].

Применительно к ведению таких пациентов была предложена тактика временного перехода с перорального приема лекарственных средств (ЛС) на парентеральное применение гепаринов с целью осуществления необходимой тромбопрофилактики и одновременно снижения риска кровотечений [3,6,7]. «Мост-терапия» представляет собой один из современных подходов к ведению пациентов, получающих АКТ в периоперационный период. Этот вариант лечения заключается в отмене перорального антикоагулянта с назначением низкомолекулярных гепаринов. Имеются отдельные сообщения о том, что у больных с протезами клапанов и имеющих высокий риск ТЭО (механические протезы митральных клапанов или повороточно-дисковые клапаны) может отмечаться относительно благоприятное соотношение частоты развития кровотечений и тромбозов на фоне назначения «мост-терапии» [8,9].

Тем не менее, на сегодня недостаточно изученными остаются частота и спектр возникновения ТЭО и кро-

вотечений на фоне применения различных схем перипроцедурной антикоагулянтной терапии пациентам с ФП. Сведения о факторах, влияющих на развитие этих осложнений при выполнении плановых хирургических вмешательств скудны и противоречивы, что свидетельствует о необходимости проведения исследований, направленных на обоснование выбора наиболее предпочтительной и безопасной схемы перипроцедурной АКТ у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Цель исследования: изучить частоту и особенности развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов с ФП при проведении плановых хирургических вмешательств.

Материал и методы

На базе хирургических отделений Университетской клинической больницы №1 Сеченовского Университета проведено наблюдательное проспективное исследование, которое включало дооперационное обследование и послеоперационное наблюдение 214 пациентов с ФП, последовательно поступавших для выполнения плановых оперативных вмешательств.

Все пациенты до поступления на стационарное лечение получали антикоагулянтную терапию. Анализировали частоту ТЭО и кровотечений (внутренних) с момента поступления и до 6 мес после операции.

Медиана возраста пациентов составила 69,0 (64,0;78,0) лет, среди них было 139 мужчин (64,9%) и 75 женщин (35,1%).

После отбора в исследование и разделения в зависимости от схемы перипроцедурной антикоагулянтной терапии в течение 7 дней до оперативного вмешательства и риска ТЭО применялись шкалы Caprini (шкала балльной оценки риска развития ТЭО) и CHA₂DS₂-VASc (шкала оценки риска ТЭО у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий), а для оценки риска геморрагических осложнений – шкала HAS-BLED.

Распределение пациентов по характеру выполненных операций представлено в табл. 1.

В большинстве случаев (у 89,3% больных) в исследуемой выборке пероральная антикоагулянтная терапия проводилась с применением прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) – ривароксабана, дабигат-

Table 1. The distribution of patients by type of surgery
Таблица 1. Распределение пациентов по характеру
оперативного вмешательства

Характер вмешательства	n(%)
Операции по поводу злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта	113(52,8)
Общехирургические абдоминальные операции	60(28)
Операции на сердце и сосудах	41(19,2)

Table 2. The distribution of patients according to the doses of the direct oral anticoagulants

Таблица 2. Распределение пациентов по дозам
применяемых прямых оральных
антикоагулянтов

Препарат, доза	n(%)
Варфарин	23(10,7)
Ривароксабан 20 мг×1 р/сут	25(11,7)
Ривароксабан 15 мг×1 р/сут	25(11,7)
Дабигатран 150 мг×2 р/сут	30(14,0)
Дабигатран 110 мг×2 р/сут	15(7,0)
Апиксабан 5 мг×2 р/сут	42(19,6)
Апиксабан 2,5 мг×2 р/сут	54(25,2)

рана или апиксабана. Антагонист витамина К – варфарин применялся лишь у 23 пациентов (10,7%). Распределение пациентов по дозам использованных препаратов представлено в табл.2.

Наиболее часто применяемым препаратом из всех антикоагулянтных препаратов в исследуемой выборке был апиксабан, данный препарат получали 44,9% пациентов (n=96), большинство из них – в дозе 2,5 мг 2 р/сут.

Риск развития осложнений у больных, включенных в исследование, оценивали по шкалам, применяющимся в клинической практике (шкалы Caprini, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED) [10-12]. Медиана по шкале CHA₂DS₂-VASc для включенных в исследование пациентов составила 4 (3-5) балла; медиана по шкале HAS-BLED – 2 (1-3) балла, по шкале Caprini – 6 (5-8) баллов.

В ходе послеоперационного ведения пациентов проводили также профилактику ТЭО с использованием немедикаментозных методов (компрессионный трикотаж, бинтование, расширение двигательного режима для пациентов).

Анализировалось соответствие использованных схем периоперационной АКТ при выполнении вмешательств актуальным международным рекомендациям [8,9].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета Statistica 10

(Statsoft Inc., США). При сравнении качественных данных статистическую значимость различий в группах оценивали с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали за 0,05.

Результаты

Осложнения развились у 33 пациентов (15,4%) из 214 общей выборки: 14 (6,5%) – ТЭО; 19 (8,9%) – кровотечения. У 5 из 33 пациентов (15,2%) было отмечено по 2 осложнения, у 28 больных (84,8%) по одному осложнению, т.е. всего 38 случаев осложнений.

Анализ распределения пациентов с ФП по срокам развития осложнений показал, что чаще всего осложнения развились в срок от 7 до 30 суток после операции – 22 из 38 случаев развития осложнений (57,9%). Примерно в одной трети случаев осложнения развились в раннем послеоперационном периоде (до 7 суток) – 13 осложнений из 38 (34,2%). 3 случая осложнений (7,9%) наблюдались на сроке от 1 до 6 мес после хирургического лечения.

Из 14 случаев ТЭО 6 (42,9%) имели место в раннем послеоперационном периоде, т.е. в течение 7 суток после вмешательства. Еще 7 ТЭО (50,0% от общего числа осложнений данного типа) развились в срок от 7 до 30 суток после операции, 1 ТЭО (7,1%) было зафиксировано в позднем послеоперационном периоде.

Из 24 случаев кровотечений 7 (29,2%) имели место в течение первых 7 дней после выполнения хирургического вмешательства, чаще всего геморрагические осложнения развивались в срок от 7 до 30 суток после операции – 15 случаев (62,5%). Кроме того, 2 кровотечения (8,3%) произошли в период от 1 мес до полугода после оперативного вмешательства.

Частота развития ТЭО при операциях на сердце и сосудах была несколько выше, чем при других видах вмешательств (табл.3).

Частота кровотечений была максимальной при операциях по поводу онкологических заболеваний (табл.3), что оказалось статистически значимо выше (p<0,05) по сравнению с таковыми при выполнении общехирургических абдоминальных операций. При вмешательствах на сердце и сосудах геморрагических осложнений не наблюдалось.

Суммарная частота осложнений (ТЭО и кровотечения) также была максимальной при выполнении вмешательств по поводу злокачественных опухолей, и также оказалось значимо выше (p<0,05) соответствующих показателей в группах пациентов, которым выполнялись общехирургические абдоминальные операции или вмешательства на сердце и сосудах (табл.3).

В табл.4 приведена структура наблюдавшихся осложнений во всей выборке пациентов, включенных

Table 3. The frequency of complications in various surgical interventions in patients with atrial fibrillation (n=214)
Таблица 3. Частота осложнений при различных видах хирургических вмешательств у пациентов с ФП (n=214)

Виды осложнений	Операции на сердце и сосудах (n=41)	Общехирургические абдоминальные операции (n=60)	Операции по поводу злокачественных опухолей (n=113)
ТЭО (n=14), n(%)	4(9,8)	3(5,0)	7(6,2)
Кровотечения (n=24), n(%)	0*	3(5,0)*	21(18,6)
Всего, n(%)	4(9,8)*	6(10,0)*	28(24,8)

*p<0,05 по сравнению с операциями по поводу злокачественных опухолей (по критерию χ^2)

Table 4. Structure of complications in patients with atrial fibrillation who underwent surgical treatment (n=38)
Таблица 4. Структура осложнений у пациентов с ФП, которым было выполнено хирургическое лечение (n=38)

Таблица 4. Структура осложнений у пациентов с ФП, которым было выполнено хирургическое лечение (n=38)

Вид осложнений	n(%)
Внутрибрюшное кровотечение	17(44,7)
ТЭЛА	9(23,7)
ОНМК	5(13,2)
Кишечное кровотечение	5(13,2)
Легочное кровотечение	2(5,2)
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения	

в исследование. Максимальной была частота развития внутрибрюшных кровотечений, на втором месте по частоте развития – тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА).

Частота ТЭЛА при операциях на сердце и сосудах была выше, чем при других вариантах вмешательств (табл.5). Среди больных, которым были выполнены операции по поводу злокачественных опухолей, выявлено 5 случаев острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и 16 внутрибрюшных кровотечений, в то время как у пациентов, которым

выполнялись операции по поводу общехирургических абдоминальных операций, было зафиксировано одно внутрибрюшное кровотечение.

Статистически значимых различий по частоте осложнений в зависимости от использованной схемы АКТ выявлено не было ($p>0,05$ для всех сравнений; табл.6).

Частота развития осложнений у мужчин и женщин была сопоставимой ($p>0,05$) и составила соответственно 21 (15,1%) и 12 (16,0%) случаев.

Сравнение частоты осложнений в зависимости от использованных антикоагулянтов показал, что частота ТЭО была максимальной у пациентов, принимавших варфарин и апиксабан (табл.7). Максимальная частота кровотечений наблюдалась при применении дабигатрана, а при использовании варфарина было отмечено только 1 кровотечение. Статистически значимых различий частоты осложнений в зависимости от варианта АКТ выявлено не было.

Анализ частоты соблюдения рекомендаций Европейского Общества Кардиологов (ESC) при назначении АКТ у больных с ФП в периоперационном периоде и структуры ошибок при выборе схемы коррекции АКТ показал, что среди обследованных пациентов рекомендации соблюдались лишь у 102 (47,7%). В то же время частота применения не рекомендованных схем ведения больных достигала 52,3% (n=112). При этом наиболее часто некорректно использовалась схема

Table 5. The frequency of complications in various types of surgical interventions (n=214)
Таблица 5. Частота осложнений при различных видах вмешательств (n=214)

Виды осложнений	Операции на сердце и сосудах (n=41)	Общехирургические абдоминальные операции (n=60)	Операции по поводу злокачественных опухолей (n=113)
ТЭЛА	4(9,8)	3(5,0)	2(1,8)
ОНМК	0	0	5(4,4)
Внутрибрюшное кровотечение	0*	1(1,7)*	16(14,2)
Кишечное кровотечение	0	1(1,7)	4(3,5)
Легочное кровотечение	0	1(1,7)	1(0,8)
Всего	4(9,8)*	6(10,0)*	28(24,8)

*p<0,05 по сравнению с операциями по поводу злокачественных опухолей (по критерию χ^2)

Table 6. The frequency of various types of complications depending on the scheme of anticoagulant therapy
Таблица 6. Частота различных видов осложнений в зависимости от использованной схемы АКТ

Вид осложнений	Группа 1 («мост-терапия») n=148	Группа 2 (отмена) n=54	Группа 3 (без отмены) n=12
Тромбоэмболические, n (%)	9(6,1)	4(7,4)	1(8,3)
Геморрагические, n (%)	18(12,2)	5(9,3)	1(8,3)
Всего, n (%)	27(18,2)	9(16,7)	2(16,7)

Table 7. The frequency of complications depending on the type of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation in the perioperative period

Таблица 7. Частота осложнений в зависимости от вида АКТ, которую получали пациенты с ФП в периоперационном периоде

Осложнения	Группа 1 (варфарин) n=23	Группа 2 (ривароксабан) n=50	Группа 3 (дабигатран) n=45	Группа 4 (апиксабан) n=96
ТЭО, n (%)	2(8,7)	2(4,0)	1(2,2)	9(9,4)
Кровотечения, n (%)	1(4,3)	4(8,0)	7(15,6)	7(7,3)
Всего, n (%)	3(13,0)	6(12,0)	8(17,8)	16(16,7)

«мост-терапии» при возможности отмены пероральных антикоагулянтов – у 107 (50,0%) пациентов, в то время как другие некорректные схемы использовались крайне редко. Продолжение АКТ при необходимости ее отмены было выявлено в 3 случаях (1,4%), и наоборот, отмена АКТ при необходимости ее продолжения – у 2 пациентов (0,9%).

Оценка частоты развития осложнений в зависимости от соблюдения рекомендаций показала, что в группе больных, где рекомендации не соблюдались, частота развития осложнений была на уровне 22,3% (25 случаев), в то время как при соблюдении рекомендаций частота осложнений была статистически значимо ниже ($p < 0,05$), и составила 7,8% (8 случаев).

Обсуждение

Согласно статистическим данным до 20% артериальных тромбозов являются фатальными, 40% данных осложнений приводят к пожизненной нетрудоспособности пациентов. До 6% венозных повторных ТЭО также являются фатальными, 3% значимых послеоперационных кровотечений приводят к летальному исходу [5,13,14].

К настоящему времени на основании накопленных данных сформулирован современный подход к проведению периоперационной АКТ. Считается, что, прежде всего, следует избегать прерывания приема пероральных антикоагулянтов. Кандидатами для проведения непрерывной АКТ являются пациенты с умеренным или высоким риском развития ТЭО, которым выполняются операции с относительно низким риском кровотечения. Полагают, что для снижения риска развития кровотечения при проведении непрерывной

АКТ следует по возможности снизить целевое значение МНО до 2,0 в предоперационный период [15,16].

Результаты нашего исследования показали, что в 69,2% случаев при проведении АКТ у пациентов с ФП при выполнении им плановых хирургических вмешательств в периоперационном периоде применяется схема «мост-терапии». Частота отмены пероральной АКТ без назначения иных вариантов терапии составляет 25,2%, при этом 5,6% пациентов переносят оперативное вмешательство без отмены АКТ. В большинстве случаев срок отмены АКТ перед хирургическим вмешательством составляет 2 суток, возобновление терапии после операции составляет 2,5 суток, общая длительность периода без антикоагулянтов составляет 4,5-5 дней.

Анализ частоты соблюдения рекомендаций Европейского Общества Кардиологов по коррекции АКТ у больных с ФП в периоперационном периоде свидетельствует о том, что эти рекомендации соблюдаются менее чем в половине (47,7%) случаев. В остальных случаях (52,3%) применяются некорректные схемы ведения больных, чаще всего – некорректное использование схемы «моста» при отмене пероральных антикоагулянтов.

Частота осложнений у больных с ФП при коррекции АКТ в периоперационном периоде составляет 15,4%, из них 6,5% – ТЭО, 8,9% – геморрагические осложнения. Чаще всего осложнения развиваются в срок от 7 до 30 суток после операции (57,9%).

Полученные нами данные согласуются с результатами других авторов, свидетельствующих о том, что однозначный клинический эффект применения «мост-терапии» у пациентов с высоким риском ТЭО до настоящего времени не подтвержден данными клини-

ческих исследований. Напротив, описано повышение частоты геморрагических событий на фоне «мост-терапии» у данной категории пациентов [14, 17].

Следует отметить, что в рамках нашего исследования у онкологических больных наблюдались статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем у пациентов с другими нозологическими формами. Частота их составила 24,8%, тогда как при операциях на сердце и сосудах – 9,8%, а при общехирургических абдоминальных операциях – 10,0%. Как свидетельствуют результаты других авторов, для онкологических пациентов характерен более высокий риск осложнений, их развитие связано, преимущественно, с несоблюдением рекомендаций и недостаточным использованием методов профилактики ТЭО [18, 19].

В рамках нашего исследования максимальной была частота развития внутрибрюшных кровотечений – 44,7 %, частота ТЭЛА составляла 23,7%, ОНМК – 13,2%. ОНМК и внутрибрюшные кровотечения у больных, которым выполняются операции по поводу злокачественных опухолей – 4,4% и 13,3%, соответственно. При этом статистически значимо чаще кровотечения развивались в группе онкологических больных, в то же время статистически значимых отличий по частоте осложнений в различные сроки в зависимости от использованной схемы АКТ и лекарственного средства не выявлено.

При этом установлена статистически значимо более высокая частота осложнений у группы больных, в ходе

ведения которых рекомендации по периоперационной АКТ не соблюдались.

Закключение

Таким образом, данные, полученные в ходе нашего исследования, свидетельствуют о том, что несоблюдение перипроцедурных схем антикоагулянтной терапии может не влиять на частоту тромбоэмболических осложнений, но повышает число геморрагических событий в ранний послеоперационный период [10, 11].

Возможность проведения «мост-терапии» целесообразно рассматривать у больных с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений без избыточного риска геморрагии, напротив, у пациентов с низким риском ТЭО «мост-терапия» назначаться не должна. При наличии риска развития ТЭО и кровотечений средней степени следует проводить индивидуальную оценку возможности проведения «мост-терапии» в зависимости от специфических рисков этих осложнений, характерных как для пациента, так и предстоящей хирургической процедуры.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Kovacs R.J., Flaker G.C., Saxonhouse S.J. et al. Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1340-60. DOI:10.1016/j.jacc.2015.01.049.
2. Youness H.A., Keddissi J., Berim I., Awab A. Management of oral antiplatelet agents and anticoagulation therapy before bronchoscopy. *J Thorac Dis.* 2017;9(Suppl 10):1022-33. DOI:10.21037/jtd.2017.05.45.
3. Belenkov Y.N., Shakariants G.A., Khabarova N.V., An G.V. Anticoagulant therapy in elderly patients with atrial fibrillation. *Kardiologiya.* 2018;58(10):45-52 (In Russ.) [Беленков Ю.Н., Шакарянц Г.А., Хабарова Н.В., Ан Г.В. Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий. *Кардиология.* 2018;58(10):45-52]. DOI:10.18087/cardio.2018.10.10177.
4. Hellman T., Kiviniemi T., Nuotio I., et al. Intensity of anticoagulation and risk of thromboembolism after elective cardioversion of atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2017;156:163-7. DOI:10.1016/j.thromres.2017.06.026.
5. Lin Y.S., Chen Y.L., Chen T.H., et al. Comparison of Clinical Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation or Atrial Flutter Stratified by CHA₂DS₂-VASC Score. *JAMA Netw Open.* 2018;1(4):e180941. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2018.0941.
6. Ostroymova O.D., Voevodina N.Iu., Guseva T.F. et al. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation and concomitant diseases. Systemic hypertension. 2018;15(2):55-9 (In Russ.) [Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. и др. Маркеры раннего поражения головного мозга как органа-мишени артериальной гипертензии: поиск продолжается. Возможности диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии головного мозга. Системные гипертензии. 2017;14 (4): 44-49]. DOI:10.26442/2075-082X_2018.2.55-59.
7. Bower M.M., Sweidan A.J., Shafie M. et al. Contemporary Reversal of Oral Anticoagulation in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2019;50(2):529-36. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.023840.
8. Tafur A.J., McBane R. 2nd, Wysokinski W.E., et al. Predictors of major bleeding in peri-procedural anticoagulation management. *J Thromb Haemost.* 2012;10(2):261-7. DOI:10.1111/j.1538-7836.2011.04572.x.
9. Wysokinski W.E., McBane R.D. II. Periprocedural bridging management of anticoagulation. *Circulation.* 2012;126(4):486-90. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.092833.
10. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;00:1-64. DOI:10.1093/eurheartj/ehy136.
11. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
12. Chao T.F., Liu C.J., Wang K.L., et al. Using the CHA₂DS₂-VASC score for refining stroke risk stratification in 'low-risk' Asian patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(16):1658-65. DOI:10.1016/j.jacc.2014.06.1203.
13. Altiok E., Marx N. Oral Anticoagulation. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(46):776-83. DOI:10.3238/arztebl.2018.0776.
14. Kannan A., Poongkunran C., Shenoy S., Abidov A. Perioperative Management of Anticoagulation-Review of Latest Evidence. *Am J Ther.* 2016;23(2):474-84. DOI:10.1097/MJT.000000000000121.
15. Sturov N.V., Velichko E.V. Patients receiving long-term oral anticoagulants: bridge therapy for certain types of surgical operations and invasive procedures. *Trudnyiy Patsient.* 2014;12(5):46-50. (In Russ.) [Стуров Н.В., Величко Э.В. Пациенты, длительно получающие оральные антикоагулянты: мост-терапия при проведении некоторых видов хирургических операций и инвазивных процедур. *Трудный Пациент.* 2014;12(5):46-50].
16. Douketis J.D., Healey J.S., Brueckmann M., et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thromb Haemost.* 2015;113(3):625-32. DOI:10.1160/TH14-04-0305.
17. Clark N.P., Witt D.M., Davies L.E., et al. Bleeding, recurrent venous thromboembolism, and mortality risks during warfarin interruption for invasive procedures. *JAMA Intern Med.* 2015;175(7):1163-8. DOI:10.1001/jamainternmed.2015.1843.
18. Ono K., Hidaka H., Koyama Y., et al. Effects of heparin bridging anticoagulation on perioperative bleeding and thromboembolic risks in patients undergoing abdominal malignancy surgery. *J Anesth.* 2016;30(4):723-6. DOI:10.1007/s00540-016-2187-0.
19. Myat Moe M.M., Reda S. Incidental pulmonary embolism in oncology patients with current macroscopic malignancy: incidence in different tumor type and impact of delayed treatment on survival outcome. *Br J Radiol.* 2018;20170806. DOI:10.1259/bjr.20170806.

About the Authors:

Luiza N. Uddin – MD, Post-Graduate Student, Chair of Faculty Therapy №1, Sechenov University

Alexey V. Egorov – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Surgery №1; Head of Surgical Abdominal Department, University Clinical Hospital №1, Sechenov University

Anastasiya A. Sokolova – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy №1, Sechenov University

Natalya S. Morozova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Sechenov University

Dmitry A. Napalkov – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Sechenov University

Viktor V. Fomin – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Faculty Therapy №1, Sechenov University

Сведения об авторах:

Уддин Луиза Насировна – аспирант, кафедра факультетской терапии №1, Сеченовский Университет

Егоров Алексей Викторович – д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №1; зав. хирургическим абдоминальным отделением, Университетская клиническая больница №1, Сеченовский Университет

Соколова Анастасия Андреевна – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии №1, Сеченовский Университет

Морозова Наталья Сергеевна – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии №1, Сеченовский Университет

Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1, Сеченовский Университет

Фомин Виктор Викторович – д.м.н., профессор, чл. корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии №1, Сеченовский Университет

Влияние гипергликемии на суммарный поверхностный заряд мембраны эритроцитов у больных метаболическим синдромом

Валерий Иванович Подзолков, Татьяна Вениаминовна Королева,
Мария Георгиевна Кудрявцева*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Цель. Изучить влияние гипергликемии на суммарный поверхностный заряд мембраны эритроцитов (СПЗМЭр) у больных метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. Обследовано 112 больных МС (45 мужчин и 67 женщин; средний возраст $61,4 \pm 7,2$ лет, средняя продолжительность МС $8,7 \pm 5,2$ лет). Уровень СПЗМЭр определяли методом адсорбции положительного катионного красителя (катионный синий О) на поверхности плазматической мембраны эритроцитов до полной нейтрализации их отрицательного заряда с последующей фотометрией раствора и расчета числа зарядов на клеточной поверхности эритроцитов.

Результаты. В основной группе больных МС абдоминальное ожирение наблюдалось у 100% больных, артериальная гипертензия – у 73%, гипергликемия – у 75%, дислипидемия – у 80%. Всем пациентам с МС определялся уровень гликозилированного гемоглобина (Hb_{A1c}), который составлял $7,3 \pm 1,9\%$. Пациенты с МС условно были разделены по уровню Hb_{A1c} на 2 группы (1 группа – Hb_{A1c} от 6,6 до 7,8%, 2 группа – более 7,8%). У больных МС с гипергликемией показатели СПЗМЭр были статистически значимо ниже, чем в группе пациентов без гипергликемии (соответственно, $1,58 \pm 0,05 \times 10^7$ и $1,64 \pm 0,03 \times 10^7$; $p=0,001$). У больных с МС были выявлены статистически значимые отрицательные корреляции между показателем СПЗМЭр и уровнем гликемии натощак, длительностью гипергликемии, уровнем Hb_{A1c} .

Заключение. Показатели СПЗМЭр статистически значимо зависели от наличия, степени выраженности и длительности гипергликемии. Это свидетельствовало о влиянии нарушенного углеводного обмена на состояние электрического заряда мембран эритроцитов, и, следовательно, на механизмы нарушения микровазального кровотока, тем самым способствуя развитию сосудистых изменений у больных МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, гипергликемия, гликозилированный гемоглобин, эритроциты, поверхностный заряд эритроцитов, микроциркуляция.

Для цитирования: Подзолков В.И., Королева Т.В., Кудрявцева М.Г. Влияние гипергликемии на суммарный поверхностный заряд мембраны эритроцитов у больных метаболическим синдромом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):322-327. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-322-327

Effect of Hyperglycemia on the Total Surface Charge of the Erythrocyte Membrane in Patients with Metabolic Syndrome

Valery I. Podzolkov, Tatiana V. Koroleva, Maria G. Kudryavtseva*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To study the effect of hyperglycemia on the total surface charge of the erythrocyte membrane (SCEM) in patients with metabolic syndrome (MS).

Material and methods. 112 MS patients were examined (45 men and 67 women) (mean age 61.4 ± 7.2 years, average MS duration 8.7 ± 5.2 years). The level of SCEM was determined by adsorption of a positive cationic dye (cationic blue O) on the surface of the plasma membrane of erythrocytes to completely neutralize their negative charge, followed by photometry of the solution and calculation of the number of charges on the cell surface of erythrocytes.

Results. In the main group of patients with MS, abdominal obesity was observed in 100% of patients, arterial hypertension – in 73%, hyperglycemia – in 75%, dyslipidemia – in 80%. The level of glycated hemoglobin (Hb_{A1c}) was determined in all patients with MS, which was $7.3 \pm 1.9\%$. Patients with MS were conditionally divided according to the level of Hb_{A1c} into 2 groups (group 1 – Hb_{A1c} from 6.6 to 7.8%, group 2 – more than 7.8%). In MS patients with hyperglycemia, the SCEM values were significantly lower than in the group of patients without hyperglycemia ($1.58 \pm 0.05 \times 10^7$ and $1.64 \pm 0.03 \times 10^7$, respectively; $p=0.001$). Significant negative correlations between SCEM and the fasting blood glucose level, hyperglycemia duration, Hb_{A1c} level were found in patients with MS.

Conclusion. SCEM indices reliably depended on the presence, severity and duration of hyperglycemia, which indicated the effect of impaired carbohydrate metabolism on the state of electric charge of erythrocyte membranes and, therefore, on the mechanisms of microvascular blood flow, thereby contributing to the development of vascular changes in patients with MS.

Keywords: metabolic syndrome, hyperglycemia, glycated hemoglobin, red blood cells, red blood cell surface charge, cardiovascular risk, microcirculation.

For citation: Podzolkov V.I., Koroleva T.V., Kudryavtseva M.G. Effect of Hyperglycemia on the Total Surface Charge of the Erythrocyte Membrane in Patients with Metabolic Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):322-327. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-322-327

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mariya.georgievna@inbox.ru

Received / Поступила: 19.05.2019

Accepted / Принята в печать: 17.06.2019

Метаболический синдром (МС) представляет собой совокупность метаболических факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциированных с абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью. Частота встречаемости МС в настоящее время составляет более 25% от всего населения экономически развитых стран, наличие МС в 3-5 раз увеличивает частоту внезапной смерти и развития ССЗ, а риск развития сахарного диабета (СД) 2 типа у лиц с повышенным индексом массы тела увеличивается в 5-10 раз [1].

Тревожной тенденцией является то, что за последние десятилетия частота МС среди подростков и молодежи возросла более чем в 1,5 раза, а у детей в экономически развитых странах МС диагностируется более чем в 15% случаев [2]. Проблема МС – это проблема всех возрастов и практически всех стран. Распространенность МС приобретает эпидемические масштабы, что требует интеграции исследователей различных медицинских специальностей с целью адекватной диагностики и наиболее эффективного лечения этой патологии. Известно, что одним из серьезных факторов риска развития ССЗ при МС является гипергликемия и наличие СД 2 типа. Считают, что гипергликемия сама по себе является мощным фактором, инициирующим образование свободных радикалов различными путями (аутоокисление глюкозы, полиоловый шунт и другие). Помимо этого, стойкая гипергликемия снижает активность факторов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы, витаминов С (аскорбиновой кислоты), Е (α -токоферола) и прочих [3]. Установлено, что высокая степень активности окислительных реакций, связанных с гипергликемией, напрямую коррелирует с выраженностью и частотой сосудистых осложнений [4]. Так, согласно литературным данным, риск развития мозговых инсультов возрастает в 5 раз, ишемической болезни сердца при гипергликемии в 3-6 раз, риск инфаркта миокарда на 20%, а повторного инфаркта миокарда на 50%. Наряду с макрососудистыми осложнениями у больных МС с гипергликемией имеет место высокая степень распространенности микрососудистых осложнений, таких как риск развития хронической почечной недостаточности, частота которой возрастает в 15-20 раз, потери зрения – в 10-25 раз, гангрены – в 15 раз [5]. Во всех вышеперечисленных случаях с макро- и микрососудистыми осложнениями одной из важнейших причин развития и прогрессирования сосудистых нарушений является хроническая гипергликемия. Убедительным доказательством этого является значительное уменьшение риска развития как макро-, так и микроангиопатий при улучшении гликемического контроля у больных МС, показанное в многоцентровых исследованиях ACCORD, ADVANCE и VADT [6].

Не менее важной причиной развития ССЗ являются расстройства микроциркуляторного кровотока, среди

которых – функциональное состояние эритроцитов, как наиболее многочисленных клеток крови, играет ключевую роль. Одним из факторов, определяющих нормальное функционирование эритроцитов, является состояние их мембраны и, в частности, их суммарный поверхностный заряд (СПЗМЭр) – ζ -потенциал [7]. От величины этого показателя во многом зависит пластичность и деформируемость красных клеток крови, их агрегационная активность и скорость продвижения по микрососудам [8,9].

Установлено, что в условиях гипергликемии происходит гликозилирование не только плазмменных, белковых и липидных структур, но и встроенных в мембрану самих эритроцитов. В связи с этим большой интерес представляет изучение взаимозависимости СПЗМЭр и степени гипергликемии. Целью исследования явилось изучение взаимосвязи СПЗМЭр и уровня гипергликемии у больных МС.

Материал и методы

В исследование было включено 112 больных МС (45 мужчин и 67 женщин; средний возраст $61,4 \pm 7,2$ лет; средняя продолжительность МС $8,7 \pm 5,2$ лет). В группу контроля были включены 25 человек (10 мужчин и 15 женщин) без сердечно-сосудистых и других заболеваний, сопоставимых с группой больных МС по основным демографическим показателям (табл.1). Критериями включения в основную группу были пациенты в возрасте 45-70 лет с диагностированным МС согласно критериям ВНОК/РМОАГ (2009 г.), получающие стандартную терапию для коррекции клинических проявлений МС: антигипертензивные, сахароснижающие, гиполипидемические препараты. Критериями исключения из исследования было наличие нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда, острой недостаточности мозгового кровообращения, тяжелых нарушений сердечного ритма и проводимости, сердечная недостаточность III-IV ФК по NYHA, тяжелые формы цереброваскулярной болезни, клинико-лабораторные проявления хронических заболеваний печени и почек, злокачественные новообразования, воспалительные заболевания любой локализации.

Всем пациентам проведено стандартное лабораторно-инструментальное обследование: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (глюкоза, триглицериды [ТГ], общий холестерин [ОХ], липопротеиды низкой плотности [ЛПНП], липопротеиды высокой плотности [ЛПВП], гликированный гемоглобин [Hb_{A1c}]), коагулограмма, электрокардиограмма.

Исследование СПЗМЭр проводилось по авторской методике В.И. Захарченко, Т.П. Суриковой с помощью положительного катионного красителя (катионный синий О), адсорбирующегося на поверхности плазматической мембраны эритроцитов до полной нейтрали-

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of the study groups

Таблица 1. Клиническо-лабораторная характеристика обследованных групп

Параметр	Основная группа (n=112)	Группа контроля (n=24)	p
Возраст, лет	61,4±16,2	52,2±7,8	>0,05
Пол (муж/жен), %	45/55	33/67	>0,05
ИМТ, кг/м ²	34,9±6,2	24,05±2,2	<0,05
Степень ожирения, %			
I (ИМТ – 30-34,9 кг/м ²)	45	21	<0,05
II (ИМТ – 35-39,9 кг/м ²)	39	13	
III (ИМТ >40 кг/м ²)	16	-	
Дислипидемия, %	100	12	-
Общий холестерин, ммоль/л	5,58±1,25	4,56±0,89	<0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,14±0,35	1,3±0,34	<0,05
ЛПНП, ммоль/л	4,05±1,25	2,43±0,68	<0,05
Триглицериды, ммоль/л	2,16±0,9	1,31±0,42	<0,05
Гликемия натощак, ммоль/л	7,12±2,44	5,01±0,82	<0,05
ИМТ – индекс массы тела, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды низкой плотности			

Table 2. Red blood cell surface charge indicators in patients with metabolic syndrome depending on Hb_{A1c} level and fasting glucose level

Таблица 2. Показатели СПЗМЭр у больных МС в зависимости от уровня Hb_{A1c} и тощаковой гликемии

Показатели углеводного обмена	МС с гипергликемией	МС без гипергликемии	Группа контроля
Hb _{A1c} (%)			
<6,6	1,64±0,04×10 ⁷		
6,6-7,8	1,59±0,04×10 ⁷ *†		
>7,8	1,55±0,06×10 ⁷ *†	1,64±0,02×10 ⁷	1,67±0,03×10 ⁷
Гликемия натощак, ммоль/л			
3,3-5,5	1,64±0,03×10 ⁷		
5,6-6,8	1,61±0,02×10 ⁷ *†		
≥6,9	1,55±0,05×10 ⁷ *†		
*p<0,05 по сравнению с больными МС без гипергликемии, †p<0,05 по сравнению с контролем			
СПЗМЭр – суммарный поверхностный заряд мембраны, Hb _{A1c} – гликированный гемоглобин, МС – метаболический синдром			

зации их отрицательного заряда. Адсорбционный метод позволяет определить число отрицательных зарядов на клеточной поверхности эритроцитов в норме и при патологических состояниях, таких как МС и СД [7].

При статистической обработке полученных результатов использовался статистический пакет Statistica 10.0. Числовые результаты описывались с указанием средней по совокупности $M \pm \text{стандартное отклонение}$ (σ). Для сравнения средних показателей между двумя независимыми выборками применяли тест Манн-Уитни. Для множественных межгрупповых сравнений использовали критерий Ньюмана-Кейлса, множественный линейный регрессионный анализ. Статистическая значимость различий между качественными показателями оценивалась с помощью критерия хи-квадрат. Статистически значимым считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика обследованных групп представлена в табл. 1. Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту и полу. У большинства больных основной группы (67,9%; n=76) имелось

4 диагностических критерия МС. Первую степень АГ имели 5% пациентов основной группы, вторую – 33%, третью – 62%. Гипергликемия определялась у 75% пациентов основной группы, повышенный уровень Hb_{A1c} – 67%, средняя длительность гипергликемии составила 9±4,79 лет. Кроме того, в основной группе у 16% пациентов определялся повышенный уровень фибриногена.

В основной группе как ведущие компоненты МС статистически значимо чаще выявлялись АГ, дислипидемия, нарушение углеводного обмена (табл. 1). У больных МС с гипергликемией величина ξ -потенциала мембраны эритроцита была статистически значимо ниже, чем у больных МС без гипергликемии (рис. 1).

Нами была обнаружена отрицательная корреляция между величиной заряда мембраны эритроцита и уровнем глюкозы крови натощак ($r = -0,53$, $p < 0,05$) у больных МС (рис. 2). У лиц с МС без гипергликемии такой корреляции не прослеживалось ($r = 0,03$, $p > 0,05$).

При этом электрический потенциал эритроцитов достоверно прогрессивно снижался при нарастающих значениях тощаковой гликемии от 5,6 ммоль/л до ее

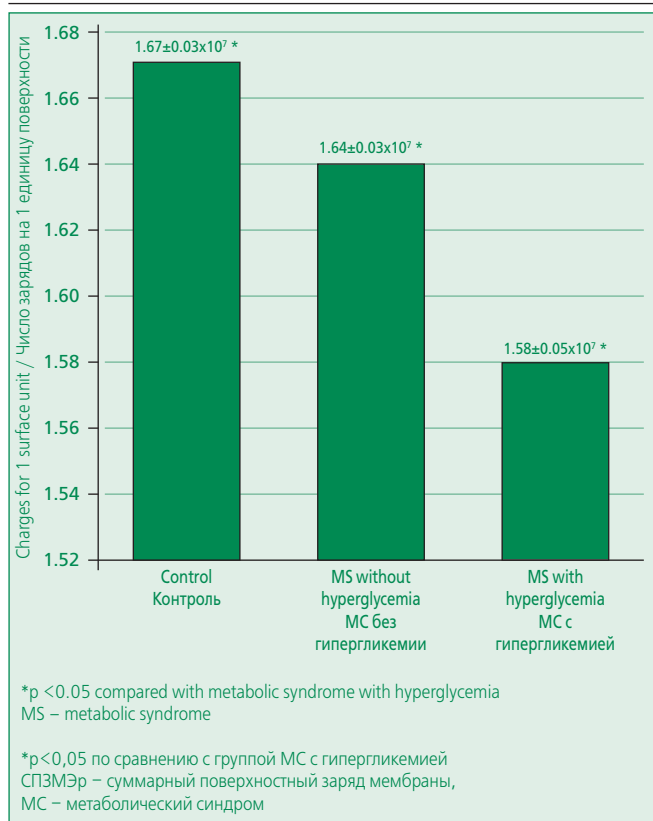


Figure 1. The value of red blood cell surface charge in patients with metabolic syndrome, depending on the presence or absence of hyperglycemia
Рисунок 1. Величина СПЗМЭр у больных МС в зависимости от наличия или отсутствия гипергликемии

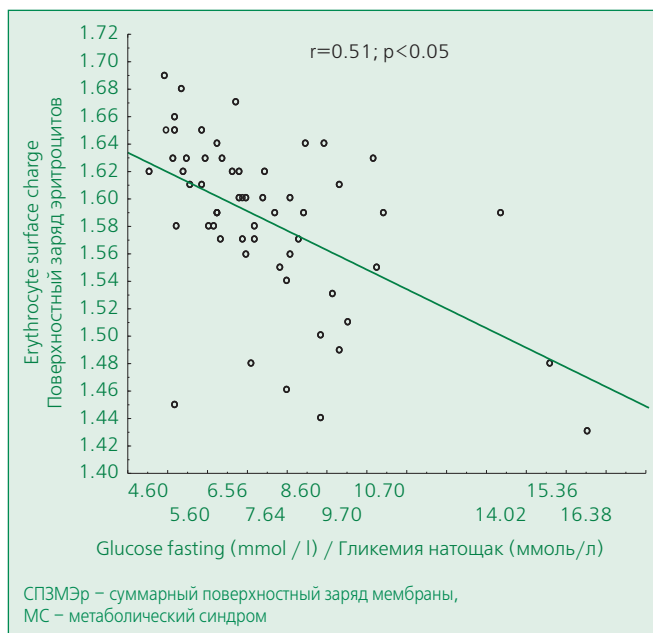


Figure 2. Dependence of red blood cell surface charge on fasting blood glucose in patients with metabolic syndrome
Рисунок 2. Зависимость СПЗМЭр от уровня гликемии натощак у больных МС

максимальных значений. С целью уточнения однонаправленности выявленной корреляции мы разделили больных МС по различным уровням глюкозы (от нормогликемии до максимально выявленного уровня) (табл.2).

Величина показателей СПЗМЭр при нормогликемии превышала таковые при гликемии от 5,6 до 6,8 ммоль/л и при уровне глюкозы >6,9 ммоль/л (табл.2). Выявленная корреляция подтверждала зависимость СПЗМЭр от уровня гипергликемии.

Помимо этого, нами была выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между величиной электрического заряда и длительностью гипергликемии ($r = -0,83$, $p < 0,05$) у больных МС (рис.3).

С увеличением продолжительности воздействия гипергликемии на мембраны эритроцитов их суммарный поверхностный заряд статистически значимо снижался, и был минимальным у лиц с длительностью повышенного уровня глюкозы крови более 10 лет.

Кроме тощаковой гликемии, нами оценивалось также состояние «хронической» гипергликемии по уровню Hb_{A1c} . Показатели СПЗМЭр имели статистически значимые различия в зависимости от величины Hb_{A1c} (табл.2).

Максимальный ξ -потенциал эритроцитов был у больных МС с нормогликемией, и составлял $1,64 \pm 0,02 \times 10^7$, оставаясь при этом статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ($1,67 \pm 0,02 \times 10^7$). Минимальной величина СПЗМЭр была у больных МС с уровнем Hb_{A1c} более 7,8%. Про-

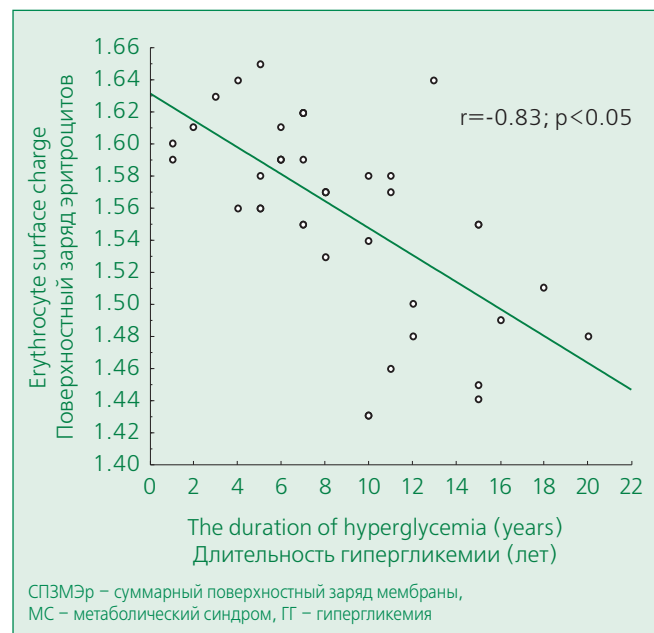


Figure 3. The relationship of red blood cell surface charge with the duration of hyperglycemia in patients with metabolic syndrome
Рисунок 3. Взаимосвязь СПЗМЭр с длительностью гипергликемии у больных МС

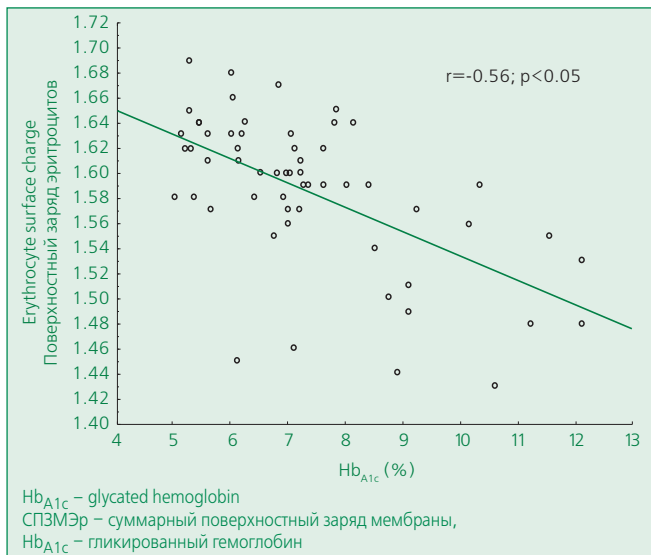


Figure 4. Relationship between red blood cell surface charge and Hb_{A1c} levels

Рисунок 4. Взаимосвязь между СПЗМЭр и уровнем Hb_{A1c}



Figure 5. Multiple linear regression analysis of the influence of components of metabolic syndrome on the level of red blood cell surface charge

Рисунок 5. Множественный линейный регрессионный анализ влияния компонентов МС на уровень СПЗМЭр

веденный анализ корреляции (рис.4) выявил статистически значимую взаимосвязь электрического заряда эритроцитов с уровнем «хронической» гипергликемии ($r = -0,56$, $p < 0,05$).

Показатели СПЗМЭр статистически значимо зависели от наличия, степени выраженности и длительности гипергликемии. Это свидетельствовало о влиянии нарушенного углеводного обмена на состояние электрического заряда мембран эритроцитов, а, следовательно, на механизмы нарушения микровазального кровотока, тем самым способствуя развитию сосудистых изменений у больных МС.

Для оценки значимости влияния основных компонентов МС, включающих и гипергликемию, на уровень СПЗМЭр, нами использовался множественный линейный регрессионный анализ. При построении модели в анализ были включены такие компоненты МС, как индекс массы тела, уровень артериального давления, показатели липидного и углеводного обменов. При статистической обработке полученных результатов самая высокая корреляция была выявлена с длительностью гипергликемии ($p = 0,000043$, $B = -0,0089$, $St. Er B = 8,4$; рис.5).

Обсуждение

Таким образом, согласно полученным данным, длительно существующая гипергликемия в значительной степени достоверно снижает величину СПЗМЭр. Учитывая, что на долю эритроцитов приходится 98% от общего объема форменных элементов крови, нельзя недооценивать важность функционального состояния этих клеток в микрокровотоке и их роли в развитии сосудистых изменений у больных МС. Выявленные нами нарушения СПЗМЭр как клеточного фактора микроциркуляции могут оказывать доминирующее влияние на реологические свойства крови и на микроциркуляцию в целом, так как их суммарный объем примерно в 50 раз повышает объем тромбоцитов и лейкоцитов. На наш взгляд, оценка состояния эритроцитов представляется весьма важной, поскольку исследованиями ряда авторов обосновано положение, что эритроцитарная мембрана является своего рода индикатором меры вовлечения в патологический процесс всех клеточных мембран, включая сосудистую стенку [10]. При этом рядом авторов выявлена зависимость функционального состояния эритроцитов от гипергликемии [11]. Установлено, что в условиях «хронической» гипергликемии белковые субстанции как в плазме крови, так и встроенные в мембранные структуры клеток, включая эритроциты, подвергаются процессу гликозилирования [11]. Это в значительной мере влияет на качественные свойства мембраны эритроцитов, снижая ее электрический заряд, ухудшая деформируемость и агрегационную способность, и тем самым замедляя микроциркуляцию. Кроме того, высокая концентрация глюкозы может оказывать повреждающий «токсический» эффект в отношении мембран клеток крови, в частности, эритроцитов [11].

С учетом наибольшей устойчивости эритроцитарной мембраны как наиболее долгоживущей (до 120 дней) и многочисленной клетки в микроциркуляторном русле к воздействию патологических факторов, ценность выявленных нами нарушений СПЗМЭр значительно возрастает, в том числе, в прогностическом плане. Тем более, что ряд исследователей считают, что сам эритроцит как клетка является удобной моделью для из-

учения действия различных эндо- и экзогенных факторов хронических сосудистых заболеваний, что позволяет использовать его в качестве объекта патологически измененного организма. R. Banerjee и соавт. сделали предположение, что нарушение функционального состояния мембран эритроцитов, включая их суммарный поверхностный заряд, можно рассматривать как один из патогенетических механизмов развития МС с его последующими сердечно-сосудистыми осложнениями [12].

Результаты нашего исследования, выявившие высокую степень зависимости СПЗМЭр от степени и длительности гипергликемии, согласуются с единичными разрозненными литературными сведениями. Отмечено, что эритроциты со сниженным электрическим потенциалом в большей степени склонны к агрегации, легче поддаются механической травматизации, продвигаясь поодиночке в микрососудистом русле, выделяя при этом АДФ, что вызывает агрегацию тромбоцитов, усугубляя повреждение кардиоваскулярной системы [13]. Считают, что при МС в кровотоке могут появиться эритроциты с диаметром более 7,5 мкм со сниженным электрическим зарядом и сниженной деформируемостью, что еще больше повышает их механическую повреждаемость вплоть до микрогемолиза, увеличивая выброс аденозиндифосфата, активизируя агрегацию клеток крови, снижая скорость микрокровотока и способствуя возникновению и прогрессированию мик-

ро- и макроваскулярных расстройств и развитию ССЗ у больных МС. Результаты исследования убедительно подтверждают концепцию о комплексном лечении МС, подразумевающей одновременное воздействие не только на основные компоненты заболевания, но и на такие клеточные показатели микроциркуляции, как состояние эритроцитов, в том числе, на их суммарный поверхностный заряд.

Закключение

У больных МС имеет место статистически значимое снижение величины СПЗМЭр. Показатели электрического заряда мембран эритроцитов при МС статистически значимо зависят от степени выраженности гипергликемии ($r=-0,53$, $p<0,05$). Величина СПЗМЭр у больных МС статистически значимо зависит от длительности гипергликемии. При множественном линейном регрессионном анализе основных компонентов МС наиболее выраженная корреляция ($p=0,000043$, $B=-0,0089$, $St. Er B=8,4$) с показателями СПЗМЭр проявила длительность гипергликемии.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Makolkin V.I. Metabolic syndrome. Moscow: OOO Medicinskoe informacionnoe agenstvo; 2010 (In Russ) [Маколкин В.И. Метаболический синдром. - М: ООО Медицинское информационное агентство; 2010 г.].
2. Mychka V.B., Zhernakova Y.V., Chazova I.E. Recommendations of experts of Russian Scientific Society of Cardiologists on diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision). Doctor.ru. 2010;3:15-8. (In Russ) [Мычка В.Б., Жернакова Ю.В. Чазова И.Е. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). Доктор. Ру. 2010;3:15-8].
3. Didangelos T., Kantartzis K. Diabetes and heart failure: Is it hyperglycemia or hyperinsulinemia? Curr Vasc Pharmacol. 2019;8. DOI:10.2174/157016117666190408164326.
4. Gyawali P., Richards R.S., Tinley P., et al. Hemorheological parameters better classify metabolic syndrome than novel cardiovascular risk factors and peripheral vascular disease marker. Clinical Hemorheology and Microcirculation. 2016;64:1-5. DOI:10.3233/CH-152033.
5. O'Neill S., O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. Obes Rev. 2015;16(1):1-12. DOI:10.1111/obr.12229.
6. Gaede P., Lund-Anderson H., Parving H.H., Pederson O. Effect of a multi-factorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:580-91. DOI:10.1056/NEJMoa0706245.
7. Podzolkov V.I., Koroleva T.V., Bragina A.E., et al. Change in the functional state of erythrocytes as a component of microcirculatory disorders in metabolic syndrome. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(2):184-9 (In Russ.) [Подзолков В.И., Брагина А.Е., Королева Т.В., и др. Изменение функционального состояния эритроцитов как компонент нарушения микроциркуляции при метаболическом синдроме. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(2):184-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-2-184-189.
8. Podzolkov V.I., Koroleva T.V., Bragina A.E., et al. Relation of disturbances in the erythrocytes electrical activity with dyslipidemia in the metabolic syndrome. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(3):344-9 (In Russ.) [Подзолков В.И., Брагина А.Е., Королева Т.В., и др. Связь нарушений электрической активности эритроцитов с дислипидемией при метаболическом синдроме. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(3):344-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-3-344-349.
9. Podzolkov V.I., Koroleva T.V., Pisarev M.V., et al. Abnormal Microcirculation and Red Blood Cell Function as a Cardiovascular Risk Factor in Metabolic Syndrome. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(4):591-7 (In Russ.) [Подзолков В.И., Писарев М.В., Кудрявцева М.Г., и др. Нарушения микроциркуляции и функционального состояния эритроцитов как фактор сердечно-сосудистого риска при метаболическом синдроме. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(4):591-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-4-591-597.
10. Lux S.E. 4th. Anatomy of the red cell membrane skeleton: unanswered questions. Blood. 2016;127(2):187-99. DOI:10.1182/blood-2014-12-512772.
11. Alamri B.N., Bahabri A., Alderehim A.A., et al. Hyperglycemia effect on red blood cells indices. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019;23(5):2139-50. DOI:10.26355/eurrev_201903_17259.
12. Banerjee R., Nageshwari K., Puniyani R. The diagnostic relevance of red cell rigidity. Hemorheol Microcirc. 1998;19(1):21-4.
13. Fernandes H. P., Cesar C. L., Barjas-Castro M. de L. Electrical properties of the red blood cell membrane and immunohematological investigation. Rev Bras Hematol Hemoter. 2011;33(4):297-301. DOI:10.5581/1516-8484.20110080.

About the Authors:

Valery I. Podzolkov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy №2; Director of Therapeutic Clinic of University Clinical Hospital №4, Sechenov University

Tatyana V. Koroleva – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

Maria G. Kudryavtseva – MD, Assistant, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2; директор терапевтической клиники Университетской клинической больницы №4, Сеченовский Университет

Королева Татьяна Вениаминовна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №2, Сеченовский Университет
Кудрявцева Мария Георгиевна – ассистент, кафедра факультетской терапии №2, Сеченовский Университет

Маркеры сосудистого ремоделирования у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа

Юлия Александровна Данилогорская*, Елена Анатольевна Железных, Екатерина Алексеевна Привалова, Юрий Никитич Беленков, Анастасия Александровна Щендрыгина, Мария Владимировна Кожевникова, Гаянэ Андрониковна Шакарьянц, Вита Юрьевна Зекцер, Алексей Сергеевич Лишута, Ирина Сергеевна Ильгисонис

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Цель. Изучить морфофункциональные и гуморальные маркеры сосудистого ремоделирования у больных артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от наличия сахарного диабета (СД) 2 типа.

Материал и методы. В исследование включены больные АГ с повышением артериального давления (АД) 1-2 степени с/без СД 2 типа (30 и 32 человека, соответственно). У всех пациентов оценивали морфо-функциональные параметры сосудистого ремоделирования методом фотоплетизмографии крупных сосудов (индекс жесткости, сдвиг фаз) и микроциркуляторного русла (индекс отражения, индекс окклюзии). С помощью компьютерной видеокапилляроскопии ногтевого ложа определялась плотность капиллярной сети (ПКС) в покое и после пробы с венозной окклюзией и реактивной гиперемией. Определение уровня гуморальных маркеров эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудистого русла (металлопротеиназа 9, ингибитор металлопротеиназы 9, Е-селектин, эндотелин, трансформирующий фактор роста [ТФР-β1], эндотелиальный фактор роста А) проводилось с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. В группе больных АГ+СД 2 типа по сравнению с больными только АГ выявлены статистически значимо более высокий индекс жесткости (11,15 [10,05; 12,35] против 10,15 [8,83; 11,83] м/с; $p=0,04$) и статистически значимо более низкая ПКС как в покое (26,4 [24,2; 27,6] против 35,1 [33,0; 45,0] кап/мм²; $p=0,00$), так и после пробы с реактивной гиперемией (29 [24; 33,3] против 40,0 [35,0; 43,3] кап/мм²; $p=0,00$) и венозной окклюзией (32,5 [27,8; 34,5] против 40,0 [33,0; 45,0] кап/мм²; $p=0,00$). При сравнении уровней маркеров эндотелиальной дисфункции в группе АГ+СД 2 типа определялись статистически значимо более высокие уровни ТФР-β1 (11648 [4117,8; 37933,8] против 3938,5 [1808,8; 7694] пг/мл; $p=0,00$) и статистически значимо более низкие уровни эндотелина-1 (0,46 [0,29; 1,3] против 1,73 [0,63; 2,3] нг/мл; $p=0,01$), чем в группе больных только АГ.

Заключение. В обеих группах были выявлены признаки сосудистого ремоделирования на уровне как крупных артерий, так и сосудов микроциркуляторного русла (артериол и капилляров). Однако в группе АГ+СД 2 типа отмечались статистически значимо более выраженные изменения параметров артериальной жесткости, плотности капиллярной сети, а также уровней гуморальных маркеров фиброза и эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: сосудистое ремоделирование, артериальная жесткость, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция.

Для цитирования: Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Привалова Е.А., Беленков Ю.Н., Щендрыгина А.А., Кожевникова М.В., Шакарьянц Г.А., Зекцер В.Ю., Лишута А.С., Ильгисонис И.С. Маркеры сосудистого ремоделирования у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):328-334. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-328-334

Vascular Remodeling Markers in Patients with Essential Arterial Hypertension Depending on Presence of Type 2 Diabetes Mellitus

Yulia A. Danilogorskaya*, Elena A. Zheleznykh, Ekaterina A. Privalova, Yuri N. Belenkov, Anastasia A. Shchendrygina, Maria V. Kozhevnikova, Gayane A. Shakaryants, Vita Y. Zektser, Alexey S. Lishuta, Irina S. Ilgisonis
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To study some vascular remodeling markers in hypertensive patients depending on the presence of type 2 diabetes mellitus.

Material and methods. The study included patients with essential hypertension 1-2 degrees of increase in blood pressure with/without type 2 diabetes (30 and 32 patients respectively). Using photoplethysmography in combination with reactive hyperemia test structural and functional markers of vascular remodeling were determined: in large vessels – stiffness index and phase shift; in microvessels – reflection index and the occlusion index. Using the computer video capillaroscopy of the nail bed the density of the capillary network at rest, after venous occlusion and after the test with reactive hyperemia was determined. ELISA was used for determining the level of humoral markers of endothelium dysfunction and vascular bed remodeling: metalloproteinase 9, metalloproteinase 9 inhibitor, E-selectin, endothelin, transforming growth factor (TGF-β1), endothelial growth factor A.

Results. In compare with hypertensive patients in hypertensive patients with type 2 diabetes significantly higher stiffness index values (11.15 [10.05; 12.35] vs 10.15 [8.83; 11.83] m/s; $p=0.04$) were found as well as significantly lower ($p=0.00$) capillary network density at rest (26.4 [24.2; 27.6] vs 35.1 [33.0; 45.0] cap/mm²; $p=0.00$) after the tests with reactive hyperemia (29 [24; 33.3] vs 40.0 [35.0; 43.3] cap/mm²; $p=0.00$) and venous occlusion (32.5 [27.8; 34.5] vs 40.0 [33.0; 45.0] cap/mm²). In hypertensive patients with type 2 diabetes significantly higher levels of TGF-β1 (11648 [4117.8; 37933.8] vs 3938.5 [1808.8; 7694] pg/ml; $p=0.00$) and significantly lower levels of endothelin-1 (0.46 [0.29; 1.3] vs 1.73 [0.63; 2.30] ng/ml; $p=0.01$) was detected in compare with hypertensive patients without type 2 diabetes.

Conclusion. In both groups some signs of vascular remodeling were found at the level of both large arteries and microvessels (arterioles and capillaries). However, the group of hypertension + type 2 diabetes mellitus had statistically significantly more pronounced changes in arterial stiffness, capillary network density, as well as humoral markers levels of fibrosis and endothelial dysfunction.

Keywords: vascular remodeling, arterial stiffness, diabetes mellitus type 2, hypertension, endothelial dysfunction.

For citation: Danilogorskaya Y.A., Zheleznykh E.A., Privalova E.A., Belenkov Y.N., Shchendrigina A.A., Kozhevnikova M.V., Shakaryants G.A., Zektser V.Y., Lishuta A.S., Ilgisonis I.S. Vascular Remodeling Markers in Patients with Essential Arterial Hypertension Depending on Presence of Type 2 Diabetes Mellitus Type 2. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):328-334. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-328-334

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): julia_dan@mail.ru

Received / Поступила: 19.05.2019

Accepted / Принята в печать: 03.06.2019

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) занимает первое место среди всех сердечно-сосудистых заболеваний. По прогнозу Всемирной Организации Здравоохранения к 2020 г. число взрослых с повышенным артериальным давлением увеличится с 1 до 1,5 млрд человек [1]. Значимость АГ обусловлена ее ролью в развитии таких состояний, как сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, заболевания периферических артерий, когнитивные расстройства. Другой значимой медико-социальной проблемой во всех странах является сахарный диабет (СД). По данным международной федерации диабета (IDF) глобальная распространенность СД среди лиц старше 18 лет на 2014 г. составила 8,5%. При этом показатели заболеваемости СД будут только расти. Число людей больных диабетом возрастет к 2040 г. до 642 млн человек [2]. АГ и СД взаимно отягощают течение друг друга, встречаемость АГ у больных СД в 2 раза выше, чем у лиц без СД, у которых в 90% случаев выявляется СД 2 типа. Значимость сочетания АГ и СД 2 типа заключается в сходном повреждающем действии данных патологий на органы-мишени, что способствует экспоненциальному росту риска развития сердечно-сосудистых осложнений [3].

Изучение механизмов поражения органов-мишеней при АГ привело исследователей к выводу, что ключевая роль принадлежит структурно-функциональному ремоделированию сосудистого русла, которое характеризуется повышением артериальной жесткости, снижением эластичности сосудистой стенки, эндотелиальной дисфункцией и повышением сосудистого тонуса. Уже в рекомендациях ESH/ESC (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology) по лечению АГ (2013 г.) было указано, что артериальная жесткость является независимым фактором риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [4].

Артериальное русло неоднородно по своей структуре и функциям. Являясь сосудами эластического типа, аорта и ее крупные ветви выполняют чисто транспортную и амортизирующую функции, обеспечивая

равномерный ток крови от сердца к органам и тканям. Артерии следующего порядка – артериолы относятся к сосудам мышечного типа, на уровне которых осуществляется регуляция кровотока в зависимости как от функционального состояния эндотелия, активности ренин-ангиотензиновой и симпатно-адреналовой систем, так и морфологического состояния меди (среднего слоя), которые представлены в основном гладкомышечными клетками и межклеточным матриксом. Изменения микроциркуляторного русла при длительном повышении АД представлены следующими изменениями: стойкий спазм артериол, утолщение стенок резистивных сосудов, редукция капилляров. Разреженность капиллярного русла обуславливает недостаточное поступление крови к клеткам, что влечет за собой появление ишемии в тканях.

Ключевая роль в изменении структуры и свойств сосудистой стенки принадлежит как гладкомышечным клеткам, преобладающему виду клеток в составе сосудистой стенки, так и компонентам экстрацеллюлярного матрикса. Гладкомышечные клетки играют ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса и подвергаются изменениям под воздействием гипертонии: их фенотип меняется с контрактильного на пролиферативный и остеогенный, что приводит к отложению кальция в стенке сосудов, и таким образом увеличивает сосудистую жесткость.

Кроме того, была выявлена положительная корреляция между сосудистой жесткостью и нарастанием уровня фибронектина и интегрин в стенке сосудов, что свидетельствует об усилении адгезии гладкомышечных клеток и экстрацеллюлярного матрикса при наличии артериальной гипертонии [5].

Увеличению накопления белков соединительнотканного матрикса при АГ может способствовать и изменение активности металлопротеиназ (ММП), эндопептидаз, которые непосредственно расщепляют коллаген. Полностью активированные ММП могут быть ингибированы взаимодействием со специфическими ингибиторами – тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП), которые активируются разными типами клеток и присутствуют во многих тканях

и жидкостях организма. В настоящее время активно изучают клиническую значимость ММП-9 и ТИМП 1-го типа в патогенезе АГ и других сердечно-сосудистых нарушений [6-8].

Активация нейро-гуморальных систем также прямо и опосредованно участвует в процессах сосудистого ремоделирования. Так, ангиотензин II стимулирует выработку коллагена 1 типа гладкомышечными клетками, а также трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$), фибробластный фактор роста и инсулиноподобный фактор роста. ТФР- $\beta 1$ стимулирует фиброзные изменения сердечно-сосудистой системы [9,10]. Еще одним важным нейро-гуморальным фактором сосудистого ремоделирования при АГ является эндотелин-1 (ЭТ-1), синтез которого активно происходит в эндотелии сосудов. Связываясь с эндотелиновыми рецепторами гладкомышечных клеток, он вызывает вазоконстрикцию, а впоследствии – их пролиферацию и гипертрофию [10,11]. Наконец, нарушение эндотелиальной функции в виде уменьшения синтеза вазорелаксирующих факторов, прежде всего оксида азота, также играет роль в повышении сосудистой жесткости [12].

Ряд исследований показал, что наличие СД 2 типа у пациентов с АГ значительно усугубляет процессы сосудистого ремоделирования. При этом гипергликемия и инсулинорезистентность тканей являются основными триггерами патогенетических процессов, которые усугубляют артериальную жесткость и повышают восприимчивость сосудистой стенки к развитию атеросклероза [13].

Одними из наиболее важных механизмов этих изменений являются активация фиброза, в том числе, через повышение синтеза ТФР- $\beta 1$, и нарушение миогенной ауторегуляции просвета сосуда [14,15].

Таким образом, ремоделирование сердечно-сосудистой системы при АГ, с одной стороны, является ее осложнением, а с другой – механизмом прогрессирования. Имеются данные, что повышение сосудистой жесткости является причиной резистентной АГ, плохо поддающейся лечению.

Целью исследования было изучение маркеров сосудистого ремоделирования у больных АГ в зависимости от наличия СД 2 типа.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе отделения кардиологии №1 Университетской клинической больницы (УКБ) №1 Сеченовского Университета. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом. В исследование были включены пациенты с АГ без или в сочетании с СД 2 типа в фазе компенсации, госпитализированные в отделение кардиологии. Больные с АГ 1-2 степени повышения АД были разделены

на 2 группы: 30 больных АГ 1-2 степени с СД 2 типа (19 женщин и 11 мужчин) и 32 пациента с АГ без СД 2 (18 женщин, 14 мужчин).

Все пациенты прошли клиническое обследование в условиях кардиологического отделения, включавшее в себя исследование гемодинамических параметров (систолическое [САД] и диастолическое артериальное давление [ДАД], частота сердечных сокращений [ЧСС]), биоэлектрической активности сердца (по данным электрокардиографии [ЭКГ]), морфо-функциональных параметров сердца (эхокардиография), биохимических показателей крови. Также у них проводилась оценка структурно-функционального состояния стенки крупных сосудов (аорта, плечевая артерия, лучевая артерия) и функционального состояния микроциркуляторного русла (артериолы) методом фотоплетизмографии («Ангиоскан-01», Ангиоскан, Россия) в соответствии с алгоритмом оценки состояния сосудистого русла у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [16]. Исследовались параметры ремоделирования стенки крупных сосудов – индекс жесткости (SI) и микроциркуляторного русла – индекс отражения (RI). Для оценки функции эндотелия проводилась проба с реактивной гиперемией (РГ) (нагнетание воздуха в манжету до 220 мм рт.ст. на 5 мин). О функции эндотелия крупных сосудов судили по параметру сдвиг фаз (СФ), сосудов микроциркуляторного русла – по индексу окклюзии (ИО).

С помощью компьютерной видеокапилляроскопии ногтевого ложа изучалось структурно-функциональное состояние капиллярной сети кожи пальца на аппарате «Капилляроскан-1» (ТУ 9442-001-82402834-2008; «Новые энергетические технологии», Россия). Определялись следующие параметры структурного состояния капиллярной сети: плотность капиллярной сети (ПКС) в покое (ПКСп), ПКС после пробы венозной окклюзией (ПКСво), параметры функции капиллярной сети – ПКС после пробы с РГ (ПКСрг).

Определение уровня гуморальных маркеров эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудистого русла: ММП-9, ТИМП-1, Е-селектин, эндотелин-1, ТФР- $\beta 1$, эндотелиальный фактор роста-А (VEGF-A), фактора Виллебранда проводилось с помощью иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка данных осуществлена с использованием программного пакета Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, качественные характеристики – абсолютными (n) и относительными значениями (%). Статистическая значимость различий количественных показателей определялась при помощи критерия Вилкоксона (сравнение двух связанных групп). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статисти-

Table 1. Comparative characteristics of hypertensive patients with/without type 2 diabetes

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных АГ с/без СД 2 типа

Параметр	АГ+СД 2 типа (n=30)	АГ (n=32)	p
Возраст, лет	60,5 (56;64,75)	58,5 (54,75;65,0)	0
Мужчины, n (%)	11 (36,7)	14 (43,8)	>0,05
Длительность АГ, лет	12(9,25;15)	12,0 (9,0;14,25)	0,00
ИБС, n (%)	21 (70)	15 (47)	
ИМТ, кг/м ²	35,6 (33,7;37,8)	28,66 (26,82;29,83)	0,00
ОХС, ммоль/л	5,9 (5,3;6,4)	5,5 (5,1;6,4)	0,36
ЛПНП, ммоль/л	3,8 (3,2;4,3)	3,7 (2,52;4,2)	0,39
ЛПВП, ммоль/л	0,96 (0,8;1,15)	1,12 (0,98;1,4)	0,02
Триглицериды, ммоль/л	2,0 (1,49;2,96)	2,0 (1,1;2,8)	0,53
Глюкоза, ммоль/л	6,3 (6,0;7,43)	5,1 (4,8;5,2)	0,00
Гликированный гемоглобин, %	6,65 (6,23;6,98)	-	-
Креатинин, мг/дл	1,14 (0,9;1,25)	0,86 (0,8;0,99)	0,00
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	62,1 (52,7;71,7)	77,0 (72,0;94,0)	0,00
Толщина ЗС ЛЖ, мм	1,2 (1,1;1,2)	1,2 (1,1;1,2)	0,14
Толщина МЖП, мм	1,2 (1,1;1,28)	1,2 (1,1;1,2)	0,06
Фракция выброса, %	55 (54;57,8)	62(59;65)	0,00
САД, мм рт.ст.	158 (156;163,5)	156 (153;160)	0,02
ДАД, мм рт.ст.	94 (90;97,5)	88 (86;90)	0,00

Данные представлены в виде Ме (25%;75%), если не указано иное

АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

ческую значимость межгрупповых различий по качественным признакам оценивали с применением точного критерия Фишера (таблицы 2×2). Проверка гипотез осуществлялась при уровне статистической значимости 0,05.

Результаты

Характеристика больных, включенных в исследование

Характеристика изучаемых групп пациентов представлена в табл. 1. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности течения АГ, уровню общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. В группе больных АГ+СД 2 типа отмечалось значимо более высокие значения индекса массы тела, что сочеталось со статистически значимо более низким уровнем липопротеидов высокой плотности и более высоким уровнем триглицеридов. При сравнении средне-суточного уровня АД (по данным суточного мониторингирования) в группе АГ+СД 2 типа с таковым в группе только с АГ отмечались статистически значимо более высокие значения как САД (158 [156; 163,5] мм рт.ст. против 156 [153; 160] мм рт. ст., соответ-

ственно; $p=0,02$), так и ДАД (94 [90; 97,5] мм рт. ст. против 88 [86; 90] мм рт.ст., соответственно; $p=0,0$).

При оценке состояния органов-мишеней (сердце и почки) группы не отличались по степени гипертрофии миокарда левого желудочка, однако в группе больных АГ+СД 2 типа по сравнению с группой больных только АГ отмечены статистически значимо более низкие значения фракции выброса (55 [54,0; 57,8] % против 62 [59; 65] %, соответственно; $p=0,0$), а также более высокие уровни креатинина (1,14 [0,89; 1,25] мг/дл против 0,86 [0,8; 0,99] мг/дл, соответственно; $p=0,0$) и более низкие значения скорости клубочковой фильтрации (62,1 [52,7; 71,7] мл/мин/1,73м² против 77,0 [72,0; 94,0] мл/мин/1,73м², соответственно; $p=0,0$). В группе АГ+СД 2 типа пациенты статистически значимо чаще страдали ишемической болезнью сердца (70% против 47% в группе только АГ).

При оценке структурно-функциональных изменений сосудистого русла выявлены изменения как макро, так и микрососудов (табл. 2). В группе АГ+СД 2 типа отмечено увеличение индекса жесткости (SI) и снижение показателя сдвига фаз (SF), что свидетельствует о структурно-функциональных изменениях на уровне крупных сосудов (аорта, артерии). В то же время зарегистрировано увеличение индекса отражения (RI), что в сочетании со снижением индекса окклюзии и снижением плотности капиллярной сети как в покое, так и после проб с реактивной гиперемией и венозной окклюзией, свидетельствует о структурно-функциональных изменениях на уровне микроциркуляторного русла (табл. 2).

В группе с только АГ выявлено увеличение индекса жесткости (SI) и снижение показателя сдвига фаз (SF), что также свидетельствует о структурно-функциональных изменениях на уровне крупных сосудов (аорта, артерии). Зарегистрированное увеличение индекса отражения (RI) в сочетании со снижением индекса окклюзии и снижением плотности капиллярной сети как в покое, так и после проб с реактивной гиперемией и венозной окклюзией также свидетельствовали о структурно-функциональных изменениях на уровне микроциркуляторного русла (табл.2)

При сравнении показателей фотоплетизмографии в группе больных АГ+СД 2 типа выявлены статистически значимо более высокие показатели индекса жесткости (SI; $p=0,035$) по сравнению с группой больных только АГ. Остальные показатели, характеризующие эндотелиальную функцию на уровне крупных и мелких артерий (сдвиг фаз [SF] и индекс окклюзии [IO]), а также индекс отражения (RI; показатель структурных изменений на уровне артериол), статистически значимо не отличались. При этом плотность капиллярной сети как в покое, так и при пробах с реактивной

Table 2. Structural and functional changes in the arterial bed in hypertensive patients, depending on the presence of type 2 diabetes

Таблица 2. Структурно-функциональные изменения артериального русла у больных АГ в зависимости от наличия СД 2 типа

Параметр	АГ+СД 2 типа (n=30)	АГ (n=32)	p
Структурные изменения сосудистой стенки			
<i>Крупные сосуды</i>			
Индекс жесткости, м/с (норма < 8 м/с)	11,15 (10,05;12,35)	10,15 (8,83;11,83)	0,04
<i>Сосуды микроциркуляторного русла</i>			
Индекс отражения, % (норма < 30%)	37,6 (26,58;48,03)	38,0 (32;43)	>0,05
<i>На уровне капилляров</i>			
ПКС кожи в покое, п (норма > 45 кап/мм ²)	26,35 (24,23;27,6)	35,1 (33,0;45,00)	0,00
ПКС после пробы с венозной окклюзией, п (норма > 56 кап/мм ²)	32,5(28,25;35,5)	40,0 (35,0;43,25)	0,00
Функциональные изменения сосудистой стенки			
<i>Крупные сосуды</i>			
Сдвиг фаз, мс (норма > 10мс)	5,8 (4,0;7,8)	5,2(3,15;7,03)	>0,05
<i>Сосуды микроциркуляторного русла</i>			
Индекс окклюзии (норма > 1,8)	1,4 (1,3;1,6)	1,3 (1,1;1,53)	>0,05
<i>На уровне капилляров</i>			
ПКС после пробы с реак- тивной гиперемией, п (норма > 56 кап/мм ²)	30 (26,25;33,75)	40,0 (33,0;45,0)	0,00
Данные представлены в виде Ме (25%;75%)			
ПКС – плотность капиллярной сети			

гиперемией и венозной окклюзией была статистически значимо ниже в группе больных АГ+СД 2 типа (p=0,00).

В табл. 3 представлены уровни сывороточных маркеров сосудистого ремоделирования в исследуемых группах. При сравнении показателей уровня сывороточных маркеров, характеризующих состояние экстрацеллюлярного матрикса, ММП-9 и ТИМП-1, в обеих группах были выявлены повышенные по сравнению с нормой показатели, которые статистически значимо не отличались друг от друга. Кроме того, уровень ТФР-β1, маркера фиброза, в группе больных АГ+СД 2 типа статистически значимо превышал таковой в группе только АГ (p=0,0), хотя эти показатели и находились в пределах референсных значений. В обеих группах выявлены повышенные по сравнению с нормой уровни эндотелина-1, однако, в группе только АГ определялись статистически значимо более высокие показатели по сравнению с группой АГ+СД 2 типа (p=0,011). Что касается другого маркера эндотелиальной дисфункции (фактор Виллебранда) – его уро-

Table 3. The levels of humoral markers of vascular remodeling in hypertensive patients, depending on the presence of type 2 diabetes

Таблица 3. Уровни гуморальных маркеров сосудистого ремоделирования у пациентов с АГ в зависимости от наличия СД 2 типа

Параметр	АГ+СД 2 типа (n=30)	АГ (n=32)	p
ММП-9, нг/мл (норма < 139,4)	223,5 (172,5;254)	218,5 (189,0;276)	0,67
ТИМП-1, нг/мл (норма = 9-321)	459,5(286,75;726,5)	431,5(386,75;488,5)	0,78
Е-селектин, нг/мл (норма = 25,7-37,9)	51,35(31,93;65,15)	36,2(28,5;50,01)	0,12
ТФР-β1, пг/мл (норма = 5222-13731)	11648 (4117,75;37933,75)	3938,5 (1808,75;7694)	0,00
VEGF-A, нг/мл (норма < 128,9)	35,4(7,9;66,53)	12,35(7,9;35,3)	0,19
Эндотелин-1, нг/мл (норма < 0,26)	0,46 (0,29;1,3)	1,73 (0,63;2,3)	0,01
Фактор фон Виллебранда, МЕ/мл (норма=0,5-1,5)	0,95 (0,63;1,18)	0,58 (0,5;0,73)	0,02
Данные представлены в виде Ме (25%;75%)			
ММП – металлопротеиназа, ТИМП – тканевой ингибитор металлопротеиназ, ТФР – трансформирующий фактор роста, VEGF – эндотелиальный фактор роста			

вень в обеих группах не выходил за пределы референсных значений, но был статистически значимо выше в группе АГ+СД 2 по сравнению с группой только АГ (0=0,02).

Обсуждение

В обеих группах больных АГ были выявлены признаки сосудистого ремоделирования как на уровне крупных артерий, так и сосудов микроциркуляторного русла (артериол и капилляров), однако артериальная жесткость была статистически значимо выше в группе больных АГ+СД 2 типа. Это является, по всей видимости, следствием более выраженных изменений в стенке артерий крупного калибра, прежде всего, в результате перестройки экстрацеллюлярного матрикса, а также фиброза и эндотелиальной дисфункции. Об этих процессах мы можем судить по повышению уровня сывороточных маркеров сосудистого ремоделирования: ММП-9 и ТИМП-1, ТФР-β1, эндотелин-1. Так, ММП и ТИМП играют существенную роль в деградации и реорганизации компонентов экстрацеллюлярного матрикса, и таким образом вовлечены в процессы ремоделирования сердечно-сосудистой

системы [17]. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при АГ также повышает продукцию металлопротеиназ [18]. В нашем исследовании мы как раз и наблюдали активацию как ММП-9, так и ТИМП-1, которая имела место в обеих группах больных, что подтверждает заинтересованность пары ММП-9 и ТИМП-1 в процессах сосудистого ремоделирования.

Кроме того, в литературе имеются убедительные данные о роли ММП-9 в развитии стеноза коронарных артерий при ишемической болезни сердца, прогрессирования аневризмы брюшного отдела аорты, неблагоприятного исхода острого нарушения мозгового кровообращения и кардиоваскулярной смерти [19]. В нашем исследовании значительная часть пациентов страдала ишемической болезнью сердца (70% в группе больных АГ+СД 2 типа и 47% – в группе только АГ).

Закономерным, на наш взгляд, является выявление значительно более высокого уровня ТФР- β 1 в группе АГ+СД 2 типа. Как отмечалось ранее, ТФР- β 1 является промоутером фиброза, одного из факторов повышения сосудистой жесткости, и его продукция значительно возрастает в условиях гипергликемии.

Выявленный повышенный уровень эндотелина-1 в исследуемых группах свидетельствует о дисфункции эндотелия и преобладания вазоконстрикции. Эндотелин-1 является одним из наиболее мощных сосудосуживающих пептидов, который синтезируется эндотелиальными клетками, особенно активно – в условиях активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Статистически значимо более высокий уровень эндотелина-1 в группе больных АГ подтверждает данные о типе реакции резистивных сосудов в ответ на повышение внутрисосудистого давления.

Так, хорошо известен тот факт, что на уровне микрососудов АГ ассоциирована с внутренним эутрофическим ремоделированием, когда наружный диаметр и просвет сосуда уменьшены, а толщина медиального слоя не изменена. Это – физиологическое свойство артериол реагировать сокращением в ответ на внутрисосудистое давление. Данный ауторегуляторный ответ обеспечивает стабилизацию дистального капиллярного давления, и таким образом предотвращает поражение органов-мишеней. Следует отметить, что описанный тип сосудистого ремоделирования является обратимым на фоне антигипертензивной терапии [20]. В то же время, по данным литературы, длительное течение АГ, сочетание АГ с СД 2 типа ассоциировано с истощением и выраженным нарушением механизмов миогенной ауторегуляции, что сопровождается развитием гипертрофии стенок артериол

без уменьшения просвета сосудов. Таким образом, отсутствует защитный механизм, предотвращающий повреждающее влияние повышенного давления на состояние капиллярного русла, что и сопровождается поражением органов-мишеней (в частности, почек, сетчатки) [21-24]. Результаты нашего исследования, которые показали статистически значимо более значимое снижение плотности капиллярной сети как в покое, так и после функциональных проб в группе пациентов АГ+СД 2 типа в сочетании со статистически значимо более низкими показателями скорости клубочковой фильтрации согласуются с приведенными данными.

Заключение

У больных АГ, в том числе, в сочетании с СД 2 типа, выявлены признаки сосудистого ремоделирования как на уровне крупных, так и мелких сосудов, что, по всей видимости, обусловлено реорганизацией сосудистой стенки и изменением сосудистого тонуса. Однако при наличии СД 2 типа наблюдались более выраженные изменения, отражающие увеличение артериальной жесткости, что может указывать на усугубление изменений в стенке артерий крупного калибра, прежде всего, в результате перестройки экстрацеллюлярного матрикса, а также фиброза и эндотелиальной дисфункции. О негативном влиянии СД у больных АГ свидетельствовало и более выраженное снижение плотности капиллярной сети как в покое, так и при функциональных пробах по сравнению с больными только АГ. Помимо статистически значимого отличия по ряду инструментальных показателей у пациентов с АГ и СД 2 типа отмечались более выраженные сдвиги уровней маркеров фиброза (ТФР- β 1) и эндотелиальной дисфункции (фактор Виллебранда) по сравнению с больными только АГ. Все описанные изменения указывают на более выраженное поражение органов-мишеней при наличии СД 2 типа у пациентов с АГ.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

The publication is supported by the "Russian Academic Excellence Project 5-100"

Публикация поддерживается «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров»

References / Литература

1. Kearney P.M., 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.
2. Tarasenko N.A. Diabetes mellitus: reality, prognosis, prevention. *Modern Problems of Science and Education*. 2017;6 [cited by May 05, 2019]. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27144> (In Russ.) [Тарасенко Н.А. Сахарный диабет: действительность, прогнозы, профилактика. *Современные Проблемы Науки и Образования*. 2017;6 [цитировано 08.05.2019]. Доступно на: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27144>]
3. Kozakova M., Palombo C. Diabetes Mellitus, Arterial Wall, and Cardiovascular Risk Assessment. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(2):201. DOI:10.3390/ijerph13020201.
4. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159-219. DOI:10.1093/eurheartj/ehf151.
5. Castorena-Gonzalez J.A., Staiculescu M.C., Foote C., Martinez-Lemus L.A. Mechanisms of the inward remodeling process in resistance vessels: Is the actin cytoskeleton involved? *Microcirculation*. 2014;21(3):219-29. DOI:10.1111/micc.12105.
6. Yasmin, McEniery C.M., Wallace S., et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(2):372. DOI:10.1016/j.amjcard.2005.03.072.
7. Tan J., Huan Q., Xing X., et al. Impact of the metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 system on large arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2007;30(10):959-63. DOI:10.1291/hyres.30959.
8. Niemirska A., Litwin M., Trojanek J., et al. Altered matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 levels in children with primary hypertension. *J Hypertens*. 2016;34(9):1815-22. DOI:10.1097/HJH.0000000000001024.
9. Weigert K., Brodbeck K., Klopfer H.U., Häring E.D. Schleicher Angiotensin II induces human TGF- β 1 promoter activation: similarity to hyperglycaemia. *Diabetologia*. 2002;45:890-8. DOI:10.1007/s00125-002-0843-4.
10. Pohlert D., Brenmoehl J., Löffler I., et al. TGF- β and fibrosis in different organs — molecular pathway. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009;1792:746-56. DOI:10.1016/j.bbdis.2009.06.004.
11. Harvey A., Montezano A.C., Lopes R.A., et al. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):659-68. DOI:10.1016/j.cjca.2016.02.070.
12. Fels J., Jeggle P., Liashkovich I., et al. Nanomechanics of vascular endothelium. *Cell Tissue Res*. 2014;355:727-37. DOI:10.1007/s00441-014-1853-5.
13. Adeva-Andany M.M., Ameneiros-Rodríguez E., Fernández-Fernández C., et al. Insulin resistance is associated with subclinical vascular disease in humans. *World J Diabetes*. 2019;10(2):63-77. DOI:10.4239/wjcd.v10.i2.63.
14. Cardoso C.R., Salles G.F. Aortic Stiffness as a Surrogate Endpoint to Micro and Macrovascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2016;17:piiE2044. DOI:10.3390/ijms17122044.
15. Shah A.S., Urbina E.M. Vascular and Endothelial Function in Youth with Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep*. 2017;17(6):36. DOI:10.1007/s11892-017-0869-0.
16. The patent of the Russian Federation №2012156011/14; Dec 24, 2012. Belenkov Y.N., Schendrygina A.A., Privalova E.V., et al. A method for assessing the state of the vascular bed in healthy individuals with risk factors for developing cardiovascular diseases and patients with cardiovascular diseases. The patent of Russia №2508900 C1.2014. Bulletin №7 (In Russ.) [Патент РФ №2012156011/14, 24.12.2012. Беленков Ю.Н., Щендрыгина А.А., Привалова Е.В. и др. Способ оценки состояния сосудистого русла у здоровых лиц с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Патент России №2508900 C1. 2014. Бюллетень №7].
17. Chen Q., Min J., Feng Y., et al. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:928315. DOI:10.1155/2013/928315.
18. Castro M.M., Tanus-Santos J.E. Inhibition of matrix metalloproteinases (MMPs) as a potential strategy to ameliorate hypertension-induced cardiovascular alterations. *Curr Drug Targets*. 2013;14(3):335-43. DOI:10.2174/1389450111314030005.
19. Sandstrom J., Vasan R.S. Circulating biomarkers of extracellular matrix remodeling and risk of atherosclerotic events. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17(1):45-53. DOI:10.1097/01.mol.0000203891.34890.b5.
20. Hlubocká Z., Umnerová V., Heller S., et al. Circulating intercellular cell adhesion molecule-1, endothelin-1 and von Willebrand factor—markers of endothelial dysfunction in uncomplicated essential hypertension: the effect of treatment with ACE inhibitors. *J Hum Hypertens*. 2002;16(8):557-62. DOI:10.1038/sj.jhh.1001403.
21. Taqueti V.R., Di Carli M.F. Coronary microvascular disease Pathogenic Mechanism and Therapeutic options. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2625-2641. DOI:10.1016/j.jacc.2018.09.042.
22. Belin de Chantemèle E.J., Vessières E., Guihot A.L., et al. Type 2 diabetes severely impairs structural and functional adaptation of rat resistance arteries to chronic changes in blood flow. *Cardiovasc Res*. 2009;81(4):788-96. DOI:10.1093/cvr/cvn334.
23. Mulvany M.J. Small artery remodelling in hypertension: causes, consequences and therapeutic implications. *Med Biol Eng Comput*. 2008;46(5):461-7. DOI:10.1007/s11517-008-0305-3.
24. Sonoyama K., Greenstein A., Price A., et al. Vascular remodeling: implications for small artery function and target organ damage. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2007;1(2):129-37. DOI:10.1177/1753944707086358.

About the Authors:

Yulia A. Danilogorskaya — MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University

Elena A. Zheleznykh — MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University

Ekaterina A. Privalova — MD, Cardiologist, Department of Cardiology №1, University Hospital №1, Sechenov University

Yuri N. Belenkov — MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University

Anastasia A. Shchendrigina — MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University

Maria V. Kozhevnikova — MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University

Gayane A. Shakaryants — MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University

Vita Y. Zektser — MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University

Alexey S. Lishuta — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University

Irina S. Ilgisonis — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University

Сведения об авторах:

Данилогорская Юлия Александровна — к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет

Железных Елена Анатольевна — к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет

Привалова Екатерина Алексеевна — кардиолог, отделение кардиологии №1, УКБ №1, Сеченовский Университет

Беленков Юрий Никитич — академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет

Щендрыгина Анастасия Александровна — к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет

Кожевникова Мария Владимировна — к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет

Шакарьянц Гаяне Андрониковна — к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет

Зекцер Вита Юрьевна — к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет

Лишута Алексей Сергеевич — к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет

Ильгисонис Ирина Сергеевна — к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет

Первые результаты оценки влияния длительного применения никорандила на вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ишемической болезнью сердца

(данные наблюдательного исследования НИКЕЯ)

Сергей Юрьевич Марцевич¹, Юлия Владимировна Лукина^{1*}, Наталья Петровна Кутишенко¹, Виктория Петровна Воронина¹, Надежда Анатольевна Дмитриева¹, Александр Васильевич Загребельный¹, Ольга Викторовна Лерман¹, Олег Владимирович Гайсенек², Татьяна Александровна Гомова³, Андрей Владимирович Ежов⁴, Андрей Дмитриевич Куимов⁵, Роман Аронович Либис⁶, Геннадий Васильевич Матюшин⁷, Татьяна Николаевна Митрошина⁸, Галина Ивановна Нечаева⁹, Инна Ильинична Резник¹⁰, Виталий Викентьевич Скибицкий¹¹, Анна Ивановна Чесникова¹², Наталья Валентиновна Добрынина¹³, Сергей Степанович Якушин¹³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Объединенная больница с поликлиникой, Управление делами Президента Российской Федерации Россия, 119285, Москва, Мичуринский пр-т, 6

³ Тульская областная клиническая больница. Россия, 300053, Тула, ул. Яблочкова, 1а

⁴ Ижевская государственная медицинская академия Россия, 426034, Республика Удмуртия, Ижевск, ул. Коммунаров, 281

⁵ Новосибирский государственный медицинский университет Россия, 630091, Новосибирск, Красный пр., 52

⁶ Оренбургский государственный медицинский университет. Россия, 460000, Оренбург, Советская ул., 6,

⁷ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

⁸ Поликлиника №3. Россия, 302001, Орел, ул. Комсомольская, 32

⁹ Омский государственный медицинский университет. Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12

¹⁰ Уральский государственный медицинский университет. Россия, 620014, Екатеринбург, ул. Репина, 3

¹¹ Кубанский государственный медицинский университет Россия, 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

¹² Ростовский государственный медицинский университет Россия, 344022, Ростов-на-Дону, ул. Суворова, 119

¹³ Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Россия, 390026, Рязань, ул. Высоковольтная, 9

Рабочая группа исследования «НИКЕЯ». Екатеринбург: Акулина Е.Н.; Ижевск: Шинкарева С.Е., Гребнев С.А.; Краснодар: Кудряшов Е.А., Фендрикова А.В.; Красноярск: Немик Д.Б., Питаев Р.Р., Алтаев В.Д., Самохвалов Е.В., Столбиков Ю.Ю.; Москва: Захарова А.В., Балашов И.С., Леонов А.С., Сладкова Т.А., Зеленова Т.И., Шестакова Г.Н., Колганова Е.В., Максимова М.А.; Новосибирск: Шуркевич А.А.; Омск: Логинова Е.Н., Гудилин В.А.; Орел: Журавлева Л.Л., Лобанова Г.Н., Лунева М.М.; Оренбург: Кондратенко В.Ю.; Ростов-на-Дону: Калачева Н.М., Коломацкая О.Е., Дубищева Н.Ф., Ромадина Г.В., Чугунова И.Б., Скаржинская Н.С.; Рязань: Трофимова Я.М., Николаева А.С.; Тула: Зубарева Л.А., Берберфиш Л.Д., Горина Г.И., Надежкина К.Н., Юнусова К.Н., Никитина В.Ф., Дабиха В.Г., Ренко И.Е., Соин И.А.

Цель. В рамках наблюдательного проспективного исследования оценить влияние длительного лечения никорандилом на возникновение отдаленных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС).

Материал и методы. В проспективное наблюдательное многоцентровое исследование НИКЕЯ были включены 590 человек. Всем пациентам к стандартной антиангинальной терапии был добавлен никорандил. Через 21 мес наблюдения было выполнено 547 телефонных контактов, установлен жизненный статус 524 человек, у 23 пациентов сведений получить не удалось. Фиксировались все летальные исходы и возникновение основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО): нефатальные острые инфаркты миокарда (ОИМ); нефатальные мозговые инсульты (МИ); проведение экстренной реваскуляризации миокарда; госпитализации по поводу декомпенсации ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий (ФП). У 479 пациентов при телефонном опросе была определена приверженность (устойчивость) к приему никорандила – продолжение терапии в течение рекомендованного периода, путем получения информации о приеме никорандила к моменту окончания наблюдения.

Результаты. За период наблюдения зарегистрировано 15 летальных исходов, причинами которых в 3 случаях была ИБС (2 ОИМ, 1 аневризма левого желудочка); у 1 пациента – тромбоэмболия легочной артерии; 1 злокачественное новообразование; 2 ХСН; 1 МИ, 1 двусторонняя пневмония. В остальных 6 случаях причины смерти были неизвестны. Из ССО 7 – ОИМ (всего 8 случаев, у одного из больных за прошедший период было 2 ОИМ). 3 человека из этой группы умерли. Шесть пациентов перенесли МИ (зарегистрировано 7 случаев, у одного пациента два МИ; 1 пациент умер). Трем больным было выполнено внеплановое чрескожное коронарное вмешательство: 2 больным – по поводу ОИМ, 1 – по поводу нестабильной стенокардии. За период наблюдения 21 человек были внепланово госпитализированы в связи с декомпенсацией сердечно-сосудистых заболеваний. По результатам врачебного опроса к окончанию наблюдения 237 человек оказались не привержены к приему никорандила, а 242 пациента принимали рекомендованный препарат (приверженные пациенты). У неприверженных пациентов было зарегистрировано значительно большее общее число летальных исходов от всех причин и ССО ($p < 0,001$), а также внеплановых госпитализаций по поводу декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний ($p = 0,017$).

Заключение. Проспективное наблюдательное исследование НИКЕЯ выявило в целом типичный для больных стабильной ИБС процент возникновения осложнений основного заболевания. Добавление к антиангинальной терапии никорандила значительно снижало число ССО у приверженных к приему препарата пациентов по сравнению с неприверженными больными.

Ключевые слова: наблюдательное исследование, никорандил, стабильная стенокардия напряжения, приверженность к лечению.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Воронина В.П., Дмитриева Н.А., Загребельный А.В., Лерман О.В., Гайсенков О.В., Гомова Т.А., Ежов А.В., Куимов А.Д., Либис Р.А., Матюшин Г.В., Митрошина Т.Н., Нечаева Г.И., Резник И.И., Скибицкий В.В., Чесникова А.И., Добрынина Н.В., Якушин С.С. Первые результаты оценки влияния длительного применения никорандила на вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ишемической болезнью сердца (данные наблюдательного исследования НИКЕЯ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):335-342. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-335-342

The First Results of the Evaluation of Long-Term Nicorandil Treatment Effect on the Probability of Cardiovascular Complications in Patients with Stable Coronary Artery Disease (Data of Observational NIKEA Study)

Sergey Yu. Martsevich¹, Yulia V. Lukina^{1*}, Natalia P. Kutishenko¹, Viktoria P. Voronina¹, Nadezda A. Dmitrieva¹, Alexander V. Zagrebelsky¹, Olga V. Lerman¹, Oleg V. Gaisenkov², Tatyana A. Gomova³, Andrey V. Ezhov⁴, Andrey D. Kuimov⁵, Roman A. Libis⁶, Gennady V. Matyushin⁷, Tatyana N. Mitroshina⁸, Galina I. Nechaeva⁹, Inna I. Reznik¹⁰, Vitaliy V. Skibitsky¹¹, Anna I. Chesnikova¹², Natalia V. Dobrynina¹³, Sergey S. Yakushin¹³

Working Group of the NIKEA Study. Ekaterinburg: Akulina E.N.; **Izhevsk:** Shinkareva S.E., Grebnev S.A.; **Krasnodar:** Kudryashov E.A., Fendrikova A.V.; **Krasnoyarsk:** Nemik D.B., Pitaev R.R., Altayev V.D., Samokhvalov E.V., Stolbikov Y.Y.; **Moscow:** Zakharova A.V., Balashov I.S., Leonov A.S., Sladkova T.A., Zelenova T.I., Shestakova G.N., Kolganova E.V., Maksimova M.A.; **Novosibirsk:** Shurkevich A.A.; **Omsk:** Loginova E.N., Gudilin V.A.; **Orel:** Zhuravleva L.L., Lobanova G.N., Luneva M.M.; **Orenburg:** Kondratenko V.Y.; **Rostov-on-Don:** Kalacheva N.M., Kolomatskaya O.E., Dubishcheva N.F., Romadina G.V., Chugunova I.B., Skarzhinskaya N.S.; **Ryazan:** Trofimova Y.M., Nikolaeva A.S.; **Tula:** Zubareva L.A., Berberfish L.D., Gorina G.I., Nadezhkina K.N., Yunusova K.N., Nikitina V.F., Dabizha V.G., Renko I.E., Soim I.A.

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Joint Hospital and Polyclinic, Administrative Department of the President of the Russian Federation. Michurinskiy prosp. 6, Moscow, 119285 Russia

³ Tula Regional Clinical Hospital. Yablochkova ul. 1a, Tula, 300053 Russia

⁴ Izhevsk State Medical Academy. Kommunarov ul. 281, Izhevsk, Republic of Udmurtia, 426034 Russia

⁵ Novosibirsk State Medical University. Krasnii pr. 52, Novosibirsk, 630091 Russia

⁶ Orenburg State Medical University. Sovetskaya ul. 6, Orenburg, 460000 Russia

⁷ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

⁸ Out-patient Clinic №3. Komsomolskaya ul. 32, Orel, 302001 Russia

⁹ Omsk State Medical University. Lenina ul. 12, Omsk, 644099 Russia

¹⁰ Ural State Medical University. Repina ul. 3, Ekaterinburg, 620014 Russia

¹¹ Kuban State Medical University. Mitrofana Sedina ul. 4, Krasnodar, 350063 Russia

¹² Rostov State Medical University. Suvorova ul. 119, Rostov-on-Don, 344022 Russia

¹³ Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov. Visokovoltynaya ul. 9, Ryazan, 390026 Russia

Aim. To assess the influence of addition of nicorandil on long-term cardiovascular complications in patients with chronic coronary artery disease (CAD) in the framework of a prospective observational study.

Material and methods. Prospective observational multicenter NIKEA study included 590 patients with stable CAD. All patients were recommended to add nicorandil to their baseline therapy. After 21 months, 547 telephone contacts were made, the life status of 524 people was specified, 23 patients were lost to follow-up. The following complications were registered: death from any cause; non-fatal myocardial infarction (MI); non-fatal stroke; urgent myocardial revascularization; hospitalization due to deterioration of CAD, chronic heart failure (CHF) or atrial fibrillation (AF). In 479 patients, a telephone survey was performed to identify adherence (persistence) to nicorandil – i.e. to verify the continuing the treatment for the prescribed duration.

Results. During the follow-up period, 15 deaths were recorded, the causes of which were as follows: 3 CAD (2 MI, 1 left ventricular aneurysm), 1 pulmonary embolism, 2 CHF; 1 stroke, 1 oncology, 1 bilateral pneumonia. In the remaining 6 cases, the causes of death were not known. Cardiovascular (CV) complications were MI (8 cases in 7 patients, 1 patient had 2 MI in the follow-up period, 3 patients from this group died), stroke in 6 patients (7 cases, 1 patient had 2 strokes, 1 patient died). Urgent percutaneous coronary intervention was performed in 3 patients (in 2 patients due to acute MI, in 1 patient due to unstable angina). During the observation period, 21 people were urgently hospitalized due to deterioration of

clinical condition. According to the results of a medical survey, by the end of the follow-up period, 237 people were not adherent to prescribed nicorandil, and 242 patients took the recommended medication (adherent patients). The main cardiovascular complications and death from any cause ($p < 0.001$) as well as the number of urgent hospitalizations ($p = 0.017$) were significantly more common in non-adherent to nicorandil patients in comparison with adherent patients.

Conclusion. The overall rate of CAD complications in NIKEA study was typical for patients with stable CAD receiving contemporary medical therapy. Addition of nicorandil significantly reduced the rate of CV complications in adherent patients in comparison with non-adherent patients.

Keywords: observational study, nicorandil, stable angina pectoris, treatment adherence.

For citation: Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Voronina V.P., Dmitrieva N.A., Zagrebelniy A.V., Lerman O.V., Gaisenok O.V., Gomova T.A., Ezhov A.V., Kuimov A.D., Libis R.A., Matyushin G.V., Mitroshina T.N., Nechaeva G.I., Reznik I.I., Skibitsky V.V., Chesnikova A.I., Dobrynina N.V., Yakushin S.S. The First Results of the Evaluation of Long-Term Nicorandil Treatment Effect on the Probability of Cardiovascular Complications in Patients with Stable Coronary Artery Disease (Data of Observational NIKEA Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):335-342. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-335-342

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yuvlu@mail.ru

Received / Поступила: 06.06.2019

Accepted / Принята в печать: 15.06.2019

Несмотря на все более широкое внедрение инвазивных методов реваскуляризации миокарда, фармакотерапия по-прежнему является основополагающим способом лечения у больных со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Препарат никорандил – активатор калиевых каналов, обеспечивает антиангинальный и антиишемический эффект и входит в ряд средств второй линии для лечения пациентов со стабильной ИБС, стенокардией напряжения [1]. Кроме того, в ряде исследований был продемонстрирован не только клинический эффект никорандила, но и его благоприятное влияние на прогноз у больных ИБС, что существенно укрепляет обоснованность назначения данного препарата с позиций доказательной медицины [2,3].

Несмотря на надежную доказательную базу эффективности и безопасности никорандила, в нашей стране он используется нечасто, в первую очередь, из-за того, что препарат сравнительно недавно появился на российском рынке. Поэтому оценка эффективности и безопасности никорандила в реальной клинической практике, особенно при длительном применении, представляется важной научной и практической задачей.

Материал и методы

Дизайн проспективного многоцентрового наблюдательного исследования НИКЕЯ (изучение влияния дополнительной терапии НИКорандилом на течение ишемической болезни сердца у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную базовую терапию) был изложен в предыдущих публикациях [4,5].

В исследование были включены 590 человек. Всем пациентам во время визита включения в исследование в связи с сохраняющимися приступами стенокардии напряжения на фоне стандартной антиангинальной

терапии был рекомендован прием никорандила в дозе 20-40 мг/сут [4]. Медиана наблюдения составила 21 мес (интерквартильный размах 20;23). В среднем через 2 года наблюдения было выполнено 547 телефонных контактов, установлен жизненный статус 524 человек, о 23 пациентах сведений получить не удалось. У 479 пациентов при телефонном опросе была определена приверженность к приему никорандила. Во время очных визитов исследования приверженность к лечению никорандилом диагностировалась с помощью оригинальной анкеты, включающей 4-вопросный тест Мориски-Грина [5]. При телефонном опросе оценивалась устойчивость к терапии (вариант приверженности, определяемый как продолжение терапии в течение рекомендованного периода времени) путем получения информации о приеме никорандила к моменту окончания наблюдения [6].

В данной статье впервые анализируются отдаленные исходы у больных ИБС при длительном применении никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия).

Отдаленные исходы наблюдения регистрировали во время телефонного контакта с больным или его родственниками, выполненного в среднем через 21 мес наблюдения, при этом определялся жизненный статус пациента (жив-умер). В случае смерти делалась попытка установить ее причины (анализ медицинской документации, если смерть произошла в стационаре, и беседа с родственниками).

Кроме того, фиксировалось возникновение всех осложнений и нежелательных событий, включая перенесение нефатального острого инфаркта миокарда (ОИМ), нефатальных инсультов, проведение реваскуляризации миокарда по клиническим показаниям, внеплановые госпитализации по поводу декомпенсации ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий. Было заранее сформулировано понятие первичной (комбинированной)

и вторичных (комбинированных) конечных точек. Под первичной комбинированной конечной точкой (ПККТ) понимали смерть от любой причины, развитие нефатального ОИМ, нефатального мозгового инсульта, проведение экстренной реваскуляризации миокарда, госпитализации в связи с декомпенсацией ИБС, ХСН, фибрилляции предсердий. При возникновении нефатальных событий наблюдение за больным продолжалось, таким образом, у одних и тех же пациентов были зарегистрированы случаи нескольких осложнений, включенных в ПККТ.

Собирались данные о среднем числе приступов стенокардии в неделю и количестве применяемых препаратов короткодействующих нитратов. Также оценивалась одна из разновидностей приверженности к лечению – устойчивость (persistence), продолжительность выполнения больным различных назначений врача [6,7].

На основании данных о приверженности к приему никорандила все больные были разделены на две подгруппы: приверженные к приему этого препарата и неприверженные. В дальнейшем был проведен анализ возникновения сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от факта приверженности к приему никорандила.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета статистических программ SPSS 20.0 (IBM, США).

В данном исследовании приводятся только частотные характеристики компонентов ПККТ и их сравнение в группах приверженных и неприверженных к приему никорандила пациентов, без учета цензурированных данных.

Результаты описательной статистики для количественных переменных представлены в виде Ме (25%;75%), где Ме – медиана, 25%; 75% – интерквартильный размах, для качественных переменных в виде долей (процентов). Для статистического анализа были использованы тест Манна-Уитни (для количественных переменных), критерий независимости χ^2 Пирсона, z критерий для сравнения пропорций. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В конце наблюдения было выполнено 547 телефонных звонков, в 23 случаях получить информацию о пациентах не удалось, в остальных 524 случаях статус больных был определен после контакта с самими больными (509 человек) или их родственниками (15 человек). Таким образом, к концу исследования удалось получить информацию по 524 из 590 включенных в программу НИКЕЯ пациентов, что составляет 89%.

Жизненный статус был определен у 524 человек: 509 человек были живы на момент телефонного контакта (229 женщин [45,0%] и 280 мужчин [55,0%]); 15 пациентов умерли: 6 женщин (40,0%) и 9 мужчин (60,0%).

Причинами 15 летальных исходов в трех случаях была ИБС (2 ОИМ, 1 аневризма левого желудочка); в 1 случае – тромбоэмболия легочной артерии; 1 пациент умер по причине злокачественного новообразования; 2 – пациента в результате декомпенсации ХСН; 1 больной – из-за развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), 1 летальный исход был обусловлен двусторонней пневмонией. В остальных 6 случаях причины смерти установить не удалось.

У 7 пациентов за период наблюдения развился ОИМ (у одного из больных за прошедший период было 2 ОИМ). 3 человека из этой группы умерли (1 – от трансмурального ОИМ, 1 – от ХСН, причина смерти третьего пациента неизвестна). У 6 пациентов в течение 21 мес наблюдения было зафиксировано ОНМК, у 1 пациента было диагностировано повторное ОНМК с разницей в 1 мес.

У 18 человек были выполнены операции по реваскуляризации миокарда. Из них одному пациенту сначала было проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), а затем – операция аортокоронарного шунтирования (АКШ), 7 больным – АКШ; 10 пациентам выполнено ЧКВ со стентированием. Троем из 18 пациентов ЧКВ было выполнено по экстренным показаниям: двум больным – по поводу ОИМ, одному – по поводу нестабильной стенокардии. Остальным пациентам ЧКВ выполнялось в плановом порядке.

Всего было зарегистрировано 54 осложнения, включенных в ПККТ: у 32 человек по 1 событию, у 9 – по 2 события (всего 18), и у 1 пациента за все время наблюдения было зарегистрировано 4 осложнения.

Структура основных компонентов ПККТ, возникших в ходе программы НИКЕЯ, по результатам наблюдения в течение 21 мес представлена на рис. 1.

Из больных, с которыми был установлен контакт, данные о приверженности были получены для 479 человек: 242 пациента продолжили прием никорандила (были привержены), а 237 – нет.

В табл.1 представлена сравнительная характеристика пациентов двух подгрупп: приверженных и неприверженных к приему никорандила. На основании данных анамнеза основного и сопутствующих заболеваний на этапе включения пациентов в программу различий по полу и возрасту между группами не было. Наиболее очевидными оказались различия, отражающие тяжесть течения ИБС. В первую очередь следует отметить, что пациенты, оставшиеся приверженными к лечению никорандилом к моменту окончания на-

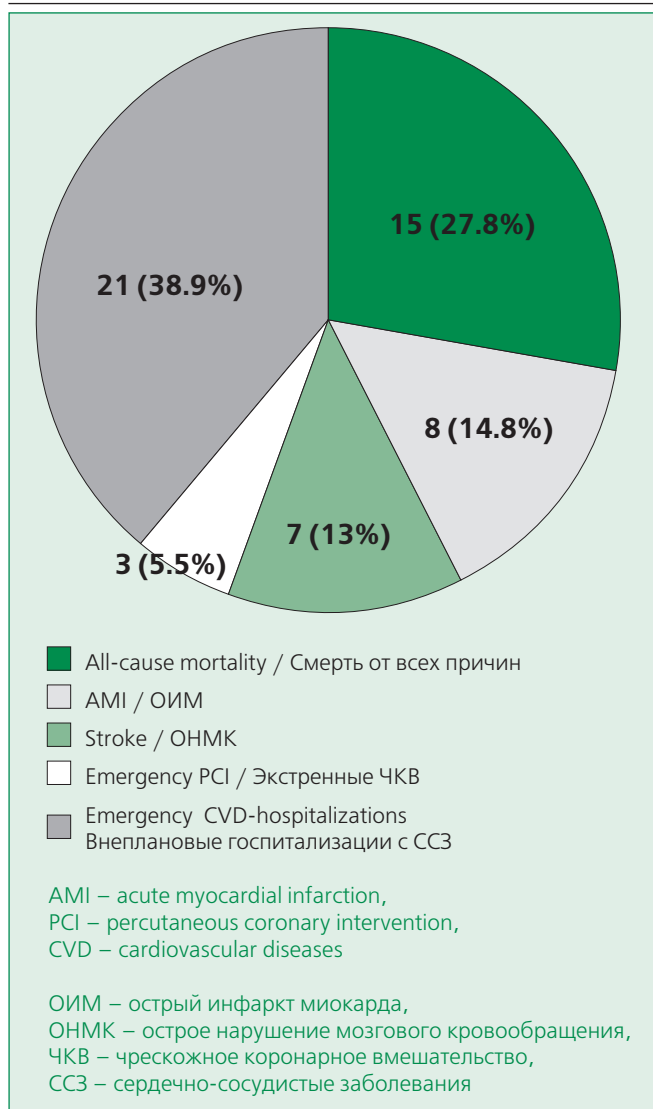


Figure 1. Major cardiovascular complications (components of the primary clinical endpoint) for 21 months of follow-up

Рисунок 1. Структура основных сердечно-сосудистых осложнений (компонентов ПККТ), возникших в течение 21 мес наблюдения

блюдения, значимо чаще имели стенокардию более тяжелого III функционального класса (ФК) по сравнению с неприверженными больными, у которых чаще была диагностирована стенокардия I ФК ($p=0,024$).

Анализ возникновения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов в зависимости от их приверженности к приему никорандила представлен в табл. 2. В связи с тем, что приверженность к лечению никорандилом удалось установить только у 479 человек, количество компонентов ПККТ меньше, чем указанное на рис. 1. Также следует подчеркнуть, что при возникновении нефатального осложнения наблюдение за пациентом продолжалось, поэтому у одного больного в течение всего срока наблюдения могло быть зарегистрировано несколько компонентов ПККТ.

Table 1. Comparative characteristics of subgroups of patients who are adherent and non-adherent to nicorandil taking

Таблица 1. Сравнительная характеристика подгрупп пациентов, приверженных и неприверженных к приему никорандила

Параметр	Приверженные пациенты, n=242	Неприверженные пациенты, n=237	p
Женщины, n(%)	119(49,2)	100(42,2)	>0,05
Мужчины, n(%)	123(50,8)	137(57,8)	>0,05
Возраст, лет	64(58;72)	66(60;72)	>0,05
I ФК стенокардии, n(%)	12(5,4)	35(17,2)	<0,0001
II ФК стенокардии, n(%)	157(74,4)	138(68,0)	>0,05
III ФК стенокардии, n(%)	54(24,2)	30(14,8)	<0,0001
ОИМ в анамнезе, n(%)	148(61,2)	148(62,4)	>0,05
МИ в анамнезе, n(%)	9(3,7)	10(4,2)	>0,05
ЧКВ в анамнезе, n(%)	29(12,0)	63(26,6)	<0,0001
АКШ в анамнезе, n(%)	14(5,8)	28(11,8)	0,02
СД 2 типа, n(%)	44(18,2)	63(26,6)	0,027

АКШ – аорто-коронарное шунтирование, МИ – мозговой инсульт,
ОИМ – острый инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет,
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ФК – функциональный класс,
p – уровень статистической значимости

Видно, что любые отдельные компоненты ПККТ чаще встречались у неприверженных к приему никорандила пациентов в сравнении с больными, приверженными к приему этого препарата. Статистически значимые различия продемонстрированы и в частоте госпитализаций по поводу декомпенсации ИБС, ХСН, фибрилляции предсердий: у больных, приверженных к приему никорандила, она была существенно выше, чем у пациентов, неприверженных к его приему.

Также была выполнена оценка базовой терапии, которую получали больные на момент окончания наблюдения (рис. 2). Очевидно, что большинству пациентов были назначены современные лекарственные препараты, положительно влияющие на исходы болезни, в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

Обсуждение

Исследование НИКЕЯ является проспективным наблюдательным исследованием, в котором всем пациентам со стабильно протекающей ИБС по клиническим показаниям к терапии было рекомендовано добавить никорандил (Кординик, компания ПИК-ФАРМА). Средний срок наблюдения за больными составил чуть менее двух лет (в среднем около 21 мес). Следует подчеркнуть, что при выяснении жизненного статуса больных удалось собрать информацию о 524 (89%) из 590

Table 2. The prevalence of complications (components of the primary clinical endpoint) in subgroups of patients who adherent and non-adherent to nicorandil taking

Таблица 2. Частота развития осложнений (компонентов ПККТ) в подгруппах пациентов, приверженных и неприверженных к приему никорандила

Параметр	Приверженные пациенты, n=242	Неприверженные пациенты, n=237	p (критерий хи-квадрат)
ПККТ общая (все компоненты), n(%)	7(2,9)	32(13,5)	<0,001
Смерть, n(%)	0	3(1,3)	н.п.
ОИМ, n(%)	2(0,8)	6(2,5)	0,27
ОНМК, n(%)	1(0,4)	5(2,1)	0,21
Экстренные реваскуляризации миокарда, n(%)	0	3(1,3)	н.п.
Внеплановые госпитализации по поводу декомпенсации ИБС, ХСН, ФП, n(%)	4(2,9)	15(6,3)	0,017

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПККТ – первичная комбинированная конечная точка; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; p – уровень статистической значимости; н.п. – не применимо

пациентов, включенных в программу НИКЕЯ. Это свидетельствует о высоком качестве исследования и надежности полученных данных в отношении исходов болезни. Общая смертность во всей когорте больных составила около 2% в год, что в целом соответствует аналогичному показателю, зарегистрированному в ряде других современных наблюдательных исследований (в том числе, регистров) у пациентов со стабильной ИБС, хотя данный показатель подвержен определенным колебаниям, зависит, в первую очередь, от наличия у них сопутствующих заболеваний и от региона проживания включаемых в исследования больных и прочего [8-10]. Это дает право утверждать, что включенная в исследование НИКЕЯ популяция пациентов со стабильно протекающей ИБС была достаточно типичной.

Частота несмертельных осложнений ИБС, среди которых лидировали госпитализации вследствие ухудшения течения основного заболевания, оказалась, как и следовало ожидать, существенно выше частоты летальных исходов. Частота осложнений основного заболевания, по нашему мнению, могла быть существенно выше, если бы наблюдаемая когорта больных не получала достаточно интенсивной базовой терапии ИБС: большинство пациентов принимали современные лекарственные препараты, положительно влияющие на исходы ИБС, назначение которых предусмотрено современными клиническими рекомендациями (статины, антиагреганты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина).

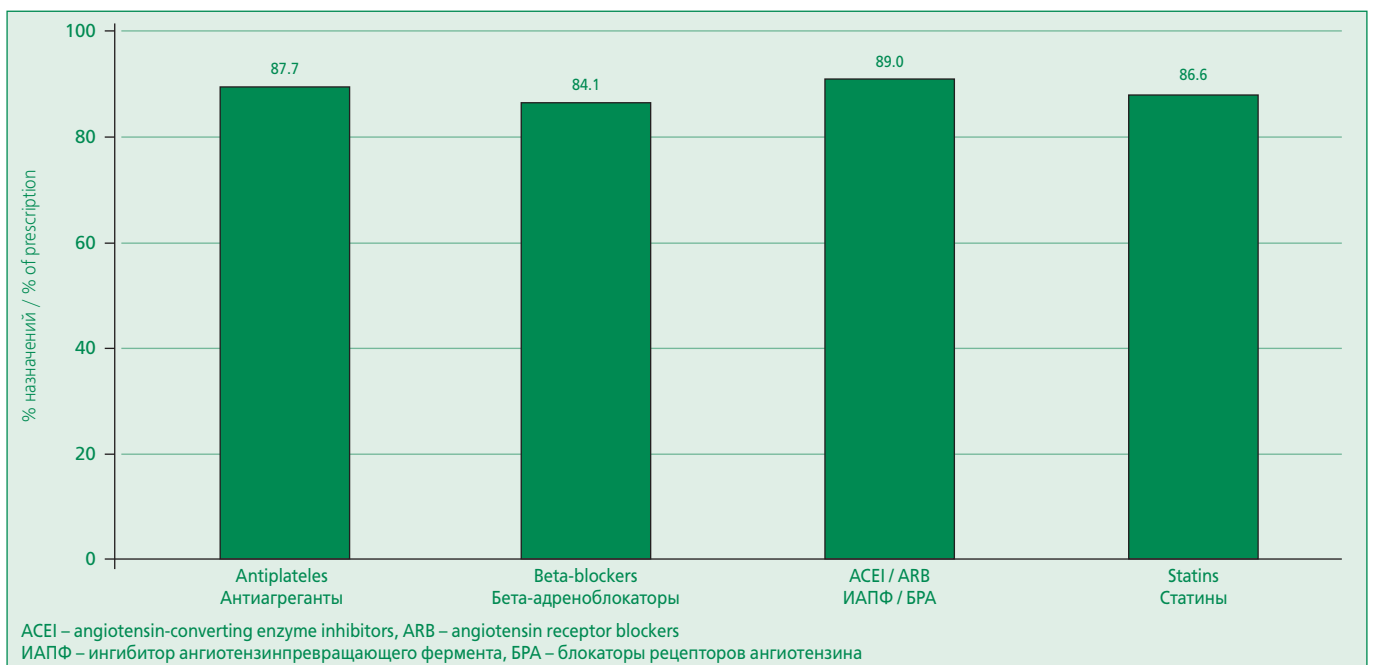


Figure 2. The frequency of prescribing drugs with the effect to the prognosis (from the information during telephone contact)

Рисунок 2. Частота назначения препаратов, влияющих на прогноз (на основании информации при телефонном контакте)

Такое высокое качество базовой терапии, скорее всего, объясняется тем, что проведение исследования курировалось специалистами крупных научных и учебных медицинских центров.

О влиянии добавления никорандила (как и любого другого препарата) на исходы болезни в наблюдательном неконтролируемом исследовании судить достаточно сложно, тем более что он, в соответствии с протоколом исследования, рекомендовался всем больным. Однако, как это и бывает обычно в наблюдательных исследованиях, далеко не все пациенты согласились принимать этот препарат, что позволило, используя специально разработанную для этого исследования анкету и данные врачебного опроса, разделить больных на подгруппы приверженных и неприверженных к приему никорандила. Подобный подход для попытки оценить эффект препарата в зависимости от приверженности пациентов к его приему использовался нами в наблюдательных исследованиях и ранее [11]. Безусловно, такой подход не может претендовать на ту строгость оценки эффекта, которая достигается в рандомизированных клинических исследованиях, поскольку он подвержен влиянию большого количества искажающих факторов.

Очевидно, что пациенты, приверженные и неприверженные к приему никорандила, отличались между собой по ряду признаков, в первую очередь – по тяжести стенокардии. Вполне объяснимо, что более приверженные к приему никорандила больные имели более тяжелое течение стенокардии, что объясняется наличием у препарата очевидного антиангинального эффекта, подтвержденного и результатами других исследований [12–14].

Несмотря на более тяжелую выраженность ИБС в подгруппе пациентов, приверженных к приему никорандила, общая частота осложнений ИБС была выше у больных, неприверженных к приему препарата, в сравнении с пациентами, приверженными к его приему. Эти различия (между приверженными и не-

приверженными пациентами) оказались статистически значимыми при анализе частоты возникновения всех компонентов ПККТ, а также – при анализе частоты внеплановых госпитализаций по поводу ухудшения течения ИБС.

Заклучение

Проспективное наблюдательное исследование НИКЕЯ, проводившееся у пациентов со стабильно протекающей ИБС, за практически 2-х летний срок наблюдения выявило в целом типичный для данной категории больных процент возникновения осложнений основного заболевания. В конце исследования была собрана информация о 89% пациентов, что обеспечивает надежность полученных результатов. Основные ССО существенно чаще возникали у больных, неприверженных к приему никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА), в сравнении с пациентами, приверженными к приему этого препарата, что косвенно подтверждает результаты ранее проведенного рандомизированного исследования IONA. Для более точного суждения о влиянии никорандила на риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ИБС в условиях реальной клинической практики необходим углубленный статистический анализ (с использованием критериев анализа выживаемости), а также более подробная оценка параметров безопасности никорандила.

Конфликт интересов. Наблюдательная программа НИКЕЯ была проведена при содействии компании ПИК-ФАРМА, что никоим образом не повлияло на мнение авторов, на результаты и выводы данной работы.

Disclosure. The NIKEA observation study was performed with the assistance of PIK-FARMA, which in no way affected the opinions of the authors, the results and conclusions of this study.

References / Литература

1. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003. DOI:10.1093/eurheartj/ehz296.
2. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9314):1269-75. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08265-X
3. Witzchitz S., Darmon J.Y. Nicorandil safety in the long-term treatment of coronary heart disease. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1995;Suppl 2:237-43.
4. Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., et al. Observational multicenter trial of nicorandil use in stable coronary heart disease high-risk patients (NIKEA): Design and first results. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(9):75-82 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Наблюдательное многоцентровое исследование применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца с высоким сердечно-сосудистым риском (НИКЕЯ): дизайн, первые результаты. *Российский Кардиологический Журнал.* 2017;(9):75-82]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-9-75-82.
5. Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., et al. Assessment of adherence to treatment and factors affecting it in patients with stable ischemic heart disease during therapy with nicorandil. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(6):776-86. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Оценка приверженности к лечению и факторов, влияющих на нее, у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при назначении никорандила. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017;13(6):776-86. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-6-776-786.
6. Cramer J.A., Roy A., Burrell A., et al. Medication compliance and persistence terminology and definition. *Value in Health.* 2008;11(1):44-7. DOI:10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x.
7. Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Y. Treatment adherence: modern view on a well-known issue. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(1):91-5 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2017;16(1):91-5]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-1-91-95.
8. Poole-Wilson P.A., Voko Z., Kirwan B.A., et al. For the ACTION investigators. Clinical course of isolated stable angina due to coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2007;28:1928-35. DOI:10.1093/eurheartj/ehm198.

9. Glynn L.G., Buckley B., Reddan D., et al. Multimorbidity and risk among patients with established cardiovascular disease: a cohort study. *British Journal of General Practice*. 2008;58:488-94. DOI:10.3399/bjgp08X319459.
10. Buckley B.S., Simpson C.R., McLeron D.J., et al. Five year prognosis in patients with angina identified in primary care: incident cohort study. *BMJ*. 2009; b3058. DOI:10.1136/bmj.b3058.
11. Kutishenko N.P., Martsevich S.Y., Lerman O.V., et al. The improvement of lipid-lowering therapy effectiveness in patients with high cardiovascular risk and concomitant liver disease (results of additional analysis of the RAKURS study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):297-303 (In Russ.) Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Лерман О.В., и др. Повышение эффективности гиполлипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сочетанной патологией печени (результаты дополнительного анализа исследования РАКУРС). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(3):297-303. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-3-297-303.
12. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA): randomized trial. *Lancet*. 2002;359(9314):1269-75. DOI:10.1016/j.lancet.2005.03.040.
13. Horinaka S., Yabe A., Yagi H. et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. *Circ J*. 2010;74(3):503-9. DOI:10.1253/circj.CJ-09-0649.
14. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Deev A.D. The assessment of nicorandil effect on the quality of life in patients with stable angina in the "KVAZAR" study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(6):654-60 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев Ф.Д. Изучение влияния никорандила на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией в рамках исследования «КВАЗАР». *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(6):654-60. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-6-654-660.

About the Authors:

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Yulia V. Lukina – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Natalia P. Kutishenko – MD, PhD, Head of Laboratory of Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Viktoria P. Voronina – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Nadezda A. Dmitrieva – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Alexander V. Zagrebelsky – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Olga V. Lerman – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Oleg V. Gaisenok – MD, PhD, Head of General Cardiology Department, Joint Hospital and Polyclinic, Administrative Department of the President of the Russian Federation

Tatyana A. Gomova – MD, PhD, Deputy Chief Physician on General Issues, Tula Regional Clinical Hospital

Andrey V. Ezhov – MD, PhD, Professor, Chair of General Practitioner and Internal Medicine with the Course of Emergency Medical Care, Izhevsk State Medical Academy

Andrey D. Kuimov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy, Novosibirsk State Medical University

Roman A. Libis – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Orenburg State Medical University

Gennady V. Matyushin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Cardiology and Functional Diagnostics, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

Tatyana N. Mitroshina – MD, Cardiologist, Out-patient Clinic №3, Orel City

Galina I. Nechaeva – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University

Inna I. Reznik – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy, Ural State Medical University

Vitaliy V. Skibitsky – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University

Anna I. Chesnikova – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine №1, Rostov State Medical University

Natalia V. Dobrynina – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

Sergey S. Yakushin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Лукина Юлия Владимировна – к.м.н., в.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Воронина Виктория Петровна – к.м.н., с.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Дмитриева Надежда Анатольевна – к.м.н., с.н.с., лаборатория фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Загребельный Александр Васильевич – к.м.н., с.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Лерман Ольга Викторовна – к.м.н., с.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Гайсенко Олег Владимирович – к.м.н., зав. отделением общей кардиологии, ОБП УД Президента РФ

Гомова Татьяна Александровна – к.м.н., зам. главного врача по общим вопросам, Тульская областная клиническая больница

Ежов Андрей Владимирович – д.м.н., профессор кафедры Врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи, Ижевская ГМА

Куимов Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Новосибирский ГМУ

Либи́с Роман Аронович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Оренбургский ГМУ

Матюшин Геннадий Васильевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ИПО, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Митрошина Татьяна Николаевна – врач-кардиолог, поликлиника №3 г. Орел

Нечаева Галина Ивановна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО, Омский ГМУ

Резник Инна Ильинична – д.м.н., профессор, кафедра терапии, Факультет повышения квалификации и постдипломной подготовки врачей, Уральский ГМУ

Скибицкий Виталий Викентьевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, КубГМУ

Чесникова Анна Ивановна – д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней №1, Ростовский ГМУ

Добрынина Наталья Валентиновна – к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии, РязГМУ

Якушин Сергей Степанович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, РязГМУ им. академика И.П. Павлова

Изучение ассоциации полиморфизма *V640L (rs6133)* в гене Р-селектина с резистентностью к ацетилсалициловой кислоте у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования

Александра Александровна Косинова^{1*}, Таира Семеновна Монгуш^{1,2},
Максим Дмитриевич Гончаров^{1,2}, Татьяна Николаевна Субботина³,
Ксения Сергеевна Семашенко³, Галина Юрьевна Кочмарева³,
Юрий Исаевич Гринштейн¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии. Россия, 660020, Красноярск, ул. Караульная, 45

³ Сибирский федеральный университет. Россия, 660041, Красноярск, просп. Свободный, 79

Цель. Изучить ассоциацию полиморфизма *V640L (rs6133)* в гене Р-селектина с резистентностью к ацетилсалициловой кислоте (АСК) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) после коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы. В исследование включено 104 пациента с ИБС, стенокардией напряжения, атеросклеротическим поражением коронарных артерий, подтвержденным коронароангиографией. Из них 61 (58,7%) пациент с II функциональным классом (ФК), 41 (39,4%) пациент с III ФК и 2 (1,9%) пациента с IV ФК, в возрасте 36-78 лет (средний возраст $61,6 \pm 6,9$ года). Пациенты прекращали прием антиагрегантов до КШ минимум за 5 суток. В послеоперационном периоде с первых суток всем пациентам назначалось 100 мг АСК в кишечнорастворимой форме: 61 пациент получал только терапию АСК, 43 пациента – комбинированную антиагрегантную терапию – АСК+клопидогрел (75 мг/сут). Исследование агрегации проводилось на оптическом агрегометре с использованием индукторов: аденозиндифосфата (АДФ) и арахидоновой кислоты в концентрации 5 μ M и 1 mM, соответственно: до КШ, на 1-3 сутки и на 8-10 сутки после оперативного лечения.

Образцы ДНК были исследованы на наличие полиморфизма *V640L (rs6133)* в гене Р-селектина с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени при использовании аллель специфичных праймеров.

Результаты. Частота гомозиготного генотипа GG полиморфизма *rs6133* в группе пациентов составила 84,6%; гетерозиготного генотипа GT – 15,4%. Амплитуда агрегации с АДФ до КШ, на 1-3 и 8-10 сутки после КШ для группы пациентов с гомозиготным вариантом генотипа GG против группы носителей редкой аллели Т в гетерозиготном состоянии составила, соответственно: $47,9 \pm 19,3\%$, $44,5 \pm 17,8\%$, $30,1 \pm 13,2\%$ против $47,9 \pm 17,1\%$, $46,3 \pm 16,5\%$, $39,6 \pm 22,0\%$ ($p=0,497$, $0,441$ и $0,687$, соответственно). Амплитуда агрегации с арахидоновой кислотой до КШ, на 1-3 сутки и 8-10 сутки после КШ для группы с генотипом GG против группы GT составила соответственно: $47,9 \pm 23,2\%$, $24,5 \pm 21,7\%$, $12,3 \pm 16,3\%$ против $54,3 \pm 17,8\%$, $29,7 \pm 23,7\%$, $11 \pm 10,9\%$ ($p=0,416$, $0,825$ и $0,872$, соответственно). В первые 10 дней послеоперационного периода в исследуемой группе наблюдалось 6 тромботических событий (5,7%): 2 острого нарушения мозгового кровообращения и 4 периоперационных инфаркта миокарда. Пять событий произошло в группе пациентов с генотипом GG, 1 событие – в группе пациентов с генотипом GT.

Заключение. Полиморфизм *V640L (rs6133)* в гене Р-селектина не ассоциирован с резистентностью к АСК у пациентов с ИБС после КШ. Редкая аллель Т исследуемого полиморфизма не ассоциирована с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов после КШ и не приводит к увеличению рисков неблагоприятных событий в первые 10 дней после КШ.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, генетические полиморфизмы, резистентность, ацетилсалициловая кислота, *rs6133*, Р-селектин.

Для цитирования: Косинова А.А., Монгуш Т.С., Гончаров М.Д., Субботина Т.Н., Семашенко К.С., Кочмарева Г.Ю., Гринштейн Ю.И. Изучение ассоциации полиморфизма *V640L (rs6133)* в гене Р-селектина с резистентностью к ацетилсалициловой кислоте у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):343-348. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-343-348

Study of the Association of *V640L (rs6133)* Polymorphism in the Platelet P-selectin Gene with Acetylsalicylic Acid Resistance in Patients after Coronary Bypass Surgery

Aleksandra A. Kosinova^{1*}, Tayra S. Mongush^{1,2}, Maxim D. Goncharov^{1,2}, Tatiana N. Subbotina³, Ksenia S. Semashchenko³, Galina Y. Kochmareva³, Yuri I. Grinshtein¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

² Federal Center for Cardiovascular Surgery. Karaulnaya ul. 45, Krasnoyarsk, 660020 Russia

³ Siberian Federal University. Svobodny prosp. 79, Krasnoyarsk, 660041 Russia

Aim. To study the association of *V640L (rs6133)* polymorphism in the P-selectin gene with acetylsalicylic acid (ASA) resistance in patients with coronary heart disease after coronary bypass surgery (CABG).

Material and methods. The study included 104 patients aged 36-78 years (mean age 61.6 ± 6.9 years) with stable angina pectoris: 61 (58.7%) patients had functional class II (according to Canadian Cardiovascular Society), 41 (39.4%) – class III and 2 (1.9%) – class IV. Atherosclerotic lesions of the coronary arteries were confirmed by coronary angiography. The antiplatelet therapy was stopped for at least 5 days before CABG. In the post-operative period, from the first day, all patients received 100 mg of ASA in enteric form, 61 patients received alone ASA therapy, 43 patients – combined antiplatelet therapy: ASA+clopidogrel (75 mg/day).

The aggregation study was performed with an optical aggregometer, using 5 μ M adenosinediphosphate (ADP) and 1 mM arachidonic acid inductors before CABG, on 1-3 day and on 8-10 day after surgical treatment.

DNA samples were examined for the V640L (rs6133) polymorphism in the P-selectin gene by real-time polymerase chain reaction (PCR) using the allele-specific primers.

Results. The frequency of the homozygous GG genotype of the rs6133 polymorphism was 84.6%; heterozygous GT genotype – 15.4%. The amplitude of aggregation with ADP before CABG, on 1-3 day and on 8-10 day after CABG for carriers of homozygotes of allele G vs carriers of the allele T were: $47.9 \pm 19.3\%$, $44.5 \pm 17.8\%$, $30.1 \pm 13.2\%$ vs $47.9 \pm 17.1\%$, $46.3 \pm 16.5\%$, $39.6 \pm 22.0\%$, respectively ($p=0.497$, 0.441 and 0.687 , respectively). The amplitude of aggregation with arachidonic acid before CABG, on 1-3 day and on 8-10 day after CABG for carriers of homozygotes of allele G vs carriers of the allele T, were: $47.9 \pm 23.2\%$, $24.5 \pm 21.7\%$, $12.3 \pm 16.3\%$ vs $54.3 \pm 17.8\%$, $29.7 \pm 23.7\%$, $11 \pm 10.9\%$, respectively ($p=0.416$, 0.825 and 0.872 , respectively). In the first 10 days of the postoperative period, 6 thrombotic events (5.7%) were observed in the study group: 2 strokes and 4 perioperative myocardial infarctions. Five events occurred in the group of patients with the GG genotype, 1 event in the group of patients with the GT genotype.

Conclusion. V640L (rs6133) polymorphism in the P-selectin gene is not associated with ASA resistance in patients with coronary artery disease after CABG. The T allele of the rs6133 polymorphism is not associated with increased platelet aggregation activity after CABG and does not increase the risk of adverse events in the first 10 days after CABG.

Keywords: coronary bypass grafting, genetic polymorphisms, resistance, acetylsalicylic acid, rs6133, P-selectin.

For citation: Kosinova A.A., Mongush T.S., Goncharov M.D., Subbotina T.N., Semashchenko K.S., Kochmareva G.Y., Grinshtein Y.I. Study of the Association of V640L (rs6133) Polymorphism in the Platelet P-selectin Gene with Acetylsalicylic Acid Resistance in Patients after Coronary Bypass Surgery. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):343-348. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-343-348

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): tarskihaa@mail.ru

Received / Поступила: 23.01.2019

Accepted / Принята в печать: 25.04.2019

Несмотря на то, что реваскуляризация миокарда снижает смертность пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), часть из них имеет высокие риски неблагоприятных событий после коронарных вмешательств [1], в том числе – из-за резистентности к ацетилсалициловой кислоте (АСК), препарату для вторичной профилактики [2].

Ранее нашим научным коллективом были получены данные о связи воспаления и резистентности к анти-тромбоцитарным препаратам (АСК) [3]. В последнее время большое внимание уделяется молекулам клеточной адгезии, синтезируемым в тромбоците и потенцирующим воспалительный ответ, например, Р-селектину.

Р-селектин – молекула адгезии, опосредующая взаимодействие эндотелиальных клеток или тромбоцитов с лейкоцитами [4]. Р-селектин необходим для эффективного рекрутинга нейтрофилов во время острого или хронического воспаления [5]. Повышенная экспрессия Р-селектина описана в атеросклеротической бляшке [6], при сахарном диабете [7], у пациентов с нестабильной стенокардией [8], при рестенозе после ангиопластики [9], после коронароспазма [10].

С. А. Бернс с соавт. определили повышенный уровень экспрессии Р-селектина как лабораторный предиктор неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST [11] и у пациентов ОКС с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [12]. По данным авторов, повышение уровня Р-селектина на 10-е сутки является предикто-

ром развития тромбоза стента в отдаленном периоде.

В работе P. Gurbel и соавт. увеличение концентрации Р-селектина у больных в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) статистически значимо ассоциировалось с тяжелыми сосудистыми осложнениями в следующие 3 мес [13].

Учитывая данные наблюдения, можно предположить о том, что изменение уровня экспрессии или полиморфизмы в гене Р-селектина могут быть кандидатами в развитии ИБС, в повышенном воспалительном ответе, и как следствие резистентности к АСК с высоким риском неблагоприятных событий.

Р-селектин кодируется геном *SELP*, расположенным на хромосоме 1q21-q24, охватывающий >50 kb и содержит 17 экзонов, 16 из которых кодируют структурно различные области [14]. Ген является высоко полиморфным.

Группа исследователей под руководством S. Herrmann предположила, что увеличение уровня Р-селектина в плазме может привести к развитию ИБС. Проведя анализ последовательности гена, было обнаружено 13 полиморфизмов, которые могут быть ассоциированы с ишемической болезнью сердца [15]. Одним из таких полиморфизмов является rs6133(G1918T [NM_003005.3], V640L [NP_002996.2]). Поскольку в литературе имеются предположения о возможности влияния этого полиморфизма, наряду с некоторыми другими, на изменение аффинности связывания Р-селектина с Р-селектин лигандом 1 [16], мы предположили, что данный полиморфизм может быть причиной недостаточного от-

вета тромбоцитов на АСК. Таким образом, целью нашего исследования было изучение ассоциации полиморфизма V640L (rs6133) в гене Р-селектина тромбоцитов с резистентностью к АСК у пациентов после коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы

Исследование выполнено на базе Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии г. Красноярск. В исследование включено 104 пациента (89 мужчины и 15 женщин) с II-IV функциональным классом (ФК) стабильной стенокардии, согласно Канадской классификации. Из них 61 (58,7%) пациент с II ФК, 41 (39,4%) пациент с III ФК и 2 (1,9%) – с IV ФК, в возрасте 36-78 лет (средний возраст $61,6 \pm 6,9$ года), с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, подтвержденным коронароангиографией. Уровень холестерина составил $4,65 \pm 1,43$ ммоль/л. Активными курильщиками были 39% пациентов, 29,8% имели сахарный диабет, 26,2% – ожирение.

Пациентам выполнялось аорто/маммарокоронарное шунтирование (92 пациентам [88,5%] в условиях искусственного кровообращения, 12 пациентам [11,5%] – на работающем сердце).

Критерии включения пациентов: стабильная стенокардия II-IV ФК, атеросклероз коронарных артерий, подтвержденный коронароангиографией, подписанное информированное согласие. Критерии исключения: хроническая болезнь почек 3-5 стадий, повышение активности печеночных трансаминаз свыше 3 норм, язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки в стадии обострения, непереносимость АСК и/или клопидогрела.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Пациентами было подписано информированное согласие об участии в исследовании. Всем пациентам во время госпитализации была назначена терапия согласно существующим рекомендациям российского кардиологического общества [17]. Пациенты прекращали прием антиагрегантов до КШ минимум за 5 суток. В послеоперационном периоде с первых суток всем пациентам назначалось 100 мг кишечнорастворимой формы АСК (61 пациент получал только АСК, 43 – комбинированную антиагрегантную терапию АСК+клопидогрел 75 мг/сут).

В качестве материала исследования использовалась периферическая кровь, полученная путем пункции локтевой вены. Кровь, предназначенная для исследования агрегации тромбоцитов, забиралась в пробирку с 3,8% цитратом натрия в соотношении

крови и реагента 9:1. Для генетических исследований венозная кровь собиралась в пробирку, где в качестве антикоагулянта использовалась ЭДТА-К2 в концентрации 1,2 мг/мл крови. Взятие крови производилось с помощью закрытой вакуумной системы Vac-Tube в количестве 10 мл. Исследование агрегации проводилось на оптическом агрегометре «CHRONO-LOG 490», США с использованием индукторов аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 5 μ М и арахидоновая кислота 1 мМ до КШ, на 1-3 сутки и на 8-10 сутки после оперативного лечения. Резистентность к АСК определялась при уровне агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой более 20% хотя бы в одной точке наблюдения (недостаточный ответ тромбоцитов согласно инструкции к индуктору, разработанному «НПО Ренам») на дезагрегантной терапии после КШ или при инкубации обогащенной тромбоцитами плазмы пациента с АСК in vitro до начала лечения АСК и проведения оперативного вмешательства [18].

Для анализа полиморфизма V640L (rs6133) в гене Р-селектина ДНК выделяли из лейкоцитов цельной крови с использованием реагента «АмплиПрайм ДНК-Сорб-В» (ООО «ИнтерЛабСервис», Россия). Далее с образцами выделенной ДНК была проведена полимеразная цепная реакция с использованием комплекта реагентов для амплификации «ПЦР-Комплект» («Синтол», Москва) с детекцией результатов в режиме реального времени. Были использованы аллель-специфичные праймеры, заимствованные из статьи P. Bugert с соавт. (F1: 5'-CACTTCCTACTCCAGGGG-3'; F2: 5'-CACTTCCTACTCCAGGGT-3' и R: 5'-CAACATACAGGCA-CAATGGC-3') [19].

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 20.0 (IBM, США). Для количественных показателей вычислялись следующие показатели описательной статистики: среднее значение, стандартное отклонение. Описательные статистики представлены как $M \pm \sigma$, где M – средняя арифметическая величина вариационного ряда, σ – ошибка среднего. Для качественных показателей вычислялись следующие показатели: число наблюдений и доля (в %) от общего количества пациентов или от количества пациентов в соответствующей подгруппе. Статистическая значимость различий между двумя независимыми выборками оценивалась по критерию Манна-Уитни ($p < 30$). Для категориальных переменных применяли χ^2 -тест. При частоте встречаемости признака 5 и менее использовался точный критерий Фишера. Для оценки наличия резистентности к АСК при наличии редкой аллели изучаемых полиморфизмов производили оценку отношения шансов в таблицах сопряженности 2×2 с расчетом доверительных интервалов по стандартной методике с помощью четырехпольной таб-

лицы. Формула расчета отношения шансов (ОШ): $(a/b)/(c/d)$, где a – частота аллели (генотипа) в выборке больных, b – частота аллели (генотипа) в контрольной группе, c – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке, d – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке сравнения. Для анализа выборки применена общая модель наследования. Отношение шансов и относительный риск считали статистически значимым, если в границы их 95% доверительного интервала (95%ДИ) не попадает 1. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости 95% ($p < 0,05$).

Результаты

Частота гомозиготного генотипа GG полиморфизма *rs6133* составила 84,6%; гетерозиготного генотипа GT – 15,4%. Среди носителей генотипа GG 20 пациентов (22,7%) были резистентными к АСК против 1 пациента (6,4%), резистентного к АСК, с генотипом GT (ОШ 4,7; 95%ДИ 0,587-37,7; $p = 0,11$).

При сравнении агрегационной активности тромбоцитов с индукторами АДФ (5 μ M) и арахидоновой кислотой (1 мМ) не было найдено отличий среди пациентов с генотипом GT и пациентов с генотипом GG как до, так и на 1-3, 8-10 сутки после КШ (табл. 1).

Как видно из табл. 1, редкая аллель полиморфизма *rs6133* не ассоциирована с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов после КШ.

В первые 10 дней послеоперационного периода в исследуемой группе наблюдалось 6 тромботических событий (5,7%): 2 острых нарушения мозгового кровообращения и 4 – периперационных инфаркта миокарда. Пять событий произошло в группе пациентов с генотипом GG ($n = 88$; ОШ 0,9; 95%ДИ 0,10-8,29; $p = 1$), 1 событие – в группе пациентов с генотипом GT ($n = 16$; ОШ 1,11; 95%ДИ 0,12-10,15; $p = 1$).

Не установлено ассоциации редкой аллели Т полиморфизма *rs6133* гена Р-селектина с сердечно-сосудистыми событиями в раннем послеоперационном периоде (первые 10 дней после КШ). Редкая аллель Т полиморфизма *rs6133* гена Р-селектина не приводит к увеличению рисков неблагоприятных событий в первые 10 дней после КШ.

Обсуждение

Распределение генотипов G/G, G/T, T/T в европейско-американской популяции по базе данных The European Bioinformatics Institute (<https://www.ebi.ac.uk>) составляет 77%, 21% и 1%, соответственно.

Полиморфизм *G1918T (V640L; rs6133)* в гене Р-селектина расположен в области около трансмембранного домена (экзон12) Р-селектина, который может играть функциональную роль во взаимодействии молекулы клеточной адгезии и лейкоцитов, а также уменьшает стабильность структуры белка [14]. В литературе не так много работ, касающихся полиморфизма *rs6133* гена Р-селектина. Исследования с участием данного полиморфизма были проведены на когортах пациентов с системной красной волчанкой [20], рассеянным склерозом [21], пациентов после КШ [22], с ИБС в т.ч. с ИМ [23]. В метаанализе D. H. Zhou и соавт., включавшем 9 контролируемых исследований (3154 пациента с ИБС, 1608 пациентов с ИМ, 17304 здоровых добровольцев), отмечено отсутствие ассоциации полиморфизма *rs6133* среди азиатов и европеоидов с ИБС, и в т.ч. – с ИМ. Указывается на отсутствие патогенетической ассоциации с ИБС, и в т.ч. – с инфарктами других полиморфизмов гена Р-селектина: *1969G/A (rs1800805)*, *-1817T/C (rs1800808)*, *-2123C/G (rs1800807)*, *Thr715Pro (rs6136)* [16]. Однако при изучении полиморфизма *rs6133 (G1918T, V640L)* в составе гаплотипов обнаружены противоположные результаты. К. А. Volcik и соавт. показали, что *V640L* совместно с полиморфизмами *S290N*, *N562D*, *T715P* у 17592 пациентов с атеросклерозом оказывает влияние на развитие ИБС [22]. Другими исследователями под руководством R. Y. L. Zee было показано, что после корректировки по возрасту, курению, индексу массы тела, гипертензии, гиперлипидемии и диабету две составляющих, относящихся к воспалению – полиморфизм *V640L* гена Р-селектина (ОШ 1,63; 95%ДИ 1,22-2,17; $p = 0,001$) и *C582T* полиморфизм гена интерлейкина 4 (ОШ 1,40; 95%ДИ 1,13-1,73; $p = 0,003$) являлись независимыми предикторами тромбоэмболического инсульта. Данное исследование было проспективным. Изучались образцы крови от 319 пациентов с инсуль-

Table 1. The amplitude of platelet aggregation with ADP and arachidonic acid
Таблица 1. Амплитуда агрегации тромбоцитов с АДФ и арахидоновой кислотой

Признак	АДФ			Арахидоновая кислота		
	Генотип GG (n=88)	Генотип GT (n=16)	p	Генотип GG (n=88)	Генотип GT (n=16)	p
До КШ, %	47,9±19,3	47,9±17,1	0,992	47,9±23,2	54,3±17,8	0,551
1-3 сутки, %	44,5±17,8	46,3±16,5	0,778	24,5±21,7	29,7±23,7	0,448
8-10 сутки, %	30,1±13,2	39,6±22,0	0,119	12,3±16,3	11±10,9	0,759

КШ – коронарное шунтирование, АДФ – аденозиндифосфат

том и от 2092 здоровых волонтеров, выбранных случайным образом из 14916 образцов крови здоровых американских мужчин, сдавших кровь в начале наблюдения. Период наблюдения составил 13,2 г. Исследовались 92 полиморфизма-кандидата, связанные с воспалением, тромбозом или нарушением липидного метаболизма, учитывались возникшие тромбоцистические инсульты за период наблюдения [24].

Почему же по данным нашего исследования полиморфизм *rs6133* гена молекулы клеточной адгезии, опосредующей воспалительный процесс, не ассоциирован с резистентностью к АСК, которая наблюдается чаще у пациентов с повышенным воспалительным ответом после КШ? На наш взгляд, объяснение может быть следующим.

Так как ген Р-селектина является высокополиморфным, скорее всего, более продуктивным будет изучение влияния гаплотипов и комплекса полиморфизмов на резистентность к АСК и возможные неблагоприятные кардиоваскулярные события. В том числе, и по той причине, что один полиморфизм гена адгезивной молекулы в сложном каскаде гемостаза и воспаления может быть компенсирован работой множеством других. В нашей предыдущей работе показано, что редкая аллель полиморфизма отдельно взятого тромбоцитарного рецептора не приводила к развитию неблагоприятных исходов после КШ, тогда как носительство редких аллелей нескольких полиморфизмов увеличивало риски кардиоваскулярных событий [25].

Заключение

Полиморфизм *V640L (rs6133)* в гене Р-селектина тромбоцитов не ассоциирован с резистентностью к

АСК у пациентов с ИБС после КШ. Полиморфизм *rs6133* не ассоциирован с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов после КШ. Редкая аллель Т полиморфизма *rs6133* гена Р-селектина не приводит к увеличению рисков неблагоприятных событий в первые 10 дней после КШ. Требуются дальнейшие исследования на больших выборках и с включением комплекса полиморфизмов.

Финансирование исследования. 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».

Financing research. The reported study was funded by Russian Foundation for Basic Research, Government of Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk Regional Fund of Science as a part of the research project: "Antiplatelet therapy personification in patients with coronary heart disease (CHD) depending on the level of P-selectin gene expression, the intensity of intercellular interaction and inflammation".

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Mohr F.W., Morice M.C., Kappetein A.P., et al. Coronary artery bypass graft surgery vs. percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381:629-38. DOI:10.1016/S0140-6736(13)60141-5.
2. McCullough P.A., Vasudevan A., Sathymoorthy M., et al. Urinary 11-Dehydro-Thromboxane B2 and Mortality in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2017;119(7):972-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.12.004.
3. Grinshtein Y.I., Kosinova A.A., Grinshtein I.Y., et al. Clinical and laboratory features of patients with ischemic heart disease resistant to acetylsalicylic acid in the perioperative period of coronary artery bypass surgery: 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.
4. Johnston G.I., Bliss B.A., Newman P.J., McEver P.J. Structure of the human gene encoding granule membrane protein-140, a member of the selectin family of the adhesion receptors for leukocytes. *J Biol Chem*. 1990;265:21381-5.
5. Johnson R.C., Mayadas T.N., Frenette P.S., et al. Blood cell dynamics in P-selectin-deficient mice. *Blood*. 1995;86:1106-14.
6. Johnston-Tidey R.R., McGregor J.L., Taylor P.R., Poston R.N. Increase in the adhesion molecule P-selectin in endothelium overlying atherosclerotic plaques. Coexpression with intercellular adhesion molecule-1. *Am J Pathol*. 1994;144:952-61.
7. Tschöpe D., Rauch U., Schwippert B. Platelet-leukocyte-crosstalk in diabetes mellitus. *Horm. Metab Res*. 1997;29:631-5. DOI:10.1055/s-2007-979115.
8. Ikeda H., Takajo Y., Ichiki K., et al. Increased soluble form of P-selectin in patients with unstable angina. *Circulation*. 1995;92:1693-6.
9. Ishiwata S., Takeda T., Nakanishi S., et al. Postangioplasty restenosis: platelet activation and the coagulation-fibrinolysis system as possible factors in the pathogenesis of restenosis. *Am Heart J*. 1997;133:387-92. DOI:10.1177/1538574416638759.
10. Kaikita K., Ogawa H., Yasue H., et al. Soluble P-selectin is released into the coronary circulation after coronary spasm. *Circulation*. 1995;92:1726-30. DOI:10.1161/01.CIR.92.7.1726.
11. Burns S.A., Schmidt E.A., Yuxhno E.S., et al. Effect of endothelial dysfunction on the prognosis in patients with acute coronary syndrome without ST elevation. *Kardiologiya*. 2015;4(55): 14-8 (In Russ.) [Бернс С.А., Шмидт Е.А., Юхно Е.С., и др. Влияние дисфункции эндотелия на прогноз у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Кардиология*. 2015;4(55):14-8].
12. Burns S.A., Schmidt E.A., Kiprina E.S., et al. Predictors of adverse coronary events in patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation, undergone percutaneous coronary interventions. *Kardiologiya*. 2010;7(50):21-5 (In Russ.) [Бернс С.А., Шмидт Е.А., Киприна Е.С., и др. Предикторы неблагоприятных коронарных событий у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам. *Кардиология*. 2010;7(50):21-5].
13. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hiatt B.I. et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;107:2908-13. DOI:10.1161/01.CIR.0000072771.11429.83.
14. Kaur R., Singh J., Kaur M. Structural and functional impact of SNPs in P-selectin gene: A comprehensive in silico analysis. *Open Life Sciences*; 2017;12(1):19-33. DOI:10.1515/biol-2017-0003.
15. Herrmann S., Ricard S., Nicaud V. The P-Selectin Gene is Highly Polymorphic: Reduced Frequency of the Pro715 Allele Carriers in Patients with Myocardial Infarction In: Herrmann S., Ricard S., Nicaud V. *Hum Mol Genet*. 1998;7(8):1277-84. DOI:10.1093/hmg/7.8.1277.

16. Zhou D.H., Wang Y., Hu W.N., et al. *SELP* genetic polymorphisms may contribute to the pathogenesis of coronary heart disease and myocardial infarction: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2014;41(5):3369-80. DOI:10.1007/s11033-014-3199-1.
17. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013;34:2949-3003. DOI:10.1093/eurheartj/ehs296.
18. Patent 2413953 of the Russian Federation: IPC G01N 33/86. Grinshtein Y.I., Filonenko I.V., Savchenko A.A. et al. A method for the diagnosis of resistance to acetylsalicylic acid. Patent 2009131242/15; 08/17/2009. Bulletin №7 (In Russ.) [Патент 2413953 РФ: МПК G01N 33/86. Гринштейн Ю.И., Филоненко И.В., Савченко А.А. и др. Способ диагностики резистентности к ацетилсалициловой кислоте. Патент 2009131242/15; 17.08.2009. Бюллетень №7].
19. Bugert P., Vosberg M., Entelmann M., et al. Polymorphisms in the P-selectin (CD62P) and P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) genes and coronary heart disease. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(9):997-1004. DOI:10.1155/CCLM.2004.202.
20. Morris D.L., Graham R.R., Erwig L.P., et al. Variation in the upstream region of P-Selectin (*SELP*) is a risk factor for SLE. *Genes Immun.* 2009;10(5):404-13. DOI:10.1038/gene.2009.17.
21. Fenoglio C., Scalabrini D., Piccio L., et al. Candidate gene analysis of selectin cluster in patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2009;256(5):832-3. DOI:10.1007/s00415-009-5016-7.
22. Podgoreanu M.V., White W.D., Morris R.W., et al.; Perioperative Genetics and Safety Outcomes Study (PEGASUS) Investigative Team. Inflammatory gene polymorphisms and risk of postoperative myocardial infarction after cardiac surgery. *Circulation.* 2006;114(1 Suppl):I275-81. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001032.
23. Volcik K.A., Ballantyne C.M., Coresh J., et al. Specific P-selectin and P-selectin glycoprotein ligand-1 genotypes/haplotypes are associated with risk of incident CHD and ischemic stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Atherosclerosis.* 2007;195:e76-e82. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2007.03.007.
24. Zee R.Y.L., Cook N.R., Cheng S., et al. Polymorphism in the P-selectin and interleukin-4 genes as determinants of stroke: a population-based, prospective genetic analysis. *Human Molecular Genetics.* 2004;13(4):389-96. DOI:10.1093/hmg/ddh039.
25. Grinshtein Y.I., Kosinova A.A., Grinshtein I.Y., et al. The prognostic value of combinations of genetic polymorphisms in the ITGB3, ITGA2, and CYP2C19*2 genes in predicting cardiovascular outcomes after coronary bypass grafting. *Testing and Molecular Biomarkers.* 2018;22(4):259-65. DOI:10.1089/gtmb.2017.0177.

About the Authors:

Aleksandra A. Kosinova – MD, PhD, Assistant, Chair of Therapy, Krasnoyarsk State Medical University
Tayra S. Mongush – MD, Doctoral Student, Chair of Therapy, Krasnoyarsk State Medical University; Cardiologist, Krasnoyarsk Federal Center for Cardiovascular Surgery
Maxim D. Goncharov – MD, Doctoral Student, Chair of Therapy, Krasnoyarsk State Medical University; Laboratory Diagnosis Doctor, Krasnoyarsk Federal Center for Cardiovascular Surgery
Tatiana N. Subbotina – MD, PhD (Biology), Head of the Scientific and Practical Laboratory of Molecular Genetic Research Methods, Siberian Federal University
Ksenia S. Semashchenko – 3rd Year Undergraduate Student, Institute of Fundamental Biology and Biotechnology, Siberian Federal University
Galina Y. Kochmareva – 2nd Year Master Student, Institute of Fundamental Biology and Biotechnology, Siberian Federal University
Yury I. Grinshtein – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy, Krasnoyarsk State Medical University

Сведения об авторах:

Косинова Александра Александровна – к.м.н., ассистент, кафедра терапии Института последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Монгуш Таира Семеновна – соискатель, кафедра терапии Института последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; врач-кардиолог, ФЦССХ г. Красноярск
Гончаров Максим Дмитриевич – соискатель, кафедра терапии Института последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; врач лабораторной диагностики, ФЦССХ г. Красноярск
Субботина Татьяна Николаевна – к.б.н., зав. научно-практической лабораторией молекулярно-генетических методов исследования, Сибирский федеральный университет
Семашченко Ксения Сергеевна – студентка 3 курса бакалавриата, институт фундаментальной биологии и биотехнологии, Сибирский федеральный университет
Кочмарева Галина Юрьевна – магистрантка 2 курса, институт фундаментальной биологии и биотехнологии, Сибирский федеральный университет
Гринштейн Юрий Исаевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии Института последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Системный ATTR-амилоидоз, редкая форма поражения внутренних органов

Вилен Вилевич Рамеев^{1*}, Роман Петрович Мясников², Павел Петрович Виноградов¹,
Лидия Владимировна Козловская¹, Сергей Валентинович Моисеев¹,
Екатерина Игоревна Фомичева², Светлана Александровна Береговская²,
Елена Александровна Мершина³, Светлана Алексеевна Костина⁴,
Леонид Александрович Стрижаков¹, Анна Сергеевна Рамеева¹, Павел Полович Тао¹,
Оксана Михайловна Драпкина²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

² Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101000, Москва, Петроверигский пер., 10

³ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
Россия, 119991, Москва, ул. Ленинские Горы, 1

⁴ Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева
Россия, 129327, Москва, Ленская ул., 15

В статье приводится наблюдение редкой наследственной формы системного ATTR-амилоидоза у русского пациента с обсуждением подходов к диагностике и лечению этой формы, в т.ч. на основе собственного опыта ведения таких больных. Даны современные представления о патогенезе заболевания, приведены подробные сведения о клинических проявлениях амилоидной кардиомиопатии и других органов. Характер структурных и гемодинамических изменений в сердце обсуждается на основе опыта, в т.ч. собственного, ультразвукового исследования сердца у больных амилоидозом сердца, в статье особо акцентируется внимание читателя на истинно инфильтративном характере транстретиновой амилоидной кардиомиопатии в отличие от AL-амилоидоза, при котором имеется существенный воспалительный компонент, определяющий более неблагоприятное течение AL-амилоидоза сердца. В статье обсуждены вопросы дифференциального диагноза различных типов амилоидоза, указаны диагностические трудности, связанные со слабой конгофилией транстретинового амилоидоза, и в то же время обосновывается необходимость морфологической верификации диагноза. Обсуждены современные методы лечения ATTR-амилоидоза.

Ключевые слова: ATTR-амилоидоз, AL-амилоидоз, транстретин, тафамидис, рестриктивная кардиомиопатия, диастолическая сердечная недостаточность, NT-proBNP, тканевая доплерометрия, магнитно-резонансная томография, сцинтиграфия миокарда.

Для цитирования: Рамеев В.В., Мясников Р.П., Виноградов П.П., Козловская Л.В., Моисеев С.В., Фомичева Е.И., Береговская С.А., Мершина Е.А., Костина С.А., Стрижаков Л.А., Рамеева А.С., Тао П.П., Драпкина О.М. Системный ATTR-амилоидоз, редкая форма поражения внутренних органов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):349-358. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-349-358

Systemic ATTR-amyloidosis, a Rare Form of Internal Organ Damage

Vilen V. Rameev^{1*}, Roman P. Myasnikov², Pavel P. Vinogradov¹, Lidiya V. Kozlovskaya¹, Sergei V. Moiseev¹, Ekaterina I. Fomicheva²,
Svetlana A. Beregovskaya², Elena A. Mershin³, Svetlana A. Kostina⁴, Leonid A. Strizhakov¹, Anna S. Rameeva¹, Pavel P. Tao¹, Oxana M. Drapkina²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

² National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

³ Lomonosov Moscow State University. Leninskie Gory 1, Moscow, 119991 Russia

⁴ Eramishanzen Moscow City Clinical Hospital. Lenskaya ul. 15, Moscow, 129327 Russia

The article presents the case report of a rare hereditary form of systemic ATTR-amyloidosis in Russian patient with a discussion of approaches to the diagnosis and treatment of this form, also based on the own experience in the management of such patients. Modern ideas about the pathogenesis of the disease as well as detailed information about the clinical manifestations of amyloid cardiomyopathy and of other organs are presented. The nature of structural and hemodynamic changes in the heart is discussed on the basis of experience, including own, ultrasound examination of the heart in patients with amyloidosis, especially the article focuses the reader's attention on the true infiltrative nature of transtretin amyloid cardiomyopathy in contrast to AL-amyloidosis, in which there is a significant inflammatory component that determines a more unfavorable natural course of AL-amyloidosis of the heart. The article discusses the differential diagnosis of different types of amyloidosis, the diagnostic difficulties associated with weak congophilia of transtretin amyloidosis and at the same time substantiates the need for morphological verification of the diagnosis. Modern methods of treatment of ATTR-amyloidosis are discussed

Keywords: amyloidosis, ATTR, AL, transthyretin, tafamidis, restrictive cardiomyopathy, diastolic heart failure, NT-proBNP, tissue Doppler echocardiography, magnetic resonance imaging, myocardial scintigraphy.

For citation: Rameev V.V., Myasnikov R.P., Vinogradov P.P., Kozlovskaya L.V., Moiseev S.V., Fomicheva E.I., Beregovskaya S.A., Mershin E.A., Kostina S.A., Strizhakov L.A., Rameeva A.S., Tao P.P., Drapkina O.M. Systemic ATTR-amyloidosis, a Rare Form of Internal Organ Damage. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):349-358. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-349-358

Received / Поступила: 19.03.2019

Accepted / Принята в печать: 17.05.2019

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
vrameev@mail.ru

Общее представление и классификация системного амилоидоза

Системный амилоидоз представляет собой группу заболеваний, которые характеризуются прогрессирующим внеклеточным накоплением нерастворимого фибриллярного гликопротеида – амилоида [1,2]. Фибриллы толщиной 5-10 нм отличаются высокой упорядоченностью, благодаря обилию β -складчатой конформации во вторичной структуре белка-амилоидообразователя. Такая упорядоченность строения придает амилоиду кристаллоподобные свойства («кристалл на плоскости»), что проявляется способностью к двойному лучепреломлению, которое выявляют при окраске конго-красным. Амилоид, окрашенный этим красителем, при микроскопии в поляризованном свете меняет цвет с красного на яблочно-зеленое свечение, это является главным диагностическим критерием амилоидоза [1,2]. Амилоид нарушает архитектуру пораженных тканей и является причиной дисфункции органов.

Различия между многообразными клиническими формами амилоидоза обусловлены отложением разных белков-предшественников, изменения конформации которых приводят к их дестабилизации и образованию фибрилл. В настоящее время известно более 30 амилоидогенных белков, но чаще всего выявляют АА-амилоидоз, обусловленный накоплением белка острой фазы – SAA, при хронических воспалительных заболеваниях и AL-амилоидоз (более редкие его варианты АН, АНЛ, в аббревиатуре L – легкие цепи иммуноглобулинов (light chains of immunoglobulins), Н – тяжелые цепи иммуноглобулинов (heavy chains of immunoglobulins), развивающийся при отложении моноклональных иммуноглобулинов у больных лимфоплазматочными дискразиями, в т.ч. множественной миеломой [1,2].

История изучения и частота ATTR-амилоидоза

Транстиретиновый (ATTR) амилоидоз впервые был описан Corino Andrade в 1952 г. у 76 больных из Северной Португалии с аутосомно-доминантной амилоидной полиневропатией с преимущественным поражением нервов ног и тазовых органов. Этот вариант амилоидоза способен образовывать эндемичные очаги (Северная Португалия, Северная Швеция, Бразилия, Южная Япония), локализация которых вполне соответствует географии португальских миграций в период средневековья и эпохи великих географических открытий. По этой причине до недавнего времени считали, что на территории России эта форма амилоидоза не встречается. Однако в настоящее время, после внедрения в клиническую практику методов молекулярно-генетической диагностики мутаций транстиретины, среди 359 больных системным амилоидозом, наблюдаемых в клинике им. Е.М. Тареева, ATTR диаг-

ностирован у 5% больных, а с учетом бессимптомных носителей патогенных мутаций – у 8%. Эти данные являются несомненным указанием на орфанность этой формы заболевания, однако важнее отметить, что ATTR-амилоидоз встречается на территории России с частотой, равной среднеевропейскому показателю для не эндемичных зон. Более того, этнический состав пациентов нашей группы, скорее, соответствует национальному составу России (русские – 54%, татары – 15%, поляки – 15%, евреи – 8%, армяне – 8%), а в семейном анамнезе пациентов отсутствуют указания на возможность контактов с эндемичными зонами ATTR. Длительное время (медиана 69 мес, межквартильный размах 42-98 мес), необходимое для установления диагноза от начала первых проявлений, указывает на недостаточную информированность врачей об этом заболевании, и, вероятно, можно думать в целом о гиподиагностике ATTR в России. Эта проблема особенно актуальна для неврологов и кардиологов, т.к. прогноз ATTR в первую очередь определяется поражением сердца и нервной системы.

Клинические проявления и диагностика ATTR-амилоидоза

Приводим собственное клиническое наблюдение наследственного ATTR-амилоидоза с обсуждением современных подходов к диагностике, лечению и возникающих в связи с этим трудностей.

Больной 65 лет, этнический русский. С 2012 г. появилось снижение болевой, температурной и тактильной чувствительности в области кистей и стоп по типу «перчаток» и «носков». В январе 2013 г. в ходе стационарного обследования была диагностирована дистальная сенсорная полиневропатия.

При электромиографии в мае 2015 г. в нервах ног выявлены грубые аксонально-демиелинизирующие нарушения, наиболее выраженные в малоберцовых нервах. В нервах рук имелись признаки негрубой демиелинизации, небольшие аксональные нарушения, снижение скорости проведения импульсов.

С 2014 г. пациент отметил возникновение незначительной одышки при нагрузке, которая усилилась в середине 2014 г. появились отеки ног (до средней трети голеней), общая слабость, прогрессировали неврологические нарушения. В январе 2015 г. пациент повторно госпитализирован в стационар. По результатам эхокардиографии выявлены выраженная дилатация левого предсердия, утолщение стенок левого желудочка (ЛЖ), зоны гипокинезии в межжелудочковой перегородке, уплотнение эндокарда. При этом фракция выброса ЛЖ оставалась в пределах нормальных значений. Выраженность поражения миокарда подтверждало значительное повышение уровня NT-proBNP (до 30 норм). Состояние было расценено как прогрессирующая ише-

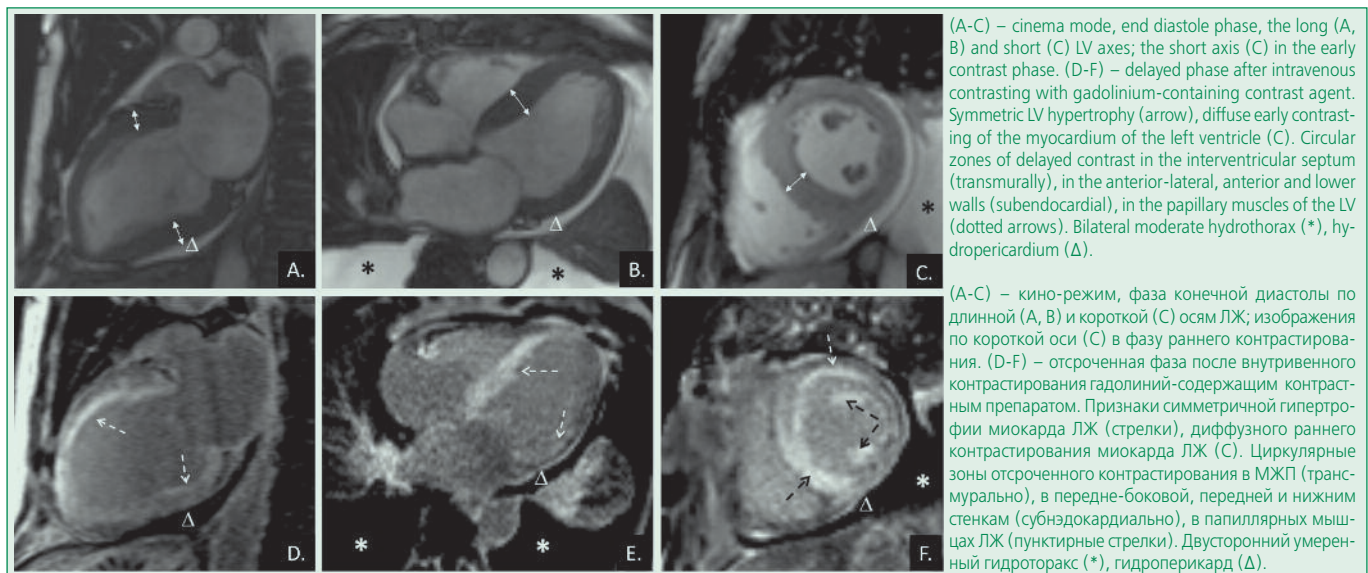


Figure 1. MRI of the patient's heart

Рисунок 1. МРТ сердца пациента.

мическая болезнь сердца. При коронарографии стеноз передней межжелудочковой ветви составил 65%, правой коронарной артерии – 75%. В феврале 2015 г. пациенту выполнена чрескожная коронарная ангиопластика правой коронарной артерии. В послеоперационном периоде проводилась многокомпонентная терапия антикоагулянтами, антиагрегантами, диуретиками. Однако после стентирования сосудов сердца состояние пациента оставалось без положительной динамики. Осенью 2015 г. одышка стала возникать уже при ходьбе по квартире, беспокоили перебои в работе сердца. В течение года масса тела снизилась на 7 кг, появилась дисфагия, слабость мышц ног. Пациент был госпитализирован в НМИЦ профилактической медицины. К этому моменту по данным эхокардиографии толщина межжелудочковой перегородки достигла 22 мм, снизилась фракция выброса с 57% до 45%. При суточном мониторингировании ЭКГ выявлены желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы, несколько коротких пароксизмов фибрилляции предсердий.

Принимая во внимание сочетание кардиомиопатии с прогрессирующей дистальной полиневропатией, обсуждали алкогольную этиологию заболевания, сахарный диабет. В связи с дисфагией исключали системную склеродермию. Выраженная гипертрофия миокарда у пациента без артериальной гипертензии в анамнезе, тяжелая диастолическая дисфункция, множественные очаги зернистости в межжелудочковой перегородке при эхокардиографии дали основание предполагать диагноз болезни накопления, в первую очередь – амилоидоз.

Проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) миокарда с гадолинием: на фоне выраженного утолщения стенок ЛЖ до 14-20 мм, отмечено циркулярное субэндокардиальное диффузное накопление контрастного вещества миокардом ЛЖ (передней, передне-

боковой и нижней стенок; трансмуральное контрастирование межжелудочковой перегородки). Рестриктивная конфигурация сердца отсутствовала. Отмечался умеренный двусторонний гидроторакс, гидроперикард. Однако, диффузный характер контрастирования делал маловероятным ишемическое поражение миокарда, при котором накопление происходит локально в бассейне стенозированной артерии (рис. 1). Была исключена также гипертрофическая кардиомиопатия, при которой гадолиний сосредотачивается в участках фиброза, что приводит к очаговому или диффузо-очаговому типу контрастирования. Таким образом, данные МРТ свидетельствовали в пользу концепции амилоидоза.

При повторных биопсиях прямой кишки выявить амилоид не удалось, по результатам иммунохимического исследования исключена моноклональная гаммапатия, необходимая для обоснования AL-амилоидоза. Системность поражения с преимущественным вовлечением сердца и нервной системы, отсутствие хронических воспалительных заболеваний позволили практически отвергнуть концепцию вторичного АА-амилоидоза. Во время госпитализации в клинику им. Е.М. Тареева в декабре 2015 г. биопсия прямой кишки на амилоид была дополнена иммуногистохимическим исследованием с применением антисыворотки к транстирину, однако специфической люминесценции не найдено. В норме, при отсутствии амилоида, транстиртин в ткани не обнаруживают, в случае наличия свечения можно было бы косвенно предполагать наличие амилоида; слабая конгофилия транстиретинового амилоида известна, что создает объективные трудности при его выявлении.

К этому времени у пациента появились эпизоды дурноты и потемнения в глазах при переходе из горизонтального в вертикальное положение тела, фиксировались низкие уровни АД – 80-90/60 мм рт. ст.

В начале 2016 г. проведено молекулярно-генетическое исследование мутаций транстиретина, выявлена замена валина на метионин в 30 положении, что не только позволило установить диагноз семейного транстиретинового амилоидоза с преимущественным поражением сердца и нервной системы, но и доказало наличие у пациента португальского варианта заболевания. Последний, как считалось в прошлом, не характерен для коренных жителей России. По данным скинтиграфии миокарда с пирофосфатом технеция выявлено накопление радиоизотопа в проекции сердца 2 степени. В связи с получением достаточных данных для установки диагноза от биопсии миокарда было решено воздержаться.

С целью восстановления тетрамерной структуры мутантного транстиретина назначен тафамидис 20 мг/сут. К настоящему времени пациент получает препарат в течение 2 лет, переносимость лечения удовлетворительная, существенного прогрессирования амилоидоза не произошло – одышка и отеки не нарастают. Полиневропатия также не усугубляется, пациент не нуждается в посторонней помощи при передвижении.

Поражение нервной системы, с которого началось заболевание, является одним из наиболее частых проявлений ATTR, что позволяет выделять полиневропатические варианты течения. Среди больных клиники им. Е.М. Тареева преимущественно полиневропатический вариант отмечался у 6 из 17 (35%) больных. Характерно сочетание периферической полиневропатии и различных дисфункций автономной нервной системы [3]. Клиническая картина невропатии обусловлена, в первую очередь, поражением осевых цилиндров нервных стволов, на более позднем этапе присоединяется дегенерация миелиновой оболочки нервов. Имеют значение также компрессия нервных стволов отложениями амилоида и ишемия в результате амилоидных депозитов в стенках сосудов.

В большинстве случаев возникает симметричная дистальная невропатия с неуклонным прогрессированием. В дебюте поражения нервной системы наблюдают, главным образом, сенсорные нарушения, в первую очередь – болевой и температурной чувствительности, позже – вибрационной и позиционной чувствительности, присоединяются двигательные нарушения. Ранними симптомами невропатии бывают парестезии или мучительные дизестезии (онемения). Нижние конечности вовлекаются в патологический процесс чаще верхних. Характерна выраженная потеря массы тела (9-18 кг) вследствие нарушения трофики мышц у больных с периферической амилоидной полиневропатией [2-4].

Выделяют 3 стадии периферической амилоидной полиневропатии. На 1 стадии неврологические проявления не ограничивают физическую и социальную

активность пациента, что в первую очередь проявляется в свободе передвижения. Именно на этой стадии полиневропатии современное лечение позволяет эффективно предупреждать прогрессирование заболевания. Однако пациенты на этом этапе часто не обращаются к врачу, и это предъявляет особые требования к ранней диагностике ATTR-амилоидоза, а основным условием такой диагностики является хорошая информированность врачей о заболевании. На 2 стадии полиневропатии появляется необходимость в применении дополнительной опоры при ходьбе или помощи других лиц, однако пациенты сохраняют способность к самообслуживанию. Тяжелый неврологический дефицит на 3 стадии приводит к полной зависимости пациента от других лиц, передвижение возможно только на каталке [3].

Удобными инструментами для оценки неврологической дисфункции являются широко применяемые при других полиневропатиях опросники, такие как NIS-LL, Norfolk-TQOL и др. Важными методами объективизации диагностики являются различные методы электрофизиологического исследования: количественное сенсорное тестирование, количественная оценка вегетативной функции, электромиография, исследование кожного симпатического ответа [3].

Частым проявлением является синдром запястного канала, обусловленного сдавлением срединного нерва в запястном канале амилоидом, откладывающемся в связках запястья. Клинически этот синдром проявляется интенсивными болями и парестезиями в I-III пальцах кисти с постепенной атрофией мышц тенара [1-3].

При наличии изолированной периферической полиневропатии могут возникать значительные дифференциально-диагностические трудности из-за сходства с алкогольной и диабетической полиневропатией. Для ATTR-амилоидной полиневропатии характерно постоянно прогрессирующее течение без периодов улучшения с распространением поражения от дистальных участков к проксимальным. Однако у большинства пациентов отмечается системное поражение с вовлечением сердца, почек, важнейшим признаком возможного амилоидоза является сочетание полиневропатии с дисфункциями автономной нервной системы, аутосомно-доминантный тип наследования заболевания. При выяснении семейного анамнеза обращают внимание на наличие в семье больных с полиневропатией, кардиомиопатией, синдромом карпального канала, родственников, вынужденных пользоваться для передвижения инвалидной коляской [5].

Автономные дисфункции нередко манифестируют ортостатической артериальной гипотензией нередко с обморочными состояниями, диареей, нарушением функции мочевого пузыря, импотенцией у мужчин [1,3]. Следует отметить, что тяжесть ортостатической гипотензии является одним из наиболее существенных

факторов неблагоприятного прогноза. В ортостазе АД нередко снижается до значений шоковой гемодинамики – 80/50 и ниже, что у 43% больных ATTR по данным клиники им. Е.М. Тареева сопровождается эпизодами синкопальных состояний и высоким риском нарушения мозгового кровообращения.

Наиболее частым желудочно-кишечным проявлением амилоидоза бывает тяжелая моторная диарея с вторичным нарушением всасывания. Диарея является одной из причин снижения массы тела. Возможной причиной тяжелой диареи при этом, наряду с инфильтрацией кишечной стенки, в том числе, кишечных ворсин, амилоидом служит автономная (вегетативная) дисфункция вследствие поражения амилоидом нервных сплетений кишечника. Истинный синдром нарушенного всасывания развивается приблизительно у 4-5% больных [1,4].

Несмотря на то, что невропатический или генерализованный (40% по собственным данным) варианты поражения отмечаются наиболее часто, поражение сердца также может быть доминирующим проявлением в клинической картине ATTR амилоидоза [4,6,7]. Среди наших больных преимущественно кардиомиопатический вариант поражения отмечался у 3 (15%) больных ATTR.

ATTR-амилоидная кардиомиопатия

Инфильтрация межмышечных слоев миокарда амилоидом становится причиной значительного утолщения стенок миокарда. В этом случае на ЭКГ не происходит увеличения амплитуды желудочковых комплексов в стандартных отведениях, что доказывает псевдогипертрофический характер утолщения миокарда. Более того, разобщение мышечных волокон миокарда и сопутствующая дистрофия кардиомиоцитов приводит к снижению амплитуды желудочковых комплексов в стандартных отведениях. Однако, несмотря на то, что низковольтажную ЭКГ считают характерным проявлением амилоидоза сердца [5], она наблюдается не у всех пациентов, а только у 20% больных ATTR клиники им. Е.М. Тареева. Сравнение с более многочисленной когортой наших больных AL-амилоидозом, при котором поражение сердца также является одним из наиболее частых и неблагоприятных органных вовлечений, приводит к тем же выводам – низковольтажная ЭКГ отмечается только у одной трети (29%) больных амилоидозом сердца и, следовательно, амплитуда желудочкового комплекса в стандартных отведениях ЭКГ не является надежным признаком при проведении дифференциального диагноза амилоидоза с другими поражениями миокарда.

Сравнение с AL-амилоидозом позволяет сделать еще один важный вывод. По мнению ряда исследователей [6] у больных ATTR отмечается более значи-

тельное утолщение миокарда (по собственным данным медиана 17 мм, межквартильный размах 16-18 мм, минимум 14 мм, максимум 22 мм; $p=0,0204$) по сравнению с AL (по собственным данным медиана 15 мм, межквартильный размах 13-16,5 мм, минимум 12 мм, максимум 23 мм), в то время как показатели выживаемости у больных AL значительно хуже – медиана продолжительности жизни в 90-е годы, когда эффективных методов лечения AL не было, составляла 12 мес [4], в настоящее время по нашим собственным данным – 64 мес. При ATTR-амилоидозе только начинается внедрение эффективных методов лечения, тем не менее, медиана продолжительности жизни у этих больных составляет 116 мес. Таким образом, более существенное утолщение миокарда у больных ATTR, и в то же время более высокие показатели естественной выживаемости указывают на то, что у этих больных толщина миокарда, скорее, отражает давность заболевания и не отражает темпы прогрессирования заболевания. В этой связи С. Rapezzi и соавт. [6] предлагают выделять истинный инфильтративный вариант амилоидоза сердца и вариант с воспалительным компонентом. Примером инфильтративного варианта является ATTR, в то время как при AL-амилоидозе в развитии и прогрессировании амилоидоза большое значение имеют токсические эффекты амилоидогенных легких цепей иммуноглобулинов.

Массивные поля амилоидной инфильтрации в миокарде способны демонстрировать псевдоинфарктные изменения на ЭКГ с развитием патологических Q-зубцов у 11% больных амилоидозом сердца (при ATTR у 8%).

Значение МРТ и сцинтиграфии миокарда в диагностике амилоидной кардиомиопатии

На инфильтративный характер поражения сердца при амилоидозе указывают также результаты результатов МРТ сердца с внутривенным контрастированием. Отсроченное контрастирование гадолинием (спустя 5-7 мин после внутривенного введения гадолиний-содержащего контрастного препарата в дозе 0,1-0,2 ммоль/кг веса пациента), демонстрирует диффузное усиление сигнала в субэндокардиальной области, что является характерным признаком амилоидоза сердца [7-9]. Этот эффект связан с тем, что хелаты гадолиния являются инертными внеклеточными контрастными агентами, которые не могут проникать через неповрежденную мембрану миоцитов. В неповрежденном миокарде миоциты плотно прилегают друг к другу таким образом, что основной объем (около 85%) составляет внутриклеточное пространство, и объем возможного распределения контрастного препарата достаточно мал [10]. Амилоид расширяет интерстиций, что приводит к накоплению в нем гадолиния. Харак-

терной особенностью является также сложность подавления сигнала от миокарда и быстрое выведение контрастного препарата. Важно отметить, что результаты МРТ с контрастированием гадолинием не обладают достаточной специфичностью для диагностики амилоидоза и, скорее, указывают на инфильтративное поражение миокарда, которое может быть и неамилоидного генеза. При амилоидозе сердца описаны случаи субэпикардального накопления контраста в стенках обоих желудочков, реже отмечается трансмуральное контрастирование [2,5]. Поэтому результаты МРТ также, как и выявление характерной зернистости миокарда при эхокардиографии, не отменяют необходимость морфологического подтверждения амилоидоза по результатам биопсии. При подтвержденном системном амилоидозе с нормальной толщиной стенок миокарда МРТ с гадолинием выявляет вовлечение сердца у 47% пациентов [11], что позволяет использовать МРТ для ранней диагностики амилоидоза сердца. Ограничением метода является невозможность его применения у пациентов с имплантированными кардиологическими электронными устройствами, а также при продвинутых стадиях хронической болезни почек. В настоящее время активно изучается возможность использования при амилоидозе сердца новых методик МРТ, не требующих введения контрастного вещества – T1, T2-картирование, определение фракции внеклеточного объема (ECV-картирование) [12-15]. Эти методы позволяют количественно оценить диффузные изменения структуры миокарда и могут быть в дальнейшем полезны для оценки прогноза и эффективности лечения амилоидоза сердца.

В последние годы возрождается интерес к использованию сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пирофосфатом и ^{99m}Tc -3,3-дифосфоно-1,2-пропанодикарбоновой кислотой (^{99m}Tc -DPD) у пациентов с подозрением на амилоидоз сердца. Диффузное и интенсивное поглощение радиоизотопа миокардом, равное или большее по интенсивности, чем поглощение ребрами, выявляемое с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у этой категории пациентов, позволяет с высокой долей вероятности говорить об ATTR-амилоидозе [16]. В многоцентровом исследовании, посвященном изучению диагностической эффективности сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пирфотехом у больных с транстиретиновым амилоидозом сердца, было показано, что коэффициент дифференциального накопления «сердце/контралатеральная зона» существенно выше при TTR амилоидозе, чем при AL. При значении коэффициента дифференциального накопления $> 1,5$ положительная прогностическая ценность метода составила 97%, отрицательная прогностическая ценность – 78%, чувствительность – 87% и специфичность – 95% [16].

Тем не менее, несмотря на позитивный результат сцинтиграфии ^{99m}Tc -DPD, у абсолютного большинства пациентов с клинически значимым ATTR-амилоидозом сердца в некотором проценте случаев она может быть положительной у пациентов с продвинутой стадией AL [17] и AроА1-амилоидоза [18,19]. Кроме того, региональное накопление изотопа технеция наблюдается при недавно перенесенном инфаркте миокарда и некоторых других редких ситуациях, что требует взвешенного подхода к оценке полученных результатов [2,20].

Особенно полезным может быть использование сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом и ^{99m}Tc -DPD среди пациентов с ATTR-амилоидозом, подтвержденным экстракардиальной биопсией, имеющих моноклональную гаммапатию неясного значения (около 25% больных). Резко положительный результат сцинтиграфии в данном случае подтверждает вовлечение сердца в рамках системного транстиретинового амилоидоза и позволяет избежать проведения эндомиокардиальной биопсии [2].

Изменения внутрисердечной гемодинамики и механизмы формирования сердечной недостаточности при системном амилоидозе

Инфильтрация миокарда желудочков амилоидом происходит неравномерно во времени и пространстве, преобладают повреждения в базальных отделах при относительной морфофункциональной сохранности верхушки [21-26], что проявляется в значительном снижении показателей продольной [27,28], радиальной и циркулярной [29] деформации базальных сегментов ЛЖ при проведении тканевой доплерометрии и МРТ. При прогрессировании заболевания происходит снижение функции срединных сегментов. Так называемый «базально-апикальный градиент» повреждения продемонстрирован для всех трех наиболее распространенных типов амилоидоза сердца (AL, ATTR наследственный и «дикий») [21-26]. Патопизиология этого явления не вполне ясна. Тенденция к более быстрому и массивному накоплению амилоида в основании сердца может быть связана с большим механическим смещением кардиомиоцитов в этой области [21]. Предполагается, что более активному повреждению базальных сегментов способствует большее напряжение этого отдела ЛЖ, связанное с его геометрией – большим локальным радиусом и мощными турбулентными потоками выносящего тракта. Напряжение стенки ЛЖ делает ее более уязвимой и склонной к апоптозу и ремоделированию [22,23].

Быстрое и прогрессирующее выпадение функциональной активности базальных сегментов миокарда вносит существенный вклад в раннее развитие диастолической дисфункции еще до формирования клинически

значимой ригидности ЛЖ. Как известно, в ходе сердечного цикла сердце совершает целый ряд разнонаправленных движений, а именно – продольное сокращение, ротацию, скручивание и раскручивание [25]. Основой вращательного движения полости ЛЖ является спиральная ориентация его мышечных волокон [26]. Так, в систолу верхушка движется против часовой стрелки, а основание ЛЖ – по часовой стрелке. Результатом такого разнонаправленного движения является скручивание ЛЖ в систолу (по типу «выжимания мокрой ткани руками») с изгнанием крови. Расслабление волокон миокарда в диастолу сопровождается раскручиванием ЛЖ с ротацией верхушки по часовой стрелке и всасыванием крови в раннюю диастолу [30]. Пик диастолического раскручивания в норме предшествует пику E – ранней диастолической скорости наполнения, поэтому любое состояние, влияющее на скорость раскручивания, может существенно ослабить заполнение и уменьшить конечный диастолический и ударный объем ЛЖ [31]. При амилоидной кардиомиопатии равномерное скручивание ЛЖ невозможно из-за отсутствия или значительного снижения вращения базальных отделов, несмотря на сохранность и даже гиперкинез верхушки [23]. Запас аккумулируемой при скручивании энергии эластической отдачи, от которой зависит скорость раскручивания, снижен. Релаксация и раскручивание ЛЖ замедлены, максимальное их значение приходится на середину или конец диастолы [7,30].

Помимо структурных изменений желудочков, свой вклад в развитие диастолической дисфункции вносит амилоидная инфильтрация предсердий, приводящая к их сократительной дисфункции вплоть до асистолии предсердий. По мере прогрессирования диастолической дисфункции с развитием рестрикции ЛЖ развивается выраженная дилатация предсердий. Неоднородная восковая поверхность инфильтрированных амилоидом предсердий, кроме того, создает предпосылки для тромбообразования [7].

Важным маркером диастолической дисфункции с нарушением внутрисердечной гемодинамики является NT-proBNP, уровень которого возрастает при сердечной недостаточности различной этиологии и коррелирует с выраженностью симптомов недостаточности кровообращения. При AL-амилоидозе плазменная концентрация NT-proBNP нередко непропорционально велика. Это связано с активным высвобождением этого биомаркера из кардиомиоцитов, сдавленных амилоидными массами [33], стимуляции легкими цепями экспрессии NT-proBNP через систему р38- MAPK [34,35], наряду с повышением конечного диастолического давления в ЛЖ. Международные согласительные критерии, обновленные в 2010 г., обозначают диагностический уровень NT-proBNP ≥ 332 нг/л для поражения сердца при системном AL-ами-

лоидозе [36]. Этот уровень справедлив для пациентов с сохранной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации ≥ 60 мл/мин), поскольку концентрация натрийуретических пептидов зависит от почечного клиренса. При 3-4 стадиях хронической болезни почек вовлечение сердца диагностируется при значении NT-proBNP ≥ 543 нг/л, при терминальной почечной недостаточности ≥ 2642 нг/л [37].

Важным методом выявления диастолической дисфункции при амилоидозе остается изучение параметров трансмитрального кровотока при стандартной эхокардиографии, а также тканевой доплерометрии фиброзного кольца митрального клапана (ФКМК), характерным является наличие признаков рестриктивного типа диастолической дисфункции с укорочением времени децелерации E-волны, снижением скоростей движения ФКМК в раннюю и позднюю стадию диастолы (e' , a'), увеличением соотношения E/e' , зачастую превышающем 15 [7,38,39]. Резкое снижение трансмитральной A-волны вплоть до ее полного отсутствия и уменьшение скорости движения ФКМК в позднюю фазу диастолы (a') у пациентов с нормальным синусовым ритмом не только отражает повышение давления наполнения ЛЖ в связи с ригидностью инфильтрированного амилоидом миокарда, но и является прямым следствием сократительной дисфункции левого предсердия [7]. В исследовании, проведенном нами [38,39] на базе клиники им. Е. М. Тареева, было показано, что у пациентов с системным амилоидозом AL- и ATTR-типов увеличение толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ статистически значимо коррелировало со снижением поздней диастолической скорости движения ФКМК (a'). Эта связь не наблюдалась в группе больных с гипертонической болезнью и гипертрофией миокарда, что свидетельствует не только о большей ригидности ЛЖ при амилоидозе, но и о нарушенной сократимости инфильтрированного амилоидом левого предсердия, теряющего как резервуарную, так и насосную функцию [38].

Вклад эхокардиографии в диагностику и оценку прогноза амилоидоза сердца значительно возрос с появлением высокоинформативных режимов тканевой доплерометрии (strain, strainrate и speckle-tracking), которые в отечественной литературе принято обозначать терминами «деформация», «скорость деформации» и «отслеживание пятен» соответственно. Эти методы позволяют дифференцировать пассивное и активное движение каждого сегмента миокарда в трех различных направлениях: продольном, циркулярном и радиальном. Деформация миокарда (strain) представляет собой изменение длины миокардиального волокна относительно его исходной длины, рассчитывается в процентах и имеет отрицательное значение при укорочении и положительное – при удлинении. Скорость деформации

(strainrate) отражает скорость укорочения или утолщения миокардиальных волокон во времени [40]. Использование методов strain и strainrate среди больных системным амилоидозом привело к неожиданным результатам. Несмотря на доминирование диастолической сердечной недостаточности при амилоидной кардиомиопатии и довольно позднее снижение фракции выброса ЛЖ, самым ранним признаком вовлечения сердца оказалось снижение глобальной продольной деформации ЛЖ [41]. Этот факт, по-видимому, можно объяснить преимущественно субэндокардиальным отложением амилоидных депозитов в дебюте заболевания с поражением продольных слоев кардиомиоцитов. Базально-апикальный градиент повреждения при амилоидной кардиомиопатии с относительной сохранностью апикальных отделов миокарда наиболее ярко и наглядно продемонстрирован в работах с использованием speckle-tracking эхокардиографии [27,42]. Этот метод основан на анализе пространственного смещения (tracking) в ходе сердечного цикла акустических маркеров миокарда (speckle). Каждый участок ткани миокарда кодируется индивидуальным оттенком серого цвета. При этом формируется уникальный «рисунок акустических пятен» (speckle pattern), характерный для конкретного участка миокарда, который может быть отслежен с помощью специализированного программного обеспечения в течение сердечного цикла [43]. В результате компьютерной обработки траектории движения получают цифровые значения, графики и диаграммы деформации и скорости деформации ЛЖ (глобальная деформация) и его сегментов (региональная деформация). При амилоидозе сердца на развернутой диаграмме 18 сегментов ЛЖ сохранены апикальные отделы с высокими показателями деформации, расположенные в центральной части и окрашенные в красный цвет, формируют характерное для амилоидоза изображение, именуемое «cherry-on-top» («вишня на вершине») [27,28].

Таким образом, прогрессирование амилоидоза сердца связано, в первую очередь, с нарушениями диастолической функции ЛЖ (иногда бывает относительное изолированное поражение правого желудочка). Снижение систолической функции по результатам оценки фракции выброса мы встречали только у 28% больных с амилоидозом сердца, чаще – при ATTR-амилоидозе (у половины), в то время как различные варианты диастолической дисфункции отмечались у 74% больных, при ATTR – у 75%. В то же время наиболее тяжелый рестриктивный вариант, который считают наиболее типичным для амилоидоза сердца, по данным оценки трансмитрального кровотока мы выявляли лишь у 28% больных, чаще при ATTR – у половины. Таким образом, амилоидоз сердца следует обсуждать не только у больных с рестриктивными нарушениями внутрисердечной гемодинамики, но также

при любом неясном поражении миокарда, протекающем с утолщением его стенок.

Клиническим эквивалентом амилоидоза сердца у 69% больных была хроническая сердечная недостаточность разной степени выраженности, при ATTR – у 64%, в то же время продвинутые стадии (II и IV по NYHA) отмечались только у 28% больных амилоидозом сердца.

Другие клинические проявления амилоидной кардиомиопатии

Различные нарушения ритма и проводимости мы фиксировали у 21,5% больных амилоидозом сердца (в т.ч. у 30% больных ATTR), среди которых преобладали тахикардические формы (43% от всех нарушений ритма и проводимости), среди них чаще всего (34%) диагностировали мерцание/трепетание предсердий, обычно ассоциированное с дилатацией предсердий, а пароксизмальная наджелудочковая или желудочковая тахикардия, в особенности, изолированная (без мерцания предсердий) встречалась значительно реже (9%). Несмотря на то, что различные нарушения проведения выявлялись нами у 31% среди всех нарушений ритма и проводимости, блокады высокого риска (атриовентрикулярная блокада 2-3 степени, синдром слабости синусового узла, в т.ч. миграция водителя ритма) отмечались лишь у единичных больных.

У 16% больных амилоидозом сердца, в т.ч. у 23% больных ATTR мы наблюдали типичную стенокардию напряжения, возникновение которой хронологически совпадало с манифестацией других проявлений амилоидоза сердца, при этом суточное мониторирование ЭКГ нередко не позволяло выявить в момент боли ишемические изменения. При коронарографии у таких больных нередко отсутствовали гемодинамически значимые сужения артерий, а проведение стентирования, как у обсуждаемого пациента, не избавляет от стенокардии даже при наличии сужений коронарных артерий. В этом случае боли интерпретируют как псевдостенокардию.

Метаболизм транстиретина и современные подходы к лечению ATTR-амилоидоза

Транстиретин в соединении с ретинол-связывающим белком ранее был более известен как преальбумин, т.к. при электрофорезе мигрировал во фракции, предшествующей альбумину. Хотя хорошо известна способность этого белка связывать гормоны щитовидной железы и витамина А и быть их транспортером, что дало современное наименование этому белку, в норме лишь небольшая часть гормонов щитовидной железы транспортируется транстиретином, основные функции транспорта выполняет альбумин. Учитывая, что способность к синтезу транстиретина ранее других тканей

приобрели хориоидальные сплетения головного мозга, высказывается мнение, что транстиретин, в первую очередь, необходим для утилизации β -белка, участвующего в сборке другого варианта амилоида – при болезни Альцгеймера [44]. Однако эта гипотеза требует дополнительного изучения, и физиологические функции транстиретина остаются не совсем понятными.

В норме сборка тетрамеров из мономеров происходит внутри гепатоцитов, с последующей секрецией транстиретина в кровоток. При большинстве мутаций нарушается способность образования тетрамеров, что приводит к нарастанию амилоидогенности транстиретина, циркулирующего в виде амилоидогенных мономеров, и формированию амилоидных фибрилл.

В этой связи с середины 90-х гг. XX века стали применять тактику так называемой «генной хирургической терапии», предполагающей замену собственной печени на трансплантат, синтезирующий нормальный транстиретин [45]. Первые результаты оказались многообещающими, т.к. у пациентов отмечено значительное торможение прогрессирования амилоидоза, к настоящему времени в мире проведено более 1500 трансплантаций, и этот метод сохраняется в арсенале возможных методов лечения ATTR. В качестве замены трансплантации предлагают методы блокирования трансляции транстиретина в гепатоцитах, такие препараты уже апробированы в клинической практике. Однако показано, что медленное прогрессирование амилоидоза у больных, подвергнутых трансплантации печени, тем не менее, продолжается за счет захвата амилоидом нормального неизмененного транстиретина.

Это связано со способностью амилоида разных типов к трансмиссии. Своеобразной формой «инфекционного» амилоидоза является поражение мозга при прионовых болезнях, когда заражение амилоидогенным прионовым белком происходит в процессе каннибализма у первобытных народов или при употреблении в более развитых социальных сообществах мяса животных, зараженных прионовым белком (известная эпидемия «коровьего бешенства» в конце 90-х гг. XX века в Великобритании).

Заключение

В последние годы наиболее перспективной тактикой лечения считают попытки стабилизации тетрамерной структуры транстиретина и, тем самым, предотвращения образования амилоидогенных мономеров белка. Такая тактика ставит своей целью непосредственное нивелирование эффектов мутаций транстиретина, т.к. большинство из них затрагивают сайты связывания мономеров в тетрамеры, например, через домены связывания тироксина. Такой препарат (тафамидис) уже широко применяется в Европе [46], и в начале 2017 г. был зарегистрирован в России. Препарат применяют в дозе 20 мг/сут, при постоянном приеме отмечается стабилизация поражения нервной системы и сердца.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Association of Nephrologists, Scientific Society of Nephrologists of Russia. Diagnosis and treatment of AA- and AL-amyloidosis. Clinical recommendations, 2014. [cited by Jun 06, 2019]. Available from: <http://non.ru/wp-content/uploads/2013/11/National-Clinical-Recommendations-“Diagnosis-and-Treatment”-AA--AL-amyloidosis-.pdf> (In Russ.). [Ассоциация нефрологов, научное общество нефрологов России. Диагностика и лечение AA- и AL-амилоидоза. Клинические рекомендации, 2014. Цитировано 10.06.2019. Доступно на: <http://non.ru/wp-content/uploads/2013/11/Национальные-клинические-рекомендации-«Диагностика-и-лечение-AA-и-AL-амилоидоза».pdf>].
2. Wechalekar A.D., Gillmore J.D., Hawkins P.N. Systemic amyloidosis. Lancet. 2016;387(10038):2641-54. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01274-X.
3. Kelly J.J., Kyle R.A., O'Brien P.C., et al. The natural history of peripheral neuropathy in primary systemic amyloidosis. Annals of Neurology. 1979;6(1):1-7. DOI:10.1002/ana.410060102.
4. Kyle R., Gertz M. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. Semin Hematol. 1995;32(1):45-59.
5. Garcia-Pavia P., Comin-Colet J., Barriales-Villa R., et al. Comments on the 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. A critical view from the perspective of Spanish cardiology. Rev Esp Cardiol. 2015;68:4-9. DOI:10.1016/j.rec.2014.10.011.
6. Rapezzi C., Merlini G., Quarta C., et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. Circulation. 2009;120(13):1203-12. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334.
7. Falk R., Alexander K., Liao R., et al. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. J Am Coll Cardiol. 2016;20;68(12):1323-41. DOI:10.1016/j.jacc.2016.06.053.
8. Falk R., Quarta C., Dorbala S. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Focused Practical Review. Circ Cardiovasc Imaging. 2014;7(3):552-62. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.113.001396.
9. Madeira A., Joshi J., Prasad S., et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. Circulation. 2005;111(2):186-93. DOI:10.1161/01.CIR.0000152819.97857.9D.
10. Sinitsyn V.E., Merzhina E.A., Larina O.M. The possibilities of magnetic resonance imaging in the diagnosis of cardiomyopathy. Clinical and Experimental Surgery. 2014;1:54-63 (In Russ.). [Синицын В.Е., Мершина Е.А., Ларина О.М. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике кардиомиопатий. Клиническая и Экспериментальная Хирургия. 2014;1:54-63].
11. Syed I.S., Glockner J.F., Feng D., et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2010;3(2):155-64. DOI:10.1016/j.jcmg.2009.09.023.
12. Roller F.C., Harth S., Schneider C., et al. T1, T2 Mapping and Extracellular Volume Fraction (ECV): Application, Value and Further Perspectives in Myocardial Inflammation and Cardiomyopathies. Rofo. 2015;187(9):760-70. DOI:10.1055/s-0034-1399546.
13. Karamitsos T.D., Piechnik S.K., Bannypersad S.M., et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6(4):488-97. DOI:10.1016/j.jcmg.2012.11.013.
14. Fontana M., Bannypersad S.M., Treibel T.A., et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2014;7(2):157-65. DOI:10.1016/j.jcmg.2013.10.008.
15. Bannypersad S.M., Sado D.M., Flett A.S., et al. Quantification of myocardial extracellular volume fraction in systemic AL amyloidosis: an equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study. Circ Cardiovasc Imaging. 2013;6(1):34-9. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.112.978627.
16. Bokhari S., Castano A., Pozniakoff T., et al. (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light chain cardiac amyloidosis from the transthyretin in related familial and senile cardiac amyloidosis. Circ Cardiovasc Imaging. 2013;6(2):195-201. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.112.000132.
17. Rapezzi C., Quarta C.C., Guidalotti P.L., et al. Usefulness and limitations of ^{99m}Tc -3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011;38(3):470-8. DOI:10.1007/s00259-010-1642-7.
18. Quarta C.C., Obici L., Guidalotti P.L., et al. High ^{99m}Tc -DPD myocardial uptake in a patient with apolipoprotein AI-related amyloidotic cardiomyopathy. Amyloid. 2013;20(1):48-51. DOI:10.3109/13506129.2012.746938.
19. Hutt D.F., Quigley A.M., Page J., et al. Utility and limitations of 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2014;15(11):1289-98. DOI:10.1093/ehjci/jeu107.
20. Patel K.S., Hawkins P.N. Cardiac amyloidosis: where are we today? J Intern Med. 2015;278(2):126-44. DOI:10.1111/joim.12383.

21. Ternacle J., Bodez D., Guellich A., et al. Causes and consequences of longitudinal LV dysfunction assessed by 2D strain echocardiography in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(2):126-38. DOI:10.1016/j.jcmg.2015.05.014.
22. Grossman W., Jones D., McLaurin L.P. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest*. 1975; 56(1):56-64. DOI:10.1172/JCI108079.
23. Jiang L., Huang Y., Hunyor S., et al. Cardiomyocyte apoptosis is associated with increased wall stress in chronic failing left ventricle. *Eur Heart J*. 2003;24:742-51. DOI:10.1016/s0195-668x(02)00655-3.
24. Bellavia D., Pellicka P.A., Abraham T.P., et al. Evidence of impaired left ventricular systolic function by Doppler myocardial imaging in patients with systemic amyloidosis and no evidence of cardiac involvement by standard two dimensional and Doppler echocardiography. *Am J Cardiol*. 2008;101(7):1039-45. DOI:10.1016/j.amjcard.2007.11.047.
25. Buchalter M.B., Weiss J.L., Rogers W.J., et al. Noninvasive quantification of left ventricular rotation deformation in normal human using magnetic resonance imaging myocardial tagging. *Circulation*. 1990;81(4):1236-44.
26. Torrent-Guasp F. Structure and function of the heart. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51(2):91-102.
27. Phelan D., Collier P., Thavandiranathan P., et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012;98(19):1442-8. DOI:10.1136/heartjnl-2012-302353.
28. Phelan D., Thavandiranathan P., Popovic Z., et al. Application of a parametric display of two-dimensional speckle-tracking longitudinal strain to improve the etiologic diagnosis of mild to moderate left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(8):888-95. DOI:10.1016/j.echo.2014.04.015.
29. Pandey T., Alapati S., Wadhwa V., et al. Evaluation of myocardial strain in patients with amyloidosis using cardiac magnetic resonance feature tracking. *Current Problems in Diagnostic Radiology*. 2016;46(4):288-294. DOI:10.1067/j.cpradiol.2016.11.008.
30. Sengupta P.P., Tajik A.J., Chandrasekaran K., et al. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(3):366-76. DOI:10.1016/j.jcmg.2008.02.006.
31. Pavlyukova E.N., Kuzhel D.A., Matyushin G.V., et al. Left ventricular rotation, twist and untwist: physiological role and clinical relevance. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):68-78. (In Russ.) [Павлюкова Е.Н., Кузель Д.А., Матюшин Г.В. и др. Ротация, скручивание и раскручивание левого желудочка: физиологическая роль и значение в клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2015;11(1):68-78]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-1-68-78.
32. Nucifora G., Muser D., Morocutti G., et al. Disease-specific differences of left ventricular rotational mechanics between cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;307(5):H680-8. DOI:10.1152/ajpheart.00251.2014.
33. Takemura G., Takatsu Y., Doyama K., et al. Expression of atrial and brain natriuretic peptides and their genes in hearts of patients with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(4):754-65.
34. Shi J., Guan J., Jiang B., et al. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a noncanonical p38 MAPK pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(9):4188-93. DOI:10.1073/pnas.0912263107.
35. Gertz M.A., Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol*. 2005;79(4):319-28. DOI:10.1002/ajh.20381.
36. Palladini G., Foli A., Milani P., et al. Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. *Am J Hematol*. 2012;87(5):465-71. DOI:10.1002/ajh.23141.
37. Zhdanova E.A., Rameev V.V., Moiseev S.V., et al. Cardiac amyloidosis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011;20(5):44-50 (In Russ.) [Жданова Е.А., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Амилоидоз сердца. Клиническая Фармакология и Терапия. 2011;20(5):44-50].
38. Zhdanov E.A., Gudkov K.V., Rameev V.V., et al. Modern ideas about amyloidosis of the heart. *Cardiology*. 2013;53(12):70-8. (In Russ.) [Жданова Е.А., Гудков К.В., Рамеев В.В., и др. Современные представления об амилоидозе сердца. Кардиология. 2013;53(12):70-8].
39. Alyokhin M.N. Tissue doppler in clinical echocardiography. Moscow: OOO Insavizdat; 2006 (In Russ.) [Алюхин М.Н. Тканевой доплер в клинической эхокардиографии. М.: ООО Инсавиздат; 2006].
40. Koyama J., Ray-Sequin P.A., Falk R.H. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2003;107(19):2446-52. DOI:10.1161/01.CIR.0000068313.67758.4F.
41. Liu Dan, Hu Kai, Nordbeck P., et al. Longitudinal strain bull's eye plot patterns in patients with cardiomyopathy and concentric left ventricular hypertrophy. *Eur J Med Res*. 2016;21:21. DOI:10.1186/s40001-016-0216-y.
42. Nikiforov V.S., Nikishchenko I.V. Modern Possibilities of Speckle Tracking Echocardiography in Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):248-55 (In Russ.) [Никифоров В.С., Никищенко И.В. Современные возможности speckletracking эхокардиографии в клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2017;13(2):248-255]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255.
43. Sipe J., Benson M., Buxbaum J., et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016;23(4):209-213. DOI:10.1080/13506129.2016.1257986.
44. Holmgren G., Steen L., Ekstedt J., et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet*. 1991;40(3):242-6.
45. Maurer M., Schwartz J., Gundapaneni B., et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-16. DOI:10.1056/NEJMoa1805689.

About the Authors

Vilen V. Rameev – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov University
Roman P. Myasnikov – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Pavel P. Vinogradov – MD, Post-Graduate Student, Chair of Therapy, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov University
Lidiya V. Kozlovskaya – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov University
Sergei V. Moiseev – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov University
Ekaterina I. Fomicheva – MD, Junior Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Svetlana A. Beregovskaya – MD, Head of the First Cardiology Department, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Elena A. Merzhina – MD, PhD, Head of Radiology Department, Leading Researcher, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University
Svetlana A. Kostina – MD, PhD, Physician, Functional Diagnostic Department, Eramishanzen Moscow City Clinical Hospital
Leonid A. Strizhakov – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov University
Anna S. Rameeva – MD, Post-Graduate Student, Chair of Therapy, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov University
Pavel P. Tao – MD, Post-Graduate Student, Chair of Therapy, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov University
Oxana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Рамеев Вилен Вилевич – к.м.н., доцент, кафедра терапии, профессиональных болезней и ревматологии, Сеченовский университет
Мясников Роман Петрович – к.м.н., с.н.с., отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ ПМ
Виноградов Павел Петрович – аспирант, кафедра терапии, профессиональных болезней и ревматологии, Сеченовский Университет
Козловская Лидия Владимировна – д.м.н., профессор, кафедра терапии, профессиональных болезней и ревматологии, Сеченовский Университет
Моисеев Сергей Валентинович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, профессиональных болезней и ревматологии, Сеченовский Университет
Фомичева Екатерина Игоревна – м.н.с., отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, НМИЦ ПМ
Береговская Светлана Александровна – зав. первым кардиологическим отделением, НМИЦ ПМ
Мершина Елена Александровна – к.м.н., зав. отделением рентгенодиагностики с кабинетами МРТ и КТ, в.н.с., Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова
Костина Светлана Алексеевна – к.м.н., врач отделения функциональной диагностики, ГКБ им. А.К. Ерамишанцева г. Москвы
Стрижаков Леонид Александрович – д.м.н., профессор, кафедра терапии, профессиональных болезней и ревматологии, Сеченовский Университет
Рамеева Анна Сергеевна – аспирант, кафедра терапии, профессиональных болезней и ревматологии, Сеченовский Университет
Тео Павел Полович – аспирант, кафедра терапии, профессиональных болезней и ревматологии, Сеченовский Университет
Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, директор НМИЦ ПМ

Атеросклероз и остеопороз. Общие мишени для влияния сердечно-сосудистых и антиостеопорозных препаратов (Часть II). Влияние антиостеопорозных препаратов на состояние сосудистой стенки

Ирина Анатольевна Скрипникова*, Ольга Владимировна Косматова,
Мария Александровна Колчина, Маргарита Анатольевна Мягкова,
Нурвият Арсланалиевна Алиханова

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Во второй части обзора литературы приводятся данные о возможном влиянии антиостеопорозной терапии на сосудистую стенку и развитие кальцификации. Открытие общих биологических веществ, участвующих в развитии атеросклероза, кальцификации сосудистой стенки и остеопороза привлекает внимание ученых с точки зрения мишеней для оценки эффектов уже известных препаратов или разработки новых лекарственных средств, способных одновременно предотвратить развитие или замедлить прогрессирование как атеросклероза, так и остеопороза. В настоящее время различные группы препаратов для лечения остеопороза исследованы с целью предотвращения или снижения прогрессирования субклинического атеросклероза и сосудистой кальцификации. Изучались как антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты, моноклональные антитела к RANKL, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов), так и костно-анаболическая терапия, к которой относится терипаратид. Однако таких исследований немного, и наиболее перспективными препаратами, оказывающими профилактический эффект на ранних стадиях атеросклеротического повреждения, являются бисфосфонаты. У других классов антиостеопорозных препаратов не было выявлено позитивного влияния на сосудистую стенку, а некоторые из них повышали сердечно-сосудистый риск. Обращают на себя внимание расхождения в результатах экспериментальных и клинических исследований. Если в эксперименте практически все препараты для лечения остеопороза оказывали атеропротективный эффект и подавляли сосудистую кальцификацию, то в клинических условиях только бисфосфонаты подтвердили позитивное влияние на сосудистую стенку.

Ключевые слова: минеральная плотность кости, остеопороз, атеросклероз, сосудистая кальцификация, бисфосфонаты, моноклональные антитела к RANKL, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов, терипаратид.

Для цитирования: Скрипникова И.А., Косматова О.В., Колчина М.А., Мягкова М.А., Алиханова Н.А. Атеросклероз и остеопороз. Общие мишени для влияния сердечно-сосудистых и антиостеопорозных препаратов (Часть II). Влияние антиостеопорозных препаратов на состояние сосудистой стенки. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):359-367. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-359-367

Atherosclerosis and Osteoporosis. Common Targets for the Effects of Cardiovascular and Anti-Osteoporotic Drugs (Part II). The Effect of Antiosteoporotic Drugs on the Vascular Wall State

Irina A. Skripnikova*, Olga V. Kosmatova, Maria A. Kolchina, Margarita A. Myagkova, Nurviyat A. Alikhanova
National Medical Research Center for Preventive Medicine
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

In the second part of the literature review, data are presented on the possible effect of anti-osteoporosis therapy on the vascular wall and the development of calcification. The discovery of common biological substances involved in the development of atherosclerosis, calcification of the vascular wall and osteoporosis attracts the attention of scientists in terms of targets for assessing the effects of already known drugs or developing new drugs that can simultaneously prevent or slow the progression of both atherosclerosis and osteoporosis. Currently, various groups of drugs for the treatment of osteoporosis have been studied to prevent or reduce the progression of subclinical atherosclerosis and calcification. Both antiresorptive drugs (bisphosphonates, monoclonal antibodies to RANKL, selective estrogen receptor modulators), and bone-anabolic therapy, which includes teriparatide, were studied. However, there are a few such studies and the most promising drugs that have a preventive effect in the early stages of atherosclerotic damage are bisphosphonates. Other classes of antiosteoporotic drugs did not reveal a positive effect on the vascular wall, and some of them increased the cardiovascular risk. Divergences in the results of experimental and clinical studies attract attention. If in the experiment almost all drugs for the treatment of osteoporosis had an atheroprotective effect and suppressed vascular calcification, then in clinical conditions only bisphosphonates confirmed the positive effect on the vascular wall.

Keywords: bone mineral density, osteoporosis, atherosclerosis, vascular calcification, bisphosphonates, anti-RANKL antibody, selective estrogen receptor modulators, teriparatide.

For citation: Skripnikova I.A., Kosmatova O.V., Kolchina M.A., Myagkova M.A., Alikhanova N.A. Atherosclerosis and Osteoporosis. Common Targets for the Effects of Cardiovascular and Anti-Osteoporotic Drugs (Part II). The Effect of Antiosteoporotic Drugs on the Vascular Wall State. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):359-367. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-359-367

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ISkripnikova@gnicpm.ru

Received / Поступила: 31.05.2019

Accepted / Принята в печать: 09.06.2019

Введение

В первой части обзора были представлены новые данные об общих механизмах потери костной массы с развитием ригидности и кальцификации сосудистой стенки. Депонирование кальция в сосудах и ремоделирование костной ткани – сложные и многогранные процессы, в основе которых лежат сходные механизмы с участием одних и тех же веществ: белков, ферментов, гормонов, а также регулирующих факторов [1]. Ассоциации между снижением минеральной плотности кости (МПК) и атеросклерозом брахиоцефальных и коронарных артерий, аорты, периферических сосудов были продемонстрированы во многих клинических исследованиях. Некоторые из них показали одновременное прогрессирование атеросклероза с развитием атеросклеротических бляшек и остеопороза. Тем не менее, триггеры и природа этих связей остаются неясными. Выявленные общие биологические вещества рассматриваются как точки приложения для оценки эффектов уже известных препаратов или разработки новых лекарственных средств, способных одновременно предотвратить развитие или замедлить прогрессирование как атеросклероза, так и остеопороза. Ранее нами были обобщены последние данные о плейотропных эффектах часто используемых сердечно-сосудистых препаратов в отношении костной ткани. Во второй части обзора приводятся данные о возможном влиянии антиостеопорозной терапии на сосудистую стенку и развитие кальцификации.

В настоящее время различные группы препаратов для лечения остеопороза были исследованы с целью предотвращения или снижения прогрессирования субклинического атеросклероза и кальцификации. Очевидно, что превентивная терапия назначалась пациентам с высоким кардиоваскулярным риском до формирования атеросклеротического поражения и отложения кальция в сосудистой стенке. Если же преследовались цели уменьшения прогрессирования процесса, то в исследование включались пациенты с диагностированным атеросклерозом и наличием кальцинатов в сосудистой стенке.

Бисфосфонаты

Наибольшее число исследований было выполнено с бисфосфонатами (БФ). Эффективность БФ в замедлении потерь костной массы и предотвращения риска переломов доказана многочисленными рандомизированными контролируемые исследованиями (РКИ), поэтому они наиболее часто используются для лечения остеопороза, а алендронат считается «золотым стандартом» терапии остеопороза [2]. БФ являются синтетическими аналогами пирофосфатов, природных ингибиторов костной минерализации. Их структура сходна с костным минералом – гидроксипатитом,

что определяет устойчивость лекарств этой группы к химическому и ферментативному гидролизу, и способность адсорбироваться на поверхности гидроксипатитных кристаллов, препятствуя их росту.

Прирост МПК при применении БФ обусловлен их способностью восстанавливать положительный баланс между процессами ремоделирования: формированием костной ткани и резорбцией, которую они подавляют посредством прямого воздействия на остеокласты, нарушая их функциональную активность и индуцируя апоптоз. Способы воздействия БФ на остеокластогенез определяет химическое строение их молекулы (присутствие в структуре атома азота или аминогруппы). Так, не содержащие аминогруппу препараты (этидронат, клодронат, тилудронат) превращаются в аденозин-5'- $(\beta, \gamma\text{-дихлорометил})$ трифосфат (аналог АТФ), который, проникая в остеокласты, приводит к нарушению их функциональной активности и снижению жизнеспособности [3].

Присутствие в структуре БФ азота или аминогруппы значительно увеличивает их антирезорбтивную активность за счет воздействия на каскад мевалонатного пути биосинтеза холестерина, являющегося также точкой приложения статинов – препаратов, применяемых при лечении гиперхолестеринемии. Процесс биосинтеза холестерина происходит в несколько этапов. Вначале 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) под влиянием ГМГ-КоА-редуктазы превращается в мевалонат. Этот этап подавляется статинами. Далее мевалонат трансформируется в геранилпирофосфат, а затем – в фарнезилпирофосфат при участии фермента фарнезилпирофосфатсинтетазы, ключевого фермента, регулирующего клеточные процессы, необходимые для функционирования и выживаемости остеокластов. БФ непосредственно подавляют активность этого фермента [4]. В завершение образуется сквален и, наконец, холестерин. Имеются сведения, что эффективно воздействовать на остеокластогенез путем активизации апоптоза остеокластов *in vitro* возможно в равной степени как БФ, так и статинами [5].

Проводились исследования по влиянию БФ на развитие и снижение прогрессирования атеросклероза. Механизмы действия БФ на сосудистую стенку были изучены в экспериментальных исследованиях и основываются на способности препаратов аккумулироваться в интиме или меди независимо от наличия атеросклеротического повреждения из-за высокого сродства к гидроксипатиту. БФ тормозят формирование пенистых клеток в атеросклеротическом поражении, блокируют кальциевые каналы гладкомышечных клеток артерий, уменьшая перегрузку клетки кальцием [6]. У кроликов с гиперхолестеринемией и наличием стентов в подвздошной артерии введение липосомного клодроната или алендроната приводило

к значительному уменьшению количества моноцитов и макрофагов, а также подавляло гиперплазию неointимы вблизи стента [7]. Подавляющее дозозависимое влияние БФ на пролиферацию, адгезию, миграцию и микроструктуру гладкомышечных клеток было выявлено и при введении крысам золедроновой кислоты [8]. В более позднем исследовании изучено влияние золедроновой кислоты на фибробласты – клетки, которые играют ключевую роль в неointимальной гиперплазии и ремоделировании сосудов. Было показано, что типичная морфология фибробластных клеток изменялась после воздействия золедроната: культивируемые фибробласты демонстрировали дозозависимое ингибирование пролиферации клеток вследствие остановки клеточного цикла в S-фазе. Активность миграции клеток также зависела от дозы золедроната [9].

БФ были обнаружены в кальцинированных атеросклеротических бляшках у животных [10,11]. Накопление БФ в артериях, пораженных атеросклерозом, объясняют их связью с кальцифицированным атероматозным поражением из-за высокого сродства к гидроксипатиту и кальцию. Однако имеются исследования, выявившие наличие БФ (этидроната и памидроната) в высоких концентрациях и в не пораженных атеросклерозом сосудах, в частности, в аорте у мышей и в артериях молочной железы человека [12]. Эффект накопления БФ в здоровых сосудах может быть объяснен подавлением атерогенеза на раннем этапе.

Суммируя влияние БФ на сосудистую стенку, показанное в экспериментальных исследованиях, можно заключить, что они оказывают как прямое, так и опосредованное воздействие, связанное со снижением костной резорбции, уменьшением элиминации кальция из костной ткани и депонированием его в сосудистой стенке, подавлением воспаления в атеросклеротических бляшках и ее стабилизацией.

Исследования, изучающие влияние бисфосфонатов на толщину комплекса интима-медиа

При проведении терапии БФ 1 генерации (этидронатом) у пациентов с остеопенией и сахарным диабетом 2 типа в суточной дозе 200 мг в разных режимах, через 12 мес терапии наблюдалось статистически значимое уменьшение толщины комплекса интима-медиа (КИМ), по сравнению с контрольной группой. Исследователи предположили, что этидроновая кислота способна оказывать ингибирующее действие на ранний атерогенный процесс, по крайней мере, у пациентов с диабетом 2 типа [13].

В другом исследовании у женщин с остеопорозом на фоне 12-месячной терапии алендронатом в дозе

70 мг 1 р/нед в сочетании с препаратами кальция и витамином D отмечалась статистически значимая разница толщины КИМ по сравнению с контрольной группой. Кроме того, алендронат положительно повлиял и на аполипопротеины – белки, играющие важную роль в атерогенезе. Соотношения АпоВ/АпоА-I составляли от 0,703 [0,04] до 0,498 [0,0] ($p < 0,05$) в группе алендроната, от 0,611 [0,029] до 0,636 [0,031] ($p > 0,05$) в контрольной группе. Изменений уровня триглицеридов не отмечалось в обеих группах как до, так и после лечения [14].

Тем не менее, имеются исследования, в которых влияние БФ на толщину КИМ не было подтверждено. У женщин в постменопаузе лечение алендронатом 70 мг 1 р/нед в течение 13 мес не изменило толщину КИМ ($0,734 \pm 0,121$ мм до лечения, $0,712 \pm 0,111$ мм после лечения; $p > 0,05$) [15]. При изучении влияния на толщину КИМ сонной артерии и на показатели липидного обмена двух БФ последнего поколения, применяемых внутривенно – золедроната (5 мг 1 р/год) и ибандроната (3 мл 1 р/3 мес) через 12 мес после начала терапии толщина КИМ уменьшилась в обеих группах, но статистической значимости достигла лишь в группе лечения золедронатом. Также было отмечено повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и его отношения к уровню липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) (ХС ЛПВП/ХС ЛПНП; $p < 0,01$) в обеих группах. Снижение уровня ХС ЛПНП, наблюдавшееся также в обеих группах, достигло уровня статистической значимости лишь в группе лечения золедронатом ($p < 0,05$). Помимо этого, в обеих группах наблюдалось статистически значимое снижение уровня фактора роста фибробластов (FGF-23), а также повышение уровня склеростина, более выраженное в группе золедроната [16].

Изменения уровня липопротеидов на фоне терапии БФ наблюдались не во всех работах. Так, у пациенток с остеопорозом, прием ризедроната 35 мг/нед в течение 6 мес при статистически значимом увеличении индекса эластичности крупных и мелких артерий и снижении системного сосудистого сопротивления не привел к существенным изменениям параметров липидного спектра. Также на исходном этапе исследования отмечена статистически значимая положительная корреляция уровня остеопротегерина с величиной системного сосудистого сопротивления ($r = 0,36$, $p = 0,045$) и незначительная обратная связь его с индексом эластичности артерий ($r = -0,312$, $p = 0,09$) [17].

Исследования по влиянию бисфосфонатов на сосудистую кальцификацию

Наиболее демонстративные результаты по влиянию БФ на сосудистую кальцификацию были получены у пациентов с хронической болезнью почек. В ряде конт-

ролируемых исследований применение этидроната в дозах 200-400 мг у пациентов, находящихся на гемодиализе, значительно снижало прогрессирование кальцификации коронарных артерий и аорты в группах лечения по сравнению с контрольными группами [18,19].

Замедление прогрессирования кальцификации аорты также было отмечено в контролируемом исследовании у пациентов с трансплантацией почки после 2-х летнего лечения алендронатом 70 мг 1 р/нед [20]. Однако при применении ризедроната 35 мг 1 р/нед в течение 12-ти мес у пациентов, перенесших трансплантацию почки, уменьшения прогрессирования сосудистой кальцификации не выявлено [21].

При 24-х месячном применении алендроната 10 мг/сут у пациенток в постменопаузе с остеопорозом прогрессирование кальцификации коронарной артерии протекало как в основной, так и в контрольной группе [22]. Аналогичные результаты были получены при применении ибандроната как в пероральной, так и в инъекционной формах: лечение препаратами в течение 3-х лет не снижало прогрессирования кальцификации аорты у пациенток с остеопорозом [23].

Ассоциация приема азотсодержащих бисфосфонатов (алендронат, ризедронат, ибандронат, золедронат) с наличием кальцификации аортального и митрального клапанов, грудного отдела аорты, коронарных артерий, диагностированной при помощи компьютерной томографии, была изучена в крупном многогранном исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). В одной из ветвей исследования у 3710 женщин, стратифицированных по возрасту, после поправок на демографические данные, индекс массы тела, уровень холестерина, статус курения, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, прием менопаузальной гормональной терапии, а также терапии антигипертензивными (ингибиторы АПФ) и гиполипидемическими (статины) препаратами терапия БФ была связана со снижением частоты сердечно-сосудистой кальцификации у женщин 65 лет и старше. Однако среди женщин моложе 65 лет подобного эффекта отмечено не было. Разницу в действии БФ у относительно молодых и пожилых женщин авторы объясняли более длительным приемом препаратов пожилыми пациентками и необходимостью длительной терапии БФ для проявления их антиатеросклеротического эффекта [24].

Таким образом, БФ, помимо основного действия, направленного на снижение резорбции костной ткани, способны влиять атерогенез и поступление кальция в сосудистую стенку, предотвращая кальцификацию сосудов и развитие атеросклеротических бляшек. Более выраженный антиатерогенный потенциал отмечен у БФ первого поколения, которые в настоящее время не

применяются в терапии остеопороза в связи с их слабой антирезорбтивной активностью по сравнению с азотсодержащими БФ. Анализируя результаты небольшого количества исследований, можно предположить, что БФ проявляют свое антиатеросклеротическое действие на начальном доклиническом этапе поражения сосудов, но не эффективны при сформированных кальцинатах. Стоит отметить, что влияние БФ на атерогенез зависит от многих факторов и специфично для разных категорий пациентов. Для полной характеристики механизмов действия различных БФ, замедляющих прогрессирование атеросклероза, необходимо проведение дополнительных контролируемых исследований.

Генно-инженерные препараты (деносумаб, тирепаратид) Деносумаб

Открытие сигнальной системы RANK/RANKL/OPG, регулирующей процессы дифференцировки, функционирования и апоптоз остеокластов – важный шаг в понимании патофизиологии остеопороза. Остеопротегерин (OPG) является одним из предполагаемых звеньев, объединяющих патогенез сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений костного обмена. Концепция наличия общих звеньев в патогенезе остеопороза и атеросклероза, а также определения в нем роли цепочки RANK/RANKL/OPG открывает возможность для поиска единого пути воздействия с целью коррекции этих двух патологических состояний. Первым генно-инженерным препаратом, влияющим на эту сигнальную систему, является деносумаб – полностью человеческое рекомбинантное моноклональное IgG2-антитело к RANKL.

Его способность препятствовать соединению RANKL с RANK и замедлять скорость костной резорбции неоднократно продемонстрирована как в экспериментальных, так и клинических исследованиях. Результаты проведенных исследований, показавших высокую антипереломную эффективность деносумаба, позволили ему занять место в перечне основных препаратов, используемых для лечения остеопороза и профилактики переломов [25,26]. Помимо этого, в научной литературе анализируются и плейотропные эффекты деносумаба, в частности, влияние на атерогенез и сосудистую кальцификацию.

При исследовании *in vitro* показана возможность деносумаба ингибировать кальцификацию клеток аорты и аортального клапана. Авторы предположили, что эти данные в дальнейшем могут представлять интерес для определения новой стратегии профилактики атеросклероза и стенозирования аорты [27].

В исследованиях на мышах с индуцированным глюкокортикоидным остеопорозом введение деносумаба

уменьшало кальцификацию аорты, при этом также отмечено, что отложение кальция в аорте отрицательно коррелировало с МПК в позвоночнике ($p=0,04$) и положительно – с экскрецией дезоксипиридинолина с мочой, отражающего скорость костной резорбции ($p=0,01$) [28]. Однако при анализе влияния деносу-маба на прогрессирование атеросклероза среди 2363 пациенток (60-90 лет) с остеопорозом и высоким риском сердечно-сосудистых событий, принимавших участие в исследовании FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months), различий в скорости прогрессирования кальцификации аорты в течение 3-х лет в группах лечения и плацебо не отмечалось. В то же время не было отмечено нарастания частоты нежелательных явлений, связанных с сердечно-сосудистой системой как на фоне лечения деносумабом, так и в контрольной группе (38% против 40%; $p=0,26$) [29].

С целью оценки деносу-маба как нового лекарственного средства для лечения сосудистой кальцификации в 2014 г. было инициировано 4-летнее рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по изучению влияния деносу-маба на процесс кальцификации артерий у женщин с постменопаузальным остеопорозом (SALTIERE II and RANKL Inhibition in aortic Stenosis) [30]. В настоящее время ожидается публикация результатов исследования.

Таким образом, деносу-маб, действующий аналогично остеопротегерину в цепочке RANK/RANKL/OPG, помимо своего антирезорбтивного действия, возможно, способен влиять и на процесс сосудистой кальцификации, тормозя ее развитие. На сегодняшний день это нашло подтверждение у некоторых авторов, изучавших этот эффект преимущественно на животных. Малочисленные клинические исследования с противоречивыми результатами не позволяют сделать однозначный вывод об антиатеросклеротическом потенциале деносу-маба. Для подтверждения или опровержения этого мнения необходимо проведение крупномасштабных контролируемых клинических исследований, с привлечением пациентов с разными стадиями атеросклероза и с прицельным изучением его развития на фоне терапии деносумабом.

Терипаратид

Терипаратид представляет собой рекомбинантный белок, являющийся фрагментом человеческого гормона паращитовидной железы, в частности, аминокислоты 1-34, и принадлежит к классу костно-анаболической терапии. Главным объектом паратиреоидного гормона является остеобласт. Преимущественное действие терипаратида на костеобразование обусловлено подавлением им экспрессии белков склеростина и Dickkopf 1, являющихся ингибиторами Wnt-сигнала,

контролирующего синтез и дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток, стимуляцию репликации преостеобластов, индукцию остеобластогенеза и подавление апоптоза остеобластов и остеоцитов [31]. Активация Wnt сигнального пути терипаратидом обеспечивает его анаболический эффект, в основном, в трабекулярной костной ткани, вносит свой вклад в повышение периостального костеобразования и практически не оказывает действия на кортикальную кость [32,33].

В клинических исследованиях терипаратид, в отличие от «золотого стандарта» терапии остеопороза алендроната, способствовал увеличению скорости костного обмена и вызывал выраженное повышение уровня маркеров костеобразования: N-терминального пропептида проколлагена I типа в сыворотке на 218%, а также N-телопептида мочи с поправкой на креатинин – на 58% ($p<0,001$) [34]. На фоне приема терипаратида у пациентов с высоким риском переломов, принимающих глюкокортикоиды, прирост МПК в поясничном отделе позвоночника через 6 мес был значительно выше в группе лечения терипаратидом, и составил $7,2\pm0,7\%$ по сравнению с группой лечения алендронатом ($3,4\pm0,7\%$, $p<0,001$) [35].

Учитывая значимую роль паратиреоидного гормона в регуляции кальций-фосфорного обмена, представляется интересным изучение его влияния на сосудистую кальцификацию, что особенно важно для пациентов с сочетанием остеопороза и доклиническими проявлениями атеросклероза. В исследовании на мышах с индуцированным диабетом было отмечено значительное снижение степени кальцификации аортального и сердечных клапанов на фоне ежедневного подкожного введения терипаратида. Авторы предположили, что этот эффект может быть связан как с влиянием паратиреоидного гормона на кальций-фосфорный обмен, так и с его способностью увеличивать экспрессию остеопонтина, который является мощным ингибитором кальцификации [36]. В 6-месячном исследовании у 23 женщин в постменопаузе с тяжелым остеопорозом (Т-критерий в позвоночнике или в шейке бедра – 4 стандартных отклонений или ниже, с наличием переломов тел позвонков), на фоне терапии терипаратидом 20 мкг/сут и препаратами кальция не выявлено изменения толщины КИМ сонной и плечевой артерий. В то же время было отмечено повышение концентрации в крови таких показателей, как уровень глюкозы натощак, фибриногена, гомоцистеина, ХС ЛПВП ($p<0,05$) [37].

В другом исследовании, продолжающемся 12 мес, на фоне терапии терипаратидом у 28 пациенток с остеопорозом, помимо значительного увеличения МПК в позвоночнике, выявлено статистически значимое

снижение толщины КИМ в сонных артериях с 0,701 мм до 0,525 мм ($p < 0,05$). Также авторы отметили снижение уровня фосфата сыворотки уже через 1 мес после первого введения терипаратида, которое прямо коррелировало с изменением толщины КИМ сонных артерий к концу курса терапии ($r = 0,431$, $p = 0,025$). Авторы предполагают, что уменьшение толщины КИМ может быть частично обусловлено снижением сывороточного фосфата, оказывающего «токсический» эффект на сосудистую стенку [38].

В недавнем пилотном исследовании было изучено влияние золедроновой кислоты и терипаратида на концентрацию в крови остеопротегерина и остеопонтина, а также на толщину КИМ сонных артерий у пациенток с остеопорозом. В течение 12-месячного наблюдения золедроновую кислоту 5 мг получало 11 пациенток, терипаратид 20 мг/сут – 9, контрольную группу составили 10 пациенток, не получавших антиостеопоротическую терапию. Исходно толщина КИМ в сонных артериях была сопоставимой в трех группах, через 12 мес наблюдения отмечалось незначительное увеличение этого показателя, достигшего статистически значимых уровней в группе лечения терипаратидом (1,0 [0,8-1,2] против 1,1 [0,9-1,5] мм, $p = 0,04$). Уровни остеопротегерина и остеопонтина также не различались во всех группах до начала лечения, не достигали достаточно статистически значимых изменений через 12 мес и не коррелировали с изменениями толщины КИМ. Во всех группах величина КИМ положительно коррелировала с уровнями общей щелочной фосфатазы ($r = 0,767$, $p = 0,008$) и отрицательно – с уровнями ХС ЛПВП ($r = -0,65$, $p = 0,03$). Проведенное исследование позволило авторам сделать вывод об отсутствии влияния терапии золедронатом и терипаратидом на состояние сосудистой стенки и о наличии взаимодействия между активным ремоделированием кости и липидным профилем [39].

Таким образом, результаты единичных исследований на сегодняшний день не позволяют сделать однозначный вывод о характере влияния терипаратида на атерогенез. Необходимы целенаправленные РКИ с большим числом пациентов и соответствующими конечными точками – показателями сосудистой жесткости и доклинического атеросклероза.

Ингибиторы катепсина К

В последнее время активно обсуждается место протеолитического фермента остеокластов – катепсина К в развитии атеросклероза. Катепсин К принимает активное участие в разрушении костной ткани и в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [40]. Накопление катепсина К в атеросклеротических бляшках обнаружено в биопсийных образцах подколенных артерий у пациентов с облитерирующим атеросклерозом,

причем, максимальная его концентрация наблюдалась в нестабильных бляшках [41].

Повышенный уровень катепсина К был выявлен у больных с ишемической болезнью сердца. Среди пациентов, прошедших коронароангиографию или чрескожное коронарное вмешательство, более высокий уровень катепсина К выявлялся у лиц с наличием ишемической болезни сердца ($n = 256$) по сравнению с сопоставимой по возрасту контрольной группой ($n = 129$) без признаков сердечно-сосудистых заболеваний ($130,8 \pm 25,5$ против $86,9 \pm 25,5$ нг/мл, $p < 0,001$), а у пациентов с острым коронарным синдромом уровень катепсина К в сыворотке был значительно выше по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией ($137,1 \pm 26,9$ против $102,6 \pm 12,9$ нг/мл, $p < 0,001$). В регрессионном анализе концентрация катепсина К обратно коррелировала с уровнем ХС ЛПВП ($r = -0,29$, $p < 0,01$) и положительно – с уровнями С-реактивного белка ($r = 0,32$, $p < 0,01$). Авторы предположили, что показатель катепсина К в крови может являться независимым предиктором ишемической болезни сердца, а также ее биомаркером (отношение шансов 1,76; 95% доверительный интервал 1,12-1,56; $p < 0,01$) [42].

Кроме того, в литературе имеются данные, что у мышей с дефицитом катепсина К повышалась стабильность атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных артериях, снижалась их уязвимость к разрыву, а также наблюдалось снижение активности их образования и уменьшение площади [43].

При исследовании пациентов с хронической болезнью почек отмечено, что уровень циркулирующего катепсина К значительно выше у пациентов с кальцификацией коронарных артерий и наличием неблагоприятных коронарных и цереброваскулярных событий. Вероятно, повышенный уровень катепсина К в сыворотке крови может быть показателем более тяжелой коронарной кальцификации и худшего клинического исхода у пациентов с хронической болезнью почек [44].

Таким образом, процесс подавления активности катепсина К лег в основу разработки фармакологических препаратов – ингибиторов катепсина К, которые, вероятно, можно использовать не только для предотвращения переломов, связанных с хрупкостью костной ткани, но и для профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящее время разработано несколько поколений ингибиторов катепсина К: релакатиб, баликатиб и оданакатиб. Исследование релакатиба (ингибитора катепсинов К, L и V) на фоне 9-месячной терапии у обезьян с овариэктомией показало дозозависимое снижение показателей костной резорбции: концентрации СТх в сыворотке и NTx в моче при сохраненном

уровне МПК [45]. Аналогичные результаты получены в 18-месячном исследовании баликатиба [46]. В обоих исследованиях гистоморфометрический анализ показал, что эти препараты снижали показатели резорбции кости в трабекулярных и кортикальных участках кости. Более мощный и селективный ингибитор катепсина К – оданакатиб, при введении его овариэктомированным кроликам и обезьянам продемонстрировал не только снижение суточного СТх и NTx в моче, но и увеличение МПК в позвоночнике [47]. Однако клинические исследования неселективных препаратов этой группы в настоящее время прекращены из-за побочных эффектов: так, исследование релакатиба было остановлено после I фазы по причине его лекарственного взаимодействия с часто назначаемыми препаратами – ацетаминофеном, ибупрофеном и аторвастатином [48]. Исследование баликатиба, несмотря на продемонстрированную им высокую антирезорбтивную активность, было прекращено из-за нежелательных явлений: появлении сыпи и склероподобного поражения кожи [49].

Только для оданакатиба были проведены РКИ у женщин с постменопаузальным остеопорозом для оценки эффективности в снижении риска переломов. В исследованиях II фазы оданакатиб статистически значительно повышал МПК в клинически значимых областях скелета у пациентов с остеопорозом и снижал концентрацию маркеров костной резорбции (СТх, NTx) [50]. При этом уровни маркеров костеобразования, таких как костно-специфическая щелочная фосфатаза и аминоконцевой пропептид проколлагена типа I (P1NP), снижаясь в течение первых месяцев терапии, возвращались к их исходному уровню, что свидетельствовало о преимущественном подавлении этим препаратом костной резорбции, а не костеобразования [51].

Однако клинический потенциал оданакатиба в отношении подавления сосудистой кальцификации у людей не проявился, в отличие от экспериментов на животных. В осевом плацебо-контролируемом РКИ III фазы LOFT (Long-term Odanacatib Fracture Trial) с участием 16713 женщин с постменопаузальным остеопорозом, оценивающим эффективность препарата в снижении риска переломов, была отмечена парадоксальная ситуация, заключающаяся в нарастании риска сердечно-сосудистых событий (мозгового инсульта и инфаркта миокарда). Несмотря на высокую эффективность препарата в снижении риска переломов всех исследуемых локализаций скелета, из-за увеличения кардиоваскулярного риска при длительном применении препарат не был одобрен в FDA [52]. Однако пессимистичные данные, полученные в исследовании LOFT, не остановили попыток исследования клинического потенциала ингибиторов катепсина К.

Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов

Препараты данной группы представляют собой химические соединения негормональной природы, которые, связываясь с рецепторами эстрогенов, проявляют себя как их агонисты по отношению к костной ткани и липопротеидам, и как антагонисты по отношению к эпителию молочных желез и эндометрию. Двойной эффект селективных модуляторов эстрогенных рецепторов (СМЭР) обеспечивает протективное влияние на костную ткань, аналогичное эстрогенам, при отсутствии риска развития рака молочных желез и матки. В Российской Федерации давно зарегистрирован ралоксифен, эффективность которого при лечении постменопаузального остеопороза (снижение частоты новых переломов позвонков на 30% у лиц, с имеющимися переломами позвонков в анамнезе, и на 50% у лиц без переломов после 2-х лет терапии) доказана в исследовании MORE [53]. Однако доказательств о снижении периферических переломов в данном исследовании не получено. В профилактике сердечно-сосудистых заболеваний этот препарат не оказался перспективным: терапия ралоксифеном не снижает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, при этом увеличивает риск венозных тромбозов. В России ралоксифен как препарат для лечения остеопороза не зарегистрирован. Другой препарат класса СМЭР – базедоксифен около 10 лет используется в США и Европе, и недавно зарегистрирован в России для профилактики остеопороза и связанных с ним переломов. Его эффективность доказана в 3-летнем с продолжением до 5 лет многоцентровом РКИ у постменопаузальных женщин (n=7492) с низкой МПК (Т-критерий < -2,5 стандартных отклонения) и наличием одного перелома позвонка. В качестве препарата сравнения выступал ралоксифен, и у всех пациентов оценивалась 10-летняя вероятность переломов по FRAX. В результате исследования доказана высокая эффективность базедоксифена в снижении риска всех клинических переломов на 16% и рентгенологически подтвержденных переломов позвонков – на 40%. Кроме того, максимальный эффект в снижении риска всех клинических переломов был достигнут у лиц с 10-летней вероятностью переломов шейки бедра не ниже 6% (т.е. выше 85 перцентиля в обследованной популяции), а в снижении риска переломов позвонков у лиц с 10-летней вероятностью переломов шейки бедра – не ниже 25 перцентиля [54].

Влияние одного базедоксифена и в комбинации с конъюгированными конскими эстрогенами на атеросклероз коронарных и периферических артерий изучалось в экспериментальном исследовании у обезьян в постменопаузе. В результате оказалось, что

ни монотерапия базедоксифеном, ни его комбинация с эстрогенами не оказывали значимого влияния на липидный профиль. Эстрогены заметно тормозили прогрессирование атеросклероза и развитие сердечно-сосудистых осложнений, в то время как базедоксифен не оказывал негативного воздействия на атеросклероз, но ослаблял атеропротективный эффект эстрогенов [55]. В крупном мета-анализе с включением 5 рандомизированных контролируемых исследований III фазы оценивалась эффективность и безопасность конъюгированных конских эстрогенов в дозе 0,625 мг и базедоксифена 20 мг в отношении климактерического синдрома и сохранении костной массы у здоровых женщин в постменопаузе. Кроме этого, проводился анализ безопасности терапии в отношении сердечно-сосудистой системы. Было продемонстрировано, что лечение указанными дозами эстрогенов и базедоксифена имеет приемлемый профиль безопасности сердечно-сосудистой системы с частой инсульта и коронарной болезни сердца, сопоставимой с плацебо. Риск венозной тромбоэмболии был низким [56]. Данных по влиянию СМЭР на артериальную кальцификацию в доступных источниках и базах данных не найдено.

References / Литература

- Osako M.K., Nakagami H., Koibuchi N., et al. Estrogen inhibits vascular calcification via vascular RANKL system: common mechanism of osteoporosis and vascular calcification. *Circ Res.* 2010;107(4):466-75. DOI:10.1161/circresaha.110.216846.
- Kanis J.A., Burlet N., Cooper C., et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):3-44. DOI:10.1007/s00198-018-4704-5.
- Frith J.C., Mönkkönen J., Blackburn G., et al. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to atoxic ATP analog, adenosine 5'-(beta, gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J Bone Miner Res.* 1997;12(9):1358-67. DOI:10.1359/jbmr.1997.12.9.1358.
- Ridley A.J., Hall A. The small GTP-binding protein who regulates the assembly of focal adhesions and actin stress fibers in response to growth factors. *Cell.* 1992;70(3):389-99.
- van Beek E., Pieterman E., Cohen L., et al. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;264(1):108-11. DOI:10.1006/bbrc.1999.1499.
- Bevilacqua M., Dominguez L.J., Rosini S., Barbagallo M. Bisphosphonates and atherosclerosis: why? *Lupus.* 2005;14(9):773-9. DOI:10.1191/0961203305lu2219oa.
- Danenberg H.D., Golomb G., Groothuis A., et al. Liposomal alendronate inhibits systemic innate immunity and reduces in-stent neointimal hyperplasia in rabbits. *Circulation.* 2003;108(22):2798-804. DOI:10.1161/01.CIR.0000097002.69209.CD.
- Wu L., Zhu L., Shi W.H., et al. Zoledronate inhibits the proliferation, adhesion and migration of vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol.* 2009;602(1):124-31. DOI:10.1016/j.ejphar.2008.10.043.
- Zhao Z., Shen W., Zhu H., et al. Zoledronate inhibits fibroblasts proliferation and activation via targeting TGF- β signaling pathway. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:3021-31. DOI:10.2147/DDDT.S168897.
- Izutani H., Miyagawa S., Shirakura R., et al. Recipient macrophage deletion reduces the severity of graft coronary arteriosclerosis in the rat transplantation model. *Transplant Proc.* 1997;29:861-2.
- Myers D.T., Karvelis K.C. Incidental detection of calcified dialysis graft on Tc-99m MDP bone scan. *Clin Nucl Med.* 1998;23(3):173-4.
- Ylitalo R., Kalliovalkama J., Wu X., et al. Accumulation of bisphosphonates in human artery and their effects on human and rat arterial function in vitro. *Pharmacol Toxicol.* 1998;83:125-31.
- Koshiyama H., Nakamura Y., Tanaka S., et al. Decrease in carotid intima-media thickness after 1-year therapy with etidronate for osteopenia associated with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2793-6. DOI:10.1210/jcem.85.8.6748.
- Celiloglu M., Aydin Y., Balci P., et al. The effect of alendronate sodium on carotid artery intima-media thickness and lipid profile in women with post-menopausal osteoporosis. *Menopause.* 2009;16(4):689-93. DOI:10.1097/gme.0b013e318194cafd.

Закключение

На сегодняшний день можно сделать вывод, что большинство исследований антиостеопорозных препаратов не показали статистически значимого положительного влияния на сердечно-сосудистую систему, и, в частности, на процесс сосудистой кальцификации. У некоторых препаратов выявлены нежелательные явления, повышающие сердечно-сосудистый риск. Со стороны действия сердечно-сосудистых препаратов выявлена противоположная тенденция, и большая часть исследований продемонстрировала позитивное влияние разных классов препаратов на МПК и маркеры костного обмена. Противоречия остаются в исследованиях по влиянию кардиологических препаратов на переломы, связанные с хрупкостью костной ткани. Учитывая общие звенья в патогенезе атеросклероза и остеопороза, продолжается поиск общих мишеней для терапевтического вмешательства и новых препаратов.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

- Delibasi T., Emral R., Erdogan M.F., et al. Effects of alendronate sodium therapy on carotid intima media thickness in postmenopausal women with osteoporosis. *Adv Ther.* 2007;24(2):319-25. DOI:10.1007/BF02849900.
- Gonnelli S., Caffarelli C., Tanzilli L., et al. Effects of intravenous zoledronate and ibandronate on carotid intima-media thickness, lipids and FGF-23 in postmenopausal osteoporotic women. *Bone.* 2014;61:27-32. DOI:10.1016/j.bone.2013.12.017.
- Luckish A., Cernes R., Boaz M., et al. Effect of long-term treatment with risedronate on arterial compliance in osteoporotic patients with cardiovascular risk factors. *Bone.* 2008;43(2):279-283. DOI:10.1016/j.bone.2008.03.030.
- Ariyoshi T., Eishi K., Sakamoto I., et al. Effect of etidronate on arterial calcification in dialysis patients. *Clin Drug Investig.* 2006;26(4):215-222. DOI:10.2165/00044011-200626040-00006.
- Hashiba H., Aizawa S., Tamura K., Kogo H. Inhibition of the progression of aortic calcification by etidronate treatment in hemodialysis patients: long-term effects. *Ther Apher Dial.* 2006;10(1):59-64. DOI:10.1111/j.1744-9987.2006.00345.x.
- Okamoto M., Yamanaka S., Yoshimoto W., Shigematsu T. Alendronate as an effective treatment for bone loss and vascular calcification in kidney transplant recipients. *J Transplant.* 2014;2014:269613. DOI:10.1155/2014/269613.
- Torregrosa J.V., Fuster D., Gentil M.A., et al. Open-label trial: effect of weekly risedronate immediately after transplantation in kidney recipients. *Transplantation.* 2010;89(12):1476-81. DOI:10.1155/2014/269613.
- Hill J.A., Goldin J.G., Gjertson D., et al. Progression of coronary artery calcification in patients taking alendronate for osteoporosis. *Acad Radiol.* 2002;9(10):1148-52.
- Tanko L.B., Qin G., Alexandersen P., et al. Effective doses of ibandronate do not influence the 3-year progression of aortic calcification in elderly osteoporotic women. *Osteoporos Int.* 2005;16:184-90. DOI:10.1007/s00198-004-1662-x.
- Elmariah S., Delaney J.A., O'Brien K.D., et al. Bisphosphonate use and prevalence of valvular and vascular calcification in women. MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(21):1752-9. DOI:10.1016/j.jacc.2010.05.050.
- Moen M.D., Keam S.J. Denosumab: A review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Aging.* 2011;28(1):63-82. DOI:10.2165/11203300-000000000-00000.
- Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R., et al. FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;261(8):756-65. DOI:10.1056/NEJMoa0809493.
- Lerman D.A., Prasad S.L., Alotti N. Denosumab could be a potential inhibitor of valvular interstitial cells calcification in vitro. *Int J Cardiovasc Res.* 2016;5(1). DOI:10.4172/2324-8602.1000249.
- Helas S., Goettsch C., Schoppert M., et al. Inhibition of receptor activator of NF-kappaB ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice. *Am J Pathol.* 2009;175(2):473-8. DOI:10.2353/ajpath.2009.080957.

29. Samelson E.J., Miller P.D., Christiansen C., et al. RANKL inhibition with denosumab does not influence 3-year progression of aortic calcification or incidence of adverse cardiovascular events in postmenopausal women with osteoporosis and high cardiovascular risk. *J Bone Miner Res.* 2014;29(2):450-7. DOI:10.1002/jbmr.2043.
30. University of Edinburgh. Study Investigating the effect of drugs used to treat osteoporosis on progression of calcific aortic stenosis SALTIERE II. 2014 [cited by May 27, 2019]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NOTO2132026>.
31. Guo J., Liu M., Yang D. Suppression of Wnt signaling by Dkk1 attenuates PTH-mediated stromal cell response and new bone formation. *Cell Metab.* 2010;11(2):161-71. DOI:10.1016/j.cmet.2009.12.007.
32. Robling A.G., Kedlaya R., Ellis S.N., et al. Anabolic and catabolic regimens of human parathyroid hormone 1-34 elicit bone- and envelop-specific attenuation of skeletal effects in SOST-deficient mice. *Endocrinology.* 2011;152(8):2963-75. DOI:10.1210/en.2011-0049.
33. Rhee Y., Allen M.R., Condon K., et al. PTH receptor signaling in osteocytes governs periosteal bone formation and intracortical remodeling. *J Bone Miner Res.* 2011;26(5):1035-46. DOI:10.1002/jbmr.304.
34. McClung M.R., Martin J.S., Miller P.D., et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med.* 2005;165(2):1762-8. DOI:10.1001/archinte.165.15.1762.
35. Saag K.G., Shane E., Boonen S. et al. Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Engl J Med.* 2007;357:2028-39 DOI:10.1056/NEJMoa07140.
36. Shao J.S., Cheng S.L., Charlton-Kachigian N. Teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] inhibits osteogenic vascular calcification in diabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Biol Chem.* 2003;278:50195-202. DOI:10.1074/jbc.M308825200.
37. Celer O., Akalin A., Oztunali C., Effect of teriparatide treatment on endothelial function, glucose metabolism and inflammation markers in patients with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol.* 2016;85(4):556-60. DOI:10.1111/cen.13139.
38. Yoda M., Imanishi Y., Nagata Y. et al. Teriparatide therapy reduces serum phosphate and intima-media thickness at the carotid wall artery in patients with osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2015;97(1):32-9. DOI:10.1007/s00223-015-0007-4.
39. Passeri E., Mazzaccaro D., Sansoni V., et al. Effects of 12-months treatment with zoledronate or teriparatide on intima-media thickness of carotid artery in women with postmenopausal osteoporosis: A pilot study. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2019;33:2058738418822439. DOI:10.1177/2058738418822439.
40. Cheng X.W., Kikuchi R., Ishii H., et al. Circulating cathepsin K as a potential novel biomarker of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2013;228(1):211-6. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.004.
41. Zhao H., Qin X., Wang S., et al. Increased cathepsin K levels in human atherosclerotic plaques are associated with plaque instability. *Exp Ther Med.* 2017;14(4):3471-6. DOI:10.3892/etm.2017.4935.
42. Li X., Li Y., Jin J., et al. Increased Serum Cathepsin K in Patients with Coronary Artery Disease. *Yonsei Med J.* 2014;55(4):912-9. DOI:10.3349/ymj.2014.55.4.912.
43. Samokhin A.O., Wong A., Saftig P., Bromme D. Role of cathepsin K in structural changes in brachiocephalic artery during progression of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2008;200(1):58-68. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.047.
44. Wu H., Du Q., Dai Q., Ge J., Cheng X. Cysteine protease cathepsins in atherosclerotic cardiovascular diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25(2):111-23. DOI:10.5551/jat.RV17016.
45. Stroup G., Kumar S., Jerome C. Treatment with a potent cathepsin K inhibitor preserves cortical and trabecular bone mass in ovariectomized monkeys. *Calcified Tissue International.* 2009;85(4):344-55. DOI:10.1007/s00223-009-9279-x.
46. Jerome C., Missbach M., Gamse R. Balicatib, a cathepsin K inhibitor, stimulates periosteal bone formation in monkeys. *Osteoporos Int.* 2011;22:3001-11. DOI:10.1007/s00198-011-1529-x.
47. Masarachia P., Pennypacker B., Pickarski M., et al. Odanacatib reduces bone turnover and increases bone mass in the lumbar spine of skeletally mature ovariectomized rhesus monkeys. *J Bone Miner Res.* 2011;27:509-23. DOI:10.1002/jbmr.1475.
48. Podgorski I. Future of anticathepsin K drugs: dual therapy for skeletal disease and atherosclerosis? *Future Med Chem.* 2009;1:21-34.
49. Zerbin C.A., McClung M.R. Odanacatib in postmenopausal women with low bone mineral density: a review of current clinical evidence. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013;5(4):199-209. DOI:10.1177/1759720X13490860.
50. Nakamura T., Shiraki M., Fukunaga M., et al. Effect of the cathepsin K inhibitor odanacatib administered once weekly on bone mineral density in Japanese patients with osteoporosis--a double-blind, randomized, dose-finding study. *Osteoporos Int.* 2014;25(1):367-76. DOI:10.1007/s00198-013-2398-2.
51. Langdahl B., Binkley N., Bone H., et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: five years of continued therapy in a phase 2 study. *J Bone Miner Res.* 2012;27(11):2251-8. DOI:10.1002/jbmr.1695.
52. Bone H.G., Dempster D.W., Eisman J.A., et al. Odanacatib for the treatment of postmenopausal osteoporosis: development history and design and participant characteristics of LOFT, the Long-Term Odanacatib Fracture Trial. *Osteoporos Int.* 2015;26(2):699-712. DOI:10.1007/s00198-014-2944-6.
53. Ettinger B., Black D.M., Mitlak B.H. et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3 year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999;282:637-45.
54. Kanis J.A., Johansson H., Oden A., Mc Closkey E.V. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. *Bone.* 2009;44(6):1049-54. DOI:10.1016/j.bone.2009.02.014.
55. Clarkson T.B., Ethun K.F., Chen H., et al. Effects of bazedoxifene alone and with conjugated equine estrogens on coronary and peripheral artery atherosclerosis in postmenopausal monkeys. *Menopause.* 2013;20(3):274-81. DOI:10.1097/GME.0b013e318271e59b.
56. Komm BS, Thompson JR, Mirkin S. Cardiovascular safety of conjugated estrogens plus bazedoxifene: meta-analysis of the SMART trials. *Climacteric.* 2015;18(4):503-11. DOI:10.3109/13697137.2014.992011.

About the Authors:

Irina A. Skripnikova – MD, PhD., Head of Osteoporosis Prevention Department, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Olga V. Kosmatova – MD, PhD, Senior Researcher, Osteoporosis Prevention Department, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Maria A. Kolchina – MD, Doctor, Advisory Department, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Margarita A. Myagkova – MD, Researcher, Osteoporosis Prevention Department, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Nurviyat A. Alikhanova – PhD, Junior Researcher, Osteoporosis Prevention Department, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Скрипникова Ирина Анатольевна – д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза, НМИЦ ПМ

Косматова Ольга Владимировна – к.м.н., с.н.с., отдел профилактики остеопороза, НМИЦ ПМ

Колчина Мария Александровна – врач, консультативное отделение, НМИЦ ПМ

Мягкова Маргарита Анатольевна – н.с., отдел профилактики остеопороза, НМИЦ ПМ

Алиханова Нурвиат Арсланалиевна – к.м.н., м.н.с., отдел профилактики остеопороза, НМИЦ ПМ

Особенности прогрессирования фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертонией и экстракардиальной коморбидной патологией

Людмила Даудовна Хидирова^{1*}, Давыд Александрович Яхонтов¹,
Сергей Анатольевич Зенин², Мехман Ниязиевич Мамедов³

¹ Новосибирский государственный медицинский университет
Россия, 630091, Новосибирск, Красный просп., 52

² Новосибирский областной кардиологический клинический диспансер
Россия, 630047, Новосибирск, ул. Залесского, 6 корп. 8

³ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Цель. Изучить особенности прогрессирования фибрилляции предсердий (ФП) у больных артериальной гипертонией (АГ) и коморбидной патологией экстракардиального генеза.

Материал и методы. В обсервационном когортном исследовании наблюдалось 308 мужчин 45-65 лет с ФП и АГ в сочетании с экстракардиальной патологией: сахарным диабетом (СД; n=40), диффузным токсическим зобом (ДТЗ; n=42); гипотиреозом (ГТ; n=59), абдоминальным ожирением (АО; n=64) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ; n=47). Группу сравнения составили 56 больных только с ФП и АГ. Оценивались клинические, антропометрические, лабораторные показатели, уровни NT-proBNP и галектина-3, результаты инструментальных методов: электрокардиографии (ЭКГ); суточного мониторирования ЭКГ и артериального давления, исходно и через 12 мес.

Результаты. При оценке частоты распространенности форм ФП в различных клинических группах выявлено, что в группах с экстракардиальными заболеваниями чаще отмечалась персистирующая (29,6-65,2%) и длительно персистирующая (16-31,3%) формы ФП по сравнению с группой ФП+АГ (20,4% и 14,2%, соответственно). Постоянная форма ФП статистически значимо чаще наблюдалась у больных с СД (11,1%), АО (14,8%) и ГТ (6,2%) по сравнению с группой ФП+АГ (0,6%). Сравнительная оценка факторов риска (курение и алкоголь) не показала значимых различий в их распространенности в группах (22-44%). Оценка маркеров фиброза и ремоделирования выявила статистически значимое увеличение галектина-3 в группах пациентов с сопутствующими экстракардиальными заболеваниями и повышение NT-proBNP относительно референсных значений во всех группах, кроме ДТЗ.

Заключение. Больные ФП в сочетании с АГ и коморбидной патологией экстракардиального генеза подвержены более быстрому прогрессированию ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертония, сахарный диабет, ожирение, щитовидная железа, хроническая обструктивная болезнь легких.

Для цитирования: Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Зенин С.А., Мамедов М.Н. Особенности прогрессирования фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертонией и экстракардиальной коморбидной патологией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):368-373. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-368-373

Features of Atrial Fibrillation in Patients with Arterial Hypertension and Extracardial Disorders

Lyudmila D. Khidirova^{1*}, David A. Yakhontov¹, Sergei A. Zenin², Mehman N. Mamedov³

¹ Novosibirsk State Medical University. Krasny prosp. 52, Novosibirsk, 630091 Russia

² Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary. Zaleskogo ul. 6-8, Novosibirsk, 630047 Russia

³ National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To study the features of the progression of atrial fibrillation (AF) in patients with arterial hypertension (HT) and comorbid extracardiac diseases.

Material and methods. In the observational cohort study 308 men 45-65 years old with AF and HT were observed. Most patients also had the following comorbid extracardiac diseases: diabetes mellitus (DM; n=40), diffuse toxic goiter (DTG; n=42); hypothyroidism (HTH; n=59), abdominal obesity (AO; n=64), and chronic obstructive pulmonary disease (COPD; n=47). The comparison group consisted of 56 patients with AF and HT only. Clinical, anthropometric, laboratory parameters, levels of NT-proBNP and galectin-3, results of ECG, daily monitoring of ECG and blood pressure were assessed initially and after 12 months.

Results. Persistent AF (29.6-65.2%) and long-term persistent AF (16-31.3%) were more common in groups with extracardiac diseases compared with the AF+HT group (20.4% and 14.2%, respectively). Permanent form of AF was statistically significantly more common in the DM (11.1%), AO (14.8%) and HTH (6.2%) groups compared with the AF+HT group (0.6%). A comparative assessment of risk factors (smoking and alcohol) did not show significant differences in prevalence in the groups (22-44%). An assessment of the levels of fibrosis and remodeling markers found a statistically significant increase in the level of galectin-3 in groups of patients with concomitant extracardiac diseases and an increase in the NT-proBNP level, relative to reference values in all groups except DTG.

Conclusion. Patients with AF in combination with HT and comorbid extracardiac diseases have a more rapid AF progression.

Keywords: atrial fibrillation, arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity, thyroid gland, chronic obstructive pulmonary disease.

For citation: Khidirova L.D., Yakhontov D.A., Zenin S.A., Mamedov M.N. Features of Atrial Fibrillation in Patients with Arterial Hypertension and Extracardial Disorders. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):368-373. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-368-373

Received / Поступила: 31.01.2019

Accepted / Принята в печать: 02.04.2019

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
h_ludmila73@mail.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) является серьезным и часто фатальным проявлением различных состояний и вызывает нарушение нейрогуморальных механизмов. Как следствие, ФП ведет к гемодинамическим нарушениям, и хотя она наиболее часто встречается у лиц с различными проявлениями ишемической болезни сердца (ИБС), ФП все чаще диагностируется и у больных артериальной гипертензией (АГ), не страдающих ИБС. На фоне АГ наблюдается широкий спектр наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца, начиная от экстрасистолии и заканчивая ФП, желудочковой тахикардией или внезапной аритмогенной смертью [1]. Гемодинамически ФП связана с выпадением механической систолы предсердий, вклад которой в общую производительность сердца составляет 10-15% [2]. Однако роль предсердной систолы в поддержании адекватной насосной функции сердца возрастает при снижении способности желудочков к расслаблению, что характерно для большинства больных АГ с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ). В такой ситуации выпадение предсердной систолы при ФП может стать причиной застоя в малом круге [3], что необходимо учитывать при определении тактики ведения больных АГ с ФП, в частности, при решении вопроса о целесообразности восстановления синусового ритма. Немаловажную роль в формировании ФП у больных АГ играют сопутствующие коморбидные заболевания, такие как сахарный диабет (СД), абдоминальное ожирение (АО), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), заболевания щитовидной железы [4].

В последние годы отмечается увеличение риска осложнений у больных ФП, особенно, в сочетании с АГ. Так, ежегодно госпитализируются до 30-40% больных ФП, 20-30% всех инсультов связано с ФП, а частота дисфункции левого желудочка у больных ФП возрастает на 20-30%. Состояние таких больных усугубляет коморбидная патология. Доказано, что ассоциация СД и АГ с ФП была значительной при учете сердечно-сосудистых факторов риска [6]. Ожирение является частым спутником и лидирующим фактором риска развития АГ и способствует структурно-функциональной перестройке миокарда, описанной как феномен липотоксичности [7]. Функция щитовидной железы подвержена существенным ритмическим колебаниям различной продолжительности и амплитуды, даже небольшой сдвиг этих колебаний может быть причиной нарушения регуляции и являться причиной ФП. Частота тромбоэмболий у пациентов с ФП, развившейся на фоне тиреотоксикоза, может достигать 15% [8]. Нарушения ритма и проводимости отмечаются у 31,6% пациентов с тяжелой ХОБЛ, из них ФП диагностирована у 10,8% [9].

Изложенные выше позиции определили цель настоящего исследования, включавшую изучение осо-

бенностей течения ФП у больных АГ с экстракардиальной патологией, влияющей на прогрессирование этой формы аритмии и развитие осложнений.

Материал и методы

В обсервационном когортном исследовании наблюдалось 308 мужчин 45-65 лет с ФП и АГ в сочетании с экстракардиальной патологией: СД (n=40), диффузным токсическим зобом (ДТЗ; n=42); гипотиреозом (ГТ; n=59), АО (n=64) и ХОБЛ (n=47). Группу сравнения составили 56 больных с АГ+ФП без сопутствующих экстракардиальных заболеваний. Таким образом, наблюдалось 6 групп больных: ФП/АГ, ФП/АГ+СД, ФП/АГ+ГТ, ФП/АГ+ДТЗ, ФП/АГ+АО, ФП/АГ+ХОБЛ. Далее группы будут описываться по сопутствующей патологии. Все пациенты подписали добровольное информированное соглашение, утвержденное Локальным этическим комитетом НГМУ (Протокол № 147 от 18.06.2017).

В ходе исследования проводилась проспективная оценка прогрессирования ФП в течение года (исходно и через 12 мес). Диагноз ФП был установлен на основании документально зарегистрированных эпизодов ФП по данным электрокардиографии (ЭКГ). Форма ФП определена согласно актуальным рекомендациям по диагностике и лечению ФП [10]; стадия АГ верифицирована на основании наличия гипертрофии левого желудочка. Из исследования были исключены пациенты с клинически тяжелой стадией сопутствующей экстракардиальной патологии, патологией клапанов сердца, системными, онкологическими, острыми и хроническими воспалительными заболеваниями, ИБС, хронической болезнью почек выше 3 стадии, патологией печени с нарушением ее функции, инсультами.

В работе оценивались клинические и антропометрические результаты инструментальной диагностики. Последняя включала ЭКГ, суточное мониторирование АД и ЭКГ (Schiller, Швейцария), трансторакальную эхокардиографию (в соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации Эхокардиографии в М и 2D режимах на аппарате Vivid 7, General Electric, США). Также проводилось определение концентрации NT-proBNP с использованием набора реагентов «NT-proBNP-ИФА-Бест» и галектина-3 методом иммуноферментного анализа (Bender MedSystems GmbH, Австрия) как маркеров фиброза и ремоделирования миокарда.

Структурированный сбор данных для исследования сводился в электронные таблицы, в табличных данных выполнялось исследование на полноту и наличие ошибок ввода, проводился разведочный анализ данных для выявления выпадающих значений. Проверенные данные обрабатывались методами статистического анализа. Эмпирические распределения данных испы-

тывались на согласие с законом нормального распределения по критериям Шапиро-Уилка и Андерсона-Дарлинга. Вследствие малого количества показателей, согласованных с нормальным распределением в исследуемых группах, для сравнения использовались непараметрические критерии. Deskриптивные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] для непрерывных числовых данных, процентов (нижняя граница 95% доверительного интервала [ДИ], верхняя граница 95% ДИ) для бинарных данных с вычислением границ ДИ по формуле Вильсона. Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался непарный U-критерий Манна-Уитни, производился расчет смещения распределений с построением 95% ДИ для смещения. Множественное сравнение групп проводилось критерием Краскелла-Уоллиса. Парное сравнение всех исследуемых групп с группой сравнения проводилось по схеме Даннета, попарное сравнение всех групп со всеми проводилось по схеме Тьюки, для устранения эффекта множественных попарных сравнений применялась поправка Бенжамини-Хохберга. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Многофакторной логистической регрессией выявлялись значимые предикторы осложнений. Оптимальные модели многофакторных регрессий строились методами прямого и обратного шага. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p=0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p<0,05$. Нижняя граница доказательной мощности бралась равной 80%. Все статистические расчеты проводились в программе Rstudio (version 0.99.879, RStudio Inc., США) на языке R (R Core Team, 2015).

Результаты и обсуждение

Группы больных были сопоставимы по возрасту. При оценке частоты распространенности форм ФП в различных клинических группах выявлено, что в груп-

пах с экстракардиальными заболеваниями отмечалась персистирующая и длительно персистирующая формы ФП, а постоянная форма ФП в большей степени была выявлена у больных с СД, АО и ГТ (табл. 1).

До включения в исследование характер антиаритмической терапии был сопоставим во всех клинических группах. Амiodарон получали 46% пациентов, соталол – 29%, пропафенон – 31%, бета-адреноблокаторы – 78%, дигоксин – 1,1%, другие антиаритмические препараты – 5,2% обследованных. Наибольшее количество больных, которым с целью восстановления синусового ритма проводилась электроимпульсная терапия, было в группе ХОБЛ (17,4%) и в группе ФП и АГ без коморбидной патологии (11,6%).

В ряде исследований в возникновении и прогрессировании ФП была доказана роль факторов риска, таких как курение, злоупотребление алкоголем, дислипидемия, [11]. В настоящем исследовании сравнительная оценка традиционных факторов риска – курения и злоупотребления алкоголем у пациентов с ФП и АГ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями не показала значимых различий между группами, но их распространенность в общей выборке оказалась высокой, и составила 22-44%. Таким образом, распространенность этих факторов остается высокой, хотя по данным российских экспертов отмечается положительная динамика. Так в среднем по Российской Федерации курение снизилось на 30%, а злоупотребление алкоголем – на 80% [10]. Во Фрамингемском исследовании АГ и СД были наиболее значимыми независимыми предикторами, увеличивающими риск возникновения ФП [12]. В последних эпидемиологических исследованиях у пациентов с ФП диагностировали патологию щитовидной железы и доказали ее вклад в развитие этой формы аритмии [13]. Ожирение наблюдается у 25% больных с ФП, и индекс массы тела у таких пациентов составил в среднем 27,5 кг/м². Показано, что ХОБЛ встречается у 10-15% больных с ФП, и, скорее, является маркером сердечно-сосудистого риска в целом, чем специфическим фактором, предрасполагающим к развитию ФП, а ряд биохими-

Table 1. The prevalence of forms of AF in the studied groups

Таблица 1. Частота распространенности форм ФП в исследуемых группах

Форма ФП	ФП/АГ	ФП/АГ/СД	ФП/АГ/ХОБЛ	ФП/АГ/ГТ	ФП/АГ/ДТЗ	ФП/АГ/АО
Впервые возникшая, %	10,6	1,4	1,8	15,2	16,5	4,2
Пароксизмальная, %	54,2	3,5	4,0	27,7	29,9	20,1
Персистирующая, %	20,4	55,6*	65,2*	26,2*	36,2*	29,6*
Длительно персистирующая, %	14,2	28,4*	26,8*	25,3*	16,0*	31,3*
Постоянная, %	0,6	11,1*	2,2	6,2	1,4	14,8*
* $p<0,05$ по отношению к группе сравнения (ФП/АГ)						
АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ГТ – гипотиреоз, ДТЗ – диффузный токсический зоб, СД – сахарный диабет, АО – абдоминальное ожирение						

Table 2. Biochemical parameters in the studied groups

Таблица 2. Биохимические параметры в исследуемых группах

Показатели	ФП/АГ	ФП/АГ/ХОБЛ	ФП/АГ/СД	ФП/АГ/ГТ	ФП/АГ/ДТЗ	ФП/АГ/АО
Мочевая кислота, мкмоль/л	239,7[143,4;348,4]	244[216,5;334]	244[143,5;413,5]	360,2[211;436,25]*	344[211;434]	509[212;512]*
NT-proBNP, пг/мл	67,99[33,5;115,2]	97,2[43,55;132,2]	89,02[40,92;137,34]	97,95[53,44;132,2]	97,8[65,43;124,4]	117[96;165,5]
Галлектин-3, нг/мл	14,05[7,06;14,76]	36,02[13,03;65,31]*	29,44[12,7;97,73]*	17,33[12,95;52,91]*	15,21[10,3;52,85]	19,78[13,28;53,01]*
СРБ, мг/л	5,4[4,3;6,7]	5,2[4,45;6,2]	5,5[4,65;6,45]	5,75[4,77;6,8]	5,2[4,1;6,4]	5,4[4,5;6,7]

*p<0,05 по отношению к группе сравнения

АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ГТ – гипотиреоз, ДТЗ – диффузный токсический зоб, СД – сахарный диабет, АО – абдоминальное ожирение, СРБ – С-реактивный белок, NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид

ческих изменений, которые отмечались, не могут служить предикторами ФП [5].

При оценке биохимических показателей в каждой из клинических групп (табл.2), установлено, что наиболее зависимыми от сопутствующего заболевания оказались ряд показателей. Так, гиперурикемия является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с ФП [10], но доказательств того, что ее понижение приведет к снижению риска, на сегодняшний день нет. Даже уровень мочевой кислоты более 360 мкмоль/л является критичным [14]. Средние значения уровня мочевой кислоты в представленных группах оказались в пределах референсных значений (табл.2), т.е. не более 450 мкмоль/л. При этом у 24,5% больных они были >446,14 мкмоль/л, что показывает увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных. Пациенты с ГТ и АО показали наибольшие значения и статистически значимую разницу по сравнению с пациентами без экстракардиальной патологии, и у 32,4% из них уровень мочевой кислоты оказался выше референсных значений (466,25-512 мкмоль/л). При оценке маркеров фиброза и ремоделирования средний уровень галектина-3 в сыворотке крови во всех клинических группах оказался выше референсных значений с максимальным увеличением до 97,73 нг/л (табл.2). Доказана статистическая значимость различий в сывороточном уровне галектина-3 во всех группах, кроме группы с ДТЗ по отношению к группе без сопутствующих экстракардиальных заболеваний (табл.2). Этот факт объясняется развивающейся при ДТЗ дистрофией миокарда, в отличие от процессов гипертрофии левого желудочка, лежащих в основе развития ФП при АГ в сочетании с СД, ХОБЛ, ГТ и АО. Важная роль в процессах фиброза и ремоделирования миокарда отводится NT-proBNP [15]. На сегодняшний день существует много доказательств участия этого маркера в определении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и хронической сердечной недостаточностью [16]. Развившаяся гипертрофия левого желудочка при АГ и диастолическая дисфункция левого желудочка способствуют повышению давления в левом

предсердии и усилению фиброзных изменений в устье легочных вен, что по современным представлениям является одной из главных причин возникновения ФП. При оценке уровня NT-proBNP в данном исследовании средние значения этого маркера хотя и не были выше допустимых значений, все же превышали референсные значения у 16,1% пациентов, а у больных с АО (p=0,047) были значимо выше, чем в группе сравнения. Среди широкого круга биохимических и иммунологических маркеров, используемых в клинической практике для оценки активного воспаления, особая роль отводится С-реактивному белку (СРБ), который относится к семейству белков острой фазы. Концентрация СРБ рассматривается как наиболее чувствительный маркер воспаления и повреждения тканей [17], играющий важную роль в развитии воспаления. Это нашло подтверждение и в данном исследовании, где средние значения были в пределах 5,4 мг/л (референсные значения 0-5 мг/л), а 11% больных имели уровень СРБ > 10 мг/л, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса. Уровни СРБ в группах с сопутствующими заболеваниями и без оказались сопоставимыми (табл.2).

При оценке эхокардиографических показателей фиброза и ремоделирования миокарда установлено, что средние размеры левого предсердия и левого желудочка (ЛЖ) были повышены во всех клинических группах и сопоставимы с группой сравнения. У больных ФП в сочетании с АГ и отдельными сопутствующими заболеваниями отмечалось статистически значимое увеличение отношения максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (Е/А) при сравнении с группой ФП+АГ (табл.3). Также выявлено статистически значимое замедление времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) и времени раннего диастолического наполнения (DT) у больных ФП и АГ в сочетании с сопутствующими заболеваниями по сравнению с лицами без таковых (табл.3).

При оценке показателей диастолической функции в клинических группах оказалось, что у всех больных ФП, АГ в сочетании с СД, ГТ и АО преобладал второй

Table 3. Diastolic dysfunction of the left ventricle in different clinical groups

Таблица 3. Диастолическая дисфункция левого желудочка в различных клинических группах

Параметр	ФП/АГ	ФП/АГ/ХОБЛ	ФП/АГ/СД	ФП/АГ/ГТ	ФП/АГ/ДТЗ	ФП/АГ/АО
E/A	0,6±0,3	0,8±0,4*	1,82±0,2*	1,44±0,6*	0,6±0,2	1,5±0,1*
IVRT, мс	70,03±3,8	60,9±4,5	43,9±2,5*	64,2±0,5*	72,9±0,2	56,8±4,5*
DT, мс	168,2±7,0	129,9±9,9*	112,4±0,4*	116,1±0,6*	139,5±0,2*	124,1±0,4*

*p<0,05 по отношению к группе сравнения
M±SD, M – среднее значение, SD – стандартное отклонение
E/A – отношение макс. скоростей раннего и позднего диастолического наполнения, IVRT – время изоволюмического расслабления левого желудочка,
DT – время замедления раннего диастолического наполнения

тип диастолической дисфункции, а у больных в сочетании с ХОБЛ, ДТЗ и группы больных без сопутствующих заболеваний – первый тип. Негативные изменения диастолической функции миокарда, потеря стенками левого желудочка способности к расслаблению в период диастолы рассматривают как раннее патологическое проявление. Фиброз миокарда, в том числе, фиброз предсердий, вызывает гетерогенность миокарда и способствует формированию очагов re-entry и развитию ФП [18]. До последнего времени методы инструментальной диагностики не позволяли уточнить риск развития фиброза миокарда и оценить его выраженность. Из всех существующих современных визуализирующих методик обследования только с помощью магнитной резонансной томографии можно идентифицировать фиброз миокарда. Благодаря этому методу установлено, что миокардиальный фиброз предсердий у больных с ФП выражен больше, чем у здоровых обследованных [19]. Однако использование данного метода в рутинной клинической прак-

тике практически невозможно из-за высокой стоимости. Исходя из этого, изучение молекулярных механизмов и взаимосвязанных патогенетических процессов развития фиброза ткани миокарда в перспективе может стать ключом к пониманию риска возникновения и прогрессирования ФП.

Доказано, что патогенетическим субстратом прогрессирования ФП является структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда предсердий, соответственно, скорость прогрессирования равна скорости ремоделирования [20]. Известно, что процесс ремоделирования запускается задолго до развития первых пароксизмов ФП, и впоследствии после их единичного дебюта неуклонно нарастает частота и длительность пароксизма, т.е. развивается персистирующая форма [20]. При оценке прогрессирования ФП год спустя выявлено, что переход пароксизмальной формы ФП в хроническую форму ФП статистически значимо чаще отмечался в группе с СД, ДТЗ и АО (рис. 1).

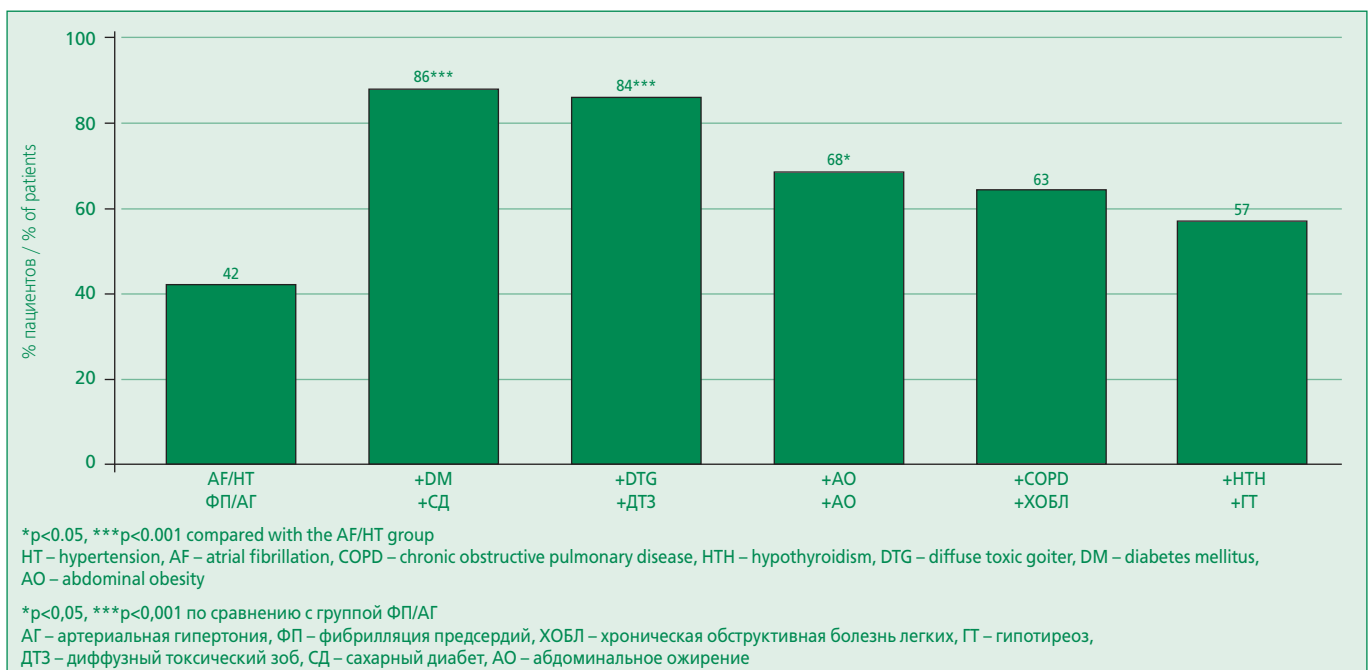


Figure 1. Comparative assessment of the progression of atrial fibrillation during the year of observation

Рисунок 1. Сравнительная оценка прогрессирования ФП в течение года наблюдения

Заключение

Таким образом, больные ФП в сочетании с АГ и коморбидной патологией экстракардиального генеза подвержены скорому прогрессированию ФП. Оценка нового маркера фиброза и ремоделирования показала статистически значимое увеличение галектина-3 во всех клинических группах пациентов. Современная стратегия ведения пациентов с ФП представлена в профилактике тромбоэмболических осложнений, устранении или уменьшении выраженности симптомов, эффективном контроле ЧСС и ремоделирования сердца, но задача усложняется при сочетании ФП с АГ и экстракардиаль-

ной коморбидной патологией. В связи с этим необходимо разработать комплекс мероприятий по профилактике прогрессирования ФП у больных АГ в сочетании с экстракардиальной патологией. Это обусловлено неуклонным ростом пациентов с ФП в сочетании СД, заболеваниями щитовидной железы, ХОБЛ и АО.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- Shlyakhto E.V., Ezhov A.V., Kozioleva N.A., et al. Clinical portrait of a patient with atrial fibrillation in the Russian Federation. global register data GLORIA AF. Russian Journal of Cardiology. 2017;(9):21-7 (In Russ.) [Шляхто Е.В., Езов А.В., Козиева Н.А., и др. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации. Данные глобального регистра GLORIA AF. Российский Кардиологический Журнал. 2017;(9):21-7]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-9-138-142.
- Martsevich S.Yu., Navasardyan A.R., Kutishenko N.P. Experience in studying atrial fibrillation on the basis of a PROFIL register. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(2):35-9 (In Russ.) [Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Кутишенко Н. П. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(2):35-9]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-2-35-39.
- Bustamante J.O., Rucnudin A., Sachs F. Stretch-activated channels in heart cells: relevance to cardiac hypertrophy. J Cardiovasc Pharmacol. 1991;17:110-3.
- Chowdhury E.K., Owen A., Krum H., et al. Second Australian National Blood Pressure Study Management Committee. Systolic blood pressure variability is an important predictor of cardiovascular outcomes in elderly hypertensive patients. J Hypertens. 2014;32(3):525-33. DOI:10.1097/hjh.0000000000000028.
- Leonova E.I., Shehan G.G., Zadionchenko V.S., Bogatyrova K.M. Atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(3):328-33. (In Russ.) [Леонова Е.И., Шехан Г.Г., Задонченко В.С., Багатырова К.М. Фибрилляция предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(3):328-33. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-3-328-333.
- Boytsov S.A., Loukianov M.M., Yakushin C.C., et al. Cardiovascular diseases registry (RECVA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4450. (In Russ.) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗ): диагностика, сочетанная сердечнососудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторнополиклинической практики. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(6):4450].
- Campos G., Fernández V., Fernández E., et al. Association of free fatty acids with the insulin-resistant state but not with central obesity in individuals from Venezuela. Invest Clin. 2010;51:115-26.
- Tsareva Yu.O., Sokolov I.M., Aristarin M.A. Thyroid function and its biorhythmic changes in ischemic heart disease and atrial fibrillation. Modern Problems of Science and Education. 2015;1(1):121-31 (In Russ.) [Царева Ю.О., Соколов И.М., Аристарин М.А. Функция щитовидной железы и ее биоритмические изменения при ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий. Современные Проблемы Науки и Образования. 2015;1(1):121-31].
- Filatov Yu.I., Perfilova M.V., Chernov A.V. Features of the prevalence and structure of arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Young Scientist. 2018;5:160-4. [Филатов Ю.И., Перфильева М.В., Чернов А.В. Особенности распространенности и структура аритмий у больных хронической обструктивной болезнью легких. Молодой Ученый. 2018;5:160-4].
- Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Europace. 2010;12(10):1360-420. DOI:10.1093/europace/euq350.
- Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. Current predictors of atrial fibrillation progression. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(2):149-58 (In Russ.) [Подзolkov В.И., Тарзимова А.И. Современные предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(2):149-58]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-149-158.
- Chowdhury E.K., Owen A., Krum H., et al. Second Australian National Blood Pressure Study Management Committee. Systolic blood pressure variability is an important predictor of cardiovascular outcomes in elderly hypertensive patients. J Hypertens. 2014;32(3):525-33. DOI:10.1097/hjh.0000000000000028.
- Duntas L.H., Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. Med Clin North Am. 2012;96(2):269-81. DOI:10.1016/j.mcna.2012.01.012.
- Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122 (In Russ.) [Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский Кардиологический Журнал. 2018;(6):7-122]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Lok D.J., Lok S.L., Bruggink-Andre de la Porte P.W., et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. Clin Res Cardiol. 2013;102:103-10. DOI:10.1007/s10557-014-6520-2.
- De Vos C.B., Pisters R., Nieuwlaar R., et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. J Am Coll Cardiol. 2010;55(8):725-73. DOI:10.1016/j.jacc.2009.11.040.
- Sandhu R.K., Ezekowitz J., Andersson U., et al. The "obesity paradox" in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. Eur Heart J. 2016;37:2869-78. DOI:10.1093/eurheartj/ehw124.
- Mitchell G.F., Vasan R.S. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. JAMA. 2007;297(7):709-15. DOI:10.1001/jama.297.7.709.
- Hobbs F.R., Taylor C.J., Jan Geersing G. European Primary Care Cardiovascular Society (EPCCS) consensus guidance on stroke prevention in atrial fibrillation (SPAF) in primary care. Eur J Prev Cardiol. 2016;23:460-73. DOI:10.1177/2047487315571890.
- De Vos C.B., Breishardt J., Camm A.J. Progression of atrial fibrillation in the Registry on Cardiac rhythm disorders assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. Am Heart J. 2012;163:887-93. DOI:10.1016/j.ahj.2012.02.015.

About the Authors:

Lyudmila D. Khidirova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University

David A. Yakhontov – MD, PhD, Professor, Chair of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University

Sergei A. Zenin – MD, PhD, Head of Department of Surgical Treatment of Complex Cardiac Arrhythmias and Electrostimulation, Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary

Mehman N. Mamedov – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory for Interdisciplinary Approach in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Хидирова Людмила Даудовна – к.м.н, доцент, кафедра фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, НГМУ

Яхонтов Давид Александрович – д.м.н., профессор, кафедра фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, НГМУ

Зенин Сергей Анатольевич – д.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер

Мамедов Мехман Ниязиевич – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории междисциплинарного подхода в профилактике ХНИЗ, НМИЦ ПМ

Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с хроническим вирусным гепатитом

Марина Владимировна Чистякова*, Анатолий Васильевич Говорин,
Юрий Викторович Пархоменко

Читинская государственная медицинская академия. Россия, 672090, Чита, ул. Горького, 39а

Цель. Изучить некоторые структурно-функциональные показатели сердца и параметры гепато-лиенального кровотока у больных хроническим вирусным гепатитом (ХВГ).

Материал и методы. Обследовали 74 пациента с ХВГ, средний возраст 41 год., длительность заболевания 3,6 лет. Больных разделили на 2 группы: 1-я – пациенты с минимальной биохимической активностью гепатита (n=39); 2-я – пациенты с умеренной активностью (n=35). Контрольная группа включала 22 здоровых пациента. Проводилась оценка параметров эхокардиографии (тканевой доплер), гепато-лиенального кровотока в зависимости от лабораторной активности ХВГ.

Результаты. Систолическая скорость смещения фиброзного кольца (ФК) трикуспидального клапана у больных 1-й и 2-й групп была ниже, чем в контроле на 15% и 17%, соответственно, ($p < 0,001$). Снижалась скорость Em в 1-й и 2-й группах в сравнении со здоровыми лицами в базальном сегменте боковой стенки левого желудочка (ЛЖ), на ФК митрального клапана, в базальном сегменте межжелудочковой перегородки ($p < 0,001$). Отношение Em/Am уменьшалось у больных 1-й и 2-й групп в сравнении со здоровыми в базальных сегментах боковой стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки, на ФК трикуспидального клапана, в базальном и медиальном сегментах боковой стенки правого желудочка ($p < 0,001$). Увеличивалось время изоволюметрического сокращения и расслабления у больных 1-й и 2-й групп в сравнении с контролем, а также индекс объема левого предсердия, причем, более выраженные нарушения отмечались у пациентов 2-й группы. Кроме того, у пациентов в обеих группах установлено усиление кровотока и расширение артерий и вен в системе гепато-лиенального кровообращения ($p < 0,001$). У пациентов с умеренной активностью гепатита происходит и ускорение потока в печеночной артерии в сравнении с контролем ($p < 0,001$).

Заключение. У больных ХВГ снижается глобальная продольная систолическая функция правого желудочка, нарушается диастолическая функция желудочков сердца, увеличивается индекс объема левого предсердия, а также происходит расширение артерий и вен системы гепато-лиенального кровообращения, данные нарушения более выражены у больных с умеренной лабораторной активностью ХВГ. Выявлены корреляции между кардиогемодинамическими параметрами, показателями гепато-лиенального кровотока и вирусной нагрузкой.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, сердце, печень.

Для цитирования: Чистякова М.В., Говорин А.В., Пархоменко Ю.В. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с хроническим вирусным гепатитом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):374-378. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-374-378

Disorders of the Cardiovascular System in Patients with Chronic Viral Hepatitis

Marina V. Chistyakova*, Anatoly V. Govorin, Yuri V. Parkhomenko
Chita State Medical Academy. Gorkogo ul. 39a, Chita, 672090 Russia

Aim. To study some structural and functional parameters of the heart and the parameters of hepato-lienal blood flow in patients with chronic viral hepatitis (CVH).

Material and methods. 74 patients with CVH were examined, the average age was 41 years, the disease duration – 3.6 years. The patients were divided into 2 groups: group 1 – patients with minimal biochemical activity of hepatitis (n=39); group 2 – patients with moderate hepatitis activity (n=35). The control group included 22 healthy patients. Parameters of tissue doppler echocardiography, hepato-lienal blood flow were evaluated depending on the laboratory activity of CVH.

Results. The systolic velocity of the fibrous ring displacement of the tricuspid valve in patients of groups 1 and 2 was lower than in the control by 15% and 17%, respectively ($p < 0.001$). Em decreased in groups 1 and 2 in comparison with healthy individuals in the basal segment of the left ventricle lateral wall, on the mitral valve fibrous ring, in the basal segment of the interventricular septum ($p < 0.001$). The Em/Am ratio decreased in patients of groups 1 and 2 compared with healthy patients in the basal segment of the left ventricle lateral wall, in the medial segment of the interventricular septum, on fibrous ring of the tricuspid valve, in the basal and medial segments of the right ventricular lateral wall ($p < 0.001$). Isovolumic contraction and relaxation time as well as the volume index of the left atrium were increased in patients of the 1st and 2nd groups in comparison with control; more severe violations were observed in patients of the 2nd group ($p < 0.001$). In patients of both groups, acceleration of blood flow and dilation of arteries and veins in the hepato-lienal circulation system ($p < 0.001$) were found. Besides, in patients with moderate hepatitis activity there was an acceleration of blood flow in the hepatic artery in comparison with the control ($p < 0.001$).

Conclusion. In patients with CVH the follow disorders were observed: decrease in the global longitudinal systolic function of the right ventricle, violation of diastolic relaxation of the ventricles, increase in the volume index of the left atrium, as well as expansion of the arteries and veins of the hepato-lienal circulation system. These violations were more pronounced in patients with a moderate laboratory activity of CVH. Correlations between cardiohemodynamic parameters, indicators of hepato-lienal blood flow and viral load were revealed.

Keyword: chronic viral hepatitis, heart, liver.

For citation: Chistyakova M.V., Govorin A.V., Parkhomenko Y.V. Disorders of the Cardiovascular System in Patients with Chronic Viral Hepatitis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):374-378. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-374-378

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): m.44444@yandex.ru

Received / Поступила: 05.10.2018

Accepted / Принята в печать: 09.06.2019

В последние десятилетия в мире отмечается значительный рост хронических вирусных гепатитов (ХВГ) [1-5], количество больных в связи с эпидемией увеличивается. В нашей стране ежегодно регистрируется 50 тыс новых случаев заболевания, и насчитывается 5 млн хронических носителей вируса гепатита В (HBV) и примерно такое же количество носителей вируса гепатита С (HCV) [6]. Между тем, регистрируются далеко не все случаи заболевания вследствие скрытой формы течения хронических вирусных гепатитов [2,6]. В основном они протекают не типично, с симптомами респираторной вирусной инфекции, синдромом хронической усталости, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, аллергии, быстро прогрессируют с развитием цирроза печени [1-3,5]. Важно то, что в эпидемический процесс вовлекается молодое трудоспособное население, в структуре путей инфицирования преобладает «наркозависимый» и половой пути передачи инфекции [6]. Известно, что HCV, HBV инфекции вызывают не только поражение печени, но и различные системные проявления [1-7]. В последние годы активно обсуждается связь хронических HCV, HBV инфекций с поражением сердечно-сосудистой системы [1-7]. Между тем истинная частота миокардита при хронических вирусных гепатитах не установлена [1-3,5]. В то же время поражение миокарда у больных ХВГ во многом определяет прогноз и эффективность противовирусной терапии, что определяет актуальность ранней диагностики поражений сердца [1,5]. Целью нашего исследования явилось изучение некоторых структурно-функциональных показателей сердца и параметров спланхнического кровообращения у больных хроническим вирусным гепатитом.

Материал и методы

В работе проанализированы результаты обследования 74 пациентов с ХВГ, проходивших лечение в инфекционной больнице. Средний возраст больных составил 41 год, длительность заболевания 3,6 лет. Вирусный генез поражения печени был установлен при наличии в сыворотке крови маркеров вирусного гепатита В (HBsAg, антитела [АТ] классов М и G к HbcorAg, ДНК HBV), С (АТ классов М и G к HCV, РНК HCV). Степень активности процесса у больных ХВГ определялась с учетом лабораторной активности сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ), данных клиники (согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени). Минимальная активность процесса соответствовала уровню ферментемии менее трех норм, умеренная – 3-10 норм, высокая – более 10 норм, пациентов с высокой степенью активности в исследование не включали, так как их было 9 человек. В зависимости от степени активности пациенты с ХВГ были разделены на группы с минимальной

(n=39; группа 1) или умеренной (n=34; группа 2) степенью активности. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям. Контрольную группу составили 22 здоровых добровольца соответствующего возраста без признаков заболевания печени. В исследование не включали: пациентов старше 52 лет, лиц с заболеваниями сердца, хроническим алкоголизмом и тяжелой сопутствующей патологией.

Выполняли тканевую миокардиальную доплероэхокардиографию по стандартной методике на аппарате «VIVID E95». Исследование проводили из апикального доступа на уровне двух, четырех камер, доплеровский спектр регистрировали от фиброзных колец митрального, трикуспидального клапанов и сегментов желудочков, рассчитывали следующие индексы: Sm – систолическое сокращение миокарда, Em – максимальную скорость первого негативного пика, Am – максимальную скорость второго негативного пика, отношение Em/Am, lvs – время перед сокращением миокарда, lvr – время релаксации [8,9].

Для визуализации диаметра сосудов спланхнического кровообращения: вен (воротной, селезеночной) и артерий (собственной артерии печени, селезеночной) датчик располагался перпендикулярно реберной дуге и перемещался от мечевидного отростка до изображения ворот печени и в противоположном направлении.

Исследование было одобрено ответственным этическим комитетом ЧГМА, протокол №53. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Распределение практически всех рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому при анализе применялись методы непараметрической статистики. Оценивали различия между группами при помощи непараметрического критерия

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	1-я группа (n=39)	2-я группа (n=34)
Женщины, n (%)	20[57]	15[43]
Возраст, лет	40,8[32,6;42,2]	41,9[29;43,7]
Продолжительность заболевания, лет	3,2[2,7;6,8]	3,9[1,9;5,2]
ИМТ > 24,9 кг/м ² , n (%)	2[5,1]	3[8,8]
АГ 1 степени, n (%)	2[5,1]	1[2,9]
p>0,05 для сравнения всех параметров между группами		
Данные представлены в виде Ме [25%;75%], если не указано иное		
ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия		

Манна-Уитни. Выполнен корреляционный анализ с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

При сравнении показателей тканевого доплеровского спектра у пациентов ХВГ в зависимости от лабораторной активности процесса было установлено, что пиковая систолическая скорость (Sm) смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана у больных 1-й и 2-й групп была ниже, чем в контроле на 15% и 17%, соответственно ($p < 0,001$) (табл.2). Можно сделать вывод, что глобальная продольная систолическая функция правого желудочка у больных ХВГ по сравнению со здоровыми лицами была снижена.

Снижалась скорость потока Em у пациентов 1-й и 2-й групп в сравнении со здоровыми лицами в базальном сегменте боковой стенки левого желудочка

(ЛЖ) (на 4% и 19%, соответственно), на фиброзном кольце митрального клапана (на 16% и 31%, соответственно), в базальном сегменте межжелудочковой перегородки (на 13% и 21%, соответственно), на фиброзном кольце трикуспидального клапана (на 15% и 15%, соответственно; ($p < 0,001$).

Прогрессивно уменьшалось отношение Em/Am у больных 1-й и 2-й групп в сравнении со здоровыми лицами в базальном сегменте боковой стенки ЛЖ, в базальном сегменте межжелудочковой перегородки, на фиброзном кольце трикуспидального клапана, в базальном и медиальном сегментах боковой стенки правого желудочка ($p < 0,001$). И наоборот, увеличивалось время изоволюметрического сокращения и расслабления у больных 1-й и 2-й групп в сравнении со здоровыми лицами на фиброзных кольцах митрального, трикуспидального клапанов, в базальных сегментах боковой стенки левого и правого желудочков,

Table 2. Indicators of tissue Doppler echocardiography, depending on the laboratory activity of chronic viral hepatitis
Таблица 2. Показатели тканевой доплерэхокардиографии в зависимости от лабораторной активности хронического вирусного гепатита

Параметр	Контрольная группа (n=22)	1-я группа (n=39)	2-я группа (n=35)
Sm, м/с ТК	15[14,7;16]	13[10,7;14]***	12,5[11,3;12,5]***
Em, м/с (9 сегмент)	13,5[12,5;15,2]	13[10,7;14]***	11[7,2;13]***
Em/Am, (9 сегмент)	1,9[1,67;2,62]	1,36[1,2;2,17]***	1,39[1,2;2,07]***
IVS, мс (9 сегмент)	67[61;73]	80,5[65,5;89]***	94[78,5;96]***
IVR, мс (9 сегмент)	72[65,5;79,2]	90[75,2;96,7]***	83[72;100]***
Em, м/с (6 сегмент)	13[11,7;15]	11[10;12,5]***	9[7,5;13,5]***
IVS, мс (6 сегмент)	72[67;78]	80[75;89]***	83[78;94]***,†††
IVR, мс (6 сегмент)	67[55;83]	78[72;80]***	81[78;100]***,†††
Em, м/с (15 сегмент)	12[10;14]	10,5[9,7;12]***	9,5[6,2;11,5]***
Em/Am, (15 сегмент)	1,8[1,55;2,02]	1,49[1,29;1,7]***	1,3[0,9;1,7]***
IVS, мс (15 сегмент)	78[70,5;83]	83[65;90]***	89[83;94]***,†††
IVR, мс (15 сегмент)	60,5[53,7;72,7]	80,5[67;89,5]***	101[61;105]***
Em, м/с ТК	14[13,7;16,25]	12[11;13,5]***	12[10,5;13]***
Em/Am, ТК	1,21[1,09;1,31]	0,95[0,84;1,2]***	0,9[0,77;1,2]***
IVS, мс ТК	78[67;83]	86[81;100]***	94[89,5;100]***
IVR, мс ТК	72[61,5;84,5]	91,5[78;106,5]***	94[78;105]***
Em/Am, баз. ПЖ	1,35[1,14;1,62]	0,8[0,76;0,97]***	0,95[0,8;1,3]***
IVS, мс баз. ПЖ	80,5[61;90,2]	94[83;106]***	105[94,2;111]***
IVR, мс баз. ПЖ	78[72;73]	94[72;105]***	98[94,2;101]***
Em/Am, мед. ПЖ	1,3[1,1;1,4]	0,92[0,79;1,1]***	0,92[0,92;1,4]***
IVS, мс мед. ПЖ	78[53;89]	102[91;111]***	94[72;111]***
IVR, мс мед. ПЖ	83[67;89]	94[83;95]***	111[83,5;116]***

*** $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой, ††† $p < 0,001$ по сравнению с 1-ой группой

Данные представлены в виде Me [25%;75%]

ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, 9 – базальный сегмент боковой стенки ЛЖ, 6 сегмент – фиброзное кольцо митрального клапана, 15 сегмент – базальный сегмент межжелудочковой перегородки, ТК – фиброзное кольцо трикуспидального клапана, баз. ПЖ – базальный сегмент боковой стенки ПЖ, мед. ПЖ – медиальный сегмент боковой стенки ПЖ.

IVR – сегментарное время изоволюметрического расслабления, IVS – сегментарное время изоволюметрического сокращения

базальном сегменте межжелудочковой перегородки. Причем, у пациентов 2-й группы в сравнении с 1-й группой сегментарное время изоволюметрического сокращения было выше на фиброзном кольце митрального клапана и в базальном сегменте межжелудочковой перегородки, а сегментарное время изоволюметрического расслабления было больше на фиброзном кольце митрального клапана, соответственно ($p < 0,001$) (табл.2). Кроме того, происходит увеличение индекса объема левого предсердия у пациентов 2-й группы составил 39,5 (35,2;41) мл/м², в 1-ой 36,5 (33,5;39,4) мл/м², в отличие от контроля 34,3 (33;38) мл/м² ($p = 0,004$).

Установленные изменения позволяют сделать вывод, что у пациентов с ХВГ нарушается диастолическое расслабление желудочков сердца, увеличивается индекс объема левого предсердия, усиливаются данные нарушения при увеличении лабораторной активности процесса, что, возможно, происходит в результате хронической перегрузки желудочков давлением.

При изучении параметров гепато-лиенального кровотока у больных ХВГ в 1-й и 2-й группах, в отличие от контрольной группы, отмечается статистически значимая дилатация артерий: селезеночной (на 29% и 24%, соответственно), печеночной (на 29% и 29%, соответственно) и чревного ствола (на 29% и 29%, соответственно), а также селезеночной (на 20% и 15%, соответственно) и воротной (на 20% и 16%, соответственно) вен. У пациентов с ХВГ в обеих группах установлено увеличение скорости потока в воротной вене, у больных с умеренной активностью гепатита прирост скорости потока в печеночной артерии был в 2 раза больше по сравнению с контролем ($p < 0,001$) (табл.3). Расширение артерий и вен, ускорение кровотока в стадию патологического процесса с фиброзом печени является компенсаторным механизмом при развитии хронического воспалительного процесса в

печени. Учитывая ускорение кровотока у пациентов с умеренной активностью гепатита в печеночной артерии, можно предположить, что вследствие прогрессирования процесса происходит «артериализация» печеночного кровотока и, возможно, формирование коллатерального кровообращения, являющегося маркером развития портальной гипертензии.

У всех больных ХВГ провели анализ корреляций. Выявлена зависимость между систолическим глобальным стрейном ЛЖ (Avg) и вирусной нагрузкой ($r = 0,57$, [$p < 0,001$]), между систолической скоростью (Sm) на фиброзном кольце митрального клапана с параметрами гепато-лиенального кровотока: диаметром печеночной артерии ($r = 0,7$, [$p < 0,001$]) и скоростью в воротной вене ($r = 0,74$, [$p < 0,001$]), между систолической скоростью Sm на фиброзном кольце трикуспидального клапана с параметрами спланхического кровообращения: диаметром печеночной артерии ($r = 0,74$, [$p < 0,001$]) и воротной вены ($r = 0,7$, [$p < 0,001$]).

Обсуждение

Таким образом, у больных ХВГ отмечается снижение глобальной продольной систолической функции правого желудочка, нарушение диастолического расслабления желудочков сердца, происходит увеличение индекса объема левого предсердия, причем, данные нарушения ухудшаются при увеличении лабораторной активности процесса. Кроме того, в обеих группах установлено усиление кровотока и расширение артерий и вен гепато-лиенального кровотока, а у пациентов с умеренной активностью гепатита еще и ускорение потока в печеночной артерии.

Одной из возможных причин данных изменений, вероятно, является влияние повреждающего действия на кардиомиоциты циркулирующих в крови факторов воспаления и прокоагулянтов с вовлечением сосудов

Table 3. Indicators of hepato-lienal blood flow depending on the laboratory activity of chronic viral hepatitis

Таблица 3. Показатели гепато-лиенального кровотока в зависимости от лабораторной активности хронического вирусного гепатита

Показатели	Контрольная группа (n=22)	1-я группа (n=39)	2-я группа (n=35)
D CA, (мм)	5[4,6;6]	7[7;7]***	6,5[6;7]***
D ПА, (мм)	5[4,75;6]	7[6,2;7]***	7[5,5;7]***
V ПА, (см/с)	77[69;144]	96[78;150]	156[131;167]***
D ЧС, (мм)	5[4,9;5,7]	7[6;7]***	7[6,5;8]***
D СВ, (мм)	6[5;7]	7,5[6;8]***	7[7;9]***
V ВВ, (см/с)	20[18;21,5]	27[20;31,5]***	26[24,5;28]***
D ВВ, (мм)	10,5[10;12]	13[12;13,5]***	12,5[11,7;13,2]***
*** $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой			
Данные представлены в виде Me [25%;75%]			
D – диаметр сосуда, V – средняя скорость кровотока, СА – селезеночная артерия, ПА – печеночная артерия, ЧС – чревный ствол, СВ – селезеночная вена, ВВ – воротная вена			

и формированием васкулита [1,2,5]. Есть данные и о прямом воздействии на кардиомиоциты core-белка вируса [1,2]. Кроме того, под влиянием вирусов гепатита, нейрогуморальных влияний формируются фиброзные изменения в печени [7]. В результате происходит ремоделирование венозного и артериального русла с развитием гиперволемии малого круга кровообращения, связанного с портальной гипертензией, которая способствует увеличению притока крови к сердцу [4,7]. Наибольшие изменения выявлены у больных с умеренной лабораторной активностью хронического вирусного гепатита, в этой группе отмечается увеличение объема левого предсердия, более выражено и ремоделирование сосудов печени, возможно, вследствие «артериализации» печеночного кровотока – формирование коллатерального кровообращения, являющегося маркером развития портальной гипертензии. В этой группе у пациентов в клинике наблюдалось сердцебиение (32%), астеновегетативные явления: слабость (83%), усталость (87%), плохой сон (69%); болевой синдром в правом подреберье (48%).

При проведении корреляционного анализа выявлена зависимость умеренной силы между систолическим глобальным стрейном ЛЖ и вирусной нагрузкой, высокой силы – между систолической скоростью

на фиброзном кольце митрального клапана с параметрами гепато-лиенального кровотока: диаметром печеночной артерии и скоростью в воротной вене, а также высокой степени между систолической скоростью на фиброзном кольце трикуспидального клапана с параметрами спланхического кровообращения: диаметром печеночной артерии и воротной вены.

Заключение

Таким образом, у больных ХВГ снижается глобальная продольная систолическая функция правого желудочка, нарушается диастолическая функция желудочков сердца, увеличивается индекс объема левого предсердия, а также происходит расширение артерий и вен гепато-лиенального кровотока, данные нарушения более выражены у больных с умеренной лабораторной активностью процесса. Выявлены корреляции между кардиогемодинамическими параметрами и показателями гепато-лиенального кровотока, вирусной нагрузки.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Bajkova T.A., Lopatkina T.N. Variety of extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis B and C. General principles of treatment. Ter Arkhiv. 2013;(4):106-10 (In Russ.) [Байкова Т.А., Лопаткина Т.Н. Многообразие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения. Терапевтический Архив. 2013;(4):106-10].
2. Krel' P.E., Cinzerling O.D. Extrahepatic localization of hepatitis C virus: clinical manifestations and prognostic significance. Ter Arkhiv. 2009;(11):63-8 (In Russ.) [Крель П.Е., Цинзерлинг О.Д. Внепеченочная локализация вируса гепатита С: особенности клинических проявлений и прогностическая значимость. Тер Архив. 2009;(11):63-8].
3. Ivashkin V.T., German E.N., Maevskaya V.M. Occult infection with hepatitis virus. Rossijskij Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii. 2008;18;(2):4-11 (In Russ.) [Ивашкин В.Т., Герман Е.Н., Маевская В.М. Скрытая инфекция вирусом гепатита. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии 2008;18(2):4-11].
4. Chistyakova M.V., Govorin A.V., Radaeva E.V. Effect of antiviral therapy on cardiodynamic parameters of patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(6):681-4 (In Russ.) [Чистякова М.В., Говорин А.В., Радаева Е.В. Влияние противовирусной терапии на кардиогемодинамические показатели больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(6):681-4]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-6-681-684.
5. Lopatkina T.N., Strizhakov L.A., Konyshova A.A. et al. Options heart lesions in chronic hepatitis C. Clinical Pharmacology and Therapy. 2014;23(4):90-3 (In Russ.) [Лопаткина Т.Н., Стрижаков Л.А., Конишева А.А. и соавт. Варианты поражения сердца при хроническом гепатите С. Клиническая Фармакология и Терапия. 2014;23(4):90-3].
6. Yushchuk N.D., Klimova E.A., Znojko O.O. et al. Viral hepatitis. Clinic, diagnostics, treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2014 (In Russ.) [Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014].
7. Morozova T.S. Ultrasound diagnosis of portal hypertension syndrome in patients with chronic diffuse liver diseases. Ural Medical Journal. 2013;7(112):118-28 (In Russ.) [Морозова Т.С. Ультразвуковая диагностика синдрома портальной гипертензии у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. Уральский Медицинский Журнал. 2013;7(112):118-28].
8. Blessberger H., Binder T. NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. Heart. 2010;96(9):716-22. DOI:10.1136/hrt.2007.141002.
9. Marwick T.H., Leano R. L., Brown J. et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. JACC Cardiovasc Imaging. 2009;2(1):80-4. DOI:10.1016/j.jcmg.2007.12.007.

About the Authors:

Marina V. Chistyakova – MD, PhD, Professor, Chair of Functional and Ultrasound Diagnostics, Chita State Medical Academy
Anatoly V. Govorin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy, Chita State Medical Academy
Yuri V. Parkhomenko – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy, Chita State Medical Academy

Сведения об авторах:

Чистякова Марина Владимировна – д.м.н., профессор, кафедра функциональной и ультразвуковой диагностики, ЧГМА
Говорин Анатолий Васильевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ЧГМА
Пархоменко Юрий Викторович – д.м.н., профессор, кафедра терапии, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ЧГМА

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Прогнозирование наступления летального исхода при сочетании острого коронарного синдрома и фибрилляции предсердий по данным регистра Краснодарского края

Зоя Геннадьевна Татаринцева^{1*}, Елена Дмитриевна Космачева^{1,2},
София Владимировна Кручинова^{1,2}, Вера Александровна Акиншина²,
Алексан Альбертович Халафян²

¹ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. профессора Очаповского С.В.
Россия, 350029, Краснодар, ул. 1 Мая, 167

² Кубанский государственный медицинский университет
Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4

Развитие фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) вдвое увеличивает 30-дневную летальность в сравнении с пациентами с синусовым ритмом. Существует большой интерес к разработке моделей стратификации риска для определения неблагоприятных исходов у данных пациентов с целью более тщательного мониторингирования пациентов из этой группы.

Материал и методы. Для построения прогностических моделей были использованы статистический метод «деревья классификации» и процедура «нейронные сети», реализованные в пакете STATISTICA. Для построения прогностических моделей была использована выборка, состоящая из 201 больного с летальным исходом и без него, состояние которых описывалось 42 количественными и качественными клиническими показателями. Каждый больной принадлежал к одной из 3 групп по типу ФП: впервые выявленная на фоне ОКС ФП, пароксизмальная ФП, задокументированная в анамнезе до эпизода ОКС, и постоянная или персистирующая форма ФП.

Результаты. Для выявления предикторов моделей прогнозирования возможного летального исхода больного использовали коэффициент корреляции Спирмена. Исследование корреляций отдельно для каждой из 3-х групп позволило для каждой группы выявить клинические показатели – предикторы прогностических моделей с преимущественно умеренными корреляциями с категориальной переменной «летальный исход». После анализа прогностической способности разработанных моделей в среде программирования Microsoft Visual C# 2015 был создан программный модуль, позволяющий определить возможность летального исхода у пациентов с ОКС на фоне ФП с помощью деревьев классификации и нейронных сетей.

Заключение. Для больных с ОКС на фоне ФП возможно построение математически обоснованных прогностических моделей, способных по реальным значениям клинических показателей достоверно предсказывать возможность летального исхода пациентов. При этом клинические показатели могут быть как количественными, так и качественными (категориальными), разбивающими больных на определенные категории. Подобные приложения, в отличие от шкал риска, математически обоснованы и могут лечь в основу систем поддержки принятия врачебных решений.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, регистр, прогнозирование летальности.

Для цитирования: Татаринцева З.Г., Космачева Е.Д., Кручинова С.В., Акиншина В.А., Халафян А.А. Прогнозирование наступления летального исхода при сочетании острого коронарного синдрома и фибрилляции предсердий по данным регистра Краснодарского края. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):379-385. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-379-385

Predicting Methods for Analyzing Data on Fatal Outcome Possibility in the Combination of Acute Coronary Syndrome and Atrial Fibrillation According to the Krasnodar Region Registry

Zoya G. Tatarintseva^{1*}, Elena D. Kosmacheva¹, Sofia V. Kruchinova¹, Vera A. Akinshina², Aleksan A. Khalafyan²

¹ Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1. Pervogo Maya ul. 167, Krasnodar, 350029 Russia

² Kuban State University. Sedina ul. 4, Krasnodar, 350063 Russia

With the development of atrial fibrillation (AF), patients with acute coronary syndrome (ACS) are characterized by a twofold increase in the 30-day mortality compared with patients with sinus rhythm. In this regard, there is great interest in developing models of risk stratification to identify adverse outcomes in these patients with a view to more careful monitoring of patients in this group.

Material and methods. For the construction of predictive models, a statistical method was used for the classification trees and, the procedure for neural networks implemented in the STATISTICA package. For the construction of prognostic models, a sample was used, consisting of 201 patients with and without fatal outcome; condition of each patient was described by 42 quantitative and qualitative clinical indices. Each patient belonged to one of 3 groups according to the type of AF: new-onset AF in ACS patient, paroxysmal AF, documented in an anamnesis before the episode of ACS and the constant or persistent form of AF.

Results. To determine predictors of models predicting the possible fatal outcome of a patient, the Spearman correlation coefficient was used. Examination of the correlations for each of the 3 groups separately allowed to reveal clinical indicators for each group – predictors of predictive models with predominantly moderate correlations to the categorical variable “lethal outcome”. After analyzing the prognostic ability of the developed models, a software module was created in the Microsoft Visual C # 2015 programming environment to determine lethal outcome possibility in patients with ACS in the presence of AF using classification trees and neural networks.

Conclusion. It is shown that for patients with ACS in the presence of AF, it is possible to construct mathematically based prognostic models that can reliably predict the lethal outcome possibility in patients based on actual values of clinical indices. In this case, clinical indicators can be both quantitative

and qualitative (categorical), breaking patients into certain categories. Similar applications, unlike risk scales, are mathematically justified and can form the basis of systems for supporting decision-making.

Keywords: acute coronary syndrome, atrial fibrillation, register, prediction of lethality.

For citation: Tatarintseva Z.G., Kosmacheva E.D., Kruchinov S.V., Akinshina V.A., Khalafyan A.A. Predicting Methods for Analyzing Data on Fatal Outcome Possibility in the Combination of Acute Coronary Syndrome and Atrial Fibrillation According to the Krasnodar Region Registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):379-385. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-379-385

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): tatarintsev_m@mail.ru

Received / Поступила: 07.03.2019

Accepted / Принята в печать: 01.04.2019

Введение

Стратификация риск и оценка риска-польза – два важных аспекта клинической медицины, позволяющие выбрать правильную тактику ведения пациента. Несмотря на успехи в лечении, острый коронарный синдром (ОКС) по-прежнему занимает лидирующие позиции по летальности во всем мире [1-2]. Фибрилляция предсердий (ФП) регистрируется у 5-23% больных, госпитализированных по поводу ОКС [3-6]. При развитии ФП пациенты с ОКС характеризуются двукратным увеличением 30-дневной летальности в сравнении с пациентами с синусовым ритмом [7]. В связи с этим существует большой интерес к разработке моделей стратификации риска для определения неблагоприятных исходов у данных пациентов с целью более тщательного мониторингирования пациентов из этой группы [8].

Оценки риска оказывают влияние на лечение. Особенно это важно в неотложной кардиологии, когда речь идет о незамедлительном принятии решения относительно тактики ведения пациента. В настоящее время с целью оценки риска летального исхода при ОКС используются 2 шкалы: TIMI и GRACE [9,10].

Шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) позволяет оценить риск летальности и развития инфаркта миокарда (ИМ) как на госпитальном этапе, так и в течение последующего полугодия, а также определить оптимальный способ лечения конкретного больного. Стратификация риска в шкале GRACE основана на клинических характеристиках (возраст, частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое артериальное давление, степень сердечной недостаточности по классификации Killip, наличие остановки сердца на момент поступления пациента), оценке изменений на ЭКГ, биохимических маркеров (кардиоспецифические ферменты, уровень креатинина сыворотки).

Шкала TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) позволяет оценить риск наступления неблагоприятных событий (смерти, ре-инфаркта миокарда, повторяющейся тяжелой ишемии, требующей инвазивного вмешательства) в течение 14 дней после их возникнове-

ния при остром коронарном синдроме без подъема ST. Стратификация риска по шкале TIMI основана на семи основных факторах риска: возраст >65 лет, наличие, как минимум, 3-х факторов риска ишемической болезни сердца (гиперхолестеринемия, семейный анамнез ишемической болезни сердца (ИБС), сахарный диабет, артериальная гипертензия), ранее выявленный 50% и более стеноз коронарной артерии, отклонение сегмента ST, два приступа стенокардии и более в предыдущие 24 ч, прием аспирина в течение последних семи суток, повышенный уровень кардиальных биомаркеров в сыворотке крови.

Однако ни одна из вышеописанных шкал риска не учитывает наличие или отсутствие у пациента фибрилляции предсердий, хотя данная аритмия является независимым предиктором риска неблагоприятных исходов при ОКС. В связи с вышеизложенным целью данной работы явилось построение стратификационной модели риска возможного наступления летального исхода в когорте пациентов с сочетанием ОКС и ФП.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, последовательно поступивших в кардиологические отделения ГБУЗ НИИ-ККБ№1 им. проф. С.В. Очаповского г. Краснодара за период времени с 20 ноября 2015 г. по 20 февраля 2018 г. с диагнозом ОКС, сопровождающийся одним из типов ФП (пароксизмальной, персистирующей или постоянной). Данная группа пациентов была обозначена как группа ОКС+ФП (n=201).

Критерии включения:

- В исследование включались все последовательно госпитализированные больные с подозрением на один из типов ОКС на момент поступления в стационар: ОКС с подъемом сегмента ST (ангинозная боль более 20 мин, одышка, синкопе, остановка кровообращения; изменения на ЭКГ: элевация сегмента ST ≥ 1 мм, по крайней мере, в двух смежных отведениях или, предположительно, новая полная блокада левой ножки пучка Гисса [БЛНПГ]) или ОКС без подъема сегмента ST

(ангинозная боль более 20 мин, нарастание класса стенокардии до III ФК; отсутствие на ЭКГ элевации сегмента ST);

- ОКС, сопровождающийся одним из типов ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная). При этом пароксизмом аритмии считался электрокардиографически документированный эпизод длительностью ≥ 30 с [11].

- Возраст ≥ 18 лет.

Критерий исключения.

ИМ, ставший осложнением чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластики или аорто-коронарного шунтирования; ИМ 2-го типа.

Для построения прогностических моделей были использованы статистический метод «деревья классификации» и процедура «нейронные сети», реализованные в пакете Statistica (Statsoft Inc., США).

Участие пациента в исследовании никак не влияло на его ведение в стационаре и на подходы к его лечению.

Образцы свежей крови анализировались в соответствии со стандартами локальной лаборатории. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле CKD-EPI.

Регистрацию ЭКГ проводили на аппарате ЭК12Т-01-«Р-Д». Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате IE33 PHILIPS (Нидерланды). Из текста заключения вносились данные по фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), размеру левого предсердия, конечный диастолический размер ЛЖ, максимальная толщина стенки левого желудочка, систолическое давление в легочной артерии. ФВ ЛЖ была рассчитана с использованием метода Симпсона в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии/Европейской ассоциации эхокардиографии (ASE/EAE) [12]. Размер левого предсердия измерялся в концевой желудочковой систоле в апикальном 4-камерном режиме согласно рекомендациям ASE/EAE [11].

Оценка рисков проводилась с помощью рекомендованных к применению Европейским обществом кардиологов валидизированных шкал: CHA₂DS₂VASc (риск тромбоэмболических осложнений при ФП), GRACE (летальность госпитальная и в течение 6 мес при ОКС), HAS-BLED (риск кровотечений у пациентов с ФП в течение 1 года), CRUSADE (риск госпитальных кровотечений у пациентов с ОКС без подъема ST).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 (Statsoft Inc., США).

Результаты

В исследуемую группу ОКС+ФП (n=201) включено 145 мужчин (72,1%) и 56 женщин (27,9%). Средний

возраст составил $68,1 \pm 9,6$ лет, максимум – 85 лет, минимум – 25 лет.

Для выявления предикторов моделей прогнозирования возможного летального исхода больного использовали коэффициент корреляции Спирмена. Попытки выделить предикторы для всей совокупности 201 больного не увенчались успехом из-за слабых корреляционных показателей, характеризующих состояние больных с категориальной переменной «летальный исход», принимающей бинарные значения – «да, нет». Была предпринята попытка выявить предикторы моделей отдельно в каждой из 3-х групп по типу ФП: впервые выявленная на фоне ОКС, пароксизмальная ФП, задокументированная в анамнезе до эпизода ОКС, и постоянная или персистирующая форма ФП. В табл. 1 продемонстрировано распределение по группам ФП больных с летальным исходом (да) и без него (нет). Так, из 52 больных группы впервые выявленной ФП на фоне ОКС летальный исход был у 9 (17,31%), соответственно, у 43 (82,69%) отсутствовал. Из 53 больных с пароксизмальной формой ФП летальный исход был у 7 (13,21%), соответственно, у 46 (86,79%) отсутствовал. Из 96 больных с постоянной или персистирующей ФП летальный исход был у 6 (6,25%), соответственно, у 90 (93,75%) отсутствовал.

Исследование корреляций отдельно для каждой из указанных групп позволило для каждой группы выявить клинические показатели – предикторы прогностических моделей с преимущественно умеренными корреляциями с группирующей переменной «летальный исход».

В группе с впервые выявленной ФП это показатели: индекс массы тела (ИМТ); локализация ИМ (ИМ не развивался на фоне лечения, ИМ передней локализации, нижней локализации, ниже-боковой локализации, распространенный ИМ, перенесенный в анамнезе Q-позитивный ИМ с формированием на ЭКГ рубцовых изменений, а также БЛНПГ по данным ЭКГ); ЧСС; максимальная толщина стенки левого желудочка (ЛЖ); фракция выброса (ФВ) ЛЖ; наличие аневризмы ЛЖ (да, нет); конечный диастолический размер, а также количество моноцитов и уровень гемоглобина.

В группе с пароксизмальной ФП, имеющейся в анамнезе до эпизода ОКС, это показатели: пол (м, ж); курение пачка/лет более 6 баллов (да, нет), сахарный диабет (да, нет), ЧСС, инсульт в анамнезе (да, нет), систолическое давление в легочной артерии, осложнения (нарушение ритма сердца, острая левожелудочковая недостаточность, кардиогенный шок, тромб ЛЖ); количество баллов, набранных по шкале CHA₂DS₂VASc и CRUSADE; клиренс креатинина, и такие лабораторные показатели, как холестерин, лимфоциты, лейкоциты.

Table 1. Distribution of patients by outcome

Таблица 1. Распределение больных по исходу

Группа ФП	2-х входовая итоговая: наблюдаемые частоты. Частоты выделенных ячеек >10	
	Летальный исход	
	нет (n=179)	да (n=22)
Впервые выявленная ФП на фоне ОКС (n=52), n (%)	43 (82,7)	9 (17,3)
Пароксизмальная ФП, задокументированная до эпизода ОКС (n=53), n (%)	46 (86,8)	7 (13,2)
Постоянная или персистирующая ФП (n=96), n (%)	90 (93,8)	6 (6,2)

ФП – фибрилляция предсердий, ОКС – острый коронарный синдром

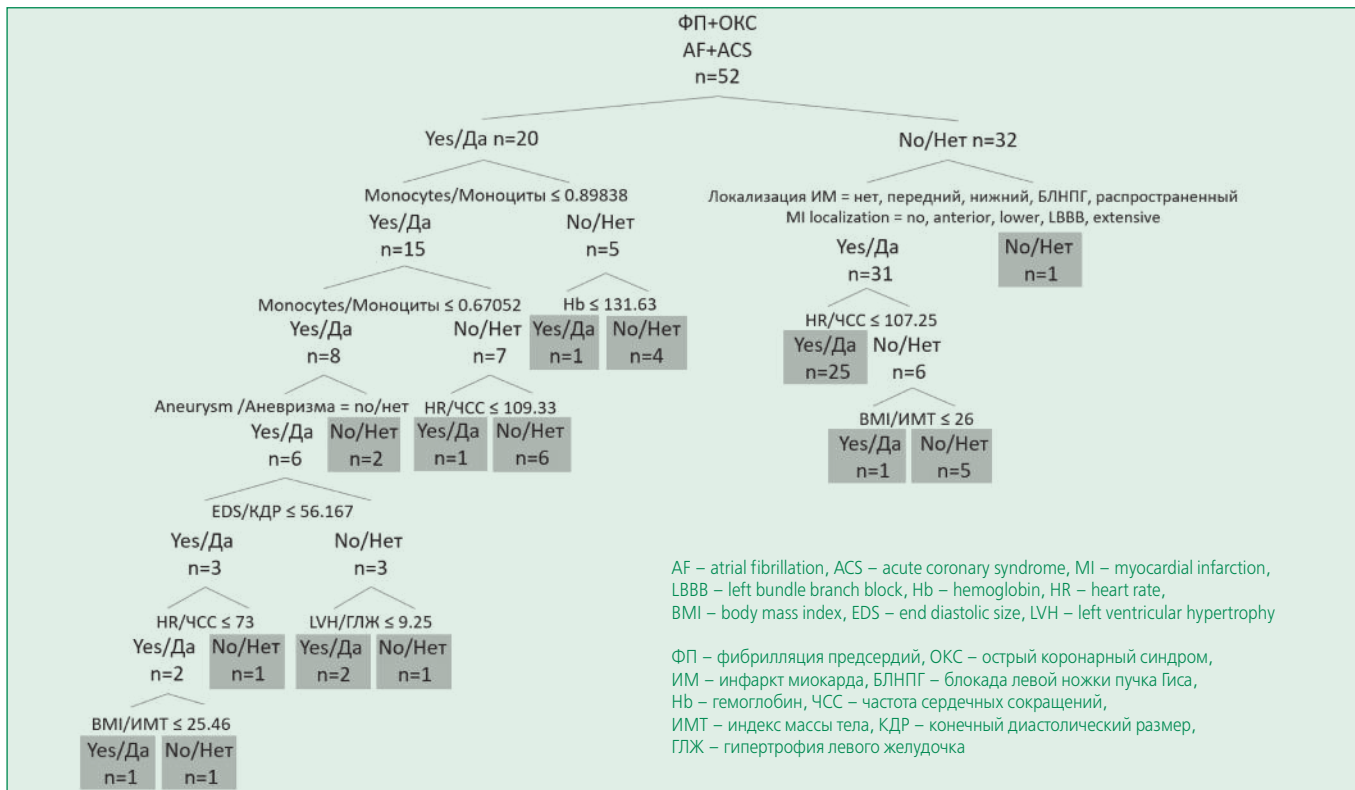


Figure 1. Tree classification of death (Yes, No).

Рисунок 1. Дерево классификации по летальному исходу (Да, Нет)

В группе пациентов с постоянной или персистирующей ФП: пол; возраст; срок гипертонической болезни в годах; наличие аневризмы ЛЖ, наличие ранней постинфарктной стенокардии (да, нет), ЭКГ-изменения (элевация или депрессия сегмента ST, инверсия зубца T, рубцовые изменения миокарда, БЛНПГ, наличие трепетания предсердий или ФП, а также отсутствие патологических изменений на ЭКГ), и такие лабораторные показатели крови, как нейтрофилы, лимфоциты, моноциты.

Для большей достоверности прогноза строили прогностические модели двумя альтернативными методами – непараметрическим методом «деревья классификации» и «нейронными сетями», реализованными в пакете Statistica [13, 14].

В пакете реализованы методы построения бинарных (двоичных) деревьев классификации, предпола-

гающие ветвление по одному показателю (предиктору) только по двум возможным направлениям каждого предиктора. Важным достоинством деревьев классификации является возможность графического представления результатов и простота интерпретации, допускающие абсолютную прозрачность процедуры классификации. Структура метода такова, что пользователь имеет возможность по управляемым параметрам строить деревья приемлемой сложности, добиваясь минимальных ошибок классификации. Деревья классификации, как и нейронные сети, в окончательную прогностическую модель могут включить не все переменные (показатели), характеризующие объекты, а включают наиболее информативные для данной модели.

Для 52 больных с впервые выявленной ФП на фоне ОКС дискриминантным одномерным ветвлением по-

строено приемлемое дерево классификации с 16 вершинами, в котором достигнут компромисс между сложностью дерева и количеством ошибочных классификаций. Граф дерева классификации представлен на рис. 1.

Вершины (узлы) дерева изображены в виде прямоугольников. Номер узла написан в левом верхнем углу прямоугольника, над которым указано количество больных, отнесенных методом к этому узлу. Внутри каждой вершины графа дерева изображены столбчатые диаграммы, представляющие классы (группы) больных с соответствующей стадией заболевания. Терминальные вершины дерева, из которых дальнейшее ветвление невозможно, отмечены красным цветом.

Об адекватности построенной модели классификации можно судить по количеству правильно классифицированных больных выборки табл. 2. Из таблицы следует, что из 9 больных с летальным исходом (да) все 9 классифицированы правильно, из 43 больных без летального исхода (нет) неверно классифицирован только 1 больной (2,3%) как умерший.

Чувствительность и специфичность модели классификации составили 100% и 97,67%.

По дереву классификации составлен алгоритм прогноза возможности летального исхода. Аналогичным образом для больных из групп «пароксизмальная ФП и постоянная/персистирующая ФП» были построены деревья классификации с 11 и 16 вершинами, составлены алгоритмы классификации. При этом для обеих групп отсутствовали ошибочные классификации.

Нейронные сети – обучающиеся эвристические системы, имитирующие посредством математической

нелинейной модели искусственного нейрона деятельность живых нейронных сетей. Существует многообразие нейронных сетей по их топологии, функциям активации нейронов и по характеру связей между нейронами. Топология сети определяет количество и структуру слоев нейронов в сети, тип распространения сигнала между нейронами разных слоев и наличие связей в виде петель. Процесс определения значений весовых коэффициентов называется обучением сети, который основан на использовании обучающей выборки больных.

Рассмотрим более детально построение нейронной сети для группы с впервые выявленной ФП на фоне ОКС. Программой было сгенерировано более 50 сетей типа «двухслойный персептрон» и выбрана сеть под номером 20, обладающая наилучшими прогностическими способностями. Характеристики сети приведены в табл. 3. Топология сети отображена в первом столбце. Первое число (15) указывает на количество переменных в модели сети, вычисляется как сумма числа количественных показателей (7) и общего числа (8) значений, принимаемых качественными показателями.

Количественные показатели: ИМТ, ЧСС, максимальная толщина стенки левого желудочка, ФВ ЛЖ, конечный диастолический размер, моноциты, гемоглобин.

Значения качественных показателей:

- локализация ИМ: (ИМ не развился на фоне лечения, ИМ передней локализации, нижней локализации, нижне-боковой локализации, распространенный ИМ, перенесенный в анамнезе Q-позитивный ИМ с формированием на ЭКГ рубцовых изменений, а также БЛНПГ по данным ЭКГ)

- наличие аневризмы ЛЖ: да, нет.

Второе и третье числа указывают на количество скрытых (8) и выходных (2) нейронов в модели. В трех последующих столбцах таблицы отображены производительности сетей – процент правильно классифицированных сетью объектов в обучающей, тестовой и контрольной выборке, и очевидно, что чем больше производительность, тем достовернее прогноз. Для увеличения прогностических свойств программа строила сети, предварительно случайным образом разбив данные на 3 части: обучающую, контрольную и тестовую выборки, соответственно, по 38, 7 и 7 че-

Table 2. The classification matrix in accordance with the decision tree (n=52)

Таблица 2. Матрица классификации в соответствии с построенным деревом (n=52)

Класс	Матрица классификации на выборке*	
	Класс	
	нет	да
нет	42	0
да	1	9

*Предсказанные (строки) и наблюдаемые (столбцы)

Table 3. Characteristics of the neural network classification in the group with newly diagnosed atrial fibrillation in acute coronary syndrome.

Таблица 3. Характеристики нейронной сети классификации в группе с впервые выявленной ФП на фоне ОКС

Топология	Обучающая произ- водительность	Тестовая произ- водительность	Контрольная произ- водительность	Алгоритм обучения	Функция ошибки	Функция активации нейронов скрытого слоя	Функция активации выходного слоя
MLP 15-8-2	100,0000	100,0000	85,7142	BFGS 49	SOS	Tanh	Identity

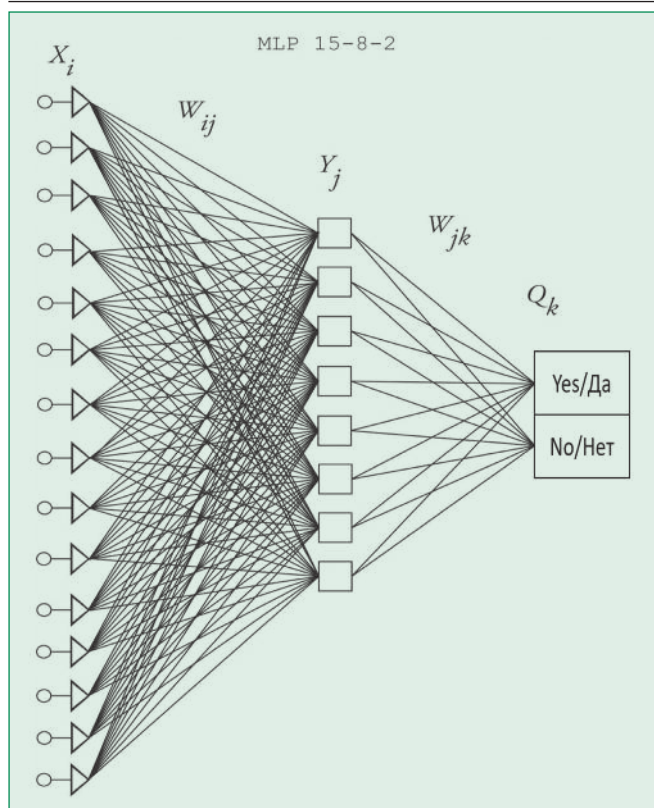


Figure 2. Topology of the MLP 15-8-2 neural network
Рисунок 2. Топология нейронной сети MLP 15-8-2

людей. Обучение сети – это многократно повторяющийся итеративный процесс. На каждой итерации обучение осуществляется на обучающей выборке, результат обучения проверяется на контрольной выборке. После завершения процесса обучения сеть тестируется при помощи тестовой выборки. Поэтому наиболее важными являются значения прогностических критериев на тестовой выборке. Анализ результатов классификации показал, что в обучающей выборке, состоящей из 38 человек, нейронной сетью правильно классифицированы все 38 (100%) больных. В тестовой выборке, состоящей из 7 больных, все больные также правильно классифицированы. В контрольной выборке, состоящей из 7 человек, только 1 больной с летальным исходом классифицирован неверно, как больной без летального исхода.

Table 4. The classification matrix in accordance with the neural network (n=52)

Таблица 4. Матрица классификации в соответствии с нейронной сетью (n=52)

Класс	Матрица классификации на выборке*	
	Класс	
	нет	да
нет	43	1
да	0	8

*Предсказанные (строки) и наблюдаемые (столбцы)

В последних столбцах указаны алгоритм обучения нейронных сетей, функция ошибки, функции активации скрытых и выходных нейронов. При построении сети был использован алгоритм обучения Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS). Цифра рядом с наименованием алгоритма обучения указывает на количество итераций, за которые сеть была обучена. Топология выбранной сети изображена на рис. 2. Число слоев в сети – 3, промежуточный слой Y_j содержит 8 элементов ($j=1,8$). На первом слое X_i ($i=1,15$) – 15 нейронов, соответствующих входным показателям. На последнем слое Q_k , ($k=2$) – 2 нейрона, которые прогнозируют возможности летального исхода у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне фибрилляции предсердий (да, нет).

В табл. 4 приведена общая матрица классификации для группы с впервые выявленной ФП на фоне ОКС. Общая производительность сети – процент правильно классифицированных от общего числа больных в обучающей выборке – высокая, 98,08%. Чувствительность и специфичность модели классификации составили 88,88% и 100%.

Аналогичным образом были построены сети для больных двух других групп. В обучающей и тестовой выборках больных с пароксизмальной ФП из 53 человек (7 с летальным исходом) нет ошибочных классификаций. В контрольной выборке 1 больной ошибочно предсказан сетью как больной с летальным исходом. Общая производительность сети составила 98,11%. Чувствительность и специфичность модели классификации составили 100% и 97,83%.

В обучающей и контрольной выборках больных с постоянной/персистирующей ФП из 96 человек (6 с летальным исходом) нет ошибочных классификаций. В тестовой выборке 2 больных ошибочно предсказаны сетью как больные с летальным исходом. Общая производительность сети составила 97,92%. Чувствительность и специфичность модели классификации составили 100% и 97,78%.

После анализа прогностической способности, а также чувствительности и специфичности разработанных моделей в среде программирования Microsoft Visual C# 2015 был создан программный модуль, позволяющий определить возможность летального исхода у пациентов с ОКС на фоне ФП с помощью деревьев классификации и нейронных сетей.

Обсуждение

Балльные шкалы риска, используемые в медицине, и предполагающие переход от количественных шкал измерения клинических показателей больных к балльным, обладают существенным недостатком. Так, если артериальное давление одного больного 160 мм рт.ст., а у другого – 140 мм рт.ст., и при переходе к балльной

шкале они попали в один диапазон, соответственно, получив, одинаковый балл, то потеряна существенная информация о дифференциации их состояния в реальных единицах измерения. По сути, это означает, что погрешность тонометра составляет 20 мм рт.ст. Но в балльную шкалу переводится не один показатель, а их совокупность, поэтому потеря информации будет многократной. Тогда уместным является вопрос, для чего нужны новейшие диагностические системы, позволяющие максимально точно измерять показатели больного? В тоже время переход к балльной шкале далеко не однозначен, диапазоны и значения баллов выбираются произвольно, без должного математического обоснования. В итоге, когда все клинические показатели больного переведены в баллы, оценивается состояние не реального больного, а некоего виртуального, имеющего мало общего с больным, у которого осуществляется оценка состояния. Поэтому прогнозы, составленные при помощи шкал риска, имеют мифическую достоверность. Их применение обосновано лишь в том случае, если в принципе невозможно их количественное измерение, например, показатели состояния больных в психиатрии. Поэтому, в основном, прогнозировать состояние больных при помощи классификационных ме-

тодов анализа данных целесообразно только в том случае, если по реальным количественным и качественным клиническим показателям возможно создание адекватных прогностических моделей.

Заключение

Для больных с ОКС на фоне ФП построены математически обоснованные прогностические модели, способные по реальным значениям клинических показателей достоверно предсказывать возможность наступления летального исхода пациентов. При этом клинические показатели могут быть как количественными, так и качественными (категориальными), разбивающими больных на определенные категории. Программные приложения, созданные по разработанным моделям, автоматизируют процедуру прогнозирования, и могут лечь в основу систем поддержки принятия врачебных решений.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Federspiel J.J., Stearns S.C., van Domburg R.T., et al. Risk-benefit trade-offs in revascularisation choices. *Euro Intervention*. 2011;6(8):936-41. DOI:10.4244/EIJV6I8A163.
2. Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:1598-660. DOI:10.1093/eurheartj/ehm161.
3. Goldberg R.J., Yarzebski J., Lessard D., et al. Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J*. 2002;143:519-27. DOI:10.1067/mhj.2002.120410.
4. Rathore S.S., Berger A.K., Weinfurt K.P., et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation*. 2000;101:969-74. DOI:10.1161/01.CIR.101.9.969.
5. Crenshaw B.S., Ward S.R., Granger C.B., et al. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience: Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:406-13. DOI:10.1016/S0735-1097(97)00194-0.
6. Wong C.K., White H.D., Wilcox R.G., et al. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *Am Heart J*. 2000;140:878-85. DOI:10.1023/B:CEPR.0000012382.81986.47.
7. Lopes R.D., Pieper K.S., Horton J.R., et al. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Heart*. 2008;94(7):867-873. DOI:10.1136/hrt.2007.134486.
8. Metzler B., Winkler B. SYNTAX, STS and EuroSCORE - how good are they for risk estimation in atherosclerotic heart disease? *Thromb Haemost*. 2012;108(6):1065-71. DOI:10.1160/TH11-06-0399.
9. Antman E.M., Cohen M., Bernink P.J., et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284(7):835-42. DOI:10.1001/jama.284.7.835.
10. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O., et al. Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53. DOI:10.1001/archinte.163.19.2345.
11. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S., et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patient with atrial fibrillation – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:854-906. DOI:10.1016/j.jacc.2006.07.009.
12. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., et al. Recommendations for the quantification of chambers: a report of the Committee on Standards and Standards of the American Society for the Assessment of Echocardiography and the Chamber's quantitative assessment team, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440-63. DOI:10.1016/j.echo.2005.10.005.
13. Khalafyan A.A. STATISTICA 6. Mathematical statistics with elements of probability theory. M.: Binoan; 2010 (In Russ.) [Халафян А.А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей. М.: Бином. 2010].
14. Borovikov V.P., ed. Neural networks STATISTICA Neural Networks. Methodology and technologies of modern data analysis: a textbook. Moscow: Hot Line-Telecom; 2008 (In Russ.) [Боровиков В.П., ред. Нейронные сети STATISTICA Neural Networks. Методология и технологии современного анализа данных. М.: Горячая линия – Телеком; 2008].

About the Authors:

Zoya G. Tatarintseva – MD, Cardiologist, Head of Cardiology Department №4, Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital №1

Elena D. Kosmacheva – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy №1, Kuban State Medical University; Deputy Chief Physician, Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital №1

Sofia V. Kruchinova – MD, Postgraduate Student, Chair of Therapy №1, Kuban State Medical University; Cardiologist, Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital №1

Vera A. Akinshina – PhD (Pedagogics), Associate Professor, Chair of Applied Mathematics, Kuban State Medical University

Aleksan A. Khalafyan – PhD (Technical), Professor, Chair of Applied Mathematics, Kuban State Medical University

Сведения об авторах:

Татаринцева Зоя Геннадьевна – врач-кардиолог, зав. кардиологическим отделением №4, НИИ-ККБ №1 им. профессора С.В. Очаповского

Космачева Елена Дмитриевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии №1, КубГМУ; зам. главного врача по лечебной части, НИИ-ККБ №1 им. профессора С.В. Очаповского
Кручинова София Владимировна – аспирант, кафедра терапии №1, КубГМУ; врач-кардиолог НИИ-ККБ №1 им. профессора С.В. Очаповского

Акиншина Вера Александровна – к.п.н., доцент, кафедра прикладной математики, КубГМУ

Халафян Алексан Альбертович – д.т.н., профессор, кафедра прикладной математики, КубГМУ

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Приверженность к терапии: влияет ли на нее участие пациентов в рандомизированных клинических исследованиях?

Наталья Олеговна Васюкова^{1*}, Юлия Владимировна Лукина¹, Наталья Петровна Кутишенко¹, Сергей Юрьевич Марцевич¹, Ольга Игоревна Звонарева²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Сибирский государственный медицинский университет. Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

В статье рассматриваются проблема недостаточной приверженности к лечению среди пациентов в целом и приводятся данные лучшей приверженности среди пациентов в рамках рандомизированных контролируемых исследований. Низкая приверженность остается одной из наиболее обсуждаемых и трудно решаемых проблем в настоящее время. Плохая приверженность больного к назначенному врачом качественному медикаментозному лечению может существенно ухудшить эффективность лечения и приводит к увеличению расходов на здравоохранение. И, хотя факторы, улучшающие приверженность, разнообразны, и включают навыки врача, личностные характеристики пациента, внешние условия, индивидуальный подход к каждому пациенту и др., отсутствие «золотого стандарта» оценки приверженности в клинической практике не позволяет спрогнозировать и значительно улучшить ее среди пациентов. Тем не менее, в статье обсуждается существующая модель взаимодействия «врач-пациент», в которой строго регламентированы алгоритмы и технические средства для достижения лучшей приверженности к лечению. Рандомизированные клинические исследования (РКИ) являются основой доказательной медицины, а результаты, полученные в РКИ, как правило, ложатся в основу существующих клинических рекомендаций (КР). Во время участия в РКИ от лечащего врача пациенты могут получить исчерпывающую информацию о заболевании, об эффективности медикаментозной терапии, о возможных побочных эффектах проводимой терапии, о целях исследования и о прогнозах; пациенты обучаются осознанному дисциплинированному соблюдению рекомендаций врача.

В РКИ в силу ряда объективных причин, применяются разнообразные методы оценки приверженности и способы ее улучшения, что приводит к достижению более высокой приверженности, чем среди пациентов в целом.

Ключевые слова: рандомизированные клинические исследования, приверженность, методы улучшения приверженности.

Для цитирования: Васюкова Н.О., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Звонарева О.И. Приверженность к терапии: влияет ли на нее участие пациентов в рандомизированных клинических исследованиях? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3): 386-392. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-386-392

Medication Adherence: does Patient Participation in Randomized Clinical Trials Affect on it?

Natalia O. Vasyukova^{1*}, Yulia V. Lukina¹, Natalia P. Kutishenko¹, Sergey Yu. Martsevich¹, Olga I. Zvonareva²

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Siberian State Medical University. Moskovsky trakt 2, Tomsk, 634050 Russia

The article focuses on the problem of low adherence to treatment among patients, in general, and provides data on the high adherence among patients in randomized controlled trials. Low adherence remains one of the most debated and difficult problems to solve nowadays. Poor medication adherence of the patient can significantly worsen the effectiveness of treatment and leads to increased health care costs. And although the factors that improve adherence are varied, and include the skills of the doctor, the patient's personal characteristics, the external environment, an individual approach to each patient and etc., the absence of a "gold standard" for assessing adherence in clinical practice makes it difficult to predict and significantly improve it among patients. Nevertheless, the article discusses the existing doctor-patient interaction model, which strictly regulates the algorithms and technical means to achieve the best medication adherence. Randomized clinical trials (RCT) are the basis of evidence-based medicine, the results obtained in RCT form the basis of existing clinical guidelines. While participating in RCT patients can receive comprehensive information about the disease, the effectiveness of drug therapy, possible side effects of the therapy being conducted, the research objectives and prognosis from their attending physician; patients are trained to be disciplined and adhere to the recommendations of the doctor.

The RCT, for a number of objective reasons, uses a variety of methods for assessing adherence and ways to improve it, which leads to higher patient adherence than among patients in general.

Keywords: randomized clinical trials, adherence, adherence improvement methods.

For citation: Vasyukova N.O., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Y., Zvonareva O.I. Medication Adherence: does Patient Participation in Randomized Clinical Trials Affect on it? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):386-392. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-386-392

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): natalia_vasyukova@bk.ru

Received / Поступила: 21.05.2019

Accepted / Принята в печать: 17.06.2019

Введение

Многие достижения современной клинической медицины, к сожалению, остаются нереализованными на практике в силу целого ряда причин. Так, в отчете Института медицины США (Institute of medicine, USA) указывается на несоответствие между ожидаемыми показателями успешности лечения и текущими [1]. Этот разрыв объясняется различными причинами, одна из которых – плохая приверженность пациентов к рекомендованному лечению [2]. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), приверженность к терапии – это соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включая прием лекарственных препаратов (ЛП) и/или изменение образа жизни [3,4]. Недостаточное соблюдение режима приема ЛП крайне распространено. Исследования показывают, что 20-30% назначений ЛП никогда не выполняются, и примерно 50% лекарств для терапии хронических заболеваний не принимаются в соответствии с предписаниями [5,6].

Было подсчитано, что несоблюдение режима приема лекарств (т.е. бессистемный прием или полное прекращение приема лекарственного препарата) может иметь место у 30-70% пожилых людей, основного контингента медицинских учреждений сердечно-сосудистого профиля, что приводит к значительному росту осложнений основного заболевания и расходов на медицинские услуги [7,8]. Наиболее яркой иллюстрацией необходимости улучшения приверженности к лечению является приведенная статистика по смертности и по дополнительным затратам на здравоохранение в Европейском союзе по вине недостаточной приверженности к лечению (194,5 тыс смертей в год и примерно 1,25 млрд евро в год) [9,10].

Приверженность к приему ЛП является составной частью общей проблемы приверженности пациентов к рекомендациям практических врачей, к которым, в том числе, относятся рекомендации по коррекции факторов риска, изменению образа жизни и пр.

По оценкам ВОЗ, 80% случаев преждевременного развития заболеваний сердца, острого нарушения мозгового кровообращения и сахарного диабета 2 типа можно предотвратить путем улучшения изменяемых поведенческих факторов риска [11]. Непонимание пациентом сути болезни, значимости ЛП и соблюдения режима его приема приводят к недостаточной приверженности к лечению, несоблюдению принципов ответственного самолечения (соблюдение здорового образа жизни, эффективное использование лекарственной терапии, самодиагностика, повышение медицинской грамотности и др.) и, как результат – к снижению качества терапии [12,13].

Тем не менее, плохая приверженность не всегда имеет место исключительно по вине самого пациента.

В 2015 г. в клинике Mayo провели исследование, которое позволило определить осведомленность пациентов о наличии у них избыточной массы тела или ожирения и о клиническом значении этого. Было проанализировано 3680 визитов пациентов к врачам терапевтического профиля, и определили, что только в 20% случаев врач указал пациенту на повышенный индекс массы тела и возможные отрицательные последствия. Дальнейшее анкетирование врачей и пациентов привело к следующим выводам: пациенты не обеспокоены избыточным весом потому, что не осведомлены о его клиническом значении; клиницисты не просвещают пациентов о возможных рисках в связи с иной причиной обращения за медицинской помощью; избыточная масса тела/ожирение не имеют специфических симптомов, что приводит к недооценке данного состояния в сравнении с основной причиной обращения в клинику. После проведения разъясняющей беседы, обучения подсчету индекса массы тела, предоставления обучающего печатного материала, что в сумме заняло 2-5 мин времени приема, 84% респондентов заявили, что стали более заинтересованы в снижении массы тела [14].

В последнее время стали выделять еще один вид приверженности – приверженность пациента к посещению лечебных учреждений. Доказано, что качество медикаментозной терапии улучшается с ростом приверженности к посещению лечебно-профилактических учреждений [15,16].

Говоря о важности приверженности к медикаментозному лечению, назначенному врачом, следует помнить, что оно имеет значение лишь в том случае, если это лечение является качественным, т.е. в первую очередь, соответствует современным клиническим рекомендациям. Соответственно, в последнее время стали обращать особое внимание на приверженность врачей к соблюдению клинических рекомендаций [17].

Попытки улучшить ситуацию

Впервые о проблеме приверженности заговорили в 1970-х годах, в Медицинском центре университета МакМастер (McMaster University Medical Centre, Canada) была начата работа, посвященная изучению соблюдения пациентами предписаний врача. В результате была издана книга «Соблюдение режимов лечения» (“Compliance with Therapeutic Regimens” by Sackett & Haynes) [18]. С тех пор совершенствовалась терминология понятия приверженности, методы ее оценки, были определены барьеры к достижению хорошей приверженности, а также создавались новые подходы к ее улучшению [19,20]. Универсальный алгоритм действий для врачей всех специальностей, практикующих в любых уголках мира, был разработан L. Osterberg и T. Blaschke еще в 2005 г.:

Table 1. Evaluation methods for adherence

Таблица 1. Методы оценки приверженности

Контроль приверженности в РКИ	Возможности контроля приверженности в реальной клинической практике
<ul style="list-style-type: none"> • Подсчет количества выданных и принятых таблеток • Измерение концентрации лекарственного средства в крови • Применение электронных устройств (Smart packaging/Smart pills) 	<ul style="list-style-type: none"> • Опрос пациента или его родственников при очной консультации • Анкетирование (напр. шкала приверженности Мориски-Грина MMAS-8 и др.) • Ведение дневников • Учет рецептов
РКИ – рандомизированные клинические исследования	

- выявить плохую приверженность;
- подчеркнуть для пациента важность улучшения приверженности к лечению;
- выслушать пациента по поводу его способности следовать режиму приема ЛП и визитов к врачу;
- предоставить простые, четкие инструкции и максимально упростить режим приема ЛП в соответствии с пожеланиями пациента; заручиться поддержкой семьи, если это необходимо
- обсудить с пациентом побочные эффекты принимаемых препаратов;
- назначить «прощающий» лекарственный препарат (“forgiving” medications) в случае, если улучшить приверженность кажется маловероятным (препарат с более длительным периодом полувыведения, с пролонгированным действием или трансдермальный препарат) [20,21].

Тем не менее, несмотря на длительный интерес к данной проблеме, определение слабых звеньев и разработку алгоритма действий, вопрос приверженности пациентов к лечению был и остается злободневным. Так, G.A. Roth и соавт. в исследовании, куда вышли 15996 пациентов, показали, что каждый пятый пациент прекращает прием клопидогрела в течение 7 дней после установки стента с лекарственным покрытием [22]. По данным отечественных авторов удовлетворительная приверженность (соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни и приему лекарственных препаратов) среди больных хронической сердечной недостаточностью наблюдалась лишь у 15% пациентов [23]. В другом исследовании приверженность к приему статинов в течение первого года среди больных с острым коронарным синдромом не превышала 60% [24]. В исследовании, посвященном изучению приверженности пациентов, перенесших мозговой инсульт, показатели не превысили 30% [25].

Таким образом, проблема недостаточной приверженности к лечению остается одной из наиболее обсуждаемых и трудно решаемых в настоящее время. Отсутствие «золотого стандарта» оценки приверженности не позволяет спрогнозировать и улучшить ее среди пациентов [26,27].

Тем не менее, в медицинской науке есть модель взаимодействия «врач-пациент», в которой строго рег-

ламентированы алгоритмы и технические средства для достижения лучшей приверженности к лечению (табл. 1).

Рандомизированные клинические исследования как модель достижения оптимальной приверженности

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) являются основой доказательной медицины и на сегодняшний день не имеют альтернатив как способа доказательства эффективности медицинского вмешательства [28,29]. Исследователь обязан действовать в строгом соответствии с протоколом испытания и принципами Good Clinical Practice (GCP) [30]. В рамках исследования в организации, на базе которой проводится испытание, осуществляется регулярный мониторинг всех этапов выполнения РКИ, проводятся независимые аудиты и даже инспекции соответствующих государственных структур, что гарантирует максимальную объективность в отношении полученных данных. Такая сложность и многоэтапность, в первую очередь, связана с необходимостью достижения достоверности и значительными финансовыми затратами на проведение РКИ [31]. Таким образом, плохая приверженность к лекарственной терапии в РКИ не может гарантировать объективность оценки эффективности исследуемого ЛП, затрудняет интерпретацию результатов исследования и, следовательно, делает невозможной оценку соотношения вред/польза. Это приводит к предвзятым результатам, снижению статистической достоверности, нарушению причинно-следственных связей, потере времени и денег, что в совокупности отрицательно влияет на ход и результаты клинического исследования [17,32]. Таким образом, в рамках РКИ в силу ряда объективных причин достигается наилучшая приверженность к лечению среди пациентов. В зависимости от специфики исследования и конкретной группы пациентов улучшение приверженности осуществляется путем всесторонней, многоканальной поддержки участников, а именно – коммуникационных, образовательных и электронных программ [31,33]. Исследователи используют образовательные материалы и различные методы для улучшения приверженности в исследованиях. Кроме методов улучшения привержен-

ности, существуют и методы контроля над приверженностью в рамках РКИ (табл.1). К ним относятся: письменные или электронные дневники, регулярные обязательные визиты к врачу, подсчет принятых таблеток, определение концентрации ЛП в крови, «умные» упаковки/таблетки (Smart packaging/Smart pills) для наиболее точного определения факта и времени приема ЛП [34]. Приверженность к приему изучаемого ЛП считается удовлетворительной, когда количественный показатель приверженности составляет примерно 80-115% и рассчитывается по формуле:

$$\text{Приверженность (\%)} = \frac{\text{Число принятых таблеток}}{\text{количество таблеток, которые необходимо принять за данный период}} \times 100\%.$$

В случае если этот показатель выходит за обозначенные протоколом рамки, с пациентом проводится соответствующая беседа, а если показатели плохой приверженности сохраняются, то решается вопрос о дальнейшем участии такого пациента в РКИ [35].

Кроме этого, есть еще ряд применяемых методов улучшения приверженности: автоматические напоминания, использование возможностей телемедицины и пр. Так, в исследовании COM99, посвященном улучшению приверженности среди пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией, в исследуемой группе применялись следующие методы улучшения приверженности: подсчет принятых таблеток, назначение «ответственного» за прием ЛП члена семьи и обеспечение пациента достаточным количеством образовательного материала. После 5-летнего наблюдения достоверно снизились показатели систолического артериального давления и повысилась общая приверженность к лечению [34]. Улучшение приверженности к приему статинов среди пациентов, с которыми проводили образовательные беседы по теме здоровья, было продемонстрировано в исследовании Нидерландских авторов [36].

В РКИ вопрос о повышении грамотности пациента решается различными путями

В недавнем мета-анализе, куда было включено 220 публикаций и анализировалась корреляция между обучением пациентов и улучшением приверженности, указано, что пациенты с более высоким уровнем медицинской грамотности имеют показатели приверженности в среднем на 16% выше, чем у пациентов, не осведомленных о ходе лечения и состоянии своего здоровья [9]. Таким образом, становится очевидным, что, улучшая грамотность пациентов в области медицины, мы потенциально можем улучшить и приверженность, как медикаментозную, так и немедикаментозную [37,38].

В 2017 г. был опубликован мета-анализ, куда было включено 771 исследование, в каждом из которых применялись различные методы улучшения приверженности. Исследователи пришли к выводу, что наиболее эффективными методами для повышения показателей приверженности являются «поведенческие стратегии» (напоминания о приеме лекарств, регулярные визиты, подписание «договоров» о соблюдении режима и пр.), подсчет принятых таблеток и очные консультации со специалистом. Вероятно, высокая приверженность пациентов в рамках модели РКИ связана именно с соблюдением вышеуказанных условий [39].

Преимущества от участия в РКИ

О повышении медицинской грамотности пациентов в рамках клинических исследований заговорили в контексте метода увеличения набора пациентов в испытание. В исследовании, куда было включено 125 пациентов с онкологической патологией, авторы показали, что лучшая осведомленность о своем состоянии и понимание возможной пользы от участия в РКИ была связана с лучшим набором пациентов в клинические испытания [40].

Необходимо отметить, что и для самого пациента участие в клиническом исследовании имеет ряд преимуществ. Осознано соглашаясь на участие в РКИ, помимо исследуемого ЛП, пациент получает подбор качественной терапии основного заболевания, соответствующей современным клиническим рекомендациям [41]. Кроме того, доступной становится и высококвалифицированная медицинская помощь в научных исследовательских центрах [42]. Как уже отмечалось ранее, в рамках РКИ пациент получает исчерпывающую информацию о состоянии своего здоровья, о необходимости приема и важности соблюдения режима приема ЛП, о предполагаемой пользе от терапии и о возможных побочных эффектах [43,44]. Приверженность пациента строго контролируется как при помощи анкетирования, так и с использованием более сложных и высокотехнологичных методов подсчета исследуемого ЛП (рис.1). Что немаловажно, пациент учится нести ответственность за свое здоровье и лечение, так как рискует лишиться возможности принимать дальнейшее участие в РКИ [45,46].

Заключение

Плохая приверженность больного к назначенному врачом качественному медикаментозному лечению является серьезной проблемой, существенно ухудшающей конечный результат лечения. К сожалению, в практической медицине оценка приверженности фактически не используется. Это объясняется как тех-

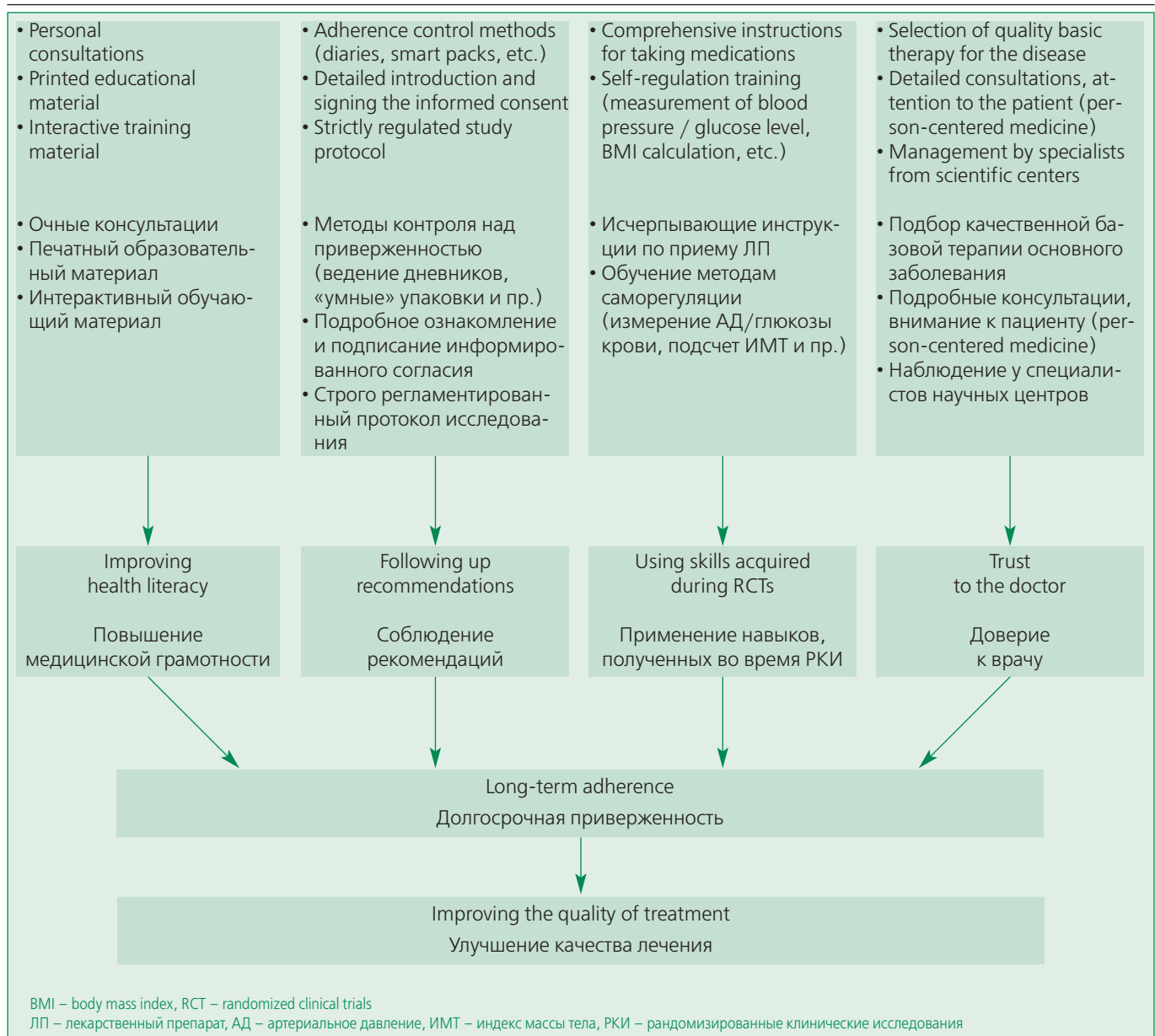


Figure 1. Ways to improve adherence in randomized clinical trials
Рисунок 1. Пути улучшения приверженности в РКИ

ническими ограничениями, так и отсутствием единых подходов к оценке приверженности.

РКИ являются идеальной моделью, в рамках которой достигается высокая приверженность пациентов к лечению. Во время участия в РКИ пациенты могут получить от лечащего врача исчерпывающую информацию о заболевании, об эффективности медикаментозной терапии, о целях исследования и о прогнозах, пациенты обучаются дисциплинированному соблюдению рекомендаций. Хотя большинство методов, применяющихся в РКИ, практически невозможно использовать в реальной клинической практике, тем не менее, сам факт участия пациентов в РКИ, предположительно, может оказать в дальнейшем благоприятное влияние на приверженность больных к лечению. Од-

нако исследований, посвященных этой теме, в мировой и отечественной литературе практически нет.

В настоящее время начато исследование, посвященное изучению влияния участия в рандомизированных контролируемых исследованиях на последующую приверженность пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями к посещению лечебных учреждений и приему лекарственных препаратов.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

Финансирование. Исследование проводится в рамках гранта Российского научного фонда (проект №18-78-10016 «Между надежностью знаний и этической приемлемостью практик их получения: прошлое и настоящее клинических исследований лекарственных средств»).

Исследование зарегистрировано на сайте www.clinicaltrials.gov (TRUST Trial Identifier: NCT03883282).

References / Литература

- Ulmer C., Bruno M., Burke S., eds. Future Directions for the National Healthcare Quality and Disparities Reports. Washington, DC: The National Academies Press. 2010.
- Viswanathan M., Golin C.E., Jones C.D., et al. Interventions to Improve Adherence to Self-administered Medications for Chronic Diseases in the United States A Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*. 2012;157(11):785-795. DOI:10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00538.
- Vrijens B., De Geest S., Hughes D.A., Przemyslaw K. et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;73(5):69-705. DOI:10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x.
- Sabaté E. WHO Adherence Meeting Report. Geneva: World Health Organization. 2001.
- Haynes R.B., Ackloo E., Sahota N., et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD000011. DOI:10.1002/14651858.CD000011.pub3.
- Marcum Z.A., Gellad W.F. Medication adherence to multidrug regimens. *Clin Geriatr Med*. 2012;28(2):287-300. DOI:10.1016/j.cger.2012.01.008.
- Gellad W.F., Grenard J.L., Marcum Z.A. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9(1):11-23. DOI:10.1016/j.amjopharm.2011.02.004.
- Hughes C.M. Medication non-adherence in the elderly: how big is the problem? *Drug Aging*. 2004;21(12):793-811.
- Miller T.A. Health literacy and adherence to medical treatment in chronic and acute illness: A meta-analysis. *Patient Educ Couns*. 2016;J99(7):1079-1086. DOI:10.1016/j.pec.2016.01.020.
- Harris S.M., Kelly C.G. Patient education in clinical trials and throughout the product lifecycle. *Medical Writing*. 2016;25(4):23-30.
- World Health Organization. Preventing chronic diseases: a vital investment. Geneva: World Health Organization. 2005.
- Self-care for better individual health and more sustainable healthcare. [cited by Jun 13, 2019]. Available from: <https://www.eurobiz.com.cn/self-care-for-improved-individual-health-and-sustainable-healthcare/>.
- Self-care: a winning Solution. Association of the European Self-Medication Industry [cited by Jun 13, 2019]. Available from: http://www.aesg.eu/media/cms_page_media/68/Self-Care%20A%20Winning%20Solution.pdf.
- Nanda S., Mohabbat A.B., Nagaraju D., et al. Improving Awareness of Patients with Obesity and its Healthcare Implications. *Quality in Primary Care*. 2015;23(4):201-4.
- Martsevich S.Y., Semenova Y.V., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L. Assessment of patients' attendance at outpatient clinics and prehospital therapy: Russian acute coronary syndrome registry LISS-3 data. *Indian Heart Journal*. 2017; 69(1):105-6. DOI:10.1016/j.ihj.2016.11.005.
- Martsevich S.Y., Semenova Y.V., Kutishenko N.P., Zagebelny A.V. Assessment of patients compliance for ambulatory institutions visits and its influence on the quality of treatment before development of acute coronary syndrome, by the LIS-3 registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2016; 134:55-60. DOI:10.15829/1560-4071-2016-6-55-60.
- Breckenridge A., Aronson J.K., Blaschke T.F., et al. Poor medication adherence in clinical trials: consequences and solutions. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2017;16(3):149-50. DOI:10.1038/nrd.2017.1.
- Sackett D.L., Haynes R.B. Compliance with Therapeutic Regimens. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press. 1976.
- Lehane E., McCarthy G. Medication non-adherence - exploring the conceptual mire. *Int J Nurs Pract*. 2009;15:25-31. DOI:10.1111/j.1440-172x.2008.01722.x.
- Osterberg L.G., Rudd P. Medication adherence for antihypertensive therapy. In: Oparil S, Weber M.A., eds. Hypertension: a companion to Brenner and Rector's The Kidney. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2005; 848. DOI:10.1016/b978-0-7216-0258-5.50131-9.
- Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487-97. DOI:10.1056/nejmra050100.
- Roth G.A., Morden N.E., Zhou W., et al. Clopidogrel use and early outcomes among older patients receiving a drug-eluting coronary artery stent. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(1):103-12. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.962704.
- Efremova E.V., Menzorov M.V., Sabitov I.A. Treatment compliance in patients with chronic heart failure and comorbidities *Klin Med*. 2015;93(9):20-4 (In Russ.) [Ефремова Е.В., Мензоров М.В., Сабитов И.А. Приверженность к лечению больных с хронической сердечной недостаточностью в условиях коморбидности. *Клиническая Медицина*. 2015;93(9):20-24].
- Zykov M.V., Burns S.A., Kashtalal V.V., Barbarash O.L. Adherence to lipid lowering therapy in post-ACS patients during 3 years follow up. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;(2):58-67 (In Russ.) [Зыков М.В., Бернс С.А., Кашталал В.В., Барбараш О.Л. Приверженность к гиплипидемической терапии в течение 3х лет после ОКС. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2017;(2):58-67].
- Zhuravskaya N.Y., Kutishenko N.P., Martsevich S.Y., et al. Study of the physician recommendation adherence in patients after stroke. The role of anxiety and depression (registry LIS-2). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(2):46-51 (In Russ.) [Журавская Н.Ю., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., и др. Изучение приверженности врачевным рекомендациям пациентов, перенесших мозговой инсульт. Роль тревоги и депрессии (результаты регистра ЛИС-2). *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2015;14(2):46-51. DOI:10.15829/1728-8800-2015-2-46-51.
- Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Y. The Problem of Adherence to the Treatment in Modern Medicine: Possibilities of Solution, Impact on the Effectiveness of Therapy and Disease Outcomes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):519-5. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Проблема приверженности в современной медицине: возможности решения, влияние на результативность терапии и исходы заболевания. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(4):519-24]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-4-519-524.
- Harris M., Taylor G., Jackson D. Clinical evidence made easy. Hockley, Essex: Scion Publishing Ltd.; 2014.
- Martsevich S.Y., Kutishenko N.P. Randomised Clinical Trials and Observational Studies: the Ratio in the Hierarchy of Evidence of the Efficacy of Drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(5):567-573 (In Russ.) Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности лекарств. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(5):567-73. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573.
- MRC guidelines for good clinical practice in clinical trials. London: MRC. 1998.
- Idänpää-Heikkilä J.E. WHO guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products: responsibilities of the investigator. *Ann Med*. 1994;26(2):89-94.
- Blaschke T.F., Osterberg L., Vrijens B., Urquhart J. Adherence to medications. Insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012;52:275-301. DOI:10.1146/annurev-pharmtox-011711-113247.
- Gul R.B., Ali P.A. Clinical trials: the challenge of recruitment and retention of participants. *J Clin Nurs*. 2010;19(1-2):227-33. DOI:10.1111/j.1365-2702.2009.03041.x.
- European Patients' Academy. Assessing participant adherence during clinical trials. [cited by Jun 13, 2019]. Available from: <https://www.eupati.eu/clinical-development-and-trials/assessing-participant-adherence-during-clinical-trials/>.
- Pladevall M., Brotons C., Gabriel R., et al. Multicenter cluster-randomized trial of a multifactorial intervention to improve antihypertensive medication adherence and blood pressure control among patients at high cardiovascular risk (the COM99 study). *Circulation*. 2010;122(12):1183-91. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.892778.
- Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Y. Treatment adherence: modern view on a well known issue. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(1):91-5 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2017;16(1):91-5]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-1-91-95.
- Eussen S.R., van der Elst M.E., Klungel O.H., et al. A pharmaceutical care program to improve adherence to statin therapy: a randomized controlled trial. *Ann Pharmacother*. 2010;44(12):1905-13. DOI:10.1345/aph.1p281.
- Zhang N.J., Terry A., McHorney C.A. Impact of health literacy on medication adherence: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2014;48:741-751. DOI:10.1177/1060028014526562.
- Berkman N.D., Davis T.C., McCormack L. Health literacy: what is it? *J Health Commun*. 2010;15:9-19. DOI:10.1080/10810730.2010.499985.
- Conn V.S., Ruppert T.M. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: Systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. 2017;99:269-76. DOI:10.1016/j.ypmed.2017.03.008.
- Brandberg Y., Johansson H., Bergenmar M. Patients' knowledge and perceived understanding - associations with consenting to participate in cancer clinical trials. *Contemp Clin Trials Comm*. 2016;2:6-11. DOI:10.1016/j.conctc.2015.12.001.
- Harris S.M., Kelly C.G. Patient education in clinical trials and throughout the product lifecycle. *Medical Writing*. 2016;25(4):23-30.
- Di Paolo M., Gori F., Papi L., Turillazzi E. A review and analysis of new Italian law 219/2017: "provisions for informed consent and advance directives treatment". *BMC Med Ethics*. 2019;20(1):17. DOI:10.1186/s12910-019-0353-2.

43. Doerr M., Grayson S., Moore S., et al. Implementing a universal informed consent process for the All of Us Research Program. *Pac Symp Biocomput.* 2019;24:427-38. DOI:10.1142/9789813279827_0039.
44. Fletcher B., Gheorghe A., Moore D., et al. Improving the recruitment activity of clinicians in randomised controlled trials: a systematic review. *BMJ Open.* 2012;2:e000496. DOI:10.1136/bmjopen-2011-000496.
45. Sacristán J.A., Aguarón A., Avendaño-Solá C., et al. Patient involvement in clinical research: why, when, and how. *Patient Preference and Adherence.* 2016;10:631-40.
46. Gul R.B., Ali P.A., Clinical trials: the challenge of recruitment and retention of participants, *J Clin Nurs.* 2010; 227-33. DOI:10.1111/j.1365-2702.2009.03041.x.

About the Authors:

Natalia O. Vasyukova – MD, Postgraduate Student, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Yulia V. Lukina – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Natalia P. Kutishenko – MD, PhD, Head of Laboratory of Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Olga I. Zvonareva – PhD, Researcher, Central Research Laboratory, Siberian State Medical University

Сведения об авторах:

Васюкова Наталья Олеговна – аспирант, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Лукина Юлия Владимировна – к.м.н., в.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Звонарева Ольга Игоревна – н.с., Центральная научно-исследовательская лаборатория, СибГМУ

Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции

Карин Бадавиевич Мирзаев¹, Денис Сергеевич Федоринов^{2*},
Дмитрий Владимирович Иващенко¹, Дмитрий Алексеевич Сычев¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 123242, Москва, Баррикадная ул., 2

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет). Россия, 119992, Москва, Трубецкая ул., 8 стр. 2

Цель. Обобщение российских исследований, где было использовано фармакогенетическое тестирование, применительно к кардиологии.

Материал и методы. Проведен онлайн поиск статей в декабре 2018 г., с использованием следующих баз данных: PubMed, Google Scholar и eLIBRARY. Поиск осуществлялся по ключевым словам: «Россия», «русский», «кардиология» совместно с терминами, связанными с полиморфным маркером, в том числе: «P450», «CYP2C19», «CYP2D6», «CYP2B1», «CYP2B6», «CYP2E1», «CYP2C8», «CYP2C9», «CYP3A4», «CYP3A5», «CYP1A1», «CYP1A2», «CYP4F2», «CYP4F1», «ABCB1», «SLCO1B1», «VKORC1», «GGCX», «SULT1A1», «CULT1», «CES1», «ген», «гены», «фармакогенетика», «фармакогеномика», «этническая группа».

Результаты. Обобщение информации позволило выявить малоизученные гены, которые необходимо исследовать в фармакогенетических исследованиях. Данная информация может быть использована для разработки алгоритмов дозирования и приоритетного выбора лекарственных препаратов с учетом результатов фармакогенетического тестирования и планирования будущих исследований.

Заключение. Результаты обзора литературы указывают на важность изучения наиболее клинически валидных и клинически полезных фармакогенетических маркеров (CYP2C19, CYP2C9, VKORC1, SLCO1B1) среди различных этнических групп Российской Федерации. С накоплением доказательств клинической валидности и клинической полезности других фармакогенетических маркеров (CES1, CYP2D6*4 и др.) все больше внимания требует проблема межэтнических различий в носительстве клинически значимых полиморфизмов данных генов, выявленных в исследованиях, ранее проведенных в Российской Федерации. Наиболее перспективными для внедрения в клиническую практику в Российской Федерации в ближайшем будущем являются полиморфные маркеры генов CYP2C19, CYP2C9, VKORC1 и SLCO1B1.

Ключевые слова: фармакогенетика, фармакогеномика, цитохром P450, кардиология, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия.

Для цитирования: Мирзаев К.Б., Федоринов Д.С., Иващенко Д.В., Сычев Д.А. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):393-406. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406

Multi-Ethnic Analysis of Cardiac Pharmacogenetic Markers of Cytochrome P450 and Membrane Transporters Genes in the Russian Population

Karin B. Mirzaev¹, Denis S. Fedorinov^{2*}, Dmitry V. Ivashchenko¹, Dmitriy A. Sychev¹

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Barrikadnaya ul. 2, Moscow, 123242 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To summarize Russian studies using pharmacogenetic testing as applied to cardiology.

Material and methods. The authors conducted an online search for articles in December 2018 using the following databases: PubMed, Google Scholar, eLIBRARY. The search was carried out by keywords: "Russia", "Russian", "cardiology" together with the terms associated with the polymorphic marker, including: «P450», «CYP2C19», «CYP2D6», «CYP2B1», «CYP2B6», «CYP2E1», «CYP2C8», «CYP2C9», «CYP3A4», «CYP3A5», «CYP1A1», «CYP1A2», «CYP4F2», «CYP4F1», «ABCB1», «SLCO1B1», «VKORC1», «GGCX», «SULT1A1», «CULT1», «CES1», «gene», «genes», «pharmacogenetics», «pharmacogenomics», «ethnic group».

Results. Generalization of information allowed to identify obscure genes that need to be investigated in pharmacogenetic studies. This information can be used for the development of dosing algorithms and the priority choice of drugs, considering the results of pharmacogenetic testing and planning future research.

Conclusion. The results of the literature review indicate the importance of studying the most clinically valid and clinically useful pharmacogenetic markers (CYP2C19, CYP2C9, VKORC1, SLCO1B1) among various ethnic groups in the Russian Federation. With the accumulation of evidence of clinical validity and clinical utility of other pharmacogenetic markers (CES1, CYP2D6*4, etc.), the problem of interethnic differences in the carriage of clinically significant polymorphisms of these genes identified in previous studies in the Russian Federation increasingly requires attention. The most promising for the introduction into the clinical practice in the Russian Federation in the near future are polymorphic markers of the CYP2C19, CYP2C9, VKORC1 and SLCO1B1 genes.

Keywords: pharmacogenetics, pharmacogenomics, cytochrome P450, cardiology, coronary heart disease, arterial hypertension.

For citation: Mirzaev K.B., Fedorinov D.S., Ivashchenko D.V., Sychev D.A. Multi-Ethnic Analysis of Cardiac Pharmacogenetic Markers of Cytochrome p450 and Membrane Transporters Genes in the Russian Population. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):393-406. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406

Received / Поступила: 24.02.2019

Accepted / Принята в печать: 04.04.2019

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
fedorinov.denis@gmail.com

Введение

Принятый 24 апреля 2018 г. приказ Министерства здравоохранения РФ №186 «Об утверждении концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины» ставит целью «обеспечение доступности персонализированной медицинской помощи с целью досимптоматического прогнозирования развития заболеваний и их профилактики, повышения эффективности традиционных методов лечения путем персонализации их применения, а также применения в практическом здравоохранении индивидуально производимых персонализированных продуктов (препаратов) для лечения» [1].

Одним из ключевых моментов в реализации данной концепции является учет индивидуальных генетических особенностей пациента. В аспекте повышения эффективности фармакотерапии одними из наиболее доступных и изученных являются методы фармакогенетики. В ходе клинических исследований для каждого лекарственного препарата устанавливается наиболее полный путь его метаболизма. Выявленные точки приложения в виде белков-переносчиков, рецепторов, ферментов, ионных каналов и др. могут несколько различаться своими анатомо-функциональными возможностями, что связано с изменениями в генах, кодирующих перечисленные мишени. Установление этих генетических особенностей пациента позволяет с большой вероятностью предсказать ответ организма на лекарственный препарат. Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium [CPIC®]; www.cpicrgx.org) аккумулирует в себе все знания в данной области. На сегодняшний день разработаны полные рекомендации по дозированию или приоритетному выбору 35 лекарственных препаратов с учетом результатов фармакогенетического тестирования (ФГТ) и 335 доказанных ген-лекарственных ассоциаций. Для более удобного представления результатов ФГТ CPIC предложил разделение пациентов по фенотипическим группам: «Нормальный Метаболизатор» (NM), «Быстрый Метаболизатор» (RM), «Ультрабыстрый Метаболизатор» (URM), «Промежуточный Метаболизатор» (IM), «Медленный Метаболизатор» (PM). На основе этого разделения базируются дальнейшие рекомендации по дозированию или приоритетному выбору лекарственных препаратов. По мере накопления знаний в области фармакогенетики стали выявляться расово-этнические особенности в распространенности генетических полиморфизмов, при этом частота носительства полиморфных маркеров может существенно различаться у представителей разных рас и народов. Особенно важным это становится для таких многонациональных стран, как Российская Федерация, насчитывающая 194 различные народности [2].

Но, несмотря на имеющиеся у нас наработки в данной области, их широкое применение в клинической практике все еще остается невозможным с технической точки зрения. Концепция предиктивной, превентивной и персонализированной медицины может изменить ситуацию в лучшую сторону: «Имплементация фармакогенетических подходов позволит существенно снизить вероятность проявления побочных эффектов применения лекарственных препаратов, повысить эффективность их применения за счет персонализации назначения лекарственных препаратов» [1].

Целью данного обзора стало обобщение российских исследований, где использовалось ФГТ или оценивалась частота носительства наиболее релевантных для кардиологии полиморфных маркеров. Данная область была выбрана в связи с широкой распространенностью заболеваний и нежелательных побочных реакций (НПР) при их фармакотерапии: желудочно-кишечные кровотечения, в том числе, вызванные приемом антикоагулянтов, являются лидирующей причиной развития НПР у госпитализированных пациентов, и смертности от НПР [3,4], а до 30% НПР можно предотвратить с использованием соответствующих инструментов, к которым относится и ФГТ [5].

Стратегия поиска

Авторы провели онлайн поиск статей в декабре 2018 г., используя следующие базы данных: PubMed, Google Scholar, eLIBRARY. Поиск осуществлялся по ключевым словам: «Россия», «русский», «кардиология» совместно с терминами, связанными с полиморфным маркером, в том числе: «P450», «CYP2C19», «CYP2D6», «CYP2B1», «CYP2B6», «CYP2E1», «CYP2C8», «CYP2C9», «CYP3A4», «CYP3A5», «CYP1A1», «CYP1A2», «CYP4F2», «CYP4F1», «ABCB1», «SLCO1B1», «VKORC1», «GGCX», «SULT1A1», «CULT1», «CES1», «Ген», «гены», «фармакогенетика», «фармакогеномика», «этническая группа». Поиск был также дополнен тщательным обзором ссылок в соответствующих статьях. По данным критериям было найдено 438 статей. После анализа абстрактов 376 из них было исключено из-за несоответствия заявленным критериям поиска, а также дублирования русскоязычных и англоязычных статей. После полного анализа 62 отобранных статей 12 из них были исключены ввиду невозможности получения количественных данных по частоте носительства аллелей изучаемых генов. В результате в основу обзора было положено 44 оригинальных исследования.

CYP2C9

Ген цитохрома *CYP2C9* насчитывает более 60 аллельных вариантов (www.pharmvar.org), однако в реальной клинической практике наибольшую роль иг-

рают аллели *2, *3, *5, *6, *8 и *11, носительство которых ассоциировано со сниженной функцией фермента. Частота носительства данных аллельных вариантов неодинакова у представителей различных рас. *CYP2C9*2* наиболее распространен среди европейцев (12,6%), и практически не встречается среди представителей Восточной Азии (0,06%). *CYP2C9*3* распространен у представителей Южной и Центральной Азии (10,17%) [6]. Так как на территории нашей страны проживают представители как европеоидной, так и монголоидной расы, необходимо принимать во внимание оба этих аллельных варианта.

CYP2C9 участвует в метаболизме ряда важных лекарственных препаратов с низким терапевтическим индексом, например, варфарин, флувастатин, аценокумарол, ибупрофен. Соответственно, необходимо учитывать носительство медленных аллелей гена *CYP2C9*, кодирующего одноименный изофермент, во

избежание нежелательных лекарственных явлений при назначении перечисленных лекарственных препаратов [7-9]. В частности, носительство *2, *3, *5 и *6 аллели учитывается при расчете дозы варфарина (доступно на ресурсе WarfarinDosing.org).

Частота распространенности аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, установленная в ходе работ российских исследователей [10-23], представлена на рис. 1 и 2.

Анализ российских работ показывает, что частота распространенности аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* имеет свои особенности. Так, *2 аллельный вариант превалирует у русских и армян как представителей европеоидной расы, и редко встречается у представителей монголоидной расы, а именно у якутов, бурятов, тувинцев. Однако не наблюдается обратной тенденции для аллельного варианта *CYP2C9*3*, как заявлено в литературе [6]. Важно, что данный ал-

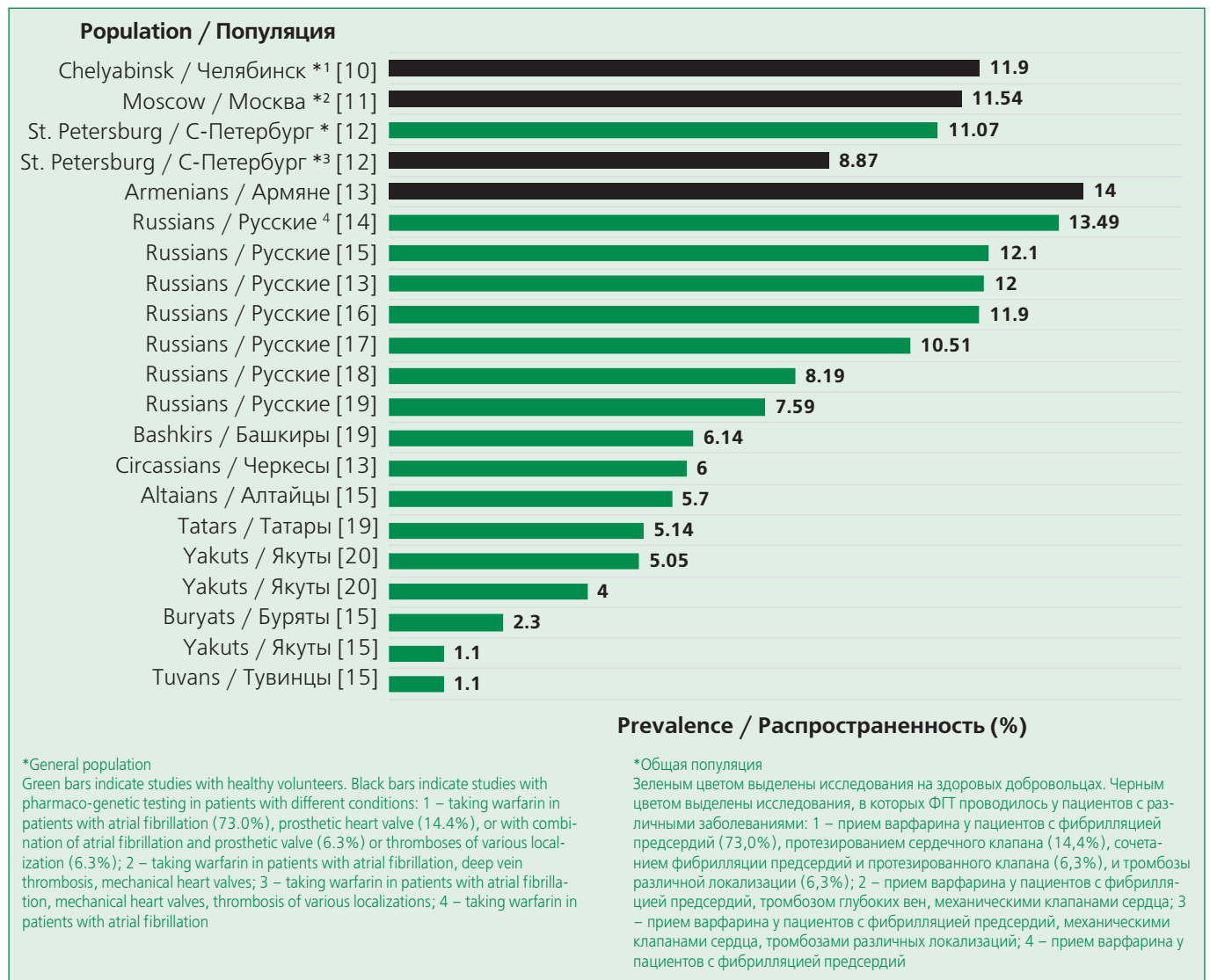


Figure 1. The prevalence of *CYP2C9*2* allelic variant in the Russian population (%)

Рисунок 1. Частота распространенности аллельного варианта *CYP2C9*2* в российской популяции (%)

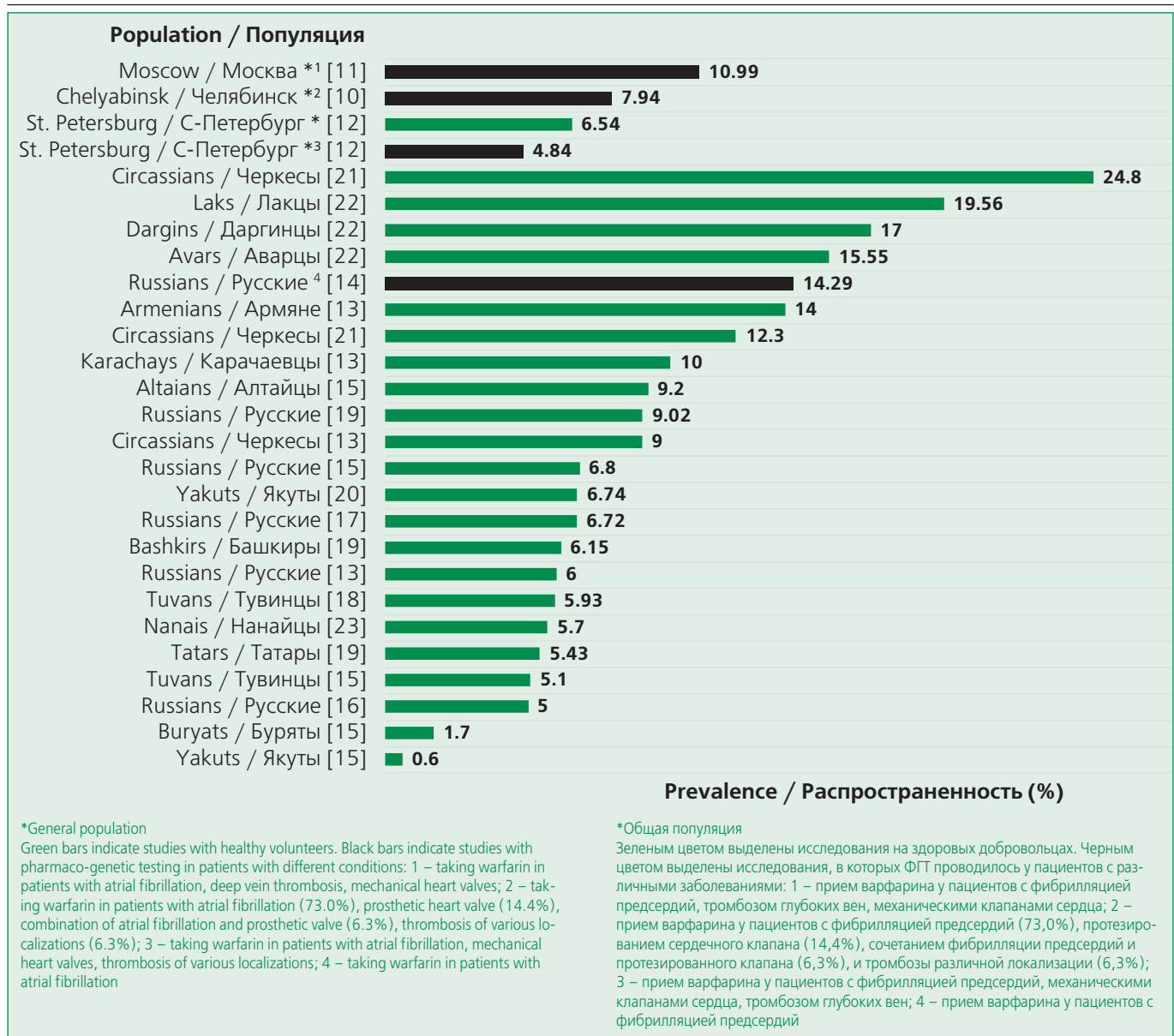


Figure 2. Prevalence of *CYP2C9**3 allelic variants in the Russian population (%)

Рисунок 2. Частота распространенности аллельного варианта *CYP2C9**3 в российской популяции (%)

лельный вариант очень широко распространен у представителей народностей Кавказа: черкесов, лакцев, аварцев и даргинцев, что указывает на обоснованность применения ФГТ у данной группы пациентов.

Анализ результатов выявил и характерную особенность нашей страны: частота распространенности аллельных вариантов как среди русских, так и в общей популяции меняется в зависимости от региона. Вероятно, это обусловлено миграцией населения и межнациональными браками.

Согласно проанализированным исследованиям, ФГТ гена *CYP2C9* применяется уже больше 10 лет. S. Pchelina и соавт. исследовали индивидуальную чувствительность к варфарину у пациентов с фибрилляцией предсердий и протезированными клапанами сердца, получавших данный препарат. Результаты со-

поставляли со здоровой популяцией, была установлена связь между носительством *CYP2C9**2 и *3 аллели и чрезмерной антикоагуляцией [12].

В. Барышева и соавт. изучали распространенность аллельных вариантов *CYP2C9* у кардиологических больных на территории Уральского региона путем анализа результатов ФГТ для данного гена за двухлетний период [10]. На основе результатов ФГТ осуществлялся персонализированный подбор дозы варфарина.

А. Polonikov и соавт. изучили возможную роль редких полиморфизмов *CYP2C9* rs9332242 и *CYP2C9* rs4918758 в развитии предрасположенности к ишемической болезни сердца (ИБС) [24] и эссенциальной гипертензии [25], однако результат был отрицательный.

Кроме того, D. Sychev и соавт. показали неэффективность существующих алгоритмов дозирования аце-

нокумарола на основе ФГТ гена *CYP2C9* для русских пациентов с фибрилляцией предсердий [14].

Помимо цитохрома *CYP2C9*, в метаболизме варфарина принимают участие и другие ферменты. γ -глутамилкарбоксилаза (*GGCX*) окисляет гидрохинон витамина К (активная форма витамина К1) до эпоксида витамина К [26]. Субъединица 1 витамин К эпоксидазного комплекса (*VKORC1*) возвращает образованные в реакции карбоксилирования эпоксиды в активную форму витамина К. Становится понятно, что изменение активности данных ферментов приведет к сдвигам цикла метаболизма витамина К и, как следствие, изменению эффективности антикоагулянтной терапии, поэтому полиморфизмы генов данных ферментов учитываются в режиме дозирования антикоагулянтов [27].

Результаты работ по редким аллелям гена *CYP2C9* [24,25], а также генам *VKORC1* [11,14,20] и *GGCX* [14] представлены в табл. 1.

Е. Vasilyev и соавт. обнаружили высокую распространенность полиморфизма *VKORC1*-1639G>A rs9923321 в якутской популяции (83,14%) [20], в то время как его распространенность среди пациентов Московского региона, по данным D. Ivashchenko и соавт., составила всего 36,26% [11]. Упомянутая ранее работа D. Sychev и соавт. не показала эффективности существующих алгоритмов дозирования аценокумарола с учетом генотипа *VKORC1* применительно к российской популяции [14].

CYP2C19

Ген *CYP2C19* изофермента цитохрома P450 насчитывает 35 аллельных вариантов (www.pharmvar.org). В качестве полиморфных маркеров при фармакогенетическом тестировании используются 3 аллели: *2, *3, кодирующие фермент со сниженной активностью, и *17, изменение в промоторной зоне, приводящее к образованию большего количества фермента. Особо следует отметить, что возможно одновременное наличие двух этих мутаций. В таком случае у человека будет повышена экспрессия в клетке фермента со сниженной активностью [28]. Частота носительства аллельного варианта *CYP2C19**2 может достигать 53,9% у представителей этнических групп Океании и довольно редко встречается у представителей Европеоидной расы (14,6%). Аллельный вариант *CYP2C19**3 не так широко распространен в мировой популяции: частота носительства у представителей этнических групп Океании достигает 14,5%, у азиатов – 4-5%, и довольно редко встречается среди других этнических групп. Обратная тенденция наблюдается для аллельного варианта *CYP2C19**17: он мало встречается в Океании (4,1%), но широко распространен у европеоидов (21,3%) [29].

В клинической практике ФГТ гена *CYP2C19* применяется для снижения НПР у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Фермент цитохрома *CYP2C19* участвует в метаболизме сразу нескольких важных классов лекарственных препаратов: бензодиа-

Table 1. Frequencies of genotypes and alleles of *CYP2C9*, *VKORC1*, *GGCX* genes in different ethnic groups of Russia
Таблица 1. Частоты аллелей и генотипов генов *CYP2C9*, *VKORC1* и *GGCX* в разных этнических группах России

Регион Российской Федерации	Этническая группа	n	Характеристика популяции	Аллельный вариант			Ссылка
				Wt/Mt	Mt/Mt	%	
CYP2C9 rs9332242							
Курск	Общая популяция	561	ИБС	100	3	9,40	[24]
		694	Здоровые	124	12	10,70	
		425	Эссенциальная АГ	80	4	10,50	[25]
		391	Здоровые	71	7	11,10	
CYP2C9 rs4918758							
Курск	Общая популяция	561	ИБС	257	42	30,40	[24]
		694	Здоровые	302	82	33,60	
CYP2C9 rs61886769							
Курск	Общая популяция	561	ИБС	168	16	17,80	[24]
		694	Здоровые	220	23	19,20	
VKORC1-1639G>A rs9923321							
Якутск	Якуты	89	Здоровые	28	60	83,14	[20]
Москва	Русские	63	ФП	24	12	38,10	[14]
Москва	Общая популяция	91	Прием варфарина	26	20	36,26	[11]
GGCX Rs11676382							
Москва	Русские	63	ФП	6	0	4,76	[14]

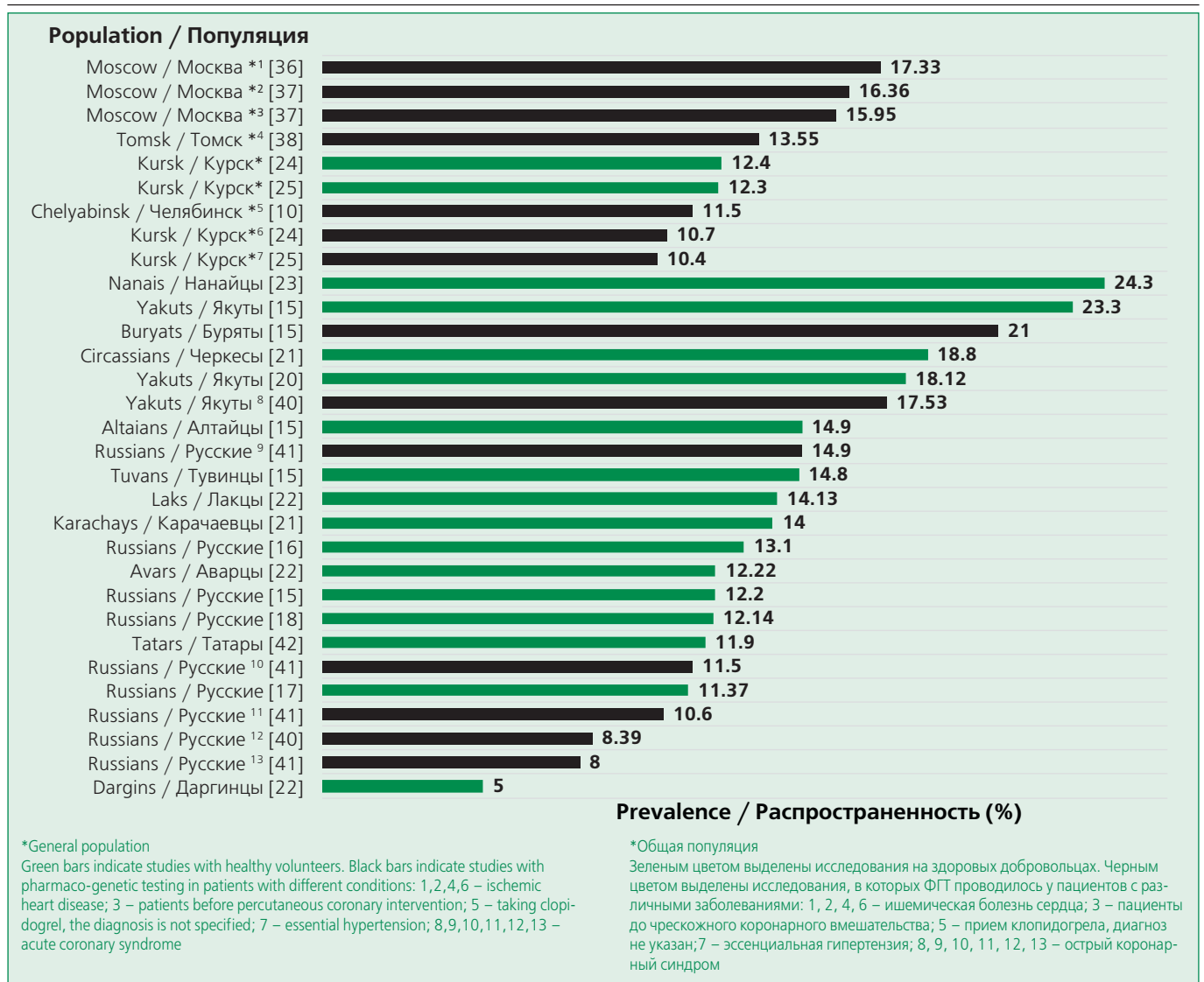


Figure 3. The prevalence of *CYP2C19*2* allelic variants in the Russian population (%)

Рисунок 3. Частота распространенности аллельного варианта *CYP2C19*2* в российской популяции (%)

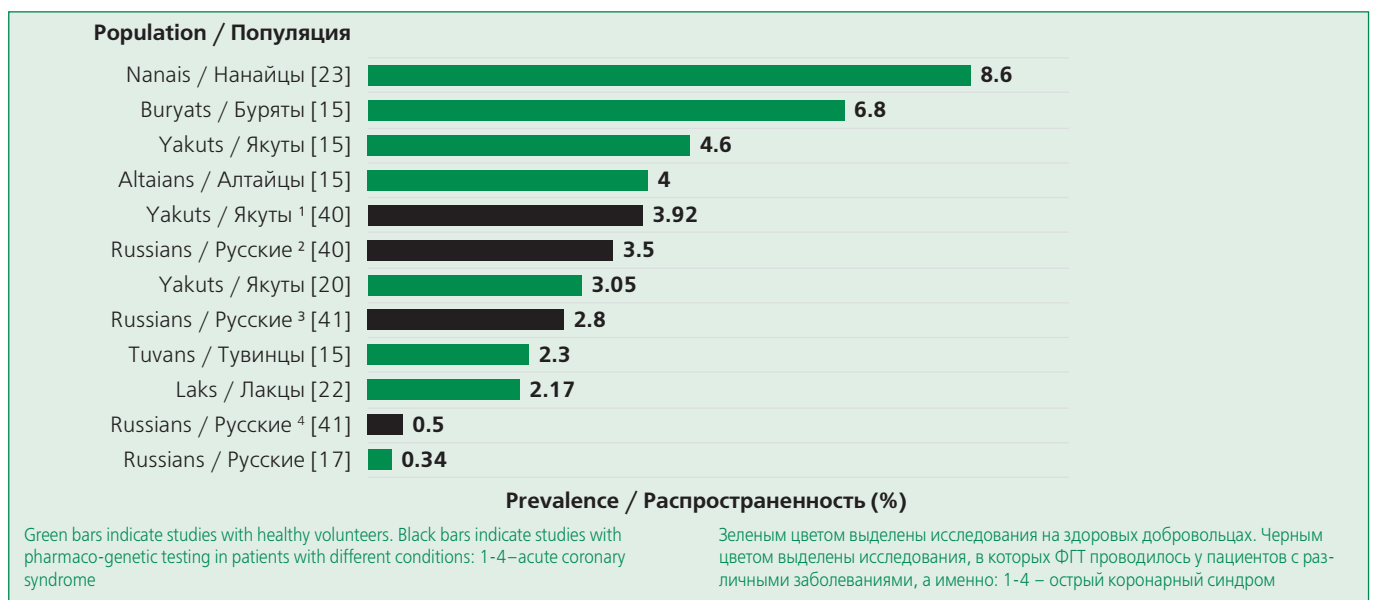


Figure 4. The prevalence of *CYP2C19*3* allelic variants in the Russian population (%)

Рисунок 4. Частота распространенности аллельного варианта *CYP2C19*3* в российской популяции (%)

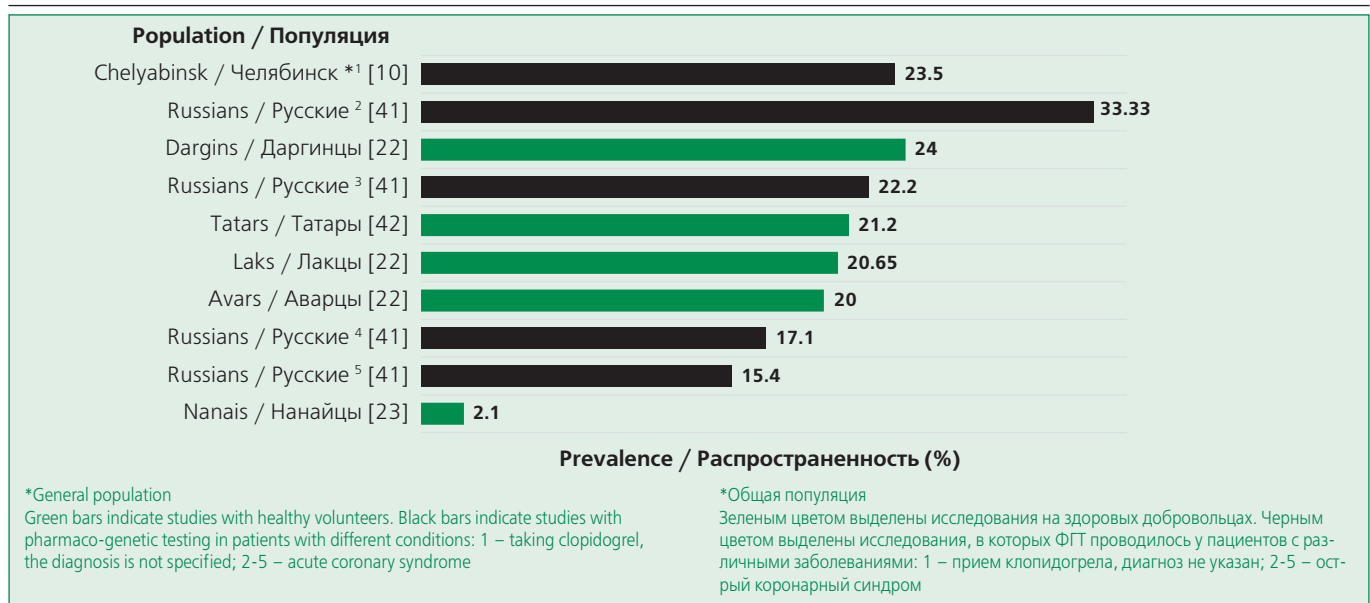


Figure 5. The prevalence of *CYP2C19**17 allelic variants in the Russian population (%)

Рисунок 5. Частота распространенности аллельного варианта *CYP2C19**17 в российской популяции (%)

зепины [30], антидепрессанты [31], ингибиторы протонной помпы [32], антиагрегант клопидогрел [33]. Особо следует отметить то, что возможен одновременный прием препаратов из этих классов, что может привести к развитию нежелательных лекарственных явлений. По данным Королевской голландской ассоциации по продвижению аптечных руководств по дозированию ультрабыстрые метаболиты для успешной антисекреторной терапии должны увеличить дозу на 100-200% для омепразола, 50-100% – для эзомепразола, 200% – для лансопразола и 400% – для пантопразола [34]. Согласно инструкции по медицинскому применению оригинального препарата клопидогрела «если ингибиторы протонной помпы должны приниматься одновременно с клопидогрелом, следует принимать ингибитор протонной помпы с наименьшим ингибированием изофермента *CYP2C19*, такой как пантопразол или лансопразол» [35].

Частота распространенности аллельных вариантов *CYP2C19**2, *CYP2C19**3 и *CYP2C19**17, установленная в ходе работ российских исследователей [36-42], представлена на рис. 3-5.

Анализ работ российских исследователей выявил широкую распространенность в популяции аллельных вариантов *CYP2C19**2 и *CYP2C19**17, в то время как *CYP2C19**3 встречается реже, и преимущественно – у представителей монголоидной расы. Частота распространенности полиморфизмов данного гена согласуется с общемировыми данными для соответствующих рас.

Что касается клинического применения, В. Барышева и соавт. использовали результаты фармакогенетического тестирования *CYP2C19* для персонализации антиагрегантной терапии у больных с острым коро-

нарным синдромом [10]. По результатам ФГТ 78,0% пациентов продолжили принимать клопидогрел в стандартной дозировке, а у 22,0% пациентов клопидогрел был заменен на тикагрелор. Е. Муслимова и соавт. выявили у пациентов с ИБС ассоциацию между носительством аллеля 681A гена *CYP2C19* и повышенной степенью агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ [39].

Е. Golukhova и соавт. изучали остаточную активность тромбоцитов у пациентов, получающих двойную антиагрегантную терапию. Частота носительства аллеля *CYP2C19**2 в группе пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов была значительно выше по сравнению с группой с нормальной реактивностью тромбоцитов (40,0 против 20,3%; $p=0,0035$) [38].

Е. Golukhova и соавт. изучили чувствительность к клопидогрелу в зависимости от носительства полиморфных вариантов *CYP2C19* у пациентов, перенесших ЧКВ. Реактивность тромбоцитов оказалась выше у пациентов с гетерозиготными и гомозиготными генотипами *CYP2C19**2 по сравнению с диким генотипом [37]. О. Бокерия и соавт. использовали фармакогенетическое тестирование для подбора антиагрегантной терапии у пациентов с ИБС [36].

А. Polonikov и соавт. установили связь между *CYP2C19* rs4244285 GG и повышенным риском развития эссенциальной гипертензии (относительный риск 3,34; 95% доверительный интервал 1,48-7,51; $p=0,004$) [25]. Те же авторы попытались оценить связь между полиморфизмами гена *CYP2C19* и риском развития ИБС в российской популяции, но результаты оказались отрицательными [24].

Метаболизм ингибиторов протонной помпы, которые часто применяются как гастропротекторы при ан-

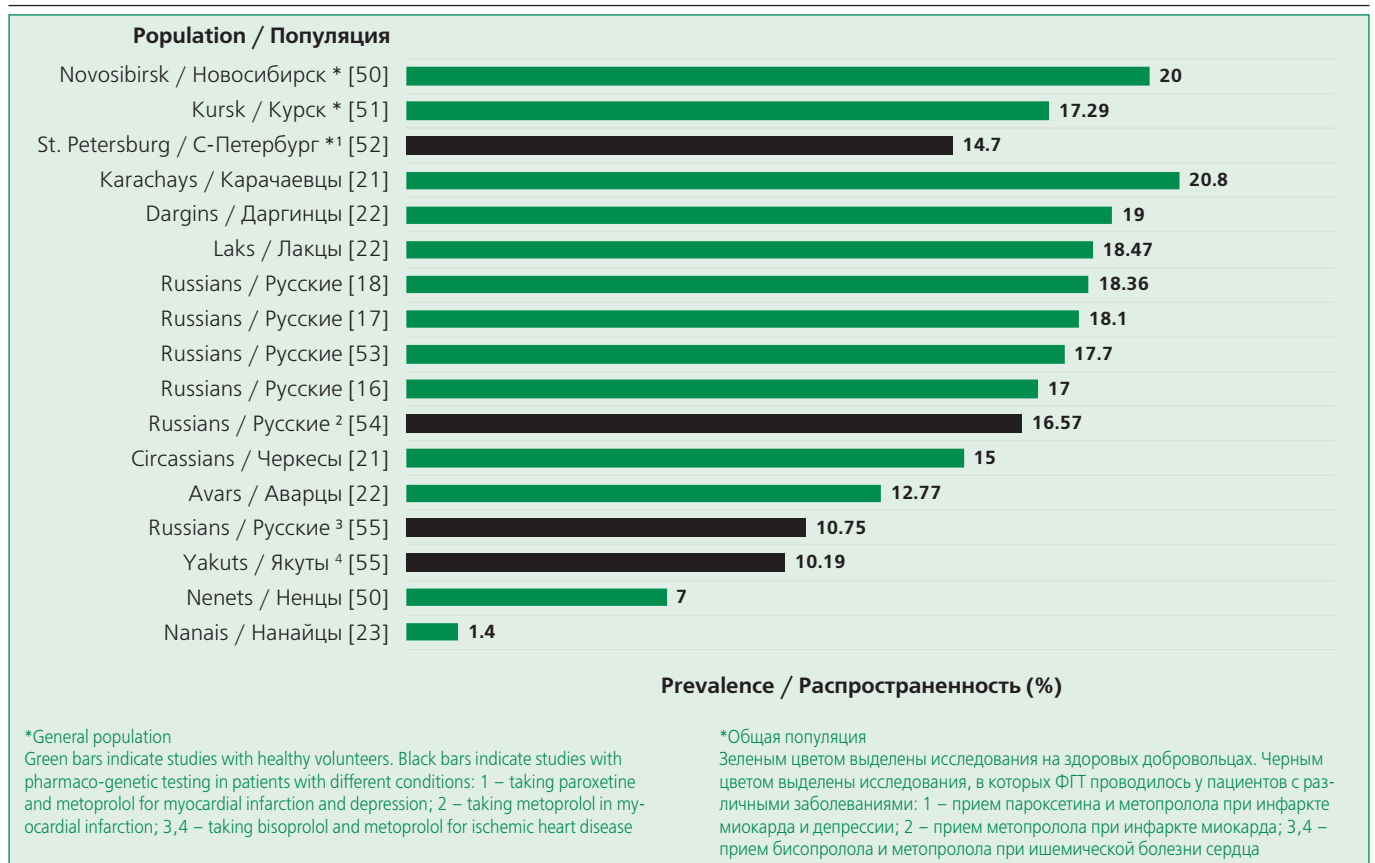


Figure 6. The prevalence of *CYP2D6*4* allelic variants in the Russian population (%)

Рисунок 6. Частота распространенности аллельного варианта *CYP2D6*4* в российской популяции (%)

тиагребгантной терапии, также осуществляется изоферментом *CYP2C19*. D. Sychev и соавт. обнаружили, что полиморфизмы *CYP2C19* связаны с измененным ответом на ингибиторы протонной помпы у российских пациентов с язвенной болезнью [43]. N. Denisenko и соавт. обнаружили связь между определенными генотипами *CYP2C19* и метаболическим соотношением омепразола в моче у российских больных язвенной болезнью [44].

CYP2D6

С позиции фармакогенетики фермент цитохрома *CYP2D6* является довольно сложным объектом исследования ввиду высокой полиморфности его гена. Количество исследованных аллельных вариантов достигло 113 (www.pharmvar.org), однако далеко не все из них значимо ассоциированы со снижением функции фермента. Кроме того, для данного гена характерно увеличение числа копий в несколько раз, что повышает уровень экспрессии фермента [45]. Еще одной особенностью данного фермента является довольно широкий диапазон изменения активности, статины, будучи субстратом другого изофермента, ингибируют цитохром *CYP2D6* [46]. Но что более значимо, сами субстраты данного изофермента могут изменять его активность в процессе своего метабо-

лизма, поэтому эффективность препарата может снизиться спустя какое-то время от начала лечения [47]. Эти тонкие закономерности фармакокинетики необходимо учитывать, так как этот цитохром метаболизирует 25% современных лекарственных средств [48]. Наиболее изученной на настоящий момент является *CYP2D6*4* аллель данного гена в связи с ее высокой распространенностью среди представителей Европейской расы (18,17%) [49].

Анализ работ российских исследователей показал высокую распространенность аллельного варианта *CYP2D6*4*, как в общей популяции, так и в отдельных этнических группах, что отражено на рис. 6 [50-55].

Нередко ФГТ бывает необходимо при одновременном назначении препаратов разных классов. K. Goryachkina и соавт. впервые показали, что метаболизм метопролола у пациентов с инфарктом миокарда может быть ингибирован одновременным приемом пароксетина для лечения депрессивного расстройства [52]. Однако даже при отсутствии пароксетина метаболизм метопролола у больных с инфарктом миокарда может быть ускорен в результате удвоения гена *CYP2D6* и повышенной экспрессии фермента [54]. D. Fedorinov и соавт. выявили ассоциацию между носительством полиморфного маркера G1846A и меньшей эффективной дозой бисопролола у пациентов с ИБС [55].

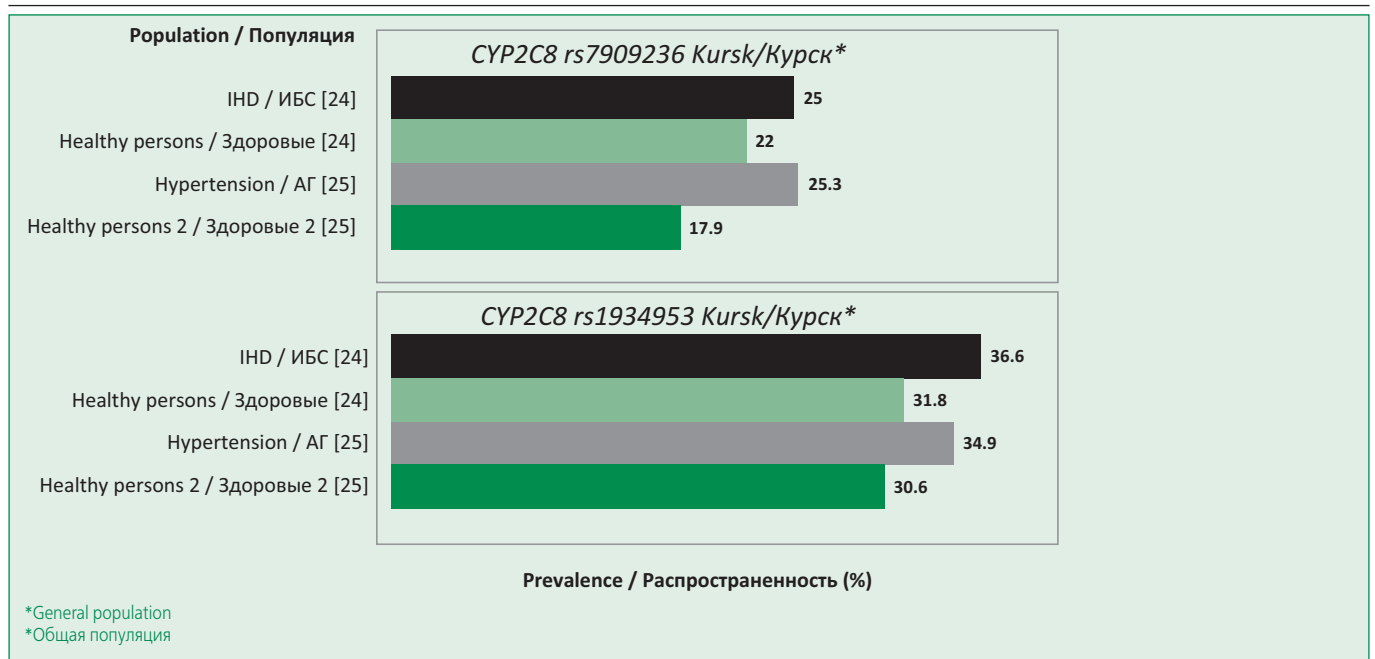


Figure 7. The prevalence of CYP2C8 rs7909236 and rs1934953 allelic variants in the Russian population (%)

Рисунок 7. Частота распространенности аллельных вариантов CYP2C8 rs7909236 и rs1934953 в российской популяции (%)

У больных с артериальной гипертензией носительство определенных аллелей данного гена может повысить эффективность терапии бетоксалолом [56].

CYP2C8

Одним из слабоизученных изоферментов является цитохром CYP2C8. Сейчас открыто 14 аллельных вариантов гена данного изофермента (www.pharmvar.org), который участвует в биотрансформации таких лекарственных средств, как амиодарон, цериастатин, репаглинид, розиглитазон, диклофенак, ибупрофен, флувастатин, верапамил и др. [57]. Наиболее часто встречающейся является *2 аллель гена данного изофермента, причем ее распространенность у лиц африканского происхождения достигает 18%, и около 1% – в остальных популяциях [58].

Аллельные варианты CYP2C8*1B rs7909236 и CYP2C8 rs1934953 были изучены только в двух исследованиях, результаты обобщены на рис. 7. А. Polonikov и соавт. изучили эти полиморфизмы в свете риска развития ИБС в российской популяции [24] и установили их связь с риском развития эссенциальной артериальной гипертензии [25].

Другие ферменты окисления

Помимо ферментов системы цитохрома P450, в метаболизме лекарственных средств принимают участие и другие ферменты.

Например, карбоксилэстераза-1 (CES1), также локализованная в печени, принимает участие в метаболизме дабигатрана [59]. Ш. Абдуллаев и соавт. изучили частоту носительства полиморфного маркера

гена CES1 (rs2244613) у представителей трех этнических групп республики Дагестан (аварцы, даргинцы, лакцы) и русских. Частота минорного аллеля С у даргинцев (40,0%) и аварцев (38,3%), но не лакцев (29,3%) была достоверно выше, чем у русских (28,3%; $p < 0,05$) [60]. D. Sychev и соавт. не удалось подтвердить влияния полиморфизма CES1 rs2244613 на пиковую концентрацию дабигатрана у пациентов после тотальной артропластики коленного сустава [61]. К. Мирзаев и соавт. установили связь между носительством полиморфного маркера rs2244613 гена CES1 и уровнем остаточной агрегации тромбоцитов у пациентов, перенесших острый коронарный синдром и чрескожное коронарное вмешательство. Остаточная реактивность тромбоцитов у носителей полиморфного маркера rs2244613 была выше, чем у пациентов, не имеющих данный аллельный вариант: $183,23 \pm 37,24$ и $154,3 \pm 60,36$ PRU, соответственно ($p = 0,01$) [62].

Системы мембранных транспортеров

Помимо системы цитохрома P450 определенную роль в метаболизме лекарственного вещества играют мембранные транспортеры. С помощью них осуществляется транспорт лекарственного вещества внутрь клетки и экскреция препарата в межклеточное пространство.

ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein)

P-гликопротеин представляет собой белок из семейства ABC транспортеров, кодируемый геном ABCB1. Данный транспортер располагается на мембране энтероцитов, регулируя процесс всасывания и

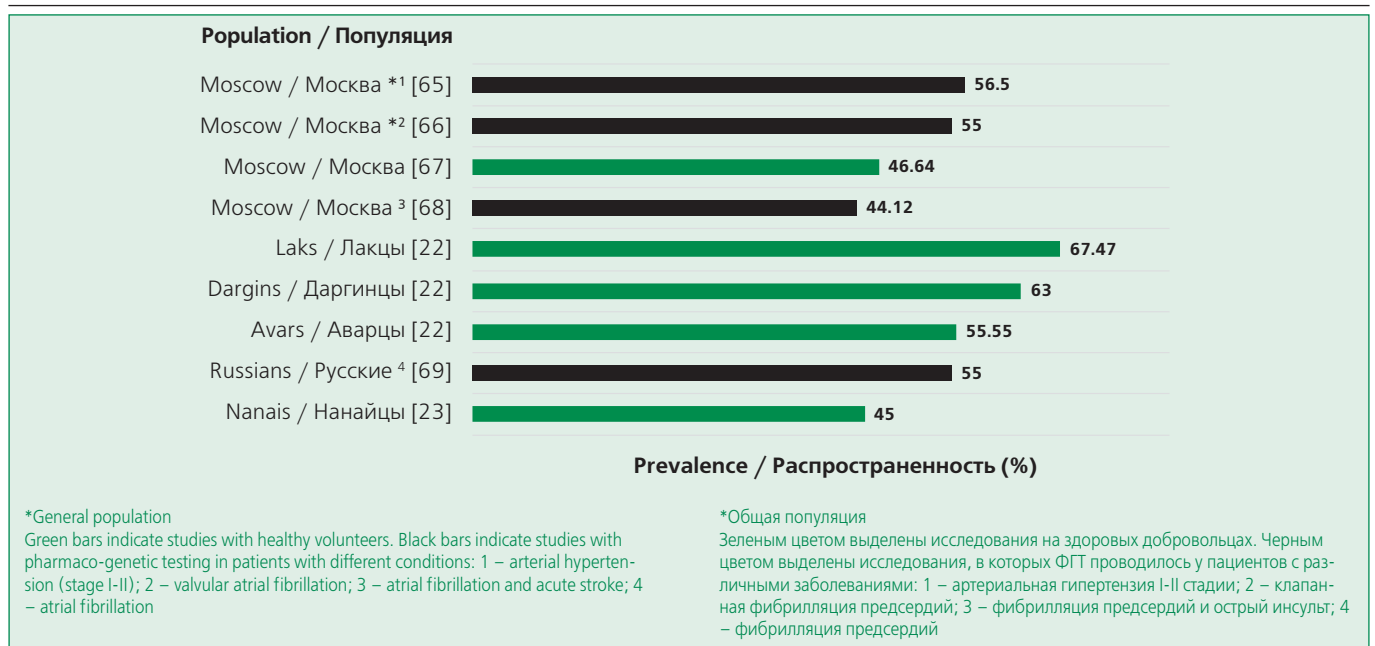


Figure 8. The prevalence of *ABCB1* 3435C>T allelic variants in the Russian population (%)
Рисунок 8. Частота распространенности аллельного варианта *ABCB1* 3435C>T в российской популяции

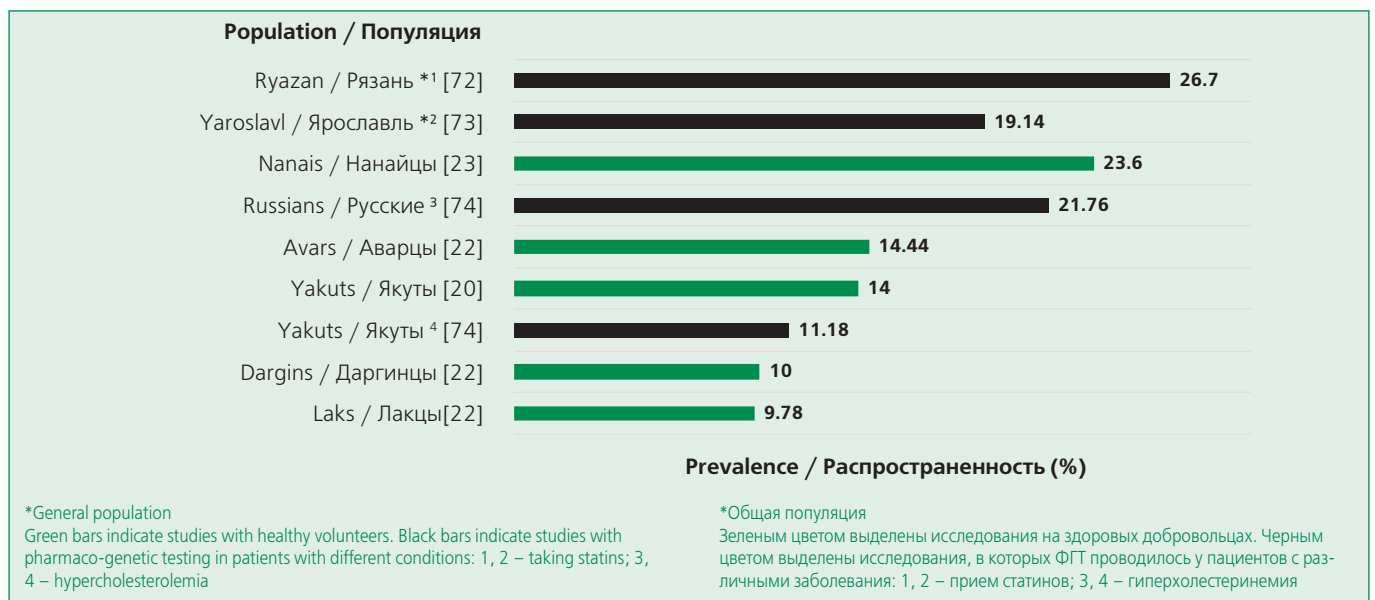


Figure 9. The prevalence of *SLCO1B1* +521T>C allelic variants in the Russian population (%)
Рисунок 9. Частота распространенности аллельного варианта *SLCO1B1* +521T>C в российской популяции

выделения лекарственного препарата, а также на мембране клеток, формирующих гематоэнцефалический барьер, напрямую регулируя проникновение вещества в головной мозг [63]. Ген данного транспортера имеет множество различных вариантов, в том числе, сказывающихся на функции транспортера. На сегодняшний день открыто 1279 SNP в области гена *ABCB1*, 62 из которых являются кодирующими [64].

Анализ работ российских исследователей [65-69] показал высокую распространенность аллельного варианта *ABCB1* 3435C>T, как в общей популяции, так

и в отдельных этнических группах, что отражено на рис. 8.

В клинических исследованиях D. Sychev и соавт. установили, что генотип ТТ полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* был связан с более высокими пиковыми концентрациями дабигатрана и более высоким риском кровотечения, чем наличие генотипа СС ($p < 0,008$) [61], а также указывают на потенциал фармакогенетического тестирования SNP rs1045642 при назначении амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией I-II стадии [65].

А. Rozhkov и соавт. выявили, что генотипы *ABCB1* СТ и ТТ статистически значимо связаны с повышенным риском кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих аценокумарол [66]. Схожие результаты были получены и в другом исследовании [69]. А. Круглов и соавт. не обнаружили влияния полиморфизма на фармакокинетику апиксабана [68].

SLCO1B1

SLCO1B1 – это полипептид, транспортирующий органические анионы через мембрану клетки. Свою значимость он приобрел, в частности, благодаря участию в метаболизме статинов путем выведения их печенью в желчь [70]. В настоящее время определение генотипов по аллельному варианту *SLCO1B1**5 уже рекомендовано для практического использования экспертами Европейского научного фонда (ESF) [71].

Полиморфизмы данного гена мало изучены в российской популяции, что отражено на рис. 9. Имеются данные по частоте распространенности аллельного варианта *SLCO1B1* +521T>C среди русских [72], якутов [72,73], нанайцев [23], лакцев, аварцев и даргинцев [22]. А. Хохлов и соавт. изучили частоту *SLCO1B1* +521T>C у пациентов, принимающих статины. Нежелательные лекарственные явления развивались в 19,5% при приеме симвастатина, а частота носительства аллели составила 19,14% [73]. М. Солодун и соавт. обнаружили статистически значимое уменьшение атерогенных фракций холестерина у носителей *SLCO1B1**5 аллели при приеме аторвастатина [74].

Анализ работ российских исследователей показал высокую распространенность аллельного варианта *SLCO1B1* +521T>C как в общей популяции, так и в отдельных этнических группах. Особо следует отметить одинаково высокую распространенность данного аллельного варианта у нанайцев и русских. На основе распространенности других полиморфных маркеров частота носительства *SLCO1B1* +521T>C у нанайцев ожидалась намного меньшей.

Перспективы использования фармакогенетического тестирования в кардиоваскулярной терапии в условиях Российской Федерации

На сегодняшний день рекомендации кардиологических профессиональных сообществ касательно применения ФГТ противоречивы и неутешительны. Ярким примером служат рекомендации Американской ассоциации сердца и Американской коллегии кардиологов (АНА/АССА), противоречащие позиции надзорного органа по контролю качества пищевых продуктов, лекарственных препаратов в США (US FDA) и Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC) относительно целесообразности применения

фармакогенетического тестирования по *CYP2C19* для клопидогрела у пациентов с острым коронарным синдромом [75]. Подобные несоответствия во многом обусловлены недостаточным количеством крупных сравнительных проспективных клинических исследований, подтверждающих преимущества фармакогенетического подхода к терапии по сравнению со стандартным – то есть, целесообразность использования маркеров в клинической практике.

Согласно рекомендациям рабочей группы по оценке геномных маркеров для клинической практики [Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP)], клиническая валидность – это способность фармакогенетического маркера прогнозировать ответ на лекарственный препарат, а клиническая полезность – это способность улучшать клинические исходы [76]. При этом большинство фармакогенетических маркеров преодолевают барьер клинической валидности, и лишь немногие – клинической полезности. С этих позиций наиболее клинически валидными и клинически полезными для кардиологической практики являются пары ген – препарат: *CYP2C19* – клопидогрел, *CYP2C9* и *VKORC1* – варфарин, и *SLCO1B1* – статины [77]. ФГТ по данным маркерам уже внедрено в стандарты оказания медицинской помощи в Университете Флориды, где тестирование на полиморфизм гена *CYP2C19* выполняется всем пациентам, перенесшим процедуру катетеризации сердца с 2012 г., а также в Университете Вандербильта, где перед назначением статинов проводится тестирование на полиморфизм гена *SLCO1B1* [78].

Результаты обзора литературы, представленные в текущей работе, указывают на важность изучения наиболее клинически валидных и клинически полезных фармакогенетических маркеров (*CYP2C19*, *CYP2C9*, *VKORC1*, *SLCO1B1*) среди различных этнических групп Российской Федерации. Например, *CYP2C9**2 аллельный вариант превалирует у русских как представителей европеоидной расы, и гораздо реже встречается у представителей монголоидной расы: якутов, бурятов, тувинцев. Кроме того, наблюдается нехарактерно широкая распространенность аллельного варианта *CYP2C9**3 у представителей этнических групп Кавказа: черкесов, лакцев, аварцев и даргинцев. Распространенность полиморфизма *VKORC1*-1639G>A rs9923321 в якутской популяции в 2 раза выше, чем среди пациентов Московского региона (83,14% и 36,26%, соответственно). Анализ работ российских исследователей по распространенности *SLCO1B1* +521T>C также выявил важные региональные этнические особенности.

С накоплением доказательств клинической валидности и клинической полезности других фармакогенетических маркеров (*CES1*, *CYP2D6**4 и др.) все

больше внимания требует проблема межэтнических различий носительства клинически значимых полиморфизмов данных генов, выявленных в исследованиях, проведенных в Российской Федерации ранее.

Перечисленные расово-этнические особенности могут повлиять на разработку и приоритетность внедрения программ ФГТ в различных регионах Российской Федерации.

Заключение

В проведенном нами обзоре была обобщена информация о частоте носительства аллельных вариантов генов цитохрома P450, системы мембранных транспортеров и рецепторов среди различных этнических групп Российской Федерации. Обобщение информации позволило выявить малоизученные гены, которые необходимо исследовать в фармакогенетических исследованиях. Данная информация может быть использована для разработки алгоритмов дозирования и приоритетного выбора лекарственных препаратов с учетом результатов ФГТ и планирования будущих исследований. Наиболее перспективными для внедрения в клиническую практику в Российской Федерации в ближайшем будущем являются полиморф-

ные маркеры генов *CYP2C19*, *CYP2C9*, *VKORC1* и *SLCO1B1*, так как:

- фармакогенетическое тестирование по данным генам представлено в алгоритмах дозирования Варфарина (*CYP2C9*, *VKORC1*) в инструкциях по применению лекарственных препаратов (*CYP2C19*, *SLCO1B1*);
- накоплен успешный опыт реального внедрения фармакогенетического тестирования за рубежом (*CYP2C19*, *SLCO1B1*);
- по данным генам выявлены выраженные межэтнические различия в российской популяции.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда Грант №18-75-00112 «Генетические детерминанты чувствительности к лекарственным средствам у коренных народов Северного Кавказа, Республики Крым, Поволжья и Сибири».

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of April 24, 2018 N 186 "On approval of the Concept of predictive, preventive and personalized medicine". [cited by May 18, 2019]. Available from: www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662. (In Russ.) [Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. N 186 "Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины". Цитировано 18.05.2019. Доступно на: www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662].
2. GKS. All-Russian population census 2010. The national composition of the population of Russia 2010. [cited by May 18, 2019]. Available from: www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm. (In Russ.) [Всероссийская перепись населения (2010). Национальный состав населения России (2010). Цитировано 18.05.2019. Доступно на: www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm].
3. Ferranti J., Horvath M., Cozart H., et al. A Multifaceted Approach to Safety. *Journal of Patient Safety*. 2008;4(3):184-90. DOI:10.1097/PTS.0b013e318184a9d5.
4. Pirmohamed M., Park B. Adverse drug reactions: back to the future. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2003;55(5):486-92. DOI:10.1046/j.1365-2125.2003.01847.x.
5. Jha A., Kuperman G., Teich J., et al. Identifying Adverse Drug Events: Development of a Computer-based Monitor and Comparison with Chart Review and Stimulated Voluntary Report. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 1998;5(3):305-14. DOI:10.1136/jamia.1998.0050305.
6. PHARMGKB. CYP2C9 frequency table. [cited by May 18, 2019]. Available from: https://api.pharmgkb.org/v1/download/file/attachment/CYP2C9_frequency_table.xlsx.
7. Miners J., Birkett D. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1998;45(6):525-38. DOI:10.1046/j.1365-2125.1998.00721.x.
8. Steward D., Haining R., Henne K., et al. Genetic association between sensitivity to warfarin and expression of CYP2C9*3. *Pharmacogenetics*. 1997;7(5):361-367. DOI:10.1097/00008571-199710000-00004.
9. Kirchheiner J., Brockmoller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2005;77(1):1-16. DOI:10.1016/j.clpt.2004.08.009.
10. Barysheva V., Ketova G. Analysis of the prevalence of genotypes according to Pharmacogenetic testing. *Modern problems of science and education*. 2016; 4. (In Russ.) [Барышева В., Кетова Г. Анализ распространенности генотипов по данным фармакогенетического тестирования. Современные Проблемы Науки и Образования. 2016;4].
11. Iwaschenko D., Rusin I., Sychev D., et al. The Frequency of CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 Polymorphisms in Russian Patients With High Thrombotic Risk. *Medicina (Kaunas)*. 2013;49(12):81. DOI:10.3390/medicina49120081.
12. Pchelina S., Sirotkina O., Taraskina A., et al. The frequency of cytochrome P450 2C9 genetic variants in the Russian population and their associations with individual sensitivity to warfarin therapy. *Thrombosis Research*. 2004;115(3):199-203. DOI:10.1016/j.thromres.2004.08.020.
13. Baturin V., Tsarukyan A., Kolodijchuk E. Study of CYP2C9 gene polymorphism in ethnic groups of the population of Stavropol region. *Medical news of the North Caucasus*. 2014;9(1):45-8. (In Russ.) [Батулин В.А., Царукян А.А., Колодийчук Е.В. Исследование полиморфизма гена CYP2C9 в этнических группах населения Ставропольского края. Медицинский Вестник Северного Кавказа. 2014;9(1):45-8]. DOI:10.14300/mnnc.2014.09013.
14. Sychev D., Rozhkov A., Ananichuk A., et al. Evaluation of genotype-guided acenocoumarol dosing algorithms in Russian patients. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. 2017;32(2):109-14. DOI:10.1515/dmpt-2016-0043.
15. Makeeva O., Stepanov V., Puzyrev V., et al. Global pharmacogenetics: genetic substructure of Eurasian populations and its effect on variants of drug-metabolizing enzymes. *Pharmacogenomics*. 2008;9(7):847-68. DOI:10.2217/14622416.9.7.847.
16. Gra O., Mityaeva O., Berdichevets I., et al. Microarray-Based Detection of CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, GSTT1, GSTM1, MTHFR, MTRR, NQO1, NAT2, HLA-DQA1, and ABO Allele Frequencies in Native Russians. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2010;14(3):329-42. DOI:10.1089/gtmb.2009.0158.
17. Gaikovich E., Cascorbi I., Mrozkiewicz P., et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2003;59(4):303-12. DOI:10.1007/s00228-003-0606-2.
18. Gra O., Glotov A., Nikitin E., et al. Polymorphisms in xenobiotic-metabolizing genes and the risk of chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in adult Russian patients. *American Journal of Hematology*. 2008;83(4):279-87. DOI:10.1002/ajh.21113.
19. Korytina G., Kochetova O., Akhmadishina L., et al. Polymorphisms of cytochrome P450 genes in three ethnic groups from Russia. *Balkan Medical Journal*. 2012;8(2):252-60. DOI:10.5152/balkanmedj.2012.039.
20. Vasilyev F., Danilova D., Kaimonov V., et al. Frequency distribution of polymorphisms of CYP2C19, CYP2C9, VKORC1 and SLCO1B1 genes in the Yakut population. *Research in Pharmaceutical Sciences*. 2016;11(3):259-64.
21. Romodanovsky D., Khapaev B., Ignatiev I., et al. Frequencies the «slow» allele variants of the genes coding isoenzymes of cytochrome P450 CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 in Karachaevs and Circassians. *Biomedicine*. 2010;2:33-7. (In Russ.) [Ромодановский Д., Хапаев Б., Игнатиев И. и др. Частоты «медленных» аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 у карачаевцев и черкесов. Биомедицина. 2010;2:33-7].
22. Mirzaev K., Sychev D., Ryzhikov K., et al. Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 Enzymes and Transport Proteins in a Russian Population and Three Ethnic Groups of Dagestan. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2017;21(12):747-53. DOI:10.1089/gtmb.2017.0036.

23. Sychev D., Shuev G., Suleymanov S., et al. Comparison of *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *ABCB1*, and *SLCO1B1* gene-polymorphism frequency in Russian and Nanai populations. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2017;10:93-9. DOI:10.2147/PGPM.S129665.
24. Polonikov A., Kharchenko A., Bykanova M., et al. Polymorphisms of *CYP2C8*, *CYP2C9* and *CYP2C19* and risk of coronary heart disease in Russian population. *Gene*. 2017;627:451-9. DOI:10.1016/j.gene.2017.07.004.
25. Polonikov A., Bykanova M., Ponomarenko I., et al. The contribution of *CYP2C* gene subfamily involved in epoxidase pathway of arachidonic acids metabolism to hypertension susceptibility in Russian population. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2017;39(4):306-11. DOI:10.1080/10641963.2016.1246562.
26. Cain D., Hutson S., Wallin R. Assembly of the Warfarin-sensitive Vitamin K 2,3-Epoxide Reductase Enzyme Complex in the Endoplasmic Reticulum Membrane. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(46):29068-75. DOI:10.1074/jbc.272.46.29068.
27. Liang R., Li L., Li C., et al. Impact of *CYP2C9*3*, *VKORC1-1639*, *CYP4F2rs2108622* genetic polymorphism and clinical factors on warfarin maintenance dose in Han-Chinese patients. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2012;34(1):120-5. DOI:10.1007/s11239-012-0725-7.
28. Sim S., Risinger C., Dahl M., et al. A common novel *CYP2C19* gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2006;79(1):103-13. DOI:10.1016/j.clpt.2005.10.002.
29. PHARMGKB. *CYP2C19* frequency table. [cited by May 18, 2019]. Available from: https://api.pharmgkb.org/v1/download/file/attachment/CYP2C19_frequency_table.xlsx.
30. Yasumori T., Nagata K., Yang S., et al. Cytochrome P450 mediated metabolism of diazepam in human and rat: involvement of human *CYP2C* in N-demethylation in the substrate concentration-dependent manner. *Pharmacogenetics*. 1993;3(6):291-301. DOI:10.1097/00008571-199312000-00003.
31. Brøsen K. Some Aspects of Genetic Polymorphism in the Biotransformation of Antidepressants. *Thérapie*. 2004;59(1):5-12. DOI:10.2515/therapie.2004003.
32. Li X. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metabolism and Disposition*. 2004;32(8):821-7. DOI:10.1124/dmd.32.8.821.
33. Hulot J. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood*. 2006;108(7):2244-7. DOI:10.1182/blood-2006-04-013052.
34. Swen J., Nijenhuis M., de Boer A., et al. Pharmacogenetics: From Bench to Byte— An Update of Guidelines. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2011;89(5):662-73. DOI:10.1038/clpt.2011.34.
35. Clopidogrel. Registration certificate LSR-009024/10. [cited by May 18, 2019]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8aa824fd-fb42-4544-accf-119ea1c4b289&t=. (In Russ.) [Клопидогрел. Регистрационное удостоверение ЛСР-009024/10. Цитировано 18.05.2019. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8aa824fd-fb42-4544-accf-119ea1c4b289&t=].
36. Bockeria O., Kudzoeva Z., Shvarts V., et al. The possibility of selecting optimal antiplatelet therapy in patients with coronary heart disease in terms of *CYP2C19* polymorphism. *Ter Arkhiv*. 2016;88(5):47-54 (In Russ.) [Бокерия О.Л., Кудзоева З.Ф., Шварц В.А. и др. Возможность подбора дезагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца с учетом полиморфизма гена *CYP2C19*. *Терапевтический Архив*. 2016;88(5):47-54] DOI:10.17116/terarkh201688547-54.
37. Golukhova E., Ryabinina M., Bulaeva N., et al. Clopidogrel Response Variability. *American Journal of Therapeutics*. 2015;22(3):222-30. DOI:10.1097/MJT.0000000000000125.
38. Golukhova E., Grigoryan M., Ryabinina M., et al. Body Mass Index and Plasma P-Selectin before Coronary Stenting Predict High Residual Platelet Reactivity at 6 Months on Dual Antiplatelet Therapy. *Cardiology*. 2018;139(2):132-6. DOI:10.1159/000485555.
39. Muslimova E., Afanasiev S., Rebroya T., et al. Association of *ITGB3*, *P2RY12*, and *CYP2C19* gene polymorphisms with platelet functional activity in patients with coronary heart disease during dual antiplatelet therapy. *Ter Arkhiv*. 2017;89(5):74-8. (In Russ.) [Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., и др. Ассоциация полиморфизмов генов *ITGB3*, *P2RY12*, *CYP2C19* с функциональной активностью тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне двухкомпонентной антиагрегантной терапии. *Терапевтический Архив*. 2017;89(5):74-8]. DOI:10.17116/terarkh201789574-78.
40. Fedorinov D., Mirzaev K., Ivashchenko D., et al. Pharmacogenetic testing by polymorphic markers 681G>A and 636G>A *CYP2C19* gene in patients with acute coronary syndrome and gastric ulcer in the Republic of Sakha (Yakutia). *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. 2018;33(2):91-8. DOI:10.1515/dmpt-2018-0004.
41. Mirzaev K., Zelenskaya E., Barbarash O., et al. *CYP2C19* polymorphism frequency in Russian patients in Central Russia and Siberia with acute coronary syndrome. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2017;10:107-14. DOI:10.2147/PGPM.S126305.
42. Khalikova A., Arkhipova A., Ahmetov I., et al. The study of cytochrome P-450 *CYP2C19* gene polymorphisms in population of Tatars living in Republic of Tatarstan. *Practical Medicine*. 2012;3(58):53-5. (In Russ.) [Халикова А., Архипова А., Ахметов И. и др. Изучение полиморфизмов гена цитохрома P-450 *CYP2C19* в популяции татар, проживающих в Республике Татарстан. *Практическая Медицина*. 2012;3(58):53-5].
43. Denisenko N., Sychev D., Sizova Z., et al. The frequency of *CYP2C19* genetic polymorphisms in Russian patients with peptic ulcers treated with proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2015;8:111-4. DOI:10.2147/PGPM.S78986.
44. Denisenko N., Sychev D., Sizova Z., et al. Urine metabolic ratio of omeprazole in relation to *CYP2C19* polymorphisms in Russian peptic ulcer patients. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2017;10:253-9. DOI:10.2147/PGPM.S141935.
45. Owen R., Sangkuhl K., Klein T., et al. Cytochrome P450 2D6. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2009;19(7):559-62. DOI:10.1097/FPC.0b013e32832832e0e97.
46. Transon C., Leemann T., Dayer P. In vitro comparative inhibition profiles of major human drug metabolizing cytochrome P450 isozymes (*CYP2C9*, *CYP2D6* and *CYP3A4*) by HMG-CoA reductase inhibitors. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1996;50(3):209-15. DOI:10.1007/s002280050094.
47. Gardiner S. Pharmacogenetics, Drug-Metabolizing Enzymes, and Clinical Practice. *Pharmacological Reviews*. 2006;58(3):521-90. DOI:10.1124/pr.58.3.6.
48. Ingelman-Sundberg M., Sim S., Gomez A., et al. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacology & Therapeutics*. 2007;116(3):496-526. DOI:10.1016/j.pharmthera.2007.09.004.
49. PHARMGKB. *CYP2D6* frequencies table. [cited by May 18, 2019]. Available from: https://api.pharmgkb.org/v1/download/file/attachment/CYP2D6_frequencies.xlsx.
50. Duzhak T., Mitrofanov D., Ostashevskii V., et al. Genetic polymorphisms of *CYP2D6*, *CYP1A1*, *GSTM1* and *p53* genes in a unique Siberian population of Tundra Nentsi. *Pharmacogenetics*. 2000;10(6):531-7. DOI:10.1097/00008571-200008000-00006.
51. Polonikov A., Ivanov V., Solodilova M. Genetic variation of genes for xenobiotic-metabolizing enzymes and risk of bronchial asthma: the importance of gene-gene and gene-environment interactions for disease susceptibility. *Journal of Human Genetics*. 2009;54(8):440-9. DOI:10.1038/jhg.2009.58.
52. Goryachkina K., Burbello A., Boldueva S., et al. Inhibition of metoprolol metabolism and potentiation of its effects by paroxetine in routinely treated patients with acute myocardial infarction (AMI). *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2007;64(3):275-82. DOI:10.1007/s00228-007-0404-3.
53. Tili E., Antikainen M., Mitiushkina N., et al. Effect of genotype and methylation of *CYP2D6* on smoking behaviour. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2015;25(11):531-40. DOI:10.1097/FPC.0000000000000166.
54. Goryachkina K., Burbello A., Boldueva S., et al. *CYP2D6* is a major determinant of metoprolol disposition and effects in hospitalized Russian patients treated for acute myocardial infarction. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;64(12):1163-73. DOI:10.1007/s00228-008-0525-3.
55. Fedorinov D., Mirzaev K., Mustafina V., et al. Pharmacogenetic testing by polymorphic markers G1846A (*CYP2D6*4*) and C100T (*CYP2D6*10*) of the *CYP2D6* gene in coronary heart disease patients taking β -blockers in the Republic of Sakha (YAKUTIA). *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. 2018;33(4):195-200. DOI:10.1515/dmpt-2018-0015.
56. Zateyshchikov D., Minushkina L., Brovkin A., et al. Association of *CYP2D6* and *ADRB1* genes with hypotensive and anticholinergic action of betaxolol in patients with arterial hypertension. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2007;21(4):437-43. DOI:10.1111/j.1472-8206.2007.00518.x.
57. Totah R., Rettie A. Cytochrome P450 2C8: Substrates, inhibitors, pharmacogenetics, and clinical relevance. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2005;77(5):341-52. DOI:10.1016/j.clpt.2004.12.267.
58. Bahadur N., Leathart J., Mutch E., et al. *CYP2C8* polymorphisms in Caucasians and their relationship with paclitaxel 6 α -hydroxylase activity in human liver microsomes. *Biochemical Pharmacology*. 2002;64(11):1579-89. DOI:10.1016/S0006-2952(02)01354-0.
59. Kurdyukov I., Shmurak V., Nadeyev A., et al. «Esterase status» of the organism at exposure to toxic substances and pharmaceutical preparations. *Toxicological Review*. 2012;6(2):6-13. (In Russ.) [Курдюков И., Шмурак В., Надеев А., и др. «Эстеразный статус» организма при воздействии токсических веществ и фармацевтических препаратов. *Токсикологический Вестник*. 2012;6(2):6-13].
60. Abdullaev S., Mirzaev K., Mammaev S., et al. The prevalence of the polymorphic marker rs2244613 of the *CES1* gene associated with a lower risk of bleeding in patients using dabigatran in Russians and in the three ethnic groups of the Republic of Dagestan. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018;27(4):87-90 (In Russ.) [Абдуллаев Ш., Мирзаев К., Маммаев С., Распространенность полиморфного маркера rs2244613 гена карбоксилэстеразы 1 типа (*CES1*), ассоциированного с низким риском кровотечений при применении дабигатрана, у русских и в трех этнических группах Республики Дагестан. *Клиническая Фармакология и Терапия*. 2018;27(4):87-90].
61. Sychev D., Levanov A., Shelekova T., et al. The impact of *ABCB1* (rs1045642 and rs4148738) and *CES1* (rs2244613) gene polymorphisms on dabigatran equilibrium peak concentration in patients after total knee arthroplasty. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2018;11:127-37. DOI:10.2147/PGPM.S169277.
62. Mirzaev K., Osipova D., Kitaeva E. et al. The effect of *CES1* gene polymorphism on the antiplatelet effect of the clopidogrel receptor P2Y₁₂ blocker. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2008;27(5):87-90 (In Russ.) [Мирзаев К., Осипова Д., Китаева Е., и др. Влияние полиморфизма гена *CES1* на антиагрегантный эффект блокатора P2Y₁₂ рецепторов клопидогрела. *Клиническая Фармакология и Терапия*. 2008;27(4):96-100].
63. Aszalos A. Drug-drug interactions affected by the transporter protein, P-glycoprotein (*ABCB1*, *MDR1*). *Drug Discovery Today*. 2007;12(19-20):838-43. DOI:10.1016/j.drudis.2007.07.021.
64. Fung K., Gottesman M. A synonymous polymorphism in a common *MDR1* (*ABCB1*) haplotype shapes protein function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*. 2009;1794(5):860-71. DOI:10.1016/j.bbapap.2009.02.014.
65. Sychev D., Shikh N., Morozova T., et al. Effects of *ABCB1* rs1045642 polymorphisms on the efficacy and safety of amlodipine therapy in Caucasian patients with stage I-II hypertension. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2018;11:157-65. DOI:10.2147/PGPM.S158401.
66. Rozhkov A., Sychev D., Kazakov R. *ABCB1* polymorphism and acenocoumarol safety in patients with valvular atrial fibrillation. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*. 2015;27(1):15-6. DOI:10.3233/JRS-150672.
67. Salnikova L., Smelaya T., Moroz V., et al. Functional polymorphisms in the *CYP1A1*, *ACE*, and *IL-6* genes contribute to susceptibility to community-acquired and nosocomial pneumonia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(6):433-42. DOI:10.1016/j.ijid.2013.01.005.

68. Kryukov A., Sychev D., Andreev D., et al. Influence of *ABCB1* and *CYP3A5* gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2018;11:43-9. DOI:10.2147/PGPM.S157111.
69. Sychev D., Rozhkov A., Kazakov R., et al. The impact of *CYP4F2*, *ABCB1*, and *GGCX* polymorphisms on bleeding episodes associated with acenocoumarol in Russian patients with atrial fibrillation. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. 2016;31(3):173-8. DOI:10.1515/dmpt-2016-0014.
70. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, et al. *SLCO1B1* Variants and Statin-Induced Myopathy - A Genomewide Study. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(8):789-99. DOI:10.1056/NEJMoa0801936.
71. Becquemont L., Alfirevic A., Amstutz U., et al. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2011;12(1):113-24. DOI:10.2217/pgs.10.147.
72. Shuev G., Sychev D., Chertovskih J., et al. The frequency of *SLCO1B1**5 polymorphism genotypes among Russian and Sakha (Yakutia) patients with hypercholesterolemia. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2016;9:59-63. DOI:10.2147/PGPM.S99634.
73. Khokhlov A., Sychev D., Sirotkina A. Safety aspects of using of statins: drug interaction, pharmacogenetic questions. *Universum: Medicine and Pharmacology: electron scientific journal* 2016;24(1):17-34 (In Russ.) [Хохлов А., Сычев Д., Сироткина А. Аспекты безопасного применения статинов: межлекарственное взаимодействие, фармакогенетические вопросы. *Universum: Медицина и Фармакология: электронный научный журнал*. 2016;24(1):17-34].
74. Solodun M., Yakushin S. Aspects of lipid-lowering therapy with atorvastatin in patients with myocardial infarction from the perspective of personalized medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):31-5 (In Russ.) [Солодун М.В., Якушин С.С. Особенности гиполипидемической терапии atorvastатином при инфаркте миокарда с позиций персонализированной медицины. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(1):31-5] DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-1-31-35.
75. Luzum J., Cheung J. Does cardiology hold pharmacogenetics to an inconsistent standard? A comparison of evidence among recommendations. *Pharmacogenomics*. 2018;19(15):1203-16. DOI:10.2217/pgs-2018-0097.
76. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP). Working Group: Methods|EGAPP|CDC. [cited by May 18, 2019]. Available from: www.cdc.gov/egappreviews/methods.html.
77. Tuteja S., Limdi N. Pharmacogenetics in Cardiovascular Medicine. *Current Genetic Medicine Reports*. 2016;4(3):119-29. DOI:10.1007/s40142-016-0096-z.
78. Haga S., Moaddab J. Comparison of delivery strategies for pharmacogenetic testing services. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2014;24(3):139-45. DOI:10.1097/FPC.000000000000028.

About the Authors:

Karin B. Mirzaev – MD, PhD, Senior Researcher, Research Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Denis S. Fedorin – Student, International School "Medicine of the Future", Biomedical Science and Technology Park, Sechenov University

Dmitry V. Ivashchenko – MD, PhD, Researcher, Department of Personalized Medicine, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine; Assistant, Department of Child Psychiatry and Psychotherapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Dmitriy A. Sychev – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Rector, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Сведения об авторах:

Мирзаев Карин Бадавиевич – к.м.н., с.н.с., научно-исследовательский центр РМАНПО

Федоринов Денис Сергеевич – студент, Международная школа «Медицина будущего», Научно-технологический парк биомедицины, Сеченовский Университет

Иващенко Дмитрий Владимирович – к.м.н., н.с., отдел персонализированной медицины, НИИ молекулярной и персонализированной медицины; ассистент, кафедра детской психиатрии и психотерапии, РМАНПО

Сычев Дмитрий Алексеевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, ректор, РМАНПО

Значение генетических, эпигенетических факторов и факторов транскрипции в фибрилляции предсердий

Олег Валерьевич Сапельников¹, Алексей Алексеевич Куликов^{1*},
Ольга Олеговна Фаворова^{1,2}, Наталия Алексеевна Матвеева^{1,2},
Дмитрий Игоревич Черкашин¹, Ольга Андреевна Николаева¹,
Ренат Сулейманович Акчурин¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Одной из самых распространенных аритмий, возникающих у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, является фибрилляция предсердий (ФП). Врожденные формы ФП достаточно редки. Многие исследования показали, что генетические, эпигенетические факторы и факторы транскрипции могут играть важную роль в возникновении и прогрессировании ФП. В нашем обзоре проведено изучение работ, посвященных выявлению мутаций ионных и не ионных каналов, возможно, связанных с ФП. Эти мутации были обнаружены только в изолированных группах пациентов с ФП, и в целом моногенные формы ФП представляют собой редкий подтип заболевания. Исследования геномных ассоциаций помогли определить потенциальные связи между однонуклеотидными полиморфизмами и ФП. Риск развития ФП в общей популяции, вероятно, определяется взаимодействием между факторами среды и множеством аллелей. В последние годы появление полногеномного ассоциативного сканирования существенно расширило понимание генетических основ наследования ФП и привело к появлению новых доказательств важной роли генетических факторов в развитии ФП, в стратификации риска ФП и рецидиве ФП. Эпигенетические факторы также имеют большое значение при ФП. В настоящее время разрабатывается эпигенетическая терапия, направленная на лечение заболевания посредством воздействия на эпигеном. Недавно возникшая область аблатогеномики включает использование генетических профилей, позволяющих оценить возможность возникновения рецидива ФП после катетерной абляции. Результаты генетических исследований при ФП показывают, что, помимо роли в появлении врожденных патологий сердца, факторы транскрипции играют важную роль в патогенезе ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, генетика, ген, наследуемость, мутации, моногенные мутации, полногеномное ассоциативное сканирование, аллель, фармакогеномика.

Для цитирования: Сапельников О.В., Куликов А.А., Фаворова О.О., Матвеева Н.А., Черкашин Д.И., Николаева О.А., Акчурин Р.С. Значение генетических, эпигенетических факторов и факторов транскрипции в фибрилляции предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):407-415. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-407-415

Genetic, Epigenetic and Transcription Factors in Atrial Fibrillation

Oleg V. Sapelnikov¹, Aleksei A. Kulikov^{1*}, Olga O. Favorova^{1,2}, Natalia A. Matveeva^{1,2}, Dmitry I. Cherkashin¹, Olga A. Nikolaeva¹, Renat S. Akchurin¹

¹ National Medical Research Center of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common arrhythmia that occurs in patients with cardiovascular diseases. Congenital forms of AF are quite rare. Many studies have shown that genetic, epigenetic and transcription factors may play an important role in the development and the progression of AF. In our review, studies have been conducted on the identification of mutations in ionic and non-ionic channels, possibly associated with AF. These mutations were found only in isolated groups of patients with AF, and in general, monogenic forms of AF are a rare subtype of the disease. Genomic association studies have helped to identify potential links between single nucleotide polymorphisms and AF. The risk of AF in the general population is likely to be determined by the interaction between environmental factors and many alleles. In recent years, the emergence of a genome-wide associative studies has significantly expanded the understanding of the genetic basis for the inheritance of AF and has led to the emergence of new evidence of the important role of genetic factors in the development of AF, in the risk stratification of AF and the recurrence of AF. Epigenetic factors are also important in AF. Epigenetic therapy aimed at treating a disease through exposure to epigenome is currently under development. A newly emerged area of ablatogenomics includes the use of genetic profiles that allow assessing the likelihood of recurrence of AF after catheter ablation. The results of genetic studies in AF show that, in addition to their role in the appearance of congenital heart pathologies, transcription factors play an important role in the pathogenesis of AF.

Keywords: atrial fibrillation, genetics, gene, heritability, mutations, monogenic mutations, full-genome associative scanning, allele, pharmacogenomics.

For citation: Sapelnikov O.V., Kulikov A.A., Favorova O.O., Matveeva N.A., Cherkashin D.I., Nikolaeva O.A., Akchurin R.S. Genetic, Epigenetic and Transcription Factors in Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):407-415. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-407-415

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): Zeart@mail.ru

Received / Поступила: 03.12.2018

Accepted / Принята в печать: 25.03.2019

Введение

Одной из самых распространенных аритмий, возникающих у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, является фибрилляция предсердий (ФП). Хотя ФП возникает при различных заболеваниях, таких как клапанная болезнь сердца, кардиомиопатии, артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ, сердечная недостаточность, общие ее факторы риска у пациентов на сегодняшний день не выявлены. Многие исследования показали, что генетические, эпигенетические факторы и факторы транскрипции могут играть важную роль в возникновении и прогрессировании ФП. Существование врожденных форм ФП было признано с 1940-х годов. [1]. За прошлое десятилетие исследователи выявили мутации в генах белков, кодирующих ионные каналы, а также в генах, не принимающих участия в формировании ионных каналов [2-10]. Однако эти мутации были обнаружены только в изолированных группах пациентов с ФП, и в целом моногенные формы ФП представляют собой редкий подтип заболевания [11].

Несколько исследований популяционного масштаба продемонстрировали, что ФП в общей популяции представляет собой не просто приобретенное заболевание, но имеет значительный наследственный компонент [12-15]. Возникновение ФП, вероятно, определяется взаимодействием между факторами среды и множеством аллелей, каждый из которых по отдельности оказывает небольшое влияние.

Наличие генетических полиморфизмов увеличивает риск развития ФП [16-23]. Недавнее появление методики полногеномного ассоциативного сканирования (Genome Wide Association Study; GWAS) существенно расширило понимание генетических основ наследования сложных признаков. GWAS в когортах с ФП позволил идентифицировать новые локусы, которые обуславливают повышенную восприимчивость к возникновению аритмии [24-28].

В нашем обзоре мы обсуждаем значение генетических, эпигенетических факторов и факторов транскрипции при ФП, возможности применения в клинической практике терапии пациентов с ФП.

Клинические особенности при фибрилляции предсердий

ФП, являясь наиболее часто встречаемой аритмией, достигает эпидемического порога при старении популяции, приводя к значительной заболеваемости и смертности.

Существенная доля ФП в популяции не объясняется традиционными факторами риска.

Наиболее часто встречаемые и более редкие генетические варианты увеличивают восприимчивость к

ФП как при наличии индивидуальных, так и в присутствии этнических специфических факторов риска.

При исследовании одиночных форм ФП были выявлены моногенные формы заболевания.

Хотя некоторые менделеевские локусы были идентифицированы для типичных форм ФП, гены клонировать не удалось.

Редкие формы семейной ФП вызваны мутациями в генах натриевых каналов, существуют одиночные семьи с мутациями в генах ядерной поры и натрийуретического пептида.

В ассоциативных исследованиях кандидатных генов было идентифицировано большое количество генов, ассоциированных с ФП.

Общие локусы/варианты с небольшими эффектами были идентифицированы с идентифицированы с помощью GWAS.

Клиническое применение при фибрилляции предсердий

Продолжается трансляция исследований генетических вариантов ФП в клиническую практику и разработку новых терапевтических возможностей.

Комбинация общих генетических вариантов в шкале генетического риска ФП может привести к стратификации пациентов с ФП.

Данные генетических исследований могут помочь при контроле ФП, иметь прогностическое значение успешности кардиоверсии, ответа на антиаритмические препараты, рецидива ФП после абляции, инфаркта, внезапной сердечной смерти и формировании стратегии абляции при ФП (аблатогеномика).

Наследуемость фибрилляции предсердий

Популяционные исследования продемонстрировали, что наследуемость ФП не ограничивается редкими моногенными подтипами. В Фрамингемском исследовании было показано, что наличие ФП у родителей является независимым предиктором риска развития аритмии у потомков. Наличие родителя с ФП почти удваивает 4-летний риск заболевания аритмией [12]. В исландском исследовании сообщалось о схожих результатах относительно генетической предрасположенности к ФП [13]. В обоих исследованиях, если у родителя была выявлена ФП до 60-летнего возраста, риск развития аритмии у потомков увеличивался в пять раз. Исследователи из клиники Mayo и Massachusetts General Hospital показали, что у 15-40% пробандов с ФП есть семейный анамнез аритмии [14, 15].

Моногенные мутации, приводящие к фибрилляции предсердий

С использованием анализа сцепления в группах с ФП было выявлено несколько локусов подверженно-

сти ФП. Многие генетические мутации в этих локусах, являющиеся причиной заболевания, были успешно идентифицированы, хотя некоторые мутации остаются не выявленными [29-31].

Большинство мутаций расположено в генах, кодирующих ионные каналы. Первая выявленная мутация гена ионного канала была расположена в гене *KCNQ1*, который кодирует пороформирующую α -субъединицу канала I_{Ks} в сердце [2]. Две другие мутации находятся в гене *KCNQ1* [32, 33]. Также была выявлена мутация гена *SCN5A*, который кодирует основную пороформирующую α -субъединицу натриевого канала. У таких пациентов диагностируют ФП, дилатационную кардиомиопатию и нарушения проводимости и автоматизма сердца [34].

К мутациям генов, не участвующих в формировании ионных каналов, относится мутация гена, кодирующего нуклеопорин (*NUP155*) [9]. *NUP155* кодирует нуклеопорин, который является важным компонентом ядерного порового комплекса (кольцевой структуры, составленной 8 белковыми гранулами, окаймляющей поры в кариолемме). Ядерный поровый комплекс пронизывает перинуклеарное пространство, выстилая канал поры (через него осуществляется транспорт молекул из ядра в цитоплазму и обратно) [35]. Помимо этого была выявлена гетерозиготная мутация комплексного «сдвига рамки» (мутация типа «сдвига рамки» считывания, обусловливаемая двумя и более событиями, происходящими в разных кодонах) в *NPPA* – гене, кодирующем предсердный натрийуретический пептид [10].

Основываясь на результатах анализа сцепления, для секвенирования кандидатного гена большинство скрининговых исследований было сфокусировано на выявлении мутаций генов, кодирующих ионные каналы. Мутации калиевого канала были определены в *KCNQ1*, *KCNE2*, *KCNE5*, *KCNJ2* и *KCNA5* [3,5-7,36]. *KCNQ1* кодирует α -субъединицу канала I_{Ks} в сердце, в то время как *KCNE2* и *KCNE5* кодируют β -субъединицы. *KCNJ2* кодирует канал $K_{ir}2.1$, который участвует во входящем токе калия (I_{K1}) [37, 38]. *KCNA5* кодирует канал $K_v1.5$, который лежит в основе сверхбыстрого позднего калиевого тока I_{Kur} [39-41]. Мутации гена натриевого канала были выявлены в *SCN5A*, *SCN1B* и *SCN2B*. *SCN5A* кодирует главную пороформирующую α -субъединицу натриевого канала, в то время как *SCN1B* и *SCN2B* кодируют β -субъединицы.

До настоящего времени только одно исследование кандидатного гена выявило мутацию гена, не участвующего в формировании ионного канала. В маленькой когорте неродственных пациентов с ФП были определены четыре миссенс-мутации (мутация, приводящая к образованию миссенс-кодона) в гене *GJA5* [8]. *GJA5* кодирует белок межклеточных

щелевых контактов – коннексин-40, который опосредует последовательное проведение потенциала действия через электрические межклеточные контакты [42].

Анализ сцепления между генными локусами и ре-секвенирование кандидатного гена позволили идентифицировать множество мутаций, большинство которых расположено в генах, кодирующих ионные каналы (табл. 1). Но, хотя эти мутации и являются важной причиной редких семейных форм ФП, они не объясняют генетический базис ФП в популяции в целом.

Несмотря на редкую встречаемость, моногенные формы позволили глубже взглянуть на патогенез ФП. Большая часть мутаций гена, кодирующего калиевый канал, приводит к эффекту приобретения функции и увеличивает токи фазы реполяризации [2,3,5,32-33,36]. В результате происходит укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий и создаются условия для возникновения re-entry, что приводит к появлению благоприятного субстрата для фибрилляторной активности [46,47]. И наоборот, мутации по типу потери функции калиевого канала вызывают удлинения потенциала действия в предсердиях и появление ранних постдеполяризаций, что также провоцирует индукцию аритмий [48].

Мутации по типу потери и приобретения функции (loss of function and gain of function) были также описаны для генов, кодирующих натриевые каналы. Мутации приобретения функции потенциально способны индуцировать триггерную активность по механизму, сходному с мутациями потери функции гена, кодирующего калиевый канал. Мутации по типу потери функции в калиевых каналах приводят к снижению скорости проведения по миокарду предсердий, удлиняя цикл потенциального re-entry, и тем самым облегчая его возникновение [49].

Механизмы развития ФП в случае генов, не кодирующих ионные каналы, менее понятны. Мутации гена *GJA5* приводят к нарушению электрического межклеточного взаимодействия, что приводит к развитию гетерогенности проведения электрического импульса по предсердиям, увеличивая риск развития ФП [8]. Мутации гена *NPPA* приводят к патологически высоким уровням предсердного натрийуретического пептида. В моделях на сердце у животных это проявляло себя укорочением потенциала действия миокарда предсердий, что создавало проаритмогенный субстрат [10]. Ген *NUP155* кодирует нуклеопорин, являющийся основным компонентом ионного канала, обеспечивающего транспорт через ядерную мембрану [35]. Связь между мембранным транспортом и ФП пока остается неясной.

Table 1. Monogenic mutations leading to atrial fibrillation

Таблица 1. Моногенные мутации, приводящие к ФП

Ген	Тип анализа	Продукт гена	Эффект мутаций
KCNQ1	Анализ сцепления	α -субъединица канала I_{Ks}	Мутация приобретения функции [2]
KCNQ1	Анализ сцепления	α -субъединица канала I_{Ks}	Мутация приобретения функции [33]
KCNQ1	Анализ сцепления	α -субъединица канала I_{Ks}	Мутация приобретения функции [32]
KCNE2	Ресеквенирование	β -субъединица канала I_{Ks}	Мутация приобретения функции [3]
KCNE5	Ресеквенирование	β -субъединица канала I_{Ks}	Мутация приобретения функции [36]
KCNJ2	Ресеквенирование	Канал $K_{ir}2.1$	Мутация приобретения функции [5]
KCNA5	Ресеквенирование	$K_v1.5$	Мутация потери функции [6]
SCN5A	Анализ сцепления	α -субъединица натриевого канала	Мутация потери функции [34]
SCN5A	Ресеквенирование	α -субъединица натриевого канала	Мутация потери функции [43]
SCN5A	Ресеквенирование	α -субъединица натриевого канала	Мутация приобретения функции [44]
SCN1B	Ресеквенирование	β -субъединица натриевого канала	Мутация потери функции [45]
SCN2B	Ресеквенирование	β -субъединица натриевого канала	Мутация потери функции [45]
NUP155	Анализ сцепления	Нуклеопорин	Снижение проницаемости ядерной мембраны [9]
GJA5	Ресеквенирование	Коннексин-40	Ослабление внутриклеточного транспорта [8]
NPPA	Анализ сцепления	Мутантный предсердный натрийуретический пептид	Повышен мутантный предсердный натрийуретический пептид [10]

Комплексная природа наследования ФП в общей популяции

Наиболее часто встречаемая в общей популяции форма ФП, скорее всего, имеет мультифакторную или комплексную природу наследования, и на риск ее возникновения влияют множество аллелей различных генов, которые взаимодействуют с факторами среды.

Эффективными являются исследования связи (сравнение генетических данных популяций со специфическим клиническим признаком и без него для определения, какие аллели связаны с этим признаком) ввиду своей высокой статистической способности в выявлении общих аллелей. Принято считать, что аллели являются общими, если выявляются с аллельной частотой более 1% в популяции. Несколько аллелей встречаются в геноме с такой частотой.

Обычно используются два метода: ресеквенирование кандидатного гена и полногеномный поиск ассоциаций (GWAS). Обе методики выполняются по дизайну исследований типа «случай-контроль» для сравнения частоты генотипа в популяции с заболеванием и здоровой контрольной группе.

Ресеквенирование кандидатного гена включает оценку связи между конкретным аллелем, выбранным за свою потенциальную способность играть роль в патогенезе заболевания, и самим заболеванием. Главным ограничением этого метода является необходимость заранее знать патофизиологию исследуемого процесса.

GWAS является более мощным инструментом в исследовании общих аллелей, существенно влияющих на развитие заболевания. Базовый подход в GWAS представляет собой использование технологий гено-

типирования с высокой пропускной способностью, позволяющих оценить распределение однонуклеотидных полиморфизмов во всем геноме.

Связь между однонуклеотидными полиморфизмами в геноме называют неравновесным сцеплением генов (Linkage disequilibrium). Неравновесное сцепление генов между миллионами однонуклеотидных полиморфизмов в геноме было исследовано международными консорциумами, такими, как HarMap [50]. Результаты этих исследований позволили ученым предсказывать поведение однонуклеотидных полиморфизмов и облегчили выбор минимального объема маркеров, могущих служить идентификаторами для еще неисследованных маркеров при GWAS.

В отличие от ресеквенирования кандидатного гена, GWAS является объективной методикой генетического картирования, при нем не требуется опираться на предположения о биологических процессах, свойственных конкретному заболеванию. По этой причине GWAS обладает потенциалом в выявлении новых локусов, ассоциированных с заболеванием [51].

Важно учитывать, что прогностическая ценность отдельного однонуклеотидного полиморфизма обычно относительно невелика. Таким образом, требуется большая экспериментальная выборка для выявления надежных ассоциаций. Второй трудностью является риск ложноположительных результатов, так как в геноме миллионы однонуклеотидных полиморфизмов, которые, в случае с GWAS, исследуются одновременно. Когда в одно и то же время выполняется множество анализов, велик шанс получения устойчивых ассоциаций случайным образом. Сформированы два подхода для преодоления этих трудностей. Первый заключается

Table 2. The results of the resequencing of the candidate gene in the cohort with atrial fibrillation

Таблица 2. Результаты ресеквенирования кандидатного гена в когорте с ФП

Ген	Полиморфизм	Раса	Величина p
<i>KCNE1 minK</i>	38G	Европеоид	0,004 [17]
<i>KCNE1 minK</i>	38G	Монголоид	0,024 [19]
<i>KCNE5</i>	97T	Европеоид	0,007 [20]
<i>KCNH2</i>	K897T	Европеоид	0,00033 [18]
<i>GNB3</i>	C825T	Европеоид	0,02 [21]
<i>eNOS</i>	2786C	Европеоид	0,01 [17]
<i>eNOS</i>	G894T	Европеоид	0,001 [54]
<i>SCN5A</i>	H558R	Европеоид	0,002 [16]
<i>GJA5</i>	-44AA/+71GG	Монголоид	<0,006 [22]
<i>AGT</i>	M235T	Монголоид	<0,001 [59]
<i>AGT</i>	G-6A	Монголоид	0,005 [59]
<i>AGT</i>	G-217A	Монголоид	0,002 [59]
<i>AGT</i>	T174M	Европеоид	0,05 [55]
<i>AGT</i>	20C/C	Европеоид	0,01 [55]
<i>ACE</i>	D/D	Европеоид	0,016 [54]
<i>ACE</i>	D/D	Европеоид	< 0,001 [56]
<i>MMP2</i>	C1306T	Монголоид	$1,26 \times 10^{-2}$ [57]
<i>IL10</i>	A-592C	Монголоид	$3,7 \times 10^{-3}$ [57]
<i>IL6</i>	G-174C	Европеоид	< 0,001 [58]
<i>SLN</i>	C-65G	Европеоид	0,011 [53]

ACE – ангиотензинпревращающий фермент, *AGT* – ангиотензиноген, *eNOS* – эндотелиальная синтаза оксида азота 3, *GNB3* – гетеротримерный G-белок, *GJA5* – коннексин 40, *IL6* – интерлейкин 6, *IL10* – интерлейкин 10, *MMP* – матриксная металлопротеиназа, *SLN* – ген саркопилина

в увеличении порога статистической значимости таким образом, чтобы выявлять только действительно существующие ассоциации. Проще всего это решается введением поправки по методу Бонферрони, хотя возможны и другие статистические методы. Вторым подходом является валидация (проведение независимого исследования в попытке воспроизвести полученные результаты). В идеале эти два подхода должны комбинироваться [52].

Полиморфизмы кандидатных генов при фибрилляции предсердий

За прошедшее десятилетие несколько исследований по ресеквенированию кандидатного гена в когорте с ФП выявили полиморфизмы, которые могут влиять на риск ее развития. Примеры включают полиморфизмы генов ионного канала калия [17-20], ионного канала натрия [16], генов, кодирующих регуляторные белки ионных каналов [21, 53], коннексины [22], гормоны [54-56] и медиаторы воспаления [57, 58]. Результаты суммированы в табл. 2.

Table 3. Mutations in transcription factors underlying the onset of atrial fibrillation

Таблица 3. Мутации в факторах транскрипции, лежащие в основе ФП

Ген	Мутация	Эффект мутации
<i>TBX5</i>	G125R	Мутация приобретения функции
<i>GATA-4</i>	S70T	Мутация потери функции
<i>GATA-4</i>	S160T	Мутация потери функции
<i>GATA-4</i>	G16C	Мутация потери функции
<i>GATA-4</i>	H28D	Мутация потери функции
<i>GATA-4</i>	Y38D	Мутация потери функции
<i>GATA-4</i>	P103A	Мутация потери функции
<i>GATA-5</i>	Y138F	Мутация потери функции
<i>GATA-5</i>	C210G	Мутация потери функции
<i>GATA-5</i>	W200G	Мутация потери функции
<i>GATA-5</i>	G184V	Мутация потери функции
<i>GATA-5</i>	K218T	Мутация потери функции
<i>GATA-5</i>	A266P	Мутация потери функции
<i>GATA-5</i>	R187G	Мутация потери функции
<i>GATA-6</i>	Y235S	Мутация потери функции
<i>GATA-6</i>	G469V	Мутация потери функции

Была обнаружена ассоциация между развитием ФП и полиморфизмом *K897T* в гене *KCNH2* [18]. В 2007 г. первое исследование GWAS позволило выявить locus подверженности ФП на длинном плече хромосомы 4 (*4q25*). Два полиморфизма в этом локусе (*rs2200733* и *rs10033464*) были ассоциированы с ФП [24]. Результаты независимых исследований продемонстрировали связь между минорным Т аллелем *rs2200733* локуса хромосомы *4q25* и ФП [62].

Генные мутации при фибрилляции предсердий – метод EWAS

Недавно разработанные методики высокопроизводительного секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) серьезно обогатили арсенал генетических исследований. Из всех методик секвенирования именно полноэкзомное секвенирование (exome-wide association study – EWAS), основанное на оценке всех кодирующих последовательностей генома, обладает наибольшими перспективами.

Суммарная протяженность участков ДНК, кодирующих белки, экзонов, составляет всего 1 % генома. Тем не менее, подавляющее большинство клинически значимых мутаций локализуется именно в экзонах [63]. EWAS позволяет не только обнаруживать мутации в известных генах, но и дает возможность выявлять новые гены, приводящие к развитию ФП.

Крупное исследование (n=13166; 884 пациента с ФП и 12282 человек группа контроля) с использова-

нием полноэкзомного секвенирования для выявления SNP было закончено в Японии в 2017 г. [64]. Результаты показали, что имеется сильная статистическая связь между 122 SNP и ФП. После применения методики множественной логистической регрессии 8 SNP продемонстрировали прямую зависимость ($p < 0,01$) с развитием ФП.

Из них три полиморфизма: *rs11552708*, *s1r13710653* и *rs11231397* имели наибольшую корреляцию ($p < 1,02 \times 10^{-4}$). Минорный Т аллель *rs113710653* и минорный С аллель *rs11231397* служили факторами риска развития ФП, тогда как минорный А аллель *rs11552708* наоборот, препятствовал развитию аритмии.

Полиморфизмы – предикторы эффективности изоляции легочных вен при фибрилляции предсердий

Несмотря на то, что электрическая изоляция устьев легочных вен признана эффективным стандартом в лечении ФП, рецидивы все равно остаются нередки. Исследовательские команды D. Nusser и соавт. [65] и M.B. Shoemaker и соавт. [66] обнаружили, что полиморфизмы в хромосоме 4q25 создают дополнительный риск рецидива после катетерной абляции. Этот результат свидетельствует о потенциальной роли генетических исследований в клиническом ведении пациентов перед проведением катетерного лечения ФП.

Полиморфизмы – показания к антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий

Тромбоэмболические события и инсульт являются самыми грозными осложнениями ФП. В настоящее время показания к антикоагулянтной терапии определяют по клиническим данным, в частности, используя шкалу CHA₂DS₂-VASc. Однако, согласно результатам K. Hayashi, H. Tada и соавт., «шкала генетического риска», состоящая из 12 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с ФП, также может быть полезна в стратификации риска возникновения ФП, кардиоэмболических событий и ишемического инсульта [67,68].

Эпигенетические факторы при фибрилляции предсердий

Как генетические, так и эпигенетические факторы имеют большое значение при ФП. Эпигенетические факторы действуют на экспрессию гена эпигенетическими механизмами, связываясь с различными респонсивными элементами в промоторных участках таргетных генов, не затрагивая при этом последовательность ДНК. Эпигенетические факторы включают три

активно изучаемых в настоящее время фактора: метилирование ДНК, модификации гистонов и микроРНК [69]. Все большее количество данных свидетельствует о том, что эпигенетические модификации влияют на развитие ФП и являются важными регуляторами ФП [70].

Кардиальный фиброз участвует в патогенезе ФП [71], и метилирование ДНК играет центральную роль в поддержании кардиального фиброза [72]. ДНК метилирование осуществляется ДНК метилтрансферазами, ключевыми участниками в эпигенетическом сайленсинге регуляторных генов [73]. Сердечная недостаточность может увеличивать фибрилляцию предсердий и индуцировать кардиальное гиперметилирование. Функция метилирования заключается в активации/инактивации гена. В большинстве случаев, метилирование промоторных областей гена приводит к подавлению активности гена, даже незначительные изменения в степени метилирования ДНК могут существенно изменять уровни экспрессии генов.

Гистоновые модификации включают: фосфорилирование, убиквитирование, ацетилирование, метилирование, сумоилирование. Ацетилирование является наиболее изученной модификацией гистонов. Гистоновые диацетилазы осуществляют ацетилирование гистонов, контролируя регуляцию экспрессии генов [74,75]. Ацетилирование лизина меняет его положительный заряд на нейтральный, что делает невозможным его связь с негативно заряженными фосфатными группами в ДНК. В результате происходит отсоединение гистонов от ДНК, что приводит к посадке на «голую» ДНК транскрипционных факторов, которые запускают транскрипцию. Это – «цис»-модель эпигенетического регулирования. Гистоны способны поддерживать свое модифицированное состояние и выступать матрицей для модификации новых гистонов, которые связываются с ДНК после репликации.

Гистоновые изоформы и их пост-трансляционные модификации играют важную роль в контроле многих процессов, связанных с хроматином, включая транскрипцию и повреждение ДНК [76,77]. Посттрансляционные модификации хроматина, такие как различные типы ацетилирования гистонов, метилирования и фосфорилирования являются значимыми эпигенетическими процессами при ФП. Гистоновые диацетилазы важны в гомеостазе кальция и возникновении ФП.

МикроРНК при ФП изучались во многих исследованиях, посвященных ФП [78], и результаты показали, что микроРНК экспрессируются по-разному при ФП, может происходить либо их апрегуляция, либо даунрегуляция. Была выяснена потенциальная роль микроРНК 1, микроРНК 26, микроРНК 133, микроРНК 328 и микроРНК 99 в электрическом ремоделирова-

нии при ФП и роль микроРНК 30, микроРНК 133, микроРНК 206, микроРНК 590, микроРНК 21 в структурном ремоделировании при ФП.

Факторы транскрипции при фибрилляции предсердий

Результаты генетических исследований при ФП показывают, что, помимо роли в появлении врожденных патологий сердца, факторы транскрипции играют важную роль в патогенезе ФП. Данные о роли факторов транскрипции в ФП были получены на животных моделях с индуцированной ФП и на моделях трансгенных животных [79]. Эти исследования продемонстрировали, что факторы транскрипции являются важными модуляторами предсердного ремоделирования.

Мутации в транскрипционных факторах семейной формы ФП были выявлены с использованием анализа сцепления между генными локусами и скрининг кандидатных генов. На сегодняшний день обнаружены мутации в 5 генах кардиальных факторов транскрипции TBX5, GATA-4, -5, -6 и NKX2-5.

В то время как семейные формы ФП вызваны редкими и приводящими к выраженным клиническим эффектам мутациями, ФП в общей популяции может быть вызвана более общей генетической изменчивостью с менее выраженным действием. GWAS является мощным инструментом для исследования того, как общая генетическая изменчивость влияет на риск возникновения болезни. Кроме данных о мутациях в факторах транскрипции при моногенной ФП, GWAS показывает, что факторы транскрипции вносят потенциально важный вклад в возникновение ФП в общей популяции [80].

Механистическая точка зрения на возникновение фибрилляции предсердий

Современная парадигма ФП основывается на том, что аритмия возникает благодаря сложному взаимодействию между фокальными триггерами и восприимчивым субстратом предсердия [81]. Вероятно, факторы транскрипции играют важную роль в генерации эктопических триггеров легочных вен и в формировании субстрата для предсердного re-entry. Факторы транскрипции, идентифицированные в генетических исследованиях ФП, регулируют экспрессию генов, которые могут играть роль в поддержании электрической стабильности в предсердии.

Регуляция экспрессии генов является сложным комплексным процессом, требующим взаимодействия между многими компонентами, и главными участниками в этих процессах являются факторы транскрипции [82]. В последние годы исследования в области генетики ФП привели к пониманию того, что факторы транскрипции могут быть важны в возникновении ФП, и что факторы транскрипции вовлечены в моногенные формы ФП и в более сложные формы ФП. Необходимы дальнейшие исследования для полной оценки связи между факторами транскрипции и возникновением аритмии. Эти исследования могут привести к развитию более эффективных терапевтических вмешательств для лечения этого тяжелого заболевания.

Все большее количество данных демонстрирует важную роль генетики при ФП, при этом появляется возможность для осуществления новых терапевтических подходов в ее лечении. Катетерная абляция часто используется для лечения ФП, но, несмотря на значительное число пациентов, подвергшихся этой процедуре, преимущество этого вида лечения не всегда является доказанным из-за рецидива ФП после проведенной абляции. Генетические оценки риска могут помочь врачу в решении проводить или не проводить катетерную абляцию у пациентов, и это является частью новой появившейся области – аблатогеномики [83]. Было показано, что полиморфизмы в хромосомном локусе *4q25* модулируют риск рецидива ФП после катетерной абляции [83,84]

Заключение и перспективы

Количество данных о роли генетических, эпигенетических факторов и факторов транскрипции в возникновении и прогрессировании ФП постоянно увеличивается в последние годы. Современные методики GWAS и EWAS позволяют лучше понять связь между различными генами и ФП. Дальнейшее изучение уже известных генов и выявление новых генов позволит лучше понять механизмы наследования и генетическую основу развития ФП. Интеграция полученных знаний в клиническую практику даст возможности применения для прогнозирования, профилактики, стратификации риска и терапии пациентов с ФП.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Wolff L. Familial auricular fibrillation. *N Engl J Med*. 1943;229:396-7.
2. Chen Y.H., Xu S.J., Bendahhou S., et al. *KCNQ1* gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science*. 2003;299(5604):251-4. DOI:10.1126/science.1077771.
3. Yang Y., Xia M., Jin Q., et al. Identification of a *KCNH2* gain-of-function mutation in patients with familial atrial fibrillation. *Am J Hum Genet*. 2004;75(5):899-905. DOI:10.1086/425342.
4. Hong K., Bjerregaard P., Gussak I., Brugada R. Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in *KCNH2*. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(4):394-6. DOI:10.1046/j.1540-8167.2005.40621.x.
5. Xia M., Jin Q., Bendahhou S., et al. A $K_{ir}2.1$ gain-of-function mutation underlies familial atrial fibrillation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;332(4):1012-9. DOI:10.1016/j.bbrc.2005.05.054.
6. Olson T.M., Alekseev A.E., Liu X.K., et al. $K_{v}1.5$ channelopathy due to *KCNK5* loss-of-function mutation causes human atrial fibrillation. *Hum Mol Genet*. 2006;15(14):2185-91. DOI:10.1093/hmg/ddl143.
7. Otway R., Vandenbergh J.L., Guo G., et al. Stretch-sensitive *KCNQ1* mutation A link between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atrial fibrillation? *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):578-86. DOI:10.1016/j.jacc.2006.09.044.
8. Gollob M.H., Jones D.L., Krahn A.D., et al. Somatic mutations in the connexin 40 gene (*GJA5*) in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2006;354(25):2677-88. DOI:10.1056/NEJMoa052800.
9. Zhang X., Chen S., Yoo S., et al. Mutation in nuclear pore component *NUP155* leads to atrial fibrillation and early sudden cardiac death. *Cell*. 2008;135(6):1017-27. DOI:10.1016/j.cell.2008.10.022.
10. Hodgson-Zingman D.M., Karst M.L., Zingman L.V., et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2008;359(2):158-65. DOI:10.1056/NEJMoa0706300.
11. Ellinor P.T., Petrov-Kondratov V.I., Zakharova E., et al. Potassium channel gene mutations rarely cause atrial fibrillation. *BMC Med Genet*. 2006;7:70. DOI:10.1186/1471-2350-7-70.
12. Fox C.S., Parise H., D'Agostino R.B., et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*. 2004;291(23):2851-5. DOI:10.1001/jama.291.23.2851.
13. Arnar D.O., Thorvaldsson S., Manolio T.A., et al. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland. *Eur Heart J*. 2006;27(6):708-12. DOI:10.1093/eurheartj/ehi727.
14. Ellinor P.T., Yoerger D.M., Ruskin J.N., MacRae C.A. Familial aggregation in lone atrial fibrillation. *Hum Genet*. 2005;118(2):179-84. DOI:10.1007/s00439-005-0034-8.
15. Darbar D., Herron K.J., Ballew J.D., et al. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2185-92. DOI:10.1016/S0735-1097(03)00465-0.
16. Chen L.Y., Ballew J.D., Herron K.J., et al. A common polymorphism in *SCN5A* is associated with lone atrial fibrillation. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81(1):35-41. DOI:10.1038/sj.cpt.6100016.
17. Fatini C., Sticchi E., Genuardi M., et al. Analysis of *minK* and *eNOS* genes as candidate loci for predisposition to nonvalvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2006;27(14):1712-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehl087.
18. Sinner M.F., Pfeufer A., Akyol M., et al. The non-synonymous coding I_{K_r} -channel variant *KCNH2-K897T* is associated with atrial fibrillation: results from a systematic candidate gene-based analysis of *KCNH2* (*HERG*). *Eur Heart J*. 2008;29(7):907-14. DOI:10.1093/eurheartj/ehm619.
19. Lai L.P., Su M.J., Yeh H.M., et al. Association of the human *minK* gene 38G allele with atrial fibrillation: evidence of possible genetic control on the pathogenesis of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2002;144(3):485-90. DOI:10.1067/mhj.2002.123573.
20. Ravn L.S., Hofman-Bang J., Diken U., et al. Relation of 97T polymorphism in *KCNH5* to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2005;96(3):405-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2005.03.086.
21. Schreieck J., Dostal S., von Beckerath N., et al. C825T polymorphism of the G-protein beta3 subunit gene and atrial fibrillation: association of the TT genotype with a reduced risk for atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2004;148(3):545-50. DOI:10.1016/j.ahj.2004.03.024.
22. Juang J.M., Chern Y.R., Tsai C.T., et al. The association of human connexin 40 genetic polymorphisms with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2007;116(1):107-12. DOI:10.1016/j.ijcard.2006.03.037.
23. Firouzi M., Ramanna H., Kok B., et al. Association of human connexin40 gene polymorphisms with atrial vulnerability as a risk factor for idiopathic atrial fibrillation. *Circ Res*. 2004;95(4):e29-33. DOI:10.1161/01.RES.0000141134.64811.0a.
24. Gudbjartsson D.F., Arnar D.O., Helgadóttir A., et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature*. 2007;448(7151):353-7. DOI:10.1038/nature06007.
25. Gudbjartsson D.F., Holm H., Gretarsdóttir S., et al. A sequence variant in *ZFX3* on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet*. 2009;41(8):876-8. DOI:10.1038/ng.417.
26. Benjamin E.J., Rice K.M., Arking D.E., et al. Variants in *ZFX3* are associated with atrial fibrillation in individuals of European ancestry. *Nat Genet*. 2009;41(8):879-81. DOI:10.1038/ng.416.
27. Ellinor P.T., Lunetta K.L., Glazer N.L., et al. Common variants in *KCNH3* are associated with lone atrial fibrillation. *Nat Genet*. 2010;42(3):240-4. DOI:10.1038/ng.537.
28. Pfeufer A., van Noord C., Marcantoni K.D., et al. Genome-wide association study of PR interval. *Nat Genet*. 2010;42(2):153-9. DOI:10.1038/ng.517.
29. Christophersen I.E., Ravn L.S., Budtz-Joergensen E., et al. Familial aggregation of atrial fibrillation: a study in Danish twins. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(4):378-83. DOI:10.1161/CIRCEP.108.786665.
30. Brugada R., Tapscott T., Czerskiewicz G.Z., et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1997;336(13):905-11. DOI:10.1056/NEJM199703273361302.
31. Ellinor P.T., Shin J.T., Moore R.K., et al. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14-16. *Circulation*. 2003;107(23):2880-3. DOI:10.1161/01.CIR.0000077910.80718.49.
32. Das S., Makino S., Melman Y.F., et al. Mutation in the S3 segment of *KCNQ1* results in familial lone atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009;6(8):1146-53. DOI:10.1016/j.hrthm.2009.04.015.
33. Hong K., Piper D.R., Diaz-Valdecantos A., et al. De novo *KCNQ1* mutation responsible for atrial fibrillation and short QT syndrome in utero. *Cardiovasc Res*. 2005;68(3):433-40. DOI:10.1016/j.cardiores.2005.06.023.
34. Olson T.M., Michels V.V., Ballew J.D., et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *J Am Med Assoc*. 2005;293(4):447-54. DOI:10.1001/jama.293.4.447.
35. Zhang X., Yang H., Corydon M.J., et al. Localization of a human nucleoporin 155 gene (*NUP155*) to the 5p13 region and cloning of its cDNA. *Genomics*. 1999;57(1):144-51. DOI:10.1006/geno.1999.5741.
36. Ravn L.S., Aizawa Y., Pollevick G.D., et al. Gain of function in IKs secondary to a mutation in *KCNH5* associated with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008;5(3):427-35. DOI:10.1016/j.hrthm.2007.12.019.
37. Zobel C., Cho H.C., Nguyen T.T., et al. Molecular dissection of the inward rectifier potassium current (IK1) in rabbit cardiomyocytes: evidence for heteromeric co-assembly of $K_{ir}2.1$ and $K_{ir}2.2$. *J Physiol*. 2003;550(Pt 2):365-72. DOI:10.1113/jphysiol.2002.036400.
38. Lopatin A.N., Nichols C.G. Inward rectifiers in the heart: an update on IK1. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33(4):625-38. DOI:10.1006/jmcc.2001.1344.
39. Tamkun M.M., Knott K.M., Walbridge J.A., et al. Molecular cloning and characterization of two voltage-gated K^{+} channel cDNAs from human ventricle. *FASEB J*. 1991;5(3):331-7. DOI:10.1096/fasebj.5.3.2001794.
40. Wang Z., Fermini B., Nattel S. Delayed rectifier outward current and repolarization in human atrial myocytes. *Circ Res*. 1993;73(2):276-85.
41. Simard C., Drolet B., Yang P., et al. Polymorphism screening in the cardiac K^{+} channel gene *KCNK5*. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;77(3):138-44. DOI:10.1016/j.cpt.2004.10.008.
42. Kanno S., Saffitz J.E. The role of myocardial gap junctions in electrical conduction and arrhythmogenesis. *Cardiovasc Pathol*. 2001;10(4):169-77. DOI:10.1016/S1054-8807(01)00078-3.
43. Ellinor P.T., Nam E.G., Shea M.A., et al. Cardiac sodium channel mutation in atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008;5(1):99-105. DOI:10.1016/j.hrthm.2007.09.015.
44. Makiyama T., Akao M., Shizuta S., et al. A novel *SCN5A* gain-of-function mutation M1875T associated with familial atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(16):1326-34. DOI:10.1016/j.jacc.2008.07.013.
45. Watanabe H., Darbar D., Kaiser D.W., et al. Mutations in sodium channel beta1- and beta2-subunits associated with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(3):268-75. DOI:10.1161/CIRCEP.108.779181.
46. Moe G.K. Evidence for reentry as a mechanism of cardiac arrhythmias. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1975;72:55-81.
47. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 2002;415(6868):219-26. DOI:10.1038/415219a.
48. Ehrlich J.R., Zicha S., Coutu P., et al. Atrial fibrillation-associated *minK38G/S* polymorphism modulates delayed rectifier current and membrane localization. *Cardiovasc Res*. 2005;67(3):520-8. DOI:10.1016/j.cardiores.2005.03.007.
49. Allessie M.A. Is atrial fibrillation sometimes a genetic disease? *N Engl J Med*. 1997;336(13):950-2. DOI:10.1056/NEJM199703273361310.
50. International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature*. 2005;437(7063):1299-320. DOI:10.1038/nature04226.
51. Milan D.J., Lubitz S.A., Käb S., Ellinor P.T. Genome-wide association studies in cardiac electrophysiology: recent discoveries and implications for clinical practice. *Heart Rhythm*. 2010;7(8):1141-8. DOI:10.1016/j.hrthm.2010.04.021.
52. Roberts J.D., Gollob M.H. Impact of genetic discoveries on the classification of lone atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(8):705-12. DOI:10.1016/j.jacc.2009.12.005.
53. Nyberg M.T., Stoevring B., Behr E.R., et al. The variation of the sarcolipin gene (*SLN*) in atrial fibrillation, long QT syndrome and sudden arrhythmic death syndrome. *Clin Chim Acta*. 2007;375(1-2):87-91. DOI:10.1016/j.cca.2006.06.020.
54. Bedi M., McNamara D., London B., Schwartzman D. Genetic susceptibility to atrial fibrillation in patients with congestive heart failure. *Heart Rhythm*. 2006;3(7):808-12. DOI:10.1016/j.hrthm.2006.03.002.
55. Ravn L.S., Benn M., Nordestgaard B.G., et al. Angiotensinogen and ACE gene polymorphisms and risk of atrial fibrillation in the general population. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(6):525-33. DOI:10.1097/FPC.0b013e3282f3e3bd.
56. Fatini C., Sticchi E., Gensini F., et al. Lone and secondary nonvalvular atrial fibrillation: role of a genetic susceptibility. *Int J Cardiol*. 2007;120(1):59-65. DOI:10.1016/j.ijcard.2006.08.079.
57. Kato K., Oguri M., Hibino T., et al. Genetic factors for lone atrial fibrillation. *Int J Mol Med*. 2007;19(6):933-9. DOI:10.3892/ijmm.19.6.933.
58. Gaudino M., Andreotti F., Zamparelli R., et al. The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation*. 2003;108 Suppl 1:II195-9. DOI:10.1161/01.cir.0000087441.48566.0d.
59. Tsai C.T., Lai L.P., Lin J.L., et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109(13):1640-6. DOI:10.1161/01.CIR.0000124487.36586.26.
60. Käb S., Darbar D., van Noord C., et al. Large scale replication and meta-analysis of variants on chromosome 4q25 associated with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2009;30(7):813-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehn578.
61. Shi L., Li C., Wang C., et al. Assessment of association of *rs2200733* on chromosome 4q25 with atrial fibrillation and ischemic stroke in a Chinese Han population. *Hum Genet*. 2009;126(6):843-9. DOI:10.1007/s00439-009-0737-3.

62. Lubitz S.A., Ozcan C., Magnani J.W., et al. Genetics of atrial fibrillation: implications for future research directions and personalized medicine. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3(3):291-9. DOI:10.1161/CIRCEP.110.942441
63. Ng S.B., Buckingham K.J., Lee C., et al. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nat Genet.* 2010;42:30-35. DOI:10.1038/ng.499.
64. Yamada Y., Sakuma J., Takeuchi I., et al. Identification of TNFSF13, SPATC1L, SLC22A25 and SALL4 as novel susceptibility loci for atrial fibrillation by an exome-wide association study. *Mol Med Rep.* 2017;16(5):5823-32. DOI:10.3892/mmr.2017.7334.
65. Husser D., Adams V., Piorkowski C., et al. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:747-53. DOI:10.1016/j.jacc.2009.11.041.
66. Shoemaker M.B., Bollmann A., Lubitz S.A., et al. Common genetic variants and response to atrial fibrillation ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:296-302. DOI:10.1161/CIRCEP.114.001909.
67. Tada H., Shiffman D., Smith J.G., et al. Twelve-single nucleotide polymorphism genetic risk score identifies individuals at increased risk for future atrial fibrillation and stroke. *Stroke.* 2014;45:2856-62. DOI:10.1161/STROKEAHA.114.006072.
68. Hayashi K., Tada H., Yamagishi M., et al. The genetics of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol.* 2017;32:10-6. DOI:10.1097/HCO.0000000000000356.
69. Gay M.S., Li Y., Xiong F., et al. Dexamethasone treatment of newborn rats decreases cardiomyocyte endowment in the developing heart through epigenetic modifications. *PLoS One.* 2015;10:e0125033. DOI:10.1371/journal.pone.0125033.
70. Koutsis G., Siasos G., Spengos K. The emerging role of microRNA in stroke. *Curr Top Med Chem.* 2013;13:1573-88. DOI:10.2174/15680266113139990106.
71. Nattel S., Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2335-45. DOI:10.1016/j.jacc.2014.02.555.
72. Tao H., Yang J.J., Shi K.H., et al. DNA methylation in cardiac fibrosis: new advances and perspectives. *Toxicology.* 2014;323:125-9.
73. Tao H., Yang J.J., Chen Z.W., et al. DNMT3A silencing RASSF1A promotes cardiac fibrosis through upregulation of ERK1/2. *Toxicology.* 2014;323:42-50. DOI:10.1016/j.tox.2014.06.006.
74. Choi S.Y., Ryu Y., Kee H.J., et al. Tubastatin A suppresses renal fibrosis via regulation of epigenetic histone modification and Smad3-dependent fibrotic genes. *Vascul Pharmacol.* 2015;72:130-40. DOI:10.1016/j.vph.2015.04.006.
75. Zwergel C., Valente S., Jacob C., Mai A. Emerging approaches for histone deacetylase inhibitor drug discovery. *Expert Opin Drug Discov.* 2015;10:1-15. DOI:10.1517/17460441.2015.1038236.
76. Molden R.C., Bhanu N.V., Le Roy G., et al. Multi-faceted quantitative proteomics analysis of histone H2B isoforms and their modifications. *Epigenetics Chromatin.* 2015;8:15. DOI:10.1186/s13072-015-0006-8.
77. Muthurajan U.M., Hepler M.R., Hieb A.R., et al. Automodification switches PARP-1 function from chromatin architectural protein to histone chaperone. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111:12752-7. DOI:10.1073/pnas.1405005111.
78. Jalife J., Kaur K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med.* 2014;25:475-84. DOI:10.1016/j.tcm.2014.12.015.
79. Nattel S., Burstein B., Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1:62-73. DOI:10.1161/CIRCEP.107.754564.
80. Wakili R., Voigt N., Kaab S., et al. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest.* 2011;121:2955-68. DOI:10.1172/JCI46315.
81. Natale A., Raviele A., Arentz T., et al. Venice chart international consensus document on atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:560-80. DOI:10.1111/j.1540-8167.2007.00816.x.
82. Mahida S. Transcription factors and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2014;101:194-202. DOI:10.1093/cvr/cvt261.
83. Roberts J.D., Marcus G.M. The burgeoning field of ablatogenomics. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:258-60. DOI:10.1161/CIRCEP.115.002890.
84. Husser D., Adams V., Piorkowski C., et al. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:747-53.

About the Author:

Oleg V. Sapelnikov – MD, PhD, Researcher, Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology

Aleksei A. Kulikov – Junior Researcher, Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology

Olga O. Favorova – PhD (Biology), Professor, Head of Laboratory of Functional Genomics of Cardiovascular Diseases, National Medical Research Center of Cardiology; Head of Chair of Molecular Biology and Medical Biotechnology, Pirogov Russian National Research Medical University

Natalia A. Matveeva – PhD (Biology), Researcher, Laboratory of Functional Genomics of Cardiovascular Diseases, National Medical Research Center of Cardiology; Researcher, Chair of Molecular Biology and Medical Biotechnology, Pirogov Russian National Research Medical University

Dmitry I. Cherkashin – MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology

Olga A. Nikolaeva – Junior Researcher, Laboratory of Surgical and X-ray Surgery for the Treatment of Cardiac Arrhythmias, Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology

Renat S. Akchurin – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Cardiovascular Surgery, Deputy General Director for Surgery, National Medical Research Center of Cardiology

Сведения об авторах:

Сапельников Олег Валерьевич – д.м.н., н.с., отдел сердечно-сосудистой хирургии, НМИЦ кардиологии

Куликов Алексей Алексеевич – м.н.с., отдел сердечно-сосудистой хирургии, НМИЦ кардиологии

Фаворова Ольга Олеговна – д.б.н., профессор, руководитель лаборатории функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний, НМИЦ кардиологии; зав. кафедрой молекулярной биологии и медицинской биотехнологии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Матвеева Наталия Алексеевна – к.б.н., н.с., лаборатория функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний, НМИЦ кардиологии; н.с., кафедра молекулярной биологии и медицинской биотехнологии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Черкашин Дмитрий Игоревич – к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, отдел сердечно-сосудистой хирургии, НМИЦ кардиологии

Николаева Ольга Андреевна – м.н.с., лаборатория хирургических и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, отдел сердечно-сосудистой хирургии, НМИЦ кардиологии

Акчурин Ренат Сулейманович – академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии, зам. генерального директора по хирургии, НМИЦ кардиологии

Артериальная гипертензия и головная боль: влияние антигипертензивных препаратов

Владимир Анатольевич Парфенов¹, Татьяна Максимовна Остроумова¹,
Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр Россия, 129226, Москва, ул. 1-ая Леонова, 16

Головная боль считается одним из главных симптомов артериальной гипертензии (АГ). Жалобы на головную боль предъявляют многие пациенты с АГ: от 44% до 87%. Очевидно, что большинство жалоб на головную боль у пациентов с АГ обусловлено не головными болями вследствие повышения артериального давления (АД), а мультиморбидностью (полиморбидностью) – наличием сосуществующих первичных головных болей, чаще всего, как и в популяции в целом – хронической головной боли напряжения (57-85%) и мигрени (15-30%). С другой стороны, частота АГ у пациентов с мигренью составляет от 32% до 44%. Взаимосвязь между мигренью и АГ может быть обусловлена общими экзогенными (внешними) и эндогенными (генетическими) факторами, а также общими патофизиологическими механизмами. Внешние факторы риска, с которыми могут быть связаны как мигрень, так и АГ, включают характер питания (избыточное потребление поваренной соли с пищей), низкую физическую активность, хронический стресс; оба заболевания также ассоциируются с наличием связи с метаболическим синдромом. Активно обсуждается роль гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гиперсимпатикотонии и дисфункции эндотелия. Ангиотензинпревращающий фермент принимает активное участие в контроле АД и сосудистого тонуса, как известно, некоторые ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) продемонстрировали в ряде исследований эффективность в профилактике приступов мигрени. Наличие АГ может способствовать хроническому течению первичной головной боли, а эффективное лечение АГ антигипертензивными препаратами, напротив, может оказать положительное влияние и на течение первичных головных болей. Антигипертензивные препараты снижают частоту головных болей по сравнению с плацебо, однако выявлена гетерогенность между различными классами. Обнаружено статистически значимое снижение частоты головных болей по сравнению с плацебо на фоне лечения бета-адреноблокаторами, иАПФ, БРА, диуретиками, тогда как антагонисты кальция не уменьшали частоту головных болей. По данным ряда исследований частота головных болей на фоне лечения БРА (кандесартан) сопоставима с таковой в группе плацебо. Некоторые антигипертензивные препараты применяются для профилактики приступов мигрени.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, головная боль, мигрень, антигипертензивные препараты, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, кандесартан.

Для цитирования: Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. Артериальная гипертензия и головная боль: влияние антигипертензивных препаратов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):416-423. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-416-423

Hypertension and Headache: the Effect of Antihypertensive Drugs

Vladimir A. Parfenov¹, Tatiana M. Ostroumova¹, Olga D. Ostroumova^{1,2*}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology Pervaya Leonova ul. 16, Moscow, 129226 Russia

Headache is considered to be one of the main symptoms of arterial hypertension (HT). Complaints of headache are presented by many patients with HT: from 44% to 87%. It is obvious that the majority of complaints of headache in patients with HT is not due to headaches due to increased blood pressure (BP), but multimorbidity (polymorbidity) – the presence of coexisting primary headaches, most often, as in the population as a whole, chronic tension headache (57-85%) and migraine (15-30%). On the other hand, the frequency of HT in patients with migraine ranges from 32% to 44%. The relationship between migraine and HT may be due to common exogenous (external) and endogenous (genetic) factors, as well as common pathophysiological mechanisms. External risk factors, which can be associated with both migraine and HT, include the nature of the diet (excessive consumption of table salt with food), low physical activity, chronic stress; both diseases are also associated with the presence of a connection with the metabolic syndrome. The role of hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone and adrenergic system and endothelial dysfunction are actively discussed. Angiotensin-converting enzyme takes an active part in the BP control and vascular tone; it is known that some angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin II receptor blockers (ARB) have demonstrated efficacy in preventing migraine attacks. The presence of HT can contribute to the chronic course of primary headache, and effective treatment of HT with antihypertensive drugs, on the contrary, can have a positive effect on the course of primary headaches. Antihypertensive drugs reduce the frequency of headaches compared to placebo, but heterogeneity between different classes was revealed. There was a statistically significant decrease in the frequency of headaches compared to placebo during treatment with beta-blockers, ACEI, ARB, diuretics, while calcium antagonists did not reduce the frequency of headaches. According to a number of studies, the frequency of headaches during the treatment with ARB (candesartan) is comparable to that in the placebo group. Some antihypertensive drugs are used to prevent migraine attacks.

Keywords: arterial hypertension, headache, migraine, antihypertensive drugs, angiotensin II receptor blockers, candesartan.

For citation: Parfenov V.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D. Hypertension and Headache: the Effect of Antihypertensive Drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):416-423. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-416-423

Received / Поступила: 28.03.2019

Accepted / Принята в печать: 04.04.2019

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
ostroumova.olga@mail.ru

Введение

Головная боль считается одним из главных симптомов артериальной гипертонии (АГ): в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ до настоящего времени рекомендуется использовать специальные опросники для выявления головной боли при обследовании пациентов с АГ [1]. Жалобы на головную боль предъявляют 44-87% пациентов с АГ [2-4]. При этом многие из них связывают головные боли с повышением артериального давления (АД) и, к сожалению, часто ориентируются на ее наличие при приеме антигипертензивных лекарственных средств (ЛС) [3,4].

Врачами разных специальностей (кардиологи, неврологи, терапевты, врачи общей практики) головная боль расценивается как наиболее ранний и частый симптом АГ, но они переоценивают роль повышения АД в генезе головной боли у данной категории пациентов. Это основывается, с одной стороны, на частой регистрации повышенных значений АД на фоне головной боли, и, с другой стороны, на ее исчезновении при нормализации АД на фоне антигипертензивной терапии.

АГ действительно часто ассоциируется именно с головной болью, в том числе – с мигренью и головной болью напряжения [5,6]. Согласно международной классификации головной боли 3 пересмотра (ICHD-3, 2018) [6] выделяют первичные и вторичные головные боли. Мигрень, головные боли напряжения, также как кластерные головные боли и др., относят к первичным головным болям. Головные боли при эссенциальной АГ относятся к вторичным головным болям – это головные боли, связанные с феохромоцитомой, гипертоническим кризом без гипертонической энцефалопатии, гипертонической энцефалопатией, преэклампсией или эклампсией, автономной дисрефлексией [6].

Впервые вопрос о взаимосвязи головных болей и АГ был поднят более 100 лет назад Т.С. Janeway, в далеком 1913 г. [7]. Безусловно, в начале 20-го века, когда головная боль была впервые описана в качестве симптома при АГ, она была первоначально взаимосвязана со злокачественными формами АГ.

В настоящее время прогностическое значение наличия головной боли у больных АГ, ее взаимосвязь с уровнем АД (степенью АГ) и/или приемом антигипертензивных ЛС остается в значительной степени дискуссионным вопросом. Эта проблема по-прежнему важна с практической точки зрения, поскольку головная боль, имеющаяся у больного АГ, часто представляет собой проблему как для пациента, так и для врача. Своевременная диагностика и эффективное лечение первичных головных болей у больных АГ способствуют улучшению самочувствия пациентов и, в

связи с этим, повышает их приверженность к антигипертензивной терапии, которая снижает риск развития инсульта, деменции и ряда других серьезных сердечно-сосудистых осложнений [1,8].

Изменение частоты головной боли на фоне антигипертензивной терапии

Важным аргументом в пользу наличия взаимосвязи между повышенным АД и головной болью ряд врачей и больные считают факт исчезновения головной боли на фоне антигипертензивной терапии и нормализации уровня АД. Действительно, результаты рандомизированных контролируемых двойных слепых исследований антигипертензивных ЛС подтверждают этот факт. В связи с этим особого внимания заслуживают результаты систематического обзора и метаанализа A.J.S. Webb и P.M. Rothwell [9], в который было включено 198 исследований, и в которых в общей сложности приняли участие 43672 пациентов с АГ. Авторы констатировали, что антигипертензивные ЛС снижают частоту головных болей по сравнению с плацебо [относительный риск (ОР)=0,75; 95% доверительный интервал (95%ДИ) 0,69-0,82; $p<0,0001$]. Однако очень важной с практической точки зрения является выявленная авторами статистически значимая гетерогенность между различными классами антигипертензивных ЛС ($p=0,0007$).

В настоящее время для лечения АГ рекомендовано 5 основных классов антигипертензивных ЛС – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), диуретики, антагонисты кальция (АК), бета-адреноблокаторы [1]. В своем исследовании A.J.S. Webb и P.M. Rothwell [9] обнаружили статистически значимое снижение частоты головных болей по сравнению с плацебо на фоне лечения бета-адреноблокаторами (ОР=0,49; 95%ДИ 0,60-0,89; $p<0,0001$; 16 исследований, 1916 пациентов), БРА (ОР=0,70; 95%ДИ 0,33-0,68; $p<0,0001$; 34 исследования, 9352 пациентов), иАПФ (ОР=0,71; 95%ДИ 0,60-0,84; $p=0,0001$, 50 исследований, 12557 пациентов), диуретиками (ОР=0,75; 95%ДИ 0,64-0,89; $p=0,001$; 31 исследование, 10181 пациент), тогда как АК не уменьшали частоту головных болей (ОР=0,95; 95%ДИ 0,79-1,15; 65 исследований, 9291 пациент) по сравнению с плацебо.

При сравнении 5 основных классов антигипертензивных ЛС между собой выявлено, что бета-адреноблокаторы снижают частоту головных болей статистически значимо лучше, чем 4 других класса антигипертензивных ЛС (ОР=0,73; 95%ДИ 0,62-0,85; $p=0,0002$; 49 исследований, 7844 пациента), а АК, напротив, статистически значимо хуже (ОР=1,21; 95%ДИ 1,07-1,37; $p=0,005$; 91 исследо-

вание, 41444 пациента). При сравнении иАПФ, БРА и диуретиков с другими классами антигипертензивных ЛС статистически значимых различий не отмечено [9]. Хотелось бы обратить особое внимание на тот факт, что при этом все классы антигипертензивных ЛС показали сопоставимое снижение систолического и диастолического АД [9].

Класс АК неоднороден. По химическому строению выделяют дигидропиридиновые и недигидропиридиновые АК, которые различаются по своему влиянию на частоту головных болей [9]. Выявлена несколько большая частота головных болей при лечении недигидропиридиновыми АК (верапамил или дилтиазем) в сравнении с другими антигипертензивными ЛС, тогда как у дигидропиридиновых АК (нифедипин, амлодипин и др.) эта разница, хотя и присутствовала, но была менее выраженной. Более того, обнаружены различия даже между различными отдельными представителями дигидропиридиновых АК. Например, на фоне лечения амлодипином выявлено снижение частоты головных болей по сравнению как с другими классами антигипертензивных ЛС ($OR=0,82$; 95%ДИ 0,75-0,89; $p<0,0001$; 24 исследования, 19488 пациентов), так и с плацебо ($OR=0,61$; 95%ДИ 0,48-0,78; $p=0,0001$; 13 исследований, 2750 пациентов). На фоне лечения другими дигидропиридиновыми АК зафиксировано повышение частоты головных болей [9]. Головная боль может быть и нежелательной побочной реакцией (НПР) при применении дигидропиридиновых АК, при этом она является дозозависимой. Поэтому головная боль как НПР может отсутствовать при назначении препаратов этой группы в стартовых дозах, а при увеличении дозы вероятность ее появления значительно возрастает [10]. Головная боль как побочный эффект АК обусловлена их главным механизмом действия – вазодилатацией [9, 10].

Что касается бета-адреноблокаторов, то важнейшим с клинических позиций их свойством считают селективность. Селективные бета-адреноблокаторы статистически значимо снижали частоту головных болей по сравнению с другими классами антигипертензивных ЛС ($OR=0,74$; 95%ДИ 0,61-0,88; $p=0,001$; 40 исследований, 6616 пациентов), тогда как неселективные имели лишь схожую тенденция ($OR=0,68$; 95%ДИ 0,46-1,00; $p=0,06$; 9 исследований, 1228 patients) [9]. При сравнении влияния неселективных и селективных бета-адреноблокаторов на частоту головной боли статистически значимых различий не обнаружено ($OR=1,13$; 95%ДИ 0,83-1,54, $p=0,19$; 6 исследований, 1810 пациентов) [9].

Со времени появления первого представителя класса БРА в 1994 г. десятки тысяч пациентов приняли участие в рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях различных пре-

паратов, которые в настоящее время входят в этот класс. Эти исследования последовательно и убедительно продемонстрировали отличную переносимость ЛС из класса БРА, а частота их побочных эффектов, в том числе, головная боль, не отличалась от таковой у плацебо [11, 12]. Переносимость препарата является важным фактором при выборе схемы антигипертензивной терапии, поскольку именно она является фактором, определяющим приверженность больных АГ к лечению. Примерно половина всех случаев неэффективности антигипертензивной терапии является результатом плохой приверженности [13]. Все неблагоприятные эффекты, о которых сообщалось в клинических исследованиях, были классифицированы на легкие или умеренные [14], в связи с этим заслуживает внимание метаанализ, проведенный D. Caldeira и соавт. [15], в который были включены данные 11 рандомизированных клинических исследований сравнения БРА с плацебо, иАПФ, диуретиками, и одно исследование сравнения высоких и низких доз БРА. Частота возникновения побочных эффектов и прекращения приема БРА из-за последних не отличалась от таковой на фоне плацебо ($OR 0,99$; 95%ДИ 0,84-1,17). Следовательно, имеющиеся многочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что БРА являются одним из лучших классов среди антигипертензивных ЛС в плане переносимости лечения.

Кандесартан (Ордисс®, Тева, Израиль), один из наиболее изученных представителей класса БРА, также хорошо переносится [14]. НПР на фоне применения кандесартана, включая головную боль, о которых сообщают в клинических испытаниях, расценивались как легкие и умеренные, и статистически значимо не отличались от таковых на фоне плацебо [14]. Так, результаты двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых принимали участие в общей сложности 4147 больных с АГ 1-2 степени свидетельствуют о том, что профиль переносимости кандесартана в дозе 2-16 мг статистически значимо не отличался от плацебо [16]. Как минимум одна НПР зафиксирована при приеме кандесартана у 34,9% пациентов с АГ, а в группе плацебо – у 33,5% больных АГ [16]. Не обнаружено ассоциаций между частотой НПР на фоне применения кандесартана и расой, полом пациентов, их возрастом и дозой препарата, что является очень важным в плане его практического использования, особенно, у пациентов старших возрастных групп [14, 16, 17]. В исследованиях с длительным периодом наблюдения также сообщается о сопоставимой с плацебо переносимости кандесартана [16].

Низкая частота НПР при применении кандесартана также обусловлена тем, что данный препарат практически не вступает в межлекарственные взаимодействия [14]. Не было обнаружено клинически значимых

взаимодействий кандесартана с нифедипином, глибуридом, дигоксином, оральными контрацептивами, варфарином [14].

Комбинация кандесартана с гидрохлоротиазидом (ГХТ) (Ордисс Н®, Тева, Израиль) согласно опубликованным данным клинических исследований также обладает хорошей переносимостью. НПР на фоне ее применения, в том числе головная боль, были легкой или умеренной выраженности, являлись преходящими и/или не связанными с применением препарата [12]. На фоне применения фиксированной комбинации кандесартан/ГХТ в дозах 8/12,5 и 16/12,5 мг/сут серьезных побочных эффектов не зарегистрировано, никто из пациентов не был исключен из исследований в связи с развитием НПР [18, 19]. Высокодозовая фиксированная комбинация кандесартан/ГХТ (32/12,5 мг или 32/25 мг) также обладает хорошим профилем переносимости. В крупном исследовании (n=4098) T. Mengden с соавт. [20] сообщили, что частота побочных эффектов составила всего 1,2% (49 пациентов).

Первичные головные боли у пациентов с АГ

Большинство жалоб на головную боль у пациентов с АГ обусловлено не головными болями вследствие повышения АД, а мультиморбидностью (полиморбидностью) – наличием сосуществующих первичных головных болей, чаще всего, как и в популяции в целом, хронической головной боли напряжения (57-85%) и мигрени (15-30%) [8,21,22]. Так, российские исследователи наблюдали 30 амбулаторных пациентов с АГ в возрасте от 40 до 79 лет (средний возраст $64,3 \pm 15,08$ года) с гипертоническими кризами с головной болью. Авторы выявили наличие первичных головных болей (мигрени и головной боли напряжения) у 93% пациентов, причем, головные боли отмечались не только в период гипертонического криза, но и при обычных значениях АД [8]. При этом факторами риска хронизации головной боли при АГ, как и в популяции в целом, являются злоупотребление анальгетиками и эмоциональные расстройства. У всех больных с АГ и головной болью были выявлены тревожные и/или депрессивные нарушения, тяжесть которых статистически значимо связана с наличием и выраженностью головной боли [21,22]. Нами обследованы больные среднего возраста (n=103; 46 мужчин; средний возраст $53,6 \pm 0,8$ лет) с эссенциальной АГ, ранее не получавшие медикаментозной антигипертензивной терапии (около 50% с впервые выявленной АГ) и 50 практически здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту (17 мужчин, средний возраст $51,5 \pm 1,0$ лет) с нормальным уровнем АД (контрольная группа) [23]. Жалобы на головную боль предъявили 9 больных АГ, а здоровые лица контрольной группы подобной

жалобы не предъявили даже при активном расспросе. Среди пациентов с жалобами на головную боль у 6 больных была диагностирована эпизодическая мигрень, у 3 пациентов – хроническая ежедневная головная боль напряжения. В этой подгруппе пациентов с АГ выявлено выраженное негативное влияние головной боли на общее самочувствие пациента и его повседневную активность по данным индекса HIT-6 (Headache impact test - индекс влияния головной боли): средний балл составил $57,5 \pm 6,1$ [23]. В группе пациентов с АГ средние баллы по шкале тревоги Гамильтона и шкале депрессии Гамильтона были статистически значимо выше, чем в контрольной группе здоровых людей. Среди здоровых обследованных лиц тревожного и/или депрессивного расстройства не было выявлено ни у одного человека, тогда как в группе больных АГ у 3 пациентов было выявлено тревожное расстройство средней степени тяжести, у 4 пациентов – легкое депрессивное расстройство, у 1 – депрессивное расстройство средней степени тяжести [23].

По данным некоторых исследователей [22] наличие эпизодической и хронической головной боли напряжения не взаимосвязано с наличием АГ. Данные о взаимосвязи головной боли напряжения и уровня АД также противоречивы. Статистически значимо более высокие уровни диастолического АД у пациентов с АГ и головной болью напряжения по сравнению с больными АГ без головных болей обнаружили P.Y. Courand и соавт. [2]. Однако в подавляющем большинстве других исследований не было выявлено никакой взаимосвязи между уровнем АД и хронической головной болью напряжения [24-26].

Мигрень часто сочетается с наличием АГ, особенно, у молодых женщин [27,28]. В итальянское мультицентровое кросс-секционное исследование было включено 2973 пациентов с установленным ранее диагнозом АГ или мигрени, из которых 17% имели сочетание АГ и мигрени (43% – только АГ, 40% – только мигрень). В группе сочетанной патологии (АГ+мигрень) АГ возникала статистически значимо раньше, чем у больных АГ без мигрени, а мигрень, напротив, статистически регистрировалась значимо позже, чем у пациентов с мигренью и нормальным АД [28].

Взаимосвязь между мигренью и АГ

Что касается взаимосвязи АГ и мигрени, литературные данные также противоречивы. Несмотря на многочисленные исследования, до конца не выяснена ассоциация отдельных типов мигрени (мигрень с аурой и мигрень без ауры) с АГ, поэтому эти вопросы нуждаются в дальнейшем изучении.

Частота мигрени у больных с АГ колеблется по данным разных исследователей от 15% до 30% в зави-

симости от контингента обследованных пациентов [8, 21, 28]. С другой стороны, частота АГ у пациентов с мигренью составляет от 32% до 44% [28-30]. Так, М.Е. Bigal и соавт. [30] при обследовании 6102 больных с мигренью и 5243 человек без мигрени обнаружили, что при мигрени частота диагностированной АГ составила 33,1%, что было статистически значимо выше, чем у пациентов без мигрени (27,5%).

Н. Gardener и соавт. [31] представили результаты многоцентрового популяционного исследования NOMAS (The Northern Manhattan Study), в котором приняли участие 1338 человек (средний возраст 68,1±9,6 лет, 80% пациентов без мигрени, 6% с мигренью с аурой и 15% – с мигренью без ауры). АГ имела место у 76% обследуемых, длительность заболевания была различной, также были включены пациенты как с контролируемой АГ (достигнуты целевые уровни АД), так и с неконтролируемой АГ. Авторы обнаружили статистически значимую взаимосвязь АГ и с мигренью с аурой и с мигренью без ауры. Наличие мигрени было ассоциировано с большей длительностью АГ (9 и более лет) и/или с наличием неконтролируемой АГ. Однако в цитируемом выше исследовании М.Л. Muiesan и соавт. [29] частота мигрени не различалась у пациентов с наличием и отсутствием АГ (32% против 28%, соответственно). По данным М. Wiehe и соавт. [24], наоборот, мигрень чаще встречалась у лиц с нормальным АД по сравнению с лицами с так называемым высоким нормальным АД (АД 130-139/85-89 мм рт.ст.) или с АГ (АД 140/90 мм рт.ст. и более, либо прием антигипертензивных препаратов).

Взаимосвязь между мигренью и АГ может быть обусловлена общими экзогенными (внешними) и эндогенными (генетическими) факторами, а также общими патофизиологическими механизмами. Внешние факторы риска, с которыми могут быть связаны как мигрень, так и АГ, включают характер питания (избыточное потребление поваренной соли с пищей), низкую физическую активность, хронический стресс; оба заболевания также ассоциируются наличием связи с метаболическим синдромом [30].

Кроме того, регионы ствола головного мозга, контролирующая деятельность сердечно-сосудистой системы, участвуют в модуляции боли. Все чаще признается роль гипоталамуса и островка в патофизиологии мигрени и контроле автономных путей, необходимых для поддержания необходимого уровня АД [32].

Взаимосвязь между мигренью и АГ также можно объяснить общими патофизиологическими механизмами, хотя сегодня и не существует единой точки зрения на то, какие именно патофизиологические процессы лежат в основе ассоциации двух этих заболеваний [27, 30]. Активно обсуждается роль ги-

перактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гипесимпатикотонии и дисфункции эндотелия. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, возможно, является главным патофизиологическим механизмом, лежащим в основе взаимосвязи мигрени с АГ [27]. Ангиотензинпревращающий фермент принимает активное участие в контроле АД и сосудистого тонуса; как известно, некоторые ИАПФ и БРА (например, кандесартан, телмисартан, олмесартан) продемонстрировали эффективность в профилактике приступов мигрени [33-36]. Во взаимосвязи между мигренью с аурой и АГ, возможно, лежат генетические факторы [27, 30], в этой связи представляют интерес результаты генетических исследований, демонстрирующих взаимосвязь мигрени и уровня/активности ангиотензинпревращающего фермента. Было обнаружено, что наличие генотипа ACE DD у больных с мигренью коррелирует с увеличением риска развития АГ [27, 37]. При наличии гомозиготного генотипа DD гена ангиотензинпревращающего фермента возрастает уровень ангиотензина II в сыворотке, что сопровождается увеличением частоты приступов мигрени. Частота встречаемости аллеля D была значительно выше у больных с мигренью, чем у пациентов без мигрени (25,9% и 12,5%, соответственно). Предполагается, что наличие аллели D в гене ангиотензинпревращающего фермента может быть фактором риска развития самой мигрени, что объясняет патогенетическую связь между мигренью и активностью ангиотензинпревращающего фермента [27, 38].

К основным патогенетическим механизмам и мигрени, и АГ относится также гиперсимпатикотония, что также объясняет взаимосвязь между этими двумя заболеваниями [31]. Косвенным подтверждением этой гипотезы является эффективность бета-адреноблокаторов (пропранолола, метопролола) в профилактике приступов мигрени, которые снижают симпатический тонус за счет блокады бета-адренорецепторов [39]. Кроме того, блокада бета-адренорецепторов приводит к снижению активности тирозингидроксилазы (этап, ограничивающий скорость биосинтеза норадреналина, который имеет место как в симпатических ганглиях, так и в мозговом слое надпочечников) верхних шейных симпатических узлах, что было продемонстрировано в экспериментальном исследовании [40].

Наиболее вероятным общим патогенетическим звеном в развитии мигрени и АГ называют дисфункцию эндотелия [27]. Клетки эндотелия регулируют сосудистый тонус, и, следовательно, уровень АД, активность свертывающей и противосвертывающей системы крови, уровень провоспалительных цитокинов, а также метаболическое обеспечение мозга [27]. При

нарушении функции эндотелия нарушается баланс между эндотелийзависимыми сосудосуживающими и сосудорасширяющими факторами, что и обуславливает развитие вазоспазма. В настоящее время имеется обширная доказательная база наличия эндотелиальной дисфункции у пациентов с мигренью, особенно с мигренью с аурой [27, 41]. Нормализация активности эндотелия на фоне лечения иАПФ и БРА также является одним из объяснений эффективности этих препаратов у пациентов с мигренью [27, 39].

Наличие АГ может способствовать хроническому течению первичной головной боли [3, 42-45]. Напротив, эффективное лечение АГ антигипертензивными ЛС, то есть, достижение целевых уровней АД адекватными темпами может оказать положительное влияние и на течение первичных головных болей [3, 42-45]. При этом важно еще раз отметить, что многие ЛС, используемые для снижения АД (бета-адреноблокаторы, иАПФ, БРА), применяются для профилактики приступов мигрени [44].

Особый интерес представляют данные рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования [36] с перекрестным дизайном, целью которого было изучение эффективности БРА кандесартана в профилактике приступов мигрени. В исследование были включены 60 больных с мигренью (от 2 до 6 приступов в нед) в возрасте от 18 до 65 лет. В окончательный анализ были включены данные 57 пациентов (45 женщин, средний возраст 42 ± 11 лет и 12 мужчин, средний возраст 48 ± 12 лет). Сначала всем участникам в течение 4 нед назначалось плацебо (вводный период), а затем, согласно перекрестному дизайну, было 2 периода по 12 нед активного лечения (плацебо или кандесартан), разделенные периодом плацебо продолжительностью 4 нед. Пациенты первой группы ($n=30$) в первый период получали кандесартан 16 мг 1 р/сут без предварительной титрации дозы, во второй период – плацебо

1 р/сут, больные второй группы ($n=30$), наоборот, в первый период получали плацебо, во второй период – кандесартан в указанной дозе. Первичной конечной точкой исследования было количество дней без головной боли, вторичные конечные точки включали количество часов с головной болью, количество дней с мигренью, количество часов с мигренью, индекс тяжести головной боли (1-4), степень утраты трудоспособности (1-3), используемые дозы триптанов, используемые дозы анальгетиков, переносимость лечения, количество дней на больничном листе, качество жизни (опросник SF-36) [36].

В результате исследования были получены впечатляющие результаты: лечение кандесартаном было статистически значимо ассоциировано с меньшей частотой первичной и вторичных конечных точек (табл. 1) [36].

При этом частота НПР при применении кандесартана не отличалась от таковой на фоне плацебо, уровень АД на фоне лечения кандесартаном составил $115/70 (\pm 16/10)$ мм рт.ст., а на фоне плацебо – $126/77 (\pm 20/11)$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Частота пульса статистически значимо не различалась между кандесартаном и плацебо (69 ± 5 и 70 ± 5 уд/мин, соответственно; $p = 0,76$) [36]. Полученные в исследовании данные свидетельствуют о высокой эффективности кандесартана в профилактике приступов мигрени и низкой частоте НПР при его применении, сопоставимой с плацебо.

Закключение

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, у пациентов с АГ часто имеется головная боль. При этом в абсолютном большинстве случаев она не связана с повышением АД, а обусловлена наличием сопутствующих первичных головных болей, чаще всего – мигрени и головной боли напряжения. Своевременная и правильная диагностика и лечение первичных головных болей будет способствовать по-

Table 1. Effect of candesartan on primary and secondary endpoints (adapted from [36])

Таблица 1. Влияние кандесартана на первичные и вторичные конечные точки (адаптирован из [36])

Параметр	Кандесартан (16 мг/сут)	Плацебо	Δ (%)	p
Количество дней с головной болью, n	$13,6 \pm 10,7$	$18,5 \pm 12,5$	$4,9 \pm 10,6$ (26)	0,001
Количество часов с головной болью, n	95 ± 118	139 ± 146	$43,9 \pm 105$ (31)	0,001
Количество дней с мигренью, n	$9,0 \pm 8,6$	$12,6 \pm 8,2$	$32,8 \pm 61,7$ (36)	0,001
Количество часов с мигренью, n	$59,4 \pm 66,6$	$92,2 \pm 76,8$	$32,8 \pm 61,7$ (36)	0,001
Индекс тяжести головной боли, баллы	191 ± 249	293 ± 290	102 ± 210 (35)	0,001
Принимаемые дозы триптанов, мг/сут	$6,9 \pm 10,3$	$9,5 \pm 14$	$2,6 \pm 10,0$ (27)	0,03
Принимаемые дозы анальгетиков, мг/сут	$12,7 \pm 18,3$	$18,9 \pm 30,6$	$6,2 \pm 22,0$ (33)	0,02
Степень утраты трудоспособности, баллы	$14,1 \pm 15,4$	$20,6 \pm 14,3$	$6,5 \pm 10,8$ (32)	0,001
Количество дней нетрудоспособности, n	$1,4 \pm 5,2$	$3,9 \pm 12,0$	$2,5 \pm 8,9$ (64)	0,01

вышению приверженности пациентов с АГ к лечению. Установлено также, что на наличие головной боли у больных АГ оказывают влияние антигипертензивные препараты, при этом частота развития головной боли как НПР не одинакова при применении различных классов антигипертензивных препаратов. Частота головной боли, сопоставимая с таковой на фоне назначения плацебо, отмечена на фоне лечения БРА, в частности, кандесартаном. Более того, некоторые антигипертензивные препараты применяются для профилактики приступов мигрени. Имеющиеся литера-

турные данные диктуют необходимость в проведении дальнейших исследований с целью выявления преимуществ ряда антигипертензивных ЛС в лечении коморбидных пациентов с АГ и первичными головными болями.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Тева, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Teva, but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

- Williams B., Mancia G., Spiering W., et al.; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041. DOI:10.1097/HJH.0000000000001940.
- Courand P.Y., Serraille M., Girerd N., et al. The Paradoxical Significance of Headache in Hypertension. *Am J Hypertens.* 2016;29(9):1109-16. DOI:10.1093/ajh/hpw041.
- Parfenov V.A., Ryzhak A.A. Neurological aspects of optimizing antihypertensive therapy. *Neurological Journal* 2003;2:26-9. (In Russ.) [Парфенов В.А., Рыжак А.А. Неврологические аспекты оптимизации антигипертензивной терапии. *Неврологический Журнал.* 2003;2:26-9].
- Cortelli P., Grimaldi D., Guaraldi P., Pierangeli G. Headache and hypertension. *Neurol Sci.* 2004;25(Suppl 3):S132-4. DOI:10.1007/s10072-004-0271-y.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219. DOI:10.1093/eurheartj/ehf151.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211. DOI:10.1177/0333102417738202.
- Janeway T.C. A clinical study of hypertensive cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 1913;XII(6):755-98. DOI:10.1001/archinte.1913.00070060147012.
- Mamedova Z.D., Fateeva T.G., Parfenov V.A. Headaches in patients with arterial hypertension and hypertensive crises. *Neurological Journal.* 2003;2:28-31. (In Russ.) [Мамедова З.Д., Фатеева Т.Г., Парфенов В.А. Головные боли у пациентов с артериальной гипертензией и гипертензивными кризами. *Неврологический Журнал.* 2003;2:28-31].
- Webb A.J.S., Rothwell P.M. The effect of antihypertensive treatment on headache and blood pressure variability in randomized controlled trials: a systematic review. *J Neurol.* 2012;259(9):1781-7. DOI:10.1007/s00415-012-6449-y.
- Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Calcium channel blockers and headache. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;63(2):157-8. DOI:10.1111/j.1365-2125.2006.02751.x.
- Tolerability and quality of life in ARB-treated patient. *Am J Manag Care.* 2005;11(13 Suppl):S392-4.
- Abraham H.M.A., White C.M., White W.B. The Comparative Efficacy and Safety of the Angiotensin Receptor Blockers in the Management of Hypertension and Other Cardiovascular Diseases. *Drug Saf.* 2015;38(1):33-54. DOI:10.1007/s40264-014-0239-7.
- Stephenson J. Noncompliance may cause half of antihypertensive drug "failures". *JAMA.* 1999;282(4):313-4.
- See S., Stirling A.L. Candesartan cilexetil: an angiotensin II-receptor blocker. *Am J Health Syst Pharm.* 2000;57(8):739-46. DOI:10.1093/ajhp/57.8.739.
- Caldeira D., David C., Sampaio C. Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2012;12(4):263-77. DOI:10.2165/11599990-000000000-00000.
- Easthope S.E., Jarvis B. Candesartan cilexetil: an update of its use in essential hypertension. *Drugs.* 2002;62(8):1253-87. DOI:10.2165/00003495-200262080-00016.
- Sever P. Candesartan cilexetil: a new, longacting, effective angiotensin II type 1 receptor blocker. *J Hum Hypertens.* 1997;11(suppl.2):S85-9.
- Bönnér G., Landers B., Bramlage P. Candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide combination treatment versus high-dose candesartan cilexetil monotherapy in patients with mild to moderate cardiovascular risk (CHILI Triple T). *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:85-95. DOI:10.2147/VHRM.S17004.
- Fujiwara W., Izawa H., Ukai G., et al. Low dose of hydrochlorothiazide, in combination with angiotensin receptor blocker, reduces blood pressure effectively without adverse effect on glucose and lipid profiles. *Heart Vessels.* 2013;28(3):316-22. DOI:10.1007/s00380-012-0246-5.
- Mengden T., Hübner R., Bramlage P. Office and ambulatory blood pressure control with a fixed-dose combination of candesartan and hydrochlorothiazide in previously uncontrolled hypertensive patients: results of CHILI CU Soon. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:761-9. DOI:10.2147/VHRM.S26887.
- Parfenov V.A., Alekseev V.V., Shvareva N.S., Ryzhak A.A. Headache in patients with arterial hypertension. *Clinical Gerontology.* 2001;6(5):3-9. (In Russ.) [Парфенов В.А., Алексеев В.В., Шварева Н.С., Рыжак А.А. Головная боль у больных артериальной гипертензией. *Клиническая Геронтология.* 2001;6(5):3-9].
- Parfenov V.A., Neverovsky D.V. Outpatient management of patients with dyscirculatory encephalopathy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;7(1):37-42. (In Russ.) [Парфенов В.А., Неверовский Д.В. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике. *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика.* 2015;7(1):37-42]. DOI:10.14412/2074-2711-2015-1-37-42.
- Parfenov V.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Pavlyeva E.E. Features of the clinical picture in patients of middle age with essential hypertension. *Ther Arkhiv.* 2018;90(9):15-26. (In Russ.) [Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Павлеева Е.Е. Особенности клинической картины у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. *Терапевтический Архив.* 2018;90(9):15-26]. DOI:10.26444/terarkh20180901526.
- Wiehe M., Fuchs S.C., Moreira L.B., et al. Migraine is more frequent in individuals with optimal and normal blood pressure: a population-based study. *J Hypertens.* 2002;20(7):1303-6.
- Weiss N.S. Relation of high blood pressure to headache, epistaxis, and selected other symptoms. The United States Health Examination Survey of Adults. *N Engl J Med.* 1972;287(13):190-4. DOI:10.1056/NEJM197209282871303.
- Bensenor I.J., Lotufo P.A., Mion D. Jr., Martins M.A. Blood pressure behaviour in chronic daily headache. *Cephalalgia.* 2002;22:190-4. DOI:10.1046/j.1468-2982.2002.00340.x.
- Tabeeva G.R., Muranova A.V., Kostyagina E.N., Sergeev A.V. Migraine and hypertension. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;7(4):4-10. (In Russ.) [Табеева Г.Р., Муранова А.В., Кострыгина Е.Н., Сергеев А.В. Мигрень и артериальная гипертензия. *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика.* 2015;7(4):4-10]. DOI:10.14412/2074-2711-2015-4-4-10.
- Mancia G., Rosei E.A., Ambrosioni E., et al.; MIRACLES Study Group. Hypertension and migraine comorbidity: prevalence and risk of cerebrovascular events: evidence from a large, multicenter, cross-sectional survey in Italy (MIRACLES study). *J Hypertens.* 2011;29(2):309-18. DOI:10.1097/HJH.0b013e3283410404.
- Muesen M.L., Padovani A., Salvetti M., et al. Headache: Prevalence and relationship with office or ambulatory blood pressure in a general population sample (the Vobarno Study). *Blood Press.* 2006;15(1):14-9. DOI:10.1080/08037050500436089.
- Bigal M.E., Kurth T., Santanello N., et al. Migraine and cardiovascular disease A population-based study. *Neurology.* 2010;74(8):628-35. DOI:10.1212/WNL.0b013e328181d0cc8b.
- Gardener H., Monteith T., Rundek T., et al. Hypertension and Migraine in the Northern Manhattan Study. *Ethn Dis.* 2016;26(3):323-30. DOI:10.18865/ed.26.3.323.
- Borsook D., Veggeberg R., Erpelding N., et al. The insula: A "Hub of Activity" in migraine. *Neuroscientist.* 2016;22(6):632-52. DOI:10.1177/1073858415601369.
- Schuh-Hoferer S., Flach U., Meiselb A., et al. Efficacy of lisinopril in migraine prophylaxis - an open label study. *European Journal of Neurology.* 2007;14(6):701-3. DOI:10.1111/j.1468-1331.2007.01764.x.
- Charles J.A., Jotkowitz S., Byrd L.H. Prevention of Migraine With Olmesartan in Patients With Hypertension/Prehypertension. *Headache.* 2006;46(3):503-7. DOI:10.1111/j.1526-4610.2006.00382.x.
- Diener H.C., Gendolla A., Feuersenger A., et al.; on behalf of the Study Group. Telmisartan in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia.* 2009;29(9):921-27. DOI:10.1111/j.1468-2982.2008.01825.x.
- Tronvik E., Stovner L.J., Helde G., et al. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289(1):65-9. DOI:10.1001/jama.289.1.65.
- Corvol P., Soubrier F., Jeunemaitre X. Molecular genetics of the renin-angiotensinaldosterone system in human hypertension. *Pathol Biol (Paris).* 1997;45(3):229-39.
- Kowa H., Fusayasu E., Ijiri T., et al. Association of the Insertion/Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in patients of migraine with aura. *Neurosci Lett.* 2005;10;374(2):129-31. DOI:10.1016/j.neulet.2004.10.041.

39. Frediani F., Villani V., Casucci G. Peripheral mechanism of action of antimigraine prophylactic drugs. *Neurol Sci.* 2008; 29 Suppl 1:S127-30. DOI:10.1007/s10072-008-0903-8.
40. Ablad B., Dahlöf C. Migraine and beta-blockade: modulation of sympathetic neurotransmission. *Cephalalgia.* 1986;6(Suppl.5):7-13. DOI:10.1177/03331024860060501.
41. Butt J.H., Franzmann U., Kruuse C. Endothelial function in migraine with aura - a systematic review. *Headache.* 2015;55(1):35-54. DOI:10.1111/head.12494.
42. Barbanti P., Aurilia C., Egeo G., Fofi L. Hypertension as a risk factor for migraine chronification. *Neurol Sci.* 2010; 31(Suppl.1):41-3.
43. Sacco S., Ricci S., Carolei A. Tension-type headache and systemic medical disorders. *Curr. Pain Headache Rep.* 2011;15(6):438-43. DOI:10.1007/s11916-011-0222-2.
44. Tabeeva G.R., Yahno N.N. Migraine. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (In Russ.) [Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. Мигрень. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011].
45. Kislyak O. A., Starodubova A. V., Chervyakova Y. B. Therapy of arterial hypertension and prevention of cardiovascular diseases in woman of reproductive age suffering from migreni. Clinical review. 2017;12:26-32 (In Russ.) [Кисляк О. А., Стародубова А. В., Червякова Ю. Б.. Лечение артериальной гипертензии и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у женщины репродуктивного возраста с мигренью. Медицинский Совет. 2017;12:26-32]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-12-26-32.

About the Authors:

Vladimir A. Parfenov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov University

Tatiana M. Ostroumova – MD, Post-Graduate Student, Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov University

Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University; Head of Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University

Сведения об авторах:

Парфенов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии, Сеченовский Университет

Остроумова Татьяна Максимовна – аспирант, кафедра нервных болезней и нейрохирургии, лечебный факультет, Сеченовский Университет

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет; зав. лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Маммографический скрининг как инструмент оценки сердечно-сосудистого риска.

Часть 2. Кальциноз артерий молочной железы – связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Елена Викторовна Бочкарева^{1*}, Ирина Витальевна Ким¹,
Екатерина Кронидовна Бутина¹, Игорь Дмитриевич Стулин²,
Сергей Александрович Труханов², Борис Александрович Руденко¹,
Сергей Анатольевич Бойцов³, Оксана Михайловна Драпкина¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

³ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская, 15А

Перспективы использования кальциноза артерий молочной железы (кальциноза маммарных артерий, КМА), легко выявляемого при маммографии, для улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска в женской популяции вызывают все более растущий интерес. Целью 2-й части обзора является анализ современной литературы, посвященной связи КМА с распространенностью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Наличие КМА на маммограммах ассоциируется с более высокой вероятностью инфаркта миокарда, смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) и ССЗ, а также 3,5-кратным увеличением риска ИБС и 5-летнего инцидента коронарных событий ($p=0,003$). Женщины с КМА имеют более высокую вероятность ангиографически доказанной ИБС, чем женщины без КМА ($p<0,001$). КМА тяжелой степени имеет более сильную связь с ССЗ, чем легкие формы кальциноза. Показана связь КМА с цереброваскулярными заболеваниями и 1,4-кратным увеличением риска ишемического инсульта ($p=0,004$), атероматозом сонных артерий и увеличением толщины комплекса интима-медиа. КМА ассоциируется с атеросклеротическим поражением периферических артерий и снижением величины лодыжечно-плечевого индекса $<0,9$ ($p=0,048$). У женщин с хронической болезнью почек наличие КМА свидетельствует об увеличении в 4,5 раза риска осложнений, связанных с нарушением кровотока в периферических артериях. Показано, что добавление КМА к общепринятым (стандартным) алгоритмам оценки сосудистого риска Framingham Risk Score и Pooled Cohort Equation статистически значимо повышает точность прогнозирования ИБС ($p=0,02$ и $p=0,010$, соответственно). Определение КМА в процессе маммографического скрининга является новым, перспективным направлением исследований в области кардиоваскулярной профилактики у женщин, и открывает новые возможности для выявления групп лиц с субклиническими формами ССЗ и высоким сосудистым риском.

Ключевые слова: кальциноз, артерии молочной железы, сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярные заболевания, маммография.

Для цитирования: Бочкарева Е.В., Ким И.В., Бутина Е.К., Стулин И.Д., Труханов С.А., Руденко Б.А., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Маммографический скрининг как инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. Часть 2. Кальциноз артерий молочной железы – связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):424-430. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-424-430

Mammographic Screening as a Tool for Cardiovascular Risk Assessing. Part 2. Association of Breast Arterial Calcification and Cardiovascular Diseases

Elena V. Bochkareva^{1*}, Irina V. Kim¹, Ekaterina K. Butina¹, Igor D. Stulin², Sergey A. Trukhanov², Boris A. Rudenko¹,
Sergey A. Boytsov³, Oxana M. Drapkina¹

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127423 Russia

³ National Medical Research Centre of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15A, Moscow, 121552 Russia

Prospects for the use of mammographic detection of breast arterial calcification (BAC) to improve the stratification of cardiovascular risk in the female population are of increasing interest. The purpose of the 2 part of the review is the analysis of modern literature on the relationship of the BAC with the prevalence and mortality from cardiovascular diseases (CVD). The presence of BAC on mammograms is associated with a higher likelihood of myocardial infarction, death from coronary heart disease (CHD) and CVD, as well as a 3.5-fold increase in the risk of CHD and a 5-year coronary incident ($p=0.003$). Women with BAC have a higher likelihood of coronary artery disease detected during angiography than women without BAC ($p<0.001$). Severe BAC has a stronger association with CVD than mild calcification. The association of BAC with cerebrovascular diseases and a 1.4-fold increase in the risk of ischemic stroke ($p=0.004$), atheromatosis of the carotid arteries and an increase in the thickness of the intima-media complex is shown. BAC is associated with atherosclerotic lesions of peripheral arteries and a decrease in the ankle-brachial index <0.9 ($p=0.048$). In women with chronic kidney disease, the presence of BAC indicates a 4.5-fold increase in the risk of complications associated with impaired blood flow in peripheral arteries. It is shown that the addition of BAC to the generally accepted (standard) vascular risk assessment algorithms Framingham Risk Score and Pooled Cohort Equation significantly increases the accuracy of prediction of CHD ($p=0.02$ and $p=0.010$, respectively). The detection of BAC on mammographic screening is a new promising direction for cardiovascular prophylaxis in women and opens up new opportunities for identifying groups of people with subclinical forms of CVD and high cardiovascular risk.

Keywords: calcification, breast arteries, cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases, mammography.

For citation: Bochkareva E.V., Kim I.V., Butina E.K., Stulin I.D., Trukhanov S. A., Rudenko B.A., Boytsov S.A., Drapkina O.M. Mammographic Screening as a Tool for Cardiovascular Risk Assessing. Part 2. Association of Breast Arterial Calcification and Cardiovascular Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):424-430. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-424-430

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ebochkareva@gnicpm.ru

Received / Поступила: 15.04.2019

Accepted / Принята в печать: 07.05.2019

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место в структуре заболеваемости и смертности женского населения Российской Федерации и в мире [1-3]. Принимая во внимание рост продолжительности жизни, прежде всего, женской популяции, в перспективе следует ожидать дальнейшего возрастания бремени ССЗ, что является серьезной медико-социальной проблемой и требует разработки новых эффективных стратегий первичной профилактики.

В клинической практике выявление групп лиц с высокой вероятностью сердечно-сосудистых событий и требующих активного профилактического вмешательства основано на прогностических шкалах риска, разработанных с учетом хорошо известных, традиционных факторов, влияющих на развитие ССЗ. Вместе с тем в женской популяции вероятность ССЗ зачастую недооценивается, значительная часть неблагоприятных сердечно-сосудистых событий наблюдается в группах с низким 10-летним сосудистым риском <7,5% по Framingham Risk Score, что указывает на необходимость поиска новых маркеров, позволяющих улучшить стратификацию риска и выявление субклинических форм патологии [4-5].

Кальциноз артерий молочной железы (кальциноз маммарных артерий, КМА) представляет собой форму кальциноза Менкеберга, локализованного в медиальной оболочке сосудов, в отличие от кальциноза интимы, связанного с атеросклеротическим процессом и формированием липидной бляшки. КМА легко выявляется в процессе маммографического скрининга и рассматривается специалистами-онкологами в качестве доброкачественной находки. Частота КМА увеличивается с возрастом, однако данный феномен не является атрибутом «здорового старения» и ассоциируется с рядом состояний, имеющих патогенетическую связь с ССЗ.

Целью настоящего обзора является анализ современной литературы по КМА и его связи с сердечно-сосудистым риском. В 1-й части обзора были представлены данные о патоморфологии, рентгенологической картине, способах количественной оценки КМА, распространенности и факторах, способствующих его возникновению [6]. Показано, что обнаружение КМА на маммограммах ассоциируется с гиперлипидемией, диабетом, хронической болезнью почек, коронарным кальцием, количеством рожденных детей, лактацией, менопаузой, снижением костной массы.

Вместе с тем отсутствует связь КМА с такими факторами риска, как курение, избыточная масса тела и ожирение, нет убедительно доказанной связи с гипертонией, что указывает на вовлеченность данного феномена в патофизиологические механизмы развития ССЗ, отличные от атеросклеротического процесса.

Во 2-й части обзора представлены данные о взаимосвязи КМА и ССЗ и перспективах использования данного показателя в качестве маркера сердечно-сосудистого риска.

Связь КМА с распространенностью и смертностью от ССЗ

Результаты целого ряда исследований, выполненных в открытой популяции, согласованно свидетельствуют о более высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у женщин с КМА. Основным ограничением большинства подобных исследований является оценка конечных точек на основании опросников, то есть, получение информации о наличии заболеваний, факторах риска, деталях анамнеза со слов пациента. Преимущество этих исследований заключается в большой численности обследованных групп женщин и длительном периоде наблюдения, в течение которого оценивались сердечно-сосудистые события.

В крупном когортном исследовании 12084 женщин, принимавших участие в программе популяционного скрининга рака молочной железы (DOM Project) с длительностью наблюдения 16-19 лет, было установлено, что наличие КМА ассоциируется с более высокой вероятностью инфаркта миокарда (отношение шансов [ОШ] 1,8; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 1,1-2,9) и смерти от ССЗ (ОШ 1,35; 95%ДИ 1,07-1,70) по сравнению с отсутствием КМА [7-8]. Значение ОШ существенно не изменялось при внесении поправок на возраст, факторы риска ССЗ и наличие родов в анамнезе.

В другом когортном исследовании 12761 женщины с периодом наблюдения 24,8 года получены сопоставимые результаты. При наличии КМА наблюдалось 1,32-кратное увеличение смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) (95%ДИ 1,08-1,60) и 1,52-кратное увеличение частоты сердечной недостаточности (95%ДИ 1,18-1,98) с поправкой на факторы риска, возраст и количество родов [9].

Значительно более сильная взаимосвязь КМА и ССЗ показана в 5-летнем проспективном исследовании

1454 женщин, где присутствие КМА на маммограммах было связано с возрастанием риска ИБС в 3,5 раза (ОШ 3,54; 95%ДИ 2,28-5,50) [10]. С прогностической точки зрения особый интерес представляла подгруппа женщин, не имевших ИБС при исходном обследовании, у которых 5-летний инцидент коронарных событий при наличии КМА был статистически значимо выше, чем при его отсутствии, и составлял 6,3% против 2,3%, соответственно ($p=0,003$). При этом связь 5-летнего инцидента ИБС с КМА была более сильной, чем с гипертонией, гиперхолестеринемией и наследственностью. Результаты этого, часто цитируемого исследования, служат, по мнению многих авторов, веским аргументом, подтверждающим значимость КМА как предиктора сердечно-сосудистых осложнений.

КМА тяжелой степени имеет более сильную связь с ССЗ, чем легкие формы кальциноза. В серии исследований по типу случай-контроль, выполненных в рамках крупного проекта Prospect-EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) и объединяющих суммарно 1540 женщин со сроком наблюдения 13,2 лет, наличие КМА (КМА>0) ассоциировалось с увеличением риска ИБС в 1,44 раза ($p=0,036$), а тяжелой степени КМА – в 3,4 раза ($p<0,001$) [11].

КМА и ангиографически доказанная ИБС

В наиболее ранних работах оценивалась связь КМА с коронарной патологией, верифицированной с помощью коронарографии. Все исследования одномоментные, существенно различались по числу наблюдений – от 55 до 1919 человек, и частоте КМА в обследованных когортах женщин – от 14% до 60,6%. В большинстве работ показана статистически значимая связь между КМА и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий. По данным различных исследований ОШ для наличия ангиографически доказанной ИБС у женщин с КМА по сравнению с женщинами без КМА варьировало в диапазоне от 2,11 (95%ДИ 1,22-3,66) до 6,32 (95%ДИ 1,61-24,79) [12-13]. В одном из наиболее крупных исследований ($n=1919$) ОШ составляло 2,29 (95%ДИ 1,40-3,74; $p<0,0001$) [14].

По данным мета-анализа 10 одномоментных исследований с общим числом наблюдений 3952 человек женщины с КМА имели значительно более высокую вероятность наличия ИБС, верифицированной с помощью коронарографии, чем женщины без КМА (ОШ 3,86; 95%ДИ 3,25-4,59; $p<0,001$) [15].

В группе из 102 женщин в возрасте >45 лет проведено сопоставление степени поражения коронарного русла, оцениваемой по SYNTAX score, и тяжести КМА по 4-х балльной шкале [16]. Отмечено, что высокие значения показателя SYNTAX score >22 ассоциировались с большей степенью тяжести КМА ($p<0,001$). При значениях SYNTAX score >22 также наблюдалась

и более высокая частота КМА как такового (КМА>0), чем при SYNTAX score ≤ 22 – 83,8% против 23,5%, соответственно ($p<0,001$).

В более поздних исследованиях для верификации ИБС применялись неинвазивные визуализирующие методики – коронарная компьютерная томографическая ангиография (ККТА) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с оценкой коронарного кальция (данные о связи КМА с коронарным кальцием представлены в 1-й части обзора). В наиболее крупном одномоментном исследовании, включающем 2100 асимптомных женщин без установленного диагноза ИБС, наличие КМА по данным ККТА ассоциировалось с 3-х кратным увеличением частоты обнаружения коронарных атеросклеротических бляшек (ОШ 3,02; 95%ДИ 2,19-4,18; $p<0,001$) [17]. При увеличении степени тяжести КМА повышалась его прогностическая значимость. В подгруппе женщин с наиболее высоким индексом КМА 7-12 по 12-балльной шкале, ОШ для наличия ИБС было выше, чем в целом по группе, и составляло 4,15 (95%ДИ 2,44-7,07; $p<0,001$).

В недавно опубликованном обзоре литературы суммированы данные 18 исследований по сопоставлению КМА с наличием ИБС, при этом в 8 исследованиях для верификации коронарной патологии применялась коронарография, в 6 – ККТА, и в 4 – МСКТ [18]. Статистически значимая положительная связь между КМА и ИБС была найдена в 14 исследованиях, в 4-х, имеющих небольшое число наблюдений, данная ассоциация отсутствовала, и прогностическая значимость КМА ставится под сомнение [19-22]. Тем не менее, авторы обзора, анализируя весь представленный материал, делают заключение, что использование маммографического скрининга является целесообразным и полезным для выявления асимптомных женщин с субклинической ИБС.

КМА и цереброваскулярные заболевания

В большинстве исследований, касающихся связи КМА с инсультом, данное заболевание рассматривалось в качестве одного из компонентов первичной комбинированной конечной точки (например, ИБС+инсульт), либо как вторичная конечная точка. Наиболее часто о наличии перенесенного инсульта судили на основании опроса пациента, реже – по данным медицинской документации [9, 14, 23]. Известно лишь одно исследование, которое изначально было спланировано для изучения связи КМА с инсультом как первичной конечной точкой, подтвержденной выписками из стационара и свидетельствами о регистрации смерти с указанием кода заболевания (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) [9]. Исследование включало большую когорту из 12761 женщин 40-79 лет, прошедших первоначальное обследование в 1968-1973 гг. и на-

ходившихся под наблюдением до 2001 г. По данным многофакторного анализа у женщин с КМА имелось 1,41-кратное увеличение риска ишемического инсульта ($p=0,004$), а также тенденция к увеличению частоты геморрагического инсульта в 1,54 раза и транзиторной ишемической атаки в 1,42 раза [9].

В крупном проспективном когортном исследовании, включающем 1540 женщин, 5-летний инцидент впервые перенесенного инсульта составлял 58,3% и 13,3% ($p<0,001$) в подгруппах с наличием и отсутствием КМА, соответственно [10]. Оценивая результаты исследования, авторы делают особый акцент на возможной предрасположенности лиц с КМА к системному прогрессированию сосудистой патологии.

В литературе имеется только одно исследование по сопоставлению КМА с наличием цереброваскулярной патологии, объективно подтвержденной с помощью магнитно-резонансной томографии [24]. Определялось наличие микрососудистых ишемических изменений в виде участков повышенной интенсивности в белом веществе и перивентрикулярной зоне, свидетельствующих о сосудистой патологии головного мозга и являющихся предшественниками инсульта. У 168 женщин 40-78 лет была выявлена сильная корреляция между наличием КМА и указанными зонами повышенной интенсивности, ОШ для участков белого вещества составляло 6,86 (95%ДИ 1,83-25,7; $p=0,004$), для перивентрикулярных областей – 9,04 (95%ДИ 1,2-68,3; $p=0,033$). Результаты этого исследования свидетельствуют о целесообразности использования КМА в качестве маркера риска развития инсульта.

В исследовании, включающем небольшую по численности группу из 80 женщин 39-86 лет, показано, что у женщин с КМА атеросклеротические бляшки сонных артерий, по данным доплерографии, встречаются в 57% случаев, при отсутствии КМА – в 24% случаев. В данной работе особый интерес представляла подгруппа женщин с умеренной степенью тяжести КМА, которая характеризовалась как наибольшей частотой выявления каротидных атером, так и значительным преобладанием среди них гомогенных липидных анэхогенных бляшек, которые, как известно, предрасположены к развитию атеротромботических осложнений [25].

Наличие КМА ассоциируется с увеличением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), до недавнего времени рассматривавшегося в качестве маркера атеросклеротического процесса. Женщины с наличием КМА имеют большую величину показателя ТКИМ, чем женщины без КМА – $0,81\pm 0,2$ мм и $0,69\pm 0,2$ мм, соответственно ($p<0,001$) [26].

Таким образом, КМА имеет несомненную связь с цереброваскулярной патологией, в частности, с увеличением частоты развития инсульта, микрососуди-

стыми изменениями ишемического типа в веществе головного мозга, атеросклеротическими бляшками в сонных артериях и увеличением ТКИМ. Принимая во внимание увеличение риска инсульта у женщин старше 50 лет, а также распространенности КМА в тот же возрастной период, можно полагать, что определение кальциноза артерий в процессе маммографического онко-скрининга может принести существенную дополнительную пользу в плане выявления групп женщин, нуждающихся в профилактике нарушений мозгового кровообращения [27].

КМА и заболевания периферических артерий

КМА является формой склеротического поражения медиальной оболочки артерий и может рассматриваться как проявление общей тенденции к развитию медиального кальциноза в других сосудистых областях и увеличению артериальной жесткости, вносящей существенный вклад в развитие ССЗ.

Несмотря на это, к настоящему времени имеется лишь 1 исследование, посвященное связи КМА с величиной лодыжечно-плечевого индекса [28]. В когорте из 203 женщин без ССЗ выявлена независимая от других факторов риска связь КМА с лодыжечно-плечевым индексом $<0,9$ ($p=0,048$), свидетельствующем об атеросклеротическом поражении периферических артерий.

У женщин с тяжелой стадией хронической болезни почек наличие КМА сопровождалось значительным увеличением риска осложнений, связанных с нарушением кровотока в периферических артериях (ОШ 4,56; 95%ДИ 1,20-17,3) при среднем сроке наблюдения 4,1 года [29]. Авторы исследования рекомендуют определять наличие КМА на маммограммах у женщин с хронической болезнью почек с целью выявления риска развития такого серьезного осложнения, как ишемия нижних конечностей, которая может потребовать ампутации или реваскуляризации.

Чувствительность, специфичность, предсказательная значимость КМА

Сведения о предсказательной значимости КМА приводятся лишь в небольшом числе публикаций, и они весьма неоднородны. По данным систематического обзора КМА в целом имеет достаточно низкую чувствительность и высокую специфичность, достигающую 97%, в отношении ИБС, ее конечных точек и поражения периферических артерий [30]. В то же время в исследованиях «случай-контроль» наблюдается более высокая чувствительность и положительная прогностическая значимость КМА в отношении ангиографически доказанной ИБС, что, возможно, связано с изначально более высоким сосудистым риском у женщин, направляемых на коронарографию.

Вместе с тем по данным целого ряда исследований КМА имеет достаточно высокую информативность в отношении коронарного кальция – признанного маркера субклинической формы ИБС. По данным обзора чувствительность КМА в отношении наличия коронарного кальция при компьютерной томографии грудной клетки составляет от 42 до 91 %, специфичность – от 54 до 94 %, точность – от 54 до 88 % [31].

Добавление КМА к общепринятым (стандартным) алгоритмам оценки сосудистого риска Framingham Risk Score и Pooled Cohort Equation статистически значимо повышает точность прогнозирования ИБС ($p=0,02$ и $p=0,010$, соответственно), что свидетельствует о перспективах использования КМА для улучшения стратификации риска у женщин, и требует дальнейшего изучения [17, 32].

Маммографический скрининг в российском здравоохранении и за рубежом

Рак молочной железы является наиболее распространенным онкологическим заболеванием среди женского населения Российской Федерации и в мире [33, 34]. За последние годы достигнуто существенное снижение смертности от рака молочной железы за счет выявления более ранних форм заболевания, в том числе, благодаря маммографии, которую ежегодно в разных странах проходят десятки миллионов женщин [35].

В российском здравоохранении маммография входит в программу диспансеризации и других видов массового профилактического обследования населения (табл. 1). Рекомендованный в нашей стране возраст начала регулярного маммографического обследования и его периодичность в целом соответствует зарубежным стандартам [31].

С учетом возрастной структуры женского населения Российской Федерации [39] маммографический скрининг в рамках диспансеризации должны ежегодно проходить не менее 5 млн женщин ≥ 55 лет, среди которых наблюдается не только существенное повышение заболеваемости раком молочной железы с уве-

личением возраста, но также возрастание риска нежелательных сердечно-сосудистых событий и увеличение распространенности КМА.

Обсуждение

Перспективы использования маммографического скрининга для улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска в женской популяции вызывают за рубежом все более растущий интерес. К настоящему времени накоплен большой фактический материал, подтверждающий связь КМА с развитием ИБС, инсульта, сердечной недостаточности, заболеваниями периферических артерий и смертностью от ССЗ. Вместе с тем до настоящего времени нет полного единства мнений в отношении места КМА в ряду индикаторов коронарного и сосудистого риска, оценка данного показателя не предусмотрена международными руководствами и рекомендациями по диагностике и лечению ССЗ.

Разногласия в оценках обусловлены, прежде всего, отсутствием достаточно большого числа проспективных исследований, в которых оценка КМА являлась бы изначально запланированной конечной точкой. Большинство известных в настоящее время крупных долгосрочных (продольных, лонгитудинальных) исследований основаны, по сути, на ретроспективном анализе клинических баз данных, содержащих информацию о здоровье пациента в течение длительного периода после проведенной маммографии, что позволяет сопоставить исходы заболевания с наличием КМА [7-9].

Другая причина разногласий состоит в том, что КМА оценивается как на аналоговых (пленочных), так и на цифровых маммограммах, которые имеют разную чувствительность в отношении сосудистого кальциноза. В связи с этим нет унифицированных критериев для оценки степени тяжести КМА, и наиболее часто используются полуколичественные показатели, которые недостаточно хорошо воспроизводимы.

Нельзя не учитывать также наличие существенных расовых и этнических различий в распространенности КМА, что влияет на оценку прогностической значимости данного показателя [40, 41]. В российской популя-

Table 1. Regulatory documents and clinical guidelines governing the appointment of mammography

Таблица 1. Нормативные документы и клинические рекомендации, регламентирующие проведение маммографии

Документ	Возрастные группы, подлежащие скринингу	Периодичность
Клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов по скринингу рака молочной железы (2015) [36]	≥ 40 лет	1 раз в 2 года
Приказ Минздрава России № 869н «Об утверждении Порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» [37]	39-48 лет	1 раз в 3 года
	50-70 лет	1 раз в 2 года
Приказ Минздравсоцразвития № 302н «Об утверждении порядка проведения предварительных и периодических медицинских осмотров работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда» [38]	> 40 лет	1 раз в 2 года

ции распространенность КМА и связь с ССЗ не исследована.

Имеющиеся проблемы и разногласия в значительной мере учтены в крупном проспективном когортном исследовании MINERVA (Multilethnic Study of Breast Arterial Calcium Gradation and CardioVascular Disease), целью которого является изучение возможности улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска на основе оценки КМА у женщин без ССЗ в период постменопаузы [41]. В исследование включено 5145 женщин без ССЗ со средней длительностью наблюдения 2,5 года. В данном проекте применялся новый валидированный денситометрический метод количественной оценки массы КМА в миллиграммах, а также исследован чрезвычайно большой массив социо-демографических, клинических, лабораторных и инструментальных показателей. В настоящее время известна только детальная характеристика обследованной когорты, основные и предварительные результаты пока не опубликованы. Можно ожидать, что это исследование даст ответы на многие практические вопросы, связанные использованием КМА для выявления асимптомных женщин с наиболее высоким сосудистым риском, нуждающихся в первичной профилактике, в том числе – в приеме аспирина и статинов.

Вместе с тем уже сегодня имеется достаточно оснований для того, чтобы учитывать КМА в практической врачебной деятельности при оценке клинического статуса и прогноза. Определение КМА на маммограммах является рутинной процедурой, его наличие, как правило, фиксируется рентгенологами во врачебных заключениях, но эта информация оста-

ется не востребуемой. Нужен такой организационный алгоритм, при котором сведения о наличии КМА, особенно у женщин младших возрастных групп без ССЗ, будут доступны терапевтам, кардиологам, специалистам по профилактической медицине. У женщин с КМА следует оценить факторы риска, наличие кардиальных или церебральных жалоб и симптомов, клинический статус, и при выявлении показаний направить на соответствующее обследование. При отсутствии дополнительных отягощающих факторов можно ограничиться стандартной консультацией по профилактике ССЗ.

Ожидается, что уже в среднесрочной перспективе будет накоплен достаточный материал для официального включения КМА в систему оценки риска у женщин в пери- и постменопаузе, благодаря чему маммография станет одним из простых и доступных инструментов скрининга ССЗ в женской популяции, не требующим дополнительных экономических затрат и увеличения лучевой нагрузки на пациента [32].

Определение КМА в процессе маммографического скрининга является новым, перспективным направлением исследований в области кардиоваскулярной профилактики у женщин и открывает новые возможности для выявления групп лиц с субклиническими формами ССЗ и высоким сосудистым риском.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Demographic Yearbook of Russia. 2017. Statistical compilation. Moscow: Rosstat; 2017 (In Russ.) [Демографический ежегодник России. 2017. Статистический сборник. М.: Росстат; 2017].
2. Mosca L., Benjamin E.J., Berra K., et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(11):1243-62. DOI:10.1161/CIR.0b013e31820faaf8.
3. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. Brussels, Belgium: European Heart Network and European Society of Cardiology; 2012.
4. Kavousi M., Desai C.S., Ayers C., et al. Prevalence and prognostic implications of coronary artery calcification in low-risk women: a meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:2126-134. DOI:10.1001/jama.2016.17020.
5. Blaha M.J. The future of CV risk prediction: multisite imaging to predict multiple outcomes. *J Am Coll Cardiol Img*. 2014;7:1054-6. DOI:10.1016/j.jcmg.2014.06.016.
6. Bochkareva E.V., Kim I.V., Butina E.K., et al. Mammographic screening as a tool for cardiovascular risk assessing. Part 1. Breast arterial calcification. Pathomorphology, prevalence and risk factors. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(2):244-50 (In Russ.) [Бочкарева Е.В., Ким И.В., Бутина Е.К. и др. Маммографический скрининг как инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. Часть 1. Кальциноз артерий молочной железы – патоморфология, распространенность, факторы риска. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(2):244-50].
7. Van Noord P.A., Beijerinck D., Kemmeren J.M., van der Graaf Y. Mammograms may convey more than breast cancer risk: breast arterial calcification and arterio-sclerotic related diseases in women of the DOM cohort. *Eur J Cancer Prev*. 1996;5(6):483-7.
8. Kemmeren M., van Noord P.A.H., Beijerinck D., et al. Arterial calcification found on breast cancer screening mammograms and cardiovascular mortality in women the DOM Project. *Am J Epidemiol*. 1998;147:333-41.
9. Iribarren C., Go A.S., Tolstykh I., et al. Breast vascular calcification and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure. *J Womens Health*. 2004;13:381-9. DOI:10.1089/154099904323087060.
10. Schnatz P.F., Marakovits K.A., O'Sullivan D.M. The association of breast arterial calcification and coronary heart disease. *Obstet Gynecol*. 2011;117:233-41. DOI:10.1097/AOG.0b013e318206c8cb.
11. Hendriks E.J.E., Beulens J.W.J., Mali W.P.T.M., et al. Breast arterial calcifications and their association with incident cardiovascular disease and diabetes: the Prospect-EPIC cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:859-60. DOI:10.1016/j.jacc.2014.12.015.
12. Crystal P., Crystal E., Leor J., et al. Breast artery calcium on routine mammography as a potential marker for increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2000;86:216-7. DOI:10.1016/s0002-9149(00)00860-2.
13. Hekimoglu B., Simzir B.D., Oztürk E., et al. The association of intramammary arterial calcifications detected on mammography with coronary artery disease and its risk factors. *JBR-BTR*. 2012;95:229-34. DOI:10.5334/jbr-btr.626.
14. Rotter M.A., Schnatz P.F., Currier A.A. Jr, O'Sullivan D.M. Breast arterial calcifications (BACs) found on screening mammography and their association with cardiovascular disease. *Menopause*. 2008;15:276-81. DOI:10.1097/gme.0b013e3181405d0a.
15. Xuezhong J., Clark M., Singh R.K., et al. Association of breast arterial calcification with stroke and angiographically proven coronary artery disease: a meta-analysis. *Menopause*. 2015;22(2):136-43. DOI:10.1097/gme.0000000000000300.
16. Ruzicic D., Dobric M., Vukovic M., et al. The correlation of SYNTAX score by coronary angiography with breast arterial calcification by digital mammography. *Clinical Radiology*. 2018;73:454-9. DOI:10.1016/j.crad.2017.12.002.
17. Yoon Y.E., Kim K.M., Han J.S., et al. Prediction of Subclinical Coronary Artery Disease With Breast Arterial Calcification and Low Bone Mass in Asymptomatic Women. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Aug 15. pii: S1936-878X(18)30551-5. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.07.004.
18. Suh J.W., Yun B. Breast Arterial Calcification: A Potential Surrogate Marker for Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Imaging*. 2018;26(3):125-34. DOI:10.4250/jcvi.2018.26.e20.
19. Henkin Y., Abu-Ful A., Shai I., Crystal P. Lack of association between breast artery calcification seen on mammography and coronary artery disease on angiography. *J Med Screen*. 2003;10:139-42. DOI:10.1177/096914130301000308.
20. Penugonda N., Billecke S.S., Yerkey M.W., et al. Usefulness of breast arterial calcium detected on mammography for predicting coronary artery disease or cardiovascular events in women with angina pectoris and/or positive stress tests. *Am J Cardiol*. 2010;105:359-61. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.09.039.

21. Zgheib M.H., Buchbinder S.S., Abi Rafeh N., et al. Breast arterial calcifications on mammograms do not predict coronary heart disease at coronary angiography. *Radiology*. 2010;254:367-73. DOI:10.1148/radiol.09090102.
22. Moradi M., Adibi A., Abedi M. Relationship between breast arterial calcification on mammography with CT calcium scoring and coronary CT angiography results. *Adv Biomed Res*. 2014;3:79. DOI:10.4103/2277-9175.127992.
23. Ferreira J.A., Pompei L.M., Fernandes C.E., et al. Breast arterial calcification is a predictive factor of cardiovascular disease in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric*. 2009;12:439-44. DOI:10.1080/13697130902957287.
24. Ahn K.J., Kim Y.J., Cho H.J., et al. Correlation between breast arterial calcification detected on mammography and cerebral artery disease. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284:957-64. DOI:10.1007/s00404-010-1742-4.
25. Yağtu M. Evaluating the Association between Breast Arterial Calcification and Carotid Plaque Formation. *J Breast Health*. 2015;11:180-5. DOI:10.5152/tjhb.2015.2544.
26. Büyükkaya R., Büyükkaya A., Altunçay A., et al. Breast arterial calcifications and carotid-intima thickness and hemodynamics: Is there any association? *Anadolu Kardiyol Derg*. 2014;14(4):378-82. DOI:10.5152/akd.2014.4705.
27. Stahovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. Epidemiology of stroke in Russia according to the results of the territorial population register (2009-2010). *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;5:4-10 (In Russ.) [Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010). *Журнал Неврологии и Психиатрии*. 2013;5:4-10].
28. Iribarren C., Sanchez G., Lu M., et al. Association of Breast Arterial Calcification Presence and Gradation with the Ankle-Brachial Index among Postmenopausal Women. *Eur J Cardiovasc Med*. 2018;5(5):544-51.
29. Abou-Hassan N., Tantisattamo E., D'Orsi E.T., O'Neill W.C. The clinical significance of medial arterial calcification in end-stage renal disease in women. *Kidney Int*. 2014;87(1):195-9. DOI:10.1038/ki.2014.187.
30. Shah N., Chainani V., Delafontaine P., et al. Mammographically Detectable Breast Arterial Calcification and Atherosclerosis. *Cardiol Rev*. 2014;22(2):69-78. DOI:10.1097/CRD.0b013e318295e029.
31. Ryan A.J., Choi A.D., Choi B.G., Lewis J.F. Breast arterial calcification: association with coronary artery calcium scoring and implications for cardiovascular risk assessment in women. *Clin Cardiol*. 2017;40:648-53. DOI: 10.1002/clc.22702.
32. Margolies L., Salvatore M., Hecht H.S., et al. Digital Mammography and Screening for Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:350-60. DOI:10.1016/j.jcmg.2015.10.022.
33. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., ed. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow: MNOI im. P.A. Herzena; 2018 (In Russ.) [Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2018].
34. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:7-30. DOI:10.3322/caac.21332.
35. World Health Organization. WHO position paper on mammography screening. Geneva: World Health Organization; 2014. [cited by May 26, 2019]. Available from: https://www.who.int/cancer/publications/mammography_screening/en/.
36. Zaharova N.A., Semiglazov V.F., Manihas G.M. Clinical recommendations of the Russian Society of Onco-mammologists for Breast Cancer Screening. 2015. [cited by May 26, 2019]. Available from: <http://www.breastcancersociety.ru/rek/view/201> (In Russ.) [Захарова Н.А., Семиглазов В.Ф., Манихас Г.М. Клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов по скринингу рака молочной железы, 2015. Цитировано 26.05.2016. Доступно на: <http://www.breastcancersociety.ru/rek/view/201>].
37. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of October 26, 2017 No. 869n "On approval of the procedure for conducting clinical examination of certain groups of the adult population". [cited by May 26, 2019]. Available from: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9556-prikaz>. (In Russ.) [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26.10.2017 № 869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». Цитировано 26.05.2016. Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9556-prikaz>].
38. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 12.04.2011 No. 302n "On approval of the lists of harmful and (or) hazardous production factors and works during which mandatory preliminary and periodic medical examinations (examinations) are carried out, and the procedure for conducting mandatory preliminary and periodic medical examinations (surveys of workers engaged in heavy work and work in hazardous and (or) hazardous working conditions" [cited by May 26, 2019]. Available from: https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/021/436/original/Приказ_№302н_от_12_апреля_2011_г.docx?1405577181. (In Russ.) [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.04.2011 № 302н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда». Цитировано 26.05.2016. Доступно на: https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/021/436/original/Приказ_№302н_от_12_апреля_2011_г.docx?1405577181].
39. Russian statistical yearbook, 2018. Statistical collection. Moscow: Rosstat; 2018 (In Russ.) [Российский статистический ежегодник, 2018. Статистический сборник. М.: Росстат; 2018].
40. Hendriks E.J., de Jong P.A., van der Graaf Y., et al. Breast arterial calcifications: A systematic review and meta-analysis of their determinants and their association with cardiovascular events. *Atherosclerosis*. 2015;239:11-20. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.035.
41. Iribarren C., Sanchez G., Hussen G., et al. Multilethnic Study of BrEAST Arterial Calcium Gradation and CardioVascular Disease: cohort recruitment and baseline characteristics. *Ann Epidemiol*. 2018; 28(1):41-47.e12. DOI:10.1016/j.annepidem.2017.11.007.

About the Authors:

Elena V. Bochkareva – MD, Ph.D., Head of Laboratory of Drug Prevention in the Primary Care, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Irina V. Kim – MD, Ph.D., Researcher, Laboratory of Drug Prevention in the Primary Care, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Ekaterina K. Butina – MD, Ph.D., Senior Researcher, Laboratory of Drug Prevention in the Primary Care, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Igor D. Stulin – MD, Ph.D., Professor, Head of Chair of Diseases of Nervous System, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Sergey A. Trukhanov – MD, Ph.D., Assistant, Chair of Diseases of Nervous System, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Boris A. Rudenko – MD, Ph.D., Head of Department of Innovation Methods of Cardiovascular and Other Non-Communicable Diseases Prevention, Diagnostics and Treatment, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director, National Medical Research Centre of Cardiology

Oxana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Бочкарева Елена Викторовна – д.м.н., руководитель лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ПМ

Ким Ирина Витальевна – к.м.н., н.с., лаборатория медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ПМ

Бутина Екатерина Кронидовна – к.м.н., с.н.с., лаборатория медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ПМ

Стулин Игорь Дмитриевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней, лечебный факультет МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Труханов Сергей Александрович – к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Руденко Борис Александрович – д.м.н., руководитель отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, генеральный директор НМИЦ кардиологии

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, директор НМИЦ ПМ

Современные представления о фибромускулярной дисплазии коронарных артерий

Евгения Леонидовна Трисветова*

Белорусский государственный медицинский университет
Республика Беларусь, 220116, Минск, просп. Дзержинского, 83

Фибромускулярная дисплазия коронарных артерий является редким не атеросклеротическим и не воспалительным поражением сосудов, протекающим бессимптомно до развития серьезных осложнений: стеноз, диссекция, разрыв, внезапная сердечная смерть. Отсутствуют длительные многочисленные клинические наблюдения за пациентами с фибромускулярной дисплазией коронарных артерий, не разработаны рекомендации по диагностике и лечению заболевания, которое нередко манифестирует острым коронарным синдромом. В 2014 г. опубликован Европейский консенсус, в 2019 г. – первый международный согласительный документ по диагностике и лечению фибромускулярной дисплазии с поражением сосудов разных регионов (почечные, цереброваскулярные, коронарные и другие). В документах отмечается, что в развитии фибромускулярной дисплазии коронарных артерий рассматривают участие мутации гена *PHACTR1* и транскрипционную активность гена *EDN1*, курения, длительного напряжения сосудистой стенки, возможно, женских половых гормонов. В случае появления острого коронарного синдрома наиболее информативным методом диагностики является компьютерная томография с ангиографией, выявляющая в эпикардиальной артерии плавное сужение просвета в среднем или дистальном отделе, обусловленное часто интрамуральной гематомой, а также обнаруживающая диссекцию, спазм, извитость сосуда. Дополнительные методы диагностики – внутрисосудистое ультразвуковое исследование и оптическая когерентная томография позволяют дифференцировать фибромускулярную дисплазию с атеросклерозом коронарной артерии, васкулитами и другими заболеваниями. Выбор лечебной тактики при фибромускулярной дисплазии коронарных артерий зависит от тяжести клинических проявлений, применяют консервативное медикаментозное лечение, интервенционные методы.

Ключевые слова: фибромускулярная дисплазия, коронарные артерии, классификация, клинические признаки, диагностика, лечение.

Для цитирования: Трисветова Е.Л. Современные представления о фибромускулярной дисплазии коронарных артерий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):431-438. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-431-438

Modern Concepts of Fibromuscular Dysplasia of the Coronary Arteries

Evgeniya L. Trisvetova*

Belarusian State Medical University. Dzerzhinsky prosp. 83, Minsk, 220116 Republic of Belarus

Fibromuscular dysplasia of the coronary arteries is a rare non-atherosclerotic and non-inflammatory vascular lesion that is asymptomatic until serious complications develop: stenosis, dissection, rupture, sudden cardiac death. Since there are no long-term numerous clinical observations of patients with fibromuscular dysplasia of the coronary arteries, recommendations have not been developed for diagnosing and treating the disease, which often manifests with acute coronary syndrome. In 2014, the European Consensus was published, and in 2019, the first international consensus document on the diagnosis and treatment of fibromuscular dysplasia with lesions of vessels from different regions (renal, cerebrovascular, coronary, and others). The documents state that the development of fibromuscular dysplasia of the coronary arteries considers the participation of the *PHACTR1* gene mutation and the transcriptional activity of the *EDN1* gene, smoking, prolonged exertion of the vascular wall, and possibly female sex hormones. In the case of acute coronary syndrome, the most informative diagnostic method is computed tomography with angiography, which reveals a smooth narrowing of the lumen in the middle or distal section in the epicardial artery, often due to intramural hematoma, and also finds dissection, spasm, and tortuous vessel. Additional diagnostic methods – intravascular ultrasound and optical coherence tomography allow differentiation of fibromuscular dysplasia with atherosclerosis of the coronary artery, vasculitis, and other diseases. The choice of treatment tactics for fibromuscular dysplasia of the coronary arteries depends on the severity of the clinical manifestations – conservative medical treatment and interventional methods are used.

Keywords: fibromuscular dysplasia, coronary arteries, classification, clinical signs, diagnosis, treatment.

For citation: Trisvetova E.L. Modern concepts of fibromuscular dysplasia of the coronary arteries. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):431-438. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-431-438

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): trisvet-47@mail.ru

Введение

Высокая распространенность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в мире обуславливают изучение факторов риска развития и их ранних признаков для своевременного лечения и профилактики серьезных осложнений. Ишемическая болезнь сердца и инсульт являются причиной смертности в 80% случаев, другие не атеросклеротические заболевания сердечно-сосудистой системы, среди которых, врожден-

ные сосудистые поражения, встречаются в 20% случаев. Фибромускулярная дисплазия (ФМД) относится к редким не атеросклеротическим не воспалительным заболеваниям с поражением многих артерий организма – почек, сонных, позвоночных, коронарных и др., и развитием осложнений: стеноз, диссекция, аневризма, внезапная сердечная смерть.

Диагностика ФМД коронарных артерий вызывает трудности, поскольку отсутствуют патогномичные симптомы заболевания, а диагностические критерии до настоящего времени не разработаны. У пациентов с клиническими признаками острого коронарного син-

Received / Поступила: 03.06.2019

Accepted / Принята в печать: 05.06.2019

дрома при ангиографии или при аутопсии как «находку» диагностируют ФМД коронарных артерий. В 2014 г. опубликован Европейский консенсус по диагностике и лечению ФМД, разработанный многопрофильными группами исследователей из Европы, в 2019 г. первый международный согласительный документ, основанный на результатах наблюдения в международных реестрах и многоцентровых исследованиях в Европе и США [1,2]. Молекулярно-генетические исследования, определенные факторы риска, признаки, выявляемые современными методами визуализации артерий, способствуют своевременной диагностике заболевания.

Исторические сведения

Первые сведения о ФМД опубликовали W. Leadbetter, L. Burkland в 1938 г., представив клиническую картину тяжелой артериальной гипертензии у афроамериканского мальчика 5,5 лет с аномалией почечной артерии [3]. Исследователи сообщили, что наблюдали значительное сужение просвета почечной артерии гипертрофированным мышечным слоем сосуда. Впоследствии пациенту выполнили одностороннюю нефрэктомия и устранили, тем самым, гипертензию.

L.J. McCormack и соавт. в 1958 г., предложил термин «фибромускулярная гиперплазия» после изучения патологических изменений артерий у четырех пациентов, выявленных за 20 лет [4].

В 1971 г. опубликована гистологическая классификация поражения почечных артерий, включающая поражение разных слоев стенки сосуда: интимы, меди и адвентиции [5].

О поражении коронарных артерий впервые в 1965 г. сообщил L.D. Hill и соавт., описав двух пациентов с ФМД коронарной артерии [6].

Определение

Европейский консенсус предложил следующее определение ФМД: идиопатическое, сегментарное, не атеросклеротическое и не воспалительное заболевание мышечного слоя стенок артерий, приводящее к стенозу мелких и средних артерий [1]. По мнению экспертов консенсуса ФМД следует рассматривать как системную васкулопатию с изменениями стенок не одной, а нескольких артерий организма. Поражение артерий при ФМД протекает бессимптомно или с клиническими проявлениями, вызывающими гемодинамические нарушения. Дифференциальную диагностику ФМД проводят с другими состояниями, сопровождающимися нарушением кровотока в сосудах: спазм, атеросклероз, наследственные и воспалительные заболевания артерий.

Эпидемиология

За более чем 75-ти летний опыт изучения ФМД распространенность заболевания в популяции остается неизвестной. По мнению исследователей чаще диагностируют поражение почечных, сонных и позвоночных артерий, манифестирующих клиническими симптомами (артериальная гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения) [7,8]. Сведения, полученные при изучении почечных трансплантатов здоровых кандидатов в доноры почек свидетельствуют о распространенности поражения почечных артерий в 3-4% случаев [7]. Незначительное преобладание поражения почечных артерий отмечено в большой когорте пациентов (n=447) с ФМД, зарегистрированных в 2008-2012 гг. в регистре США. По результатам выполненных ультразвуковых и ангиографических исследований поражение сонной артерии диагностировано в 74,3%, почечной артерии, в 79,7% [8]. Авторы отметили, что диагностика основывалась на результатах визуализации артерий инструментальными методами, а гистологическое исследование было проведено всего 14 пациентам. В этом же регистре пациентов с ФМД отмечено преобладание женщин – 91%, средний возраст на момент установления диагноза – 51,9±13,1 года.

В проспективном исследовании ARCADIA (Assessment of Renal and Cervical Artery Dysplasia) изучали распространенность локального или многофокального поражения ФМД сонных и почечных артерий [9]. Пациентам с ФМД выполняли компьютерную томографию с ангиографией или магнитно-резонансную томографию с ангиографией от дуги аорты до внутричерепных артерий, и от диафрагмы до артерий таза. Из 469 пациентов (84% женщины) у 225 (48%) выявили многофокальное поражение артерий, у 86 из 244 пациентов с локальным поражением артерии в других сосудистых регионах выявляли диссекцию или аневризмы. Авторы отметили, что у большинства участвующих в исследовании пациентов (66,3%) ФМД находили более чем в одном сосудистом регионе.

Распространенность ФМД коронарных артерий не изучена, описаны редкие случаи, диагностированные при ангиографическом исследовании, выполненном по поводу острого коронарного синдрома, или при аутопсии умерших в результате внезапной сердечной смерти женщин разных возрастных групп [10-12]. Известно, что ФМД чаще выявляют у женщин 40-60 лет по сравнению с мужчинами, у детей патология встречается крайне редко [13]. Исследования текущего десятилетия показали тесную связь локальной формы ФМД коронарных артерий и спонтанной диссекции там же [14].

Классификация

За многие годы исследования ФМД в практической деятельности использовали разные классификации заболевания, основанные на гистопатологических признаках: E.G. Harrison и соавт. (1971 г.); L.J. McCormack и соавт. (1966 г.), J.C. Stanley и соавт. (1977 г.). Поскольку в диагностике, в первую очередь, ориентируются на результаты, полученные при визуализации сосудов, а не на гистологическую картину, не являющуюся доступной и первоочередной при обследовании пациента, в настоящее время по результатам ангиографии предложена классификация, включающая очаговое (локальное, < 1 см) поражение артерии, возникающее в любом участке сосуда, многоочаговое поражение с чередованием участков стеноза и дилатации («нитка бус»), выявляемое в средней и дистальной части сосуда, «трубчатое» (≥ 1 см) с утолщением стенок на протяжении сосуда [7]. Сопоставление результатов ангиографического и гистологического исследования показали, что многоочаговое поражение ассоциировано с фибродисплазией меди, локальное – с фибродисплазией интимы, «трубчатое» – фибродисплазией адвентиции.

Описанные морфологические изменения определяют часто в почечных и сонных артериях, вместе с тем они могут встречаться при ФМД в любой артерии человека [8]. В исследованных контингентах пациентов, несмотря на неполное изучение состояния всего сосудистого русла, симптомы и результаты визуализирующих методов свидетельствовали в 30% случаях о поражении более двух артериальных регионов [2]. Исследователи отметили также частое изменение сосудов в виде аневризм, диссекции, извитости.

Извитость коронарных артерий при контрастировании, по мнению исследователей Mayo Clinic, диагностируют при наличии трех и более последовательных искривлений от 90° до 180° измеренных в конце диастолы в основной коронарной эпикардальной артерии диаметром 2 мм [15]. Критериями сильной извитости считали два и более искривления той же артерии ≥ 180°. Исследователи отметили большую частоту рецидивов спонтанных диссекций при извитости коронарных артерий.

Классификации поражения коронарных артерий не предложено, результаты немногочисленных гистологических исследований коронарных артерий с ФМД свидетельствуют о локальных изменениях, извитости, диссекции и отсутствии аневризм артерий сердца [15].

Генетические и этиологические факторы

Генетические факторы

В развитии ФМД основное значение отводят генетическим факторам. Известно, что ФМД встречается как семейные и как спорадические случаи, в некото-

рых семьях отмечают аутосомно-доминантное наследование с переменной пенетрантностью. Семейные случаи встречаются, вероятно, редко (< 5%), в связи с отсутствием достоверных данных и исследований для верификации диагноза у родственников. Так, в регистрах пациентов с ФМД в США семейные случаи выявляли в 1,9-7,3% случаев [8,9].

Косвенное доказательство того, что ФМД является генетически опосредованным заболеванием, получено при анализе состояния здоровья родственников с ФМД в регистре США, указывающем на развитие у родственников первой и второй степени инсульта в возрасте до 60 лет в 53,5%, аневризмы сосуда – в 23,5%, внезапной смерти – в 19,8% случаев [8].

В каталоге генов и генетических болезней (OMIM) ФМД зарегистрирована под номером #135580. При исследовании геномных ассоциаций выявлен однонуклеотидный полиморфизм (SNP) *rs9349379-A* в локусе *PHACTR1* на хромосоме 6p24. Методом иммуногистохимического исследования обнаружили *PHACTR1* в эндотелии и клетках гладких мышц стенок сосудов при ФМД и в нормальных сонных артериях человека. Более высокую экспрессию *PHACTR1* генотипами в первичных фибробластах человека наблюдали у носителей *rs9349379-A* [16]. Недавние исследования показали, что интронный вариант, расположенный в гене регулятора 1 фосфатазы и актина – *PHACTR1*, влияет на транскрипционную активность гена эндотелина-1 (*EDN1*), расположенного на хромосоме 6. Известно, что ген *PHACTR1* участвует в развитии гипертрофии стенок артерий, диссекции сонной артерии, ишемической болезни сердца и мигрени [17,18]. Дальнейшие генетические исследования будут способствовать улучшению понимания патофизиологических изменений при ФМД коронарных артерий.

Этиологические факторы

Существуют предположения об участии факторов внешней среды (травмы, курение), механического стресса сосудов на протяжении жизни, женских половых гормонов в развитии болезни.

Поскольку женщины преобладают среди пациентов с ФМД, одно из предположений свидетельствует о том, что патологические изменения артерий возникают в результате влияния эстроген-индуцированной продукции белков внеклеточного матрикса на фибробласты и гладкомышечные клетки сосудов [19].

Длительное напряжение сосудистой стенки, вероятно, участвует в формировании сосудистых нарушений при ФМД, так как оказывает влияние на усиление гладкомышечными клетками синтеза компонентов внеклеточного матрикса [8].

К патогенным факторам, выявленным у пациентов с многоочаговой ФМД, отнесли табакокурение, по-

сколько изменения сосудов и осложнения (аневризма, диссекция) в группе курильщиков появлялись в более молодом возрасте по сравнению с некурящими пациентами [20].

К наиболее распространенным сердечно-сосудистым факторам риска при ФМД коронарных артерий относится артериальная гипертензия (71%) как следствие поражения почечных артерий, другие факторы риска встречаются редко (курение 37,2%, дислипидемия, вероятно 42%, поскольку именно столько больных получали статины) [10].

Обсуждаются гипотезы о влиянии повышенной секреции трансформирующего фактора роста бета (TGF- β 1 и TGF- β 2), повышенной концентрации провоспалительного и проапоптотического липидного медиатора лизофосфатидилхолина (lysoPC) у пациентов с ФМД [21].

Таким образом, существует необходимость продолжить генетические исследования и изучение других факторов, влияющих на развитие ФМД. В настоящее время отсутствуют специфические генетические тесты для ФМД, и родственникам пациентов с верифицированным диагнозом необходимо проводить только клиническое обследование.

Клинические признаки

ФМД коронарных артерий протекает бессимптомно до появления серьезных осложнений в виде диссекции, аневризмы сосуда, гемодинамически значимого стеноза или окклюзии артерии с развитием клиники острого коронарного синдрома, дисфункции левого желудочка либо внезапной сердечной смерти.

ФМД следует предполагать у женщин молодого и среднего возраста без факторов сердечно-сосудистого риска с клиническими признаками острого коронарного синдрома или появившейся дисфункцией левого желудочка. Учитывая отсутствие специфических клинических признаков ФМД коронарных артерий, в диагностике заболевания следует обращать внимание на симптомы, встречающиеся при поражении других сосудистых регионов:

- жалобы: головная боль, повышение артериального давления, пульсирующий или не пульсирующий шум в ушах, головокружение, боль в шее;
- объективные данные: систолический шум, выслушиваемый на сосудах шеи или в эпигастральной области, патологические рефлексy с черепных нервов, другой локальный неврологический дефицит, синдром Горнера;
- результаты инструментального исследования, свидетельствующие об аневризме, диссекции почечной, сонной, коронарной или позвоночной артерии [4,22].

В большинстве случаев у пациентов с ФМД отмечают диссекцию эпикардальной артерии (левой нисходящей, огибающей или правой коронарной) или крупной ветви в средней части сосуда [22]. Изредка описывают поражение мелких коронарных артерий с облитерацией сосудов, кровоснабжающих синоатриальный или атриовентрикулярный узел, и клинической картиной фатальных аритмий [23].

При контрастировании коронарных артерий исследователи отмечают локальное или «трубчатое» поражение сосудов, редкое появление поражения коронарной артерии в виде «нити бус», характерного для почечных артерий [22].

Электрокардиографические изменения при острых проявлениях соответствуют картине нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда с или без подъема сегмента ST, с повышением уровня кардиоспецифических биомаркеров (тропонины). Согласно четвертому универсальному определению инфаркта миокарда (2018), диссекция относится к инфаркту миокарда типа 2, который обусловлен не атеросклеротическим поражением коронарных сосудов, и включает другие состояния: спазм или эндотелиальную дисфункцию коронарной артерии, эмболию, тахикардию или брадикардию, анемию, дыхательную недостаточность и гипотонию [24].

Коронароангиография

Наиболее информативным методом диагностики ФМД коронарных артерий является ангиографическое исследование. Предпочтительной является компьютерная томография с ангиографией – метод с высоким пространственным разрешением и высокой чувствительностью и специфичностью, или магнитно-резонансная томография с ангиографией [8,25]. При контрастировании коронарных артерий выявляют признаки, характерные для ФМД: плавное сужение просвета в среднем или дистальном отделе, обусловленное часто интрамуральной гематомой; спазм; извитость [8,26]. Нередко два признака сочетаются в одной артерии, или встречаются в разных коронарных артериях у одного и того же пациента. Спонтанная диссекция артерии является наиболее частым проявлением ФМД коронарных артерий. Измененные участки артерии обычно четко отграничены от неизмененных участков сосуда [27]. Для дифференциальной диагностики ФМД со спазмом артерии проводят пробу с вазодилататором.

При ангиографии коронарных артерий выявляют следующие признаки ФМД [28]:

- спонтанная диссекция артерии: расслоение с рентгенпрозрачной областью, лоскутом интимы, контрастным окрашиванием ложного просвета сосуда;
- сужение сосуда: часто диссекция с интрамуральной гематомой, закрывающей просвет сосуда, которую

диагностируют методом внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) или при выполнении оптической когерентной томографии;

- интрамуральная гематома: может возникать de novo, выявляют методом ВСУЗИ или оптической когерентной томографии, возникает после имплантации стента с новым стенотическим поражением, появляющимся в нескольких мм от проксимального или дистального края стента;
- спазм сосуда: купируют внутриартериальным введением нитроглицерина;
- извитость сосуда: определяют извитость коронарной артерии, встречается и в других сосудистых регионах.

Метод ВСУЗИ дополняет картину внутрисосудистых изменений коронарных артерий и в сочетании с ангиографией помогает оценить состояние стенок сосудов и дифференцировать субинтимальную гематому с атеросклеротической бляшкой, обнаружить диссекцию и ложный просвет в сосудах, не измененных при ангиографии, мониторировать состояние сосуда с диссекцией [28].

С помощью оптической когерентной томографии получают трехмерное изображение тканей всех стенок артерии с изменением интенсивности сигнала при структурной перестройке, наличии атеросклеротической бляшки или интрамуральной гематомы [29].

Количественная оценка ФМД при ангиографии не разработана, ориентируются на выявляемые признаки, имеющие прогностическое значение, и классификацию степеней диссекции коронарных артерий NHLBI (The National Heart, Lung and Blood Institute) [26]. Плавное сужение просвета в среднем или дистальном отделе сосуда иногда протекает благоприятно с заживлением через 4-6 нед [27].

В классификации NHLBI по результатам ангиографии выделяют следующие виды диссекции:

A – нечеткость контрастирования коронарной артерии во время протекания рентгенконтрастного вещества;

B – картина двойного просвета артерии, персистирование контраста отсутствует, либо незначительное;

C – появление рентгенконтрастного вещества вне просвета коронарной артерии («экстралюминальный козырек») с персистированием контраста после вымывания его из истинного просвета артерии;

D – спиральная диссекция с дефектами наполнения;

E – в просвете коронарной артерии постоянный дефект наполнения;

F – диссекция полностью закрывает просвет артерии, нарушая дистальный кровоток [26].

Диссекция сосуда вида A и B протекает с клинически незначимыми проявлениями, C, D, E и F – достоверно увеличивают смертность пациентов.

Гистологические изменения

Результаты гистологических изменений сосудов при ФМД свидетельствуют о трансформации гладкомышечных клеток меди и в фибробласты, с накоплением пучков эластических волокон на границе с адвентицией, образующих «гребни», вовлекающих все слои стенки артерии и приводящих к стенозу просвета [8].

E.G. Harrison и соавт. (1971 г.), основываясь на изменениях стенок почечных артерий, описали гистологическую картину ФМД, включающую фиброплазию интимы, дисплазию меди, фиброплазию адвентиции [5]. Так, фиброплазия меди встречается <10% случаев и характеризуется циркулярным или эксцентричным отложением коллагена в интиму (без липидного и воспалительного компонентов) с дифференцированной внутренней эластической мембраной. Дисплазия меди встречается в виде медиальной (75-80%) и перимедиальной фиброплазии (10-15%), медиальной гиперплазии (1-2%). При поражении меди отмечают чередование участков с фибромышечными «гребнями», содержащими коллаген, с истонченной стенкой, отложение коллагена происходит ближе к наружному слою, не выходя за пределы внешней эластической мембраны, нечетко дифференцируемой. К редкой локализации относят ФМД почечных артерий с изменениями в виде фиброплазии адвентиции (<1% случаев), при которой происходит замещение коллагеновыми волокнами фиброзной ткани адвентиции с распространением на другие слои стенок сосуда, без вовлечения в патологический процесс эластических мембран [5].

Дифференциальный диагноз

Диагностика ФМД коронарных артерий является сложной задачей, для решения которой необходимо анализировать результаты ангиографического исследования, анамнестические, клинические, лабораторные данные и выполнять молекулярно-генетическое тестирование. Дифференциальный диагноз ФМД проводят со многими заболеваниями, проявлением которых является васкулопатия (табл. 1).

Синдром Элерса-Данло относится к наследственным нарушениям соединительной ткани и является гетерогенной группой, обусловленной мутациями в генах коллагена, с клиническими проявлениями в виде гиперрастяжимости кожи, гипермобильности суставов, хрупкости тканей, изменениями сердечно-сосудистой и других систем организма. Описано 13 подтипов синдрома Элерса-Данло, среди которых IV подтип – сосудистый, встречается редко (1:200000-250000 популяции). Сосудистые изменения выявляют при всех подтипах синдрома, при сосудистом часто развиваются серьезные осложнения: аневризма, диссекция и разрыв аорты, или артерий любого сосуди-

Table 1. Angiographic signs, localization and methods for diagnosing changes in the coronary arteries in fibromuscular dysplasia and other diseases

Таблица 1. Ангиографические признаки, локализация и методы диагностики изменений коронарных артерий при ФМД и других заболеваниях

Заболевание	Ангиографические признаки	Регион поражения	Дополнительные инструментальные или лабораторные исследования
ФМД	Диссекция, сужение по протяжении или дистальное, интрамуральная гематома, спазм, извитость	Срединные или дистальные отделы эпикардиальных коронарных артерий (часто левая)	Коронароангиография, ОКТ и ВСУЗИ
Синдром Элерса-Данло IV подтип	Диссекция, разрыв и/или аневризма артерии	Эпикардиальные коронарные артерии и любые артерии тела	Коронароангиография, ангиография других сосудистых регионов (по показаниям), генетическое исследование с выявлением мутации в гене COL3A1
Артериит Takayasu	Очаговый стеноз в левом главном стволе, в проксимальном отделе коронарной артерии, аневризма восходящей аорты, утолщение стенок аорты и створок аортального клапана, изменения других ветвей аорты (подмышечная, почечная, легочные и т.п.)		Коронароангиография, магнитно-резонансная томография, аортография, ангиография заинтересованных сосудистых регионов, увеличение СОЭ и повышение уровня СРБ
Коронарный вазоспазм, стенокардия Принцметала	Локальная или диффузная окклюзия в одном или нескольких сегментах	Эпикардиальная коронарная артерия	Коронароангиография с провокационной пробой (эргоновин, ацетилхолин)
Мышечные «мостики» миокарда	Сдавление во время систолы, с полным или частичным расширением во время диастолы	Часто средний сегмент левой коронарной артерии	Коронароангиография с нитроглицериновой пробой, магнитно-скоростная компьютерная томография, ВСУЗИ, ОКТ
АСБ	Сужение просвета артерии локализованное или диффузное, не стенозирующее или стенозирующее	Ствол левой коронарной артерии, передней межжелудочковой ветви, огибающей ветви левой коронарной артерии, правой коронарной артерии	Коронароангиография, ОКТ и ВСУЗИ
ФМД – фибромышечная дисплазия, ОКТ – оптическая когерентная томография, ВСУЗИ – внутриаертериальное ультразвуковое исследование, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, АСБ – атеросклеротическая бляшка			

стого региона [30]. Диагностика синдрома Элерса-Данло проводится при оценке фенотипа: лицевые дисморфии, кифосколиоз, снижение тонуса мышц, гипермобильность, вывихи и подвывихи суставов, растяжимость, хрупкость кожи, легкое образование синяков, аномалии клапанов сердца, абдоминалгии, дивертикулы и разрывы кишечника и др., и молекулярно-генетическом исследовании с выявлением мутации в гене COL3A1 или морфологической оценкой структуры коллагена [31].

Артериит Takayasu относится к системным васкулитам и характеризуется гранулематозным воспалением стенки аорты и ее крупных ветвей. Заболевание начинается у людей в возрасте моложе 40 лет, нередко – с симптомов перемежающейся хромоты, появляющихся в связи с поражением периферических артерий. При исследовании пациента выявляют ослабление или отсутствие пульсации на брахиальной артерии, разницу на руках систолического артериального давления более 10 мм рт.ст., шум на подключичной артерии, над аортой или над проксимальными отделами крупных артерий нижних или верхних конечностей [32]. При компьютерной томографии с ангиографией визуализируют увеличение толщины стенки и стенозирование просвета аорты и одной или нескольких крупных ее ветвей. Дополнительную информацию о состоянии стенок аорты и признаках воспаления получают при радиоизотопном исследовании с Gd^{64} или при пози-

тронно-эмиссионной томографии с $[18F]$ -фтордезоксиглюкозой. Известно, что результаты лабораторных исследований с повышением уровня многих показателей (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, Д-димеры, активность тромбоцитов и содержание фибринопептида-А) характерны для васкулита Takayasu [33].

Изменения сосудов при кокаиновой зависимости следует учитывать при дифференциальной диагностике ФМД. В отличие от пациентов с ФМД, кокаин употребляют часто курящие мужчины, не имеющие традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. При ангиографическом исследовании выявляют стенозы в одной или нескольких коронарных артерий, поскольку кокаин ускоряет прогрессирование атеросклероза и вызывает спазм в областях с измененной интимой сосуда. При подозрении на токсическое поражение коронарных артерий кокаином выполняют исследование мочи для определения наркотического средства [34].

При вазоспастической стенокардии или стенокардии Принцметала появляется болевой синдром, подобный ангиальной боли при ФМД. Заболевание развивается часто в молодом или среднем возрасте у мужчин с фактором риска – курение, вследствие спазма коронарной артерии. При ангиографическом исследовании выявляют локальный спазм в одном или нескольких сегментах эпикардиальной артерии. Как

правило, при болевом синдроме выявляют изменения на ЭКГ в виде элевации сегмента ST, повторение которых моделируют при провокационном тесте с внутрикоронарным введением эргоновина или ацетилхолина. Спазм коронарной артерии купируют внутривенным введением вазодилататора [35].

«Мышечные мостики» или интрамуральный ход коронарной артерии диагностируют у людей молодого возраста, часто при наследственных при наследственных нарушениях соединительной ткани (пролапс митрального клапана, гипертрофическая кардиомиопатия). Нередко интрамуральный ход артерии не вызывает патологических симптомов, вместе с тем, изредка анатомически аномальный ход сосуда ассоциируется с ишемией, инфарктом миокарда или внезапной сердечной смертью [36]. Локализация аномалии – часто в левой передней нисходящей артерии, ее средней или проксимальной части. При ангиографическом исследовании диагностируют систолическое сужение пораженной коронарной артерии, исчезающее во время диастолы. При пробе с нитроглицерином во внутримиокардиальном сегменте наблюдают еще большее сужение просвета за счет расширения неизмененных сосудов и феномена «обкрадывания» [37].

Клинические проявления и ангиографическую картину ФМД дифференцируют с атеросклерозом коронарных артерий, клинически проявляющегося острым коронарным синдромом. Средний и пожилой возраст пациентов, наличие многих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и ангиографическая картина атеросклеротических изменений коронарных артерий не характерна для ФМД. При атеросклерозе ангиографическое исследование позволяет выявить стеноз одной или нескольких коронарных артерий, в случае необходимости дополняют диагностику ВСУЗИ и оптической когерентной томографией [3].

Лечение

Отсутствие большого количества проспективных наблюдений, рекомендаций, основанных на многоцентровых рандомизированных исследованиях, определяет трудности в выборе лечебной тактики при ФМД. Рекомендуемое лечение основывается на наблюдениях единичных исследователей.

Общие рекомендации

В случае эпизода клинических проявлений ФМД в виде диссекции артерии следует ограничивать физические нагрузки, отказаться от курения. Другие виды деятельности рассматривают в каждом конкретном случае, и принимают решение, зависящее от выявленных изменений в артериях и клинической манифестации.

Антиагрегантная терапия

Поскольку при ФМД наблюдают тромбозы и эмболии, считают, что назначение антиагрегантов целесообразно в случае симптомного и бессимптомного течения заболевания. В регистре США наиболее частым назначаемым препаратом являлся аспирин (75–100 мг/сут) [8].

Антигипертензивная терапия

Так как целевой уровень артериального давления у пациентов с ФМД неизвестен, целесообразно придерживаться общих рекомендаций по лечению гипертонии [38]. У большинства пациентов, включенных в регистр, определяли поражение почечных артерий и повышение артериального давления. Для лечения гипертонии часто применяли ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, в случае выявления аневризмы, диссекции артерии протективное действие оказывали бета-адреноблокаторы, при мигрени и шуме в ушах (и в случаях отсутствия поражения цереброваскулярных артерий) – блокаторы медленных кальциевых каналов [2].

Другая терапия

Статины, применяемые в случае атеросклеротического поражения сосудов, не рекомендуют при ФМД, исключением является наличие дислипидемии или доказанного сопутствующего атеросклероза [2].

ФМД часто диагностируют у женщин, вместе с тем, не получено достоверных доказательств влияния эстрогенов и эстрогенсодержащих контрацептивов на развитие ФМД и ограничений в их применении [6].

ФМД коронарных артерий

У пациентов с ФМД в случае диссекции коронарной артерии без признаков ишемии или некроза миокарда проводится консервативное лечение, в связи с тем, что возможно спонтанное заживление. Неблагоприятное течение наблюдают при шунтировании коронарной артерии или стентировании вследствие того, что лоскут, образовавшийся при диссекции, склонен к проксимальному распространению, и за областью стентированного отдела сосуда возникает интрамуральная гематома [39].

Антиагрегантную терапию при диссекции проводят двумя препаратами: клопидогрелом 75 мг/сут и аспирином 75–100 мг/сут в течение 1 года (в случае отсутствия кровотечений). В дальнейшем рекомендуют принимать постоянно аспирин [26].

Терапия бета-адреноблокатором показана для снижения артериального давления и риска дальнейшего расслоения коронарной артерии. Другие антигипертензивные препараты назначают, ориентируясь на степень гипертонии, состояние «органов-мишеней» для

достижения целевого уровня артериального давления.

При нестабильности процесса у пациентов с острым коронарным синдромом применяют интервенционные методы лечения [40].

Заключение

Исследования эпидемиологии, факторов риска, демографических и клинических характеристик, наследственности, генетических нарушений и осложнений при ФМД продолжаются. В конце 2015 г. создан Европейский регистр пациентов с ФМД в Бельгии, вклю-

чающий 30 центров из 17 стран мира. Важность проводимых исследований обусловлена молодым возрастом пациентов, развитием серьезных сосудистых осложнений, отсутствием длительных клинических наблюдений и рекомендаций по выбору тактики лечения заболевания.

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

Disclosures. The author has not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Persu A., Giavarini A., Touze E., et al. European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens.* 2014;32(7):1367-78. DOI:10.1097/HJH.0000000000000213.
2. Gornik H.L., Persu A., Adlam D., et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens.* 2019;37(2):229-52. DOI:10.1177/1358863X18821816.
3. Leadbetter W.F., Burkland C.E. Hypertension in unilateral renal disease. *J Urol.* 1938;39:611-26.
4. McCormack L.J., Hazard J.B., Poutasse E.F. Obstructive lesions of the renal artery associated with remediable hypertension. *Am J Pathol.* 1958;34:582.
5. Harrison E.G., Jr McCormack L.J. Pathologic classification of renal arterial disease in renovascular hypertension. *Mayo Clin Proc.* 1971;46:161-7.
6. Hill L.D., Antonius J.I. Arterial dysplasia: an important surgical lesion. *Arch Surg.* 1965;90:585-95.
7. Shivapour D.M., Erwin P., Kim E.S.H. Epidemiology of fibromuscular dysplasia: A review of the literature. *Vasc Med.* 2016;21(4):376-81. DOI:10.1177/1358863X16637913.
8. Olin J.W., Gornik H.L., Bacharach J.M., et al. Fibromuscular dysplasia: State of the science and critical unanswered questions: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(9):1048-78. DOI:10.1161/01.cir.0000442577.96802.8c.
9. Plouin P.F., Baguet J.P., Thony F., et al. High prevalence of multiple arterial bed lesions in patients with fibromuscular dysplasia: The ARCADIA Registry (Assessment of Renal and Cervical Artery Dysplasia). *Hypertension.* 2017;70(3):652-58. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09539.
10. Biando C., Klimusina J., Suerder D., et al. Coronary fibromuscular dysplasia: A rare cause of familial acute coronary syndrome. Case report and review of the literature. *Cardiovascular Medicine.* 2014;17(10):283-8.
11. Zack F., Terpe H., Hammer U., et al. Fibromuscular dysplasia of coronary arteries as a rare cause of death. *Int J Legal Med.* 1996;108(4):215-8.
12. Huizar J.F., Awasthi A., Kozman H. Fibromuscular dysplasia and acute myocardial infarction: Evidence for a unique clinical and angiographic pattern. *J Invasive Cardiol.* 2006;18:E99-101.
13. Kuzyk J., Boiko O., Stetsko T. Fibromuscular Dysplasia of the Coronary Arteries: A Case Report and Review of the Literature. *Turk Patoloji Derg.* 2018;34(3):269-73. DOI:10.5146/tjpath.2015.01341.
14. Saw J., Aymong E., Sedlak T., et al. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(5):645-55. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001760.
15. Eleid M.F., Guddeti R.R., Tweet M.S., et al. Coronary artery tortuosity in spontaneous coronary artery dissection: Angiographic characteristics and clinical implications. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(5):656-62. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001676.
16. Kiando S.R., Tucker N.R., Castro-Vega L.J., et al. *PHACTR1* Is a Genetic Susceptibility Locus for Fibromuscular Dysplasia Supporting Its Complex Genetic Pattern of Inheritance. *PLoS Genet.* 2016;12(10):e1006367. DOI:10.1371/journal.pgen.1006367.
17. Adlam D., Olson T.M., Combaret N., et al. Association of the *PHACTR1/EDN1* Genetic Locus With Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(1):58-66. DOI:10.1016/j.jacc.2018.09.085.
18. Di Monaco S., Georges A., Lengel J.P., et al. Genomics of Fibromuscular Dysplasia. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5):1526. DOI:10.3390/ijms19051526.
19. Lüscher T.F., Lie J.T., Stanson A.W., et al. Arterial fibromuscular dysplasia. *Mayo Clin. Proc.* 1987;62:931-52. DOI:10.1016/S0025-6196(12)65051-4.
20. O'Connor S., Gornik H.L., Froehlich J.B., et al. Smoking and adverse outcomes in fibromuscular dysplasia: U.S. Registry report. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1750-51.
21. Shimabukuro M. A new plausible link between lysophosphatidylcholine, TGF- β , and fibromuscular dysplasia. *J AtherosclerThromb.* 2016;23(6):665-7. DOI:10.5551/jat.ED040.
22. Michelis K.C., Olin J.W., Kadian-Dodov D., et al. Coronary Artery Manifestations of Fibromuscular Dysplasia. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(10):1033-46. DOI:10.1016/j.jacc.2014.07.014.
23. Jing H.L., Hu B.J. Sudden death caused by stricture of the sinus node artery. *Am J Forensic Med Pathol.* 1997;18(4):360-2. DOI:10.1097/0000433-199712000-00009.
24. Thygesen K., Joseph S., Alpert J.S., et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3):237-69. DOI:10.1093/eurheartj/ehy462.
25. Olin J.W. Expanding Clinical Phenotype of Fibromuscular Dysplasia Hypertension. 2017;70(3):488-89. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09646.
26. Hayes N.S., Kim E.S.H., Jacqueline Saw J., et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137:e523-e557. DOI:10.1161/CIR.0000000000000564.
27. Saw J. Coronary angiogram classification of spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;84(7):1115-22. DOI:10.1002/ccd.25293.
28. Saw J., Bezerra H., Gornik H.L., et al. Angiographic and intracoronary manifestations of coronary fibromuscular dysplasia. *Circulation.* 2016;133(16):1548-59. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020282.
29. Alfonso F., Paulo M., Gonzalo N., et al. Diagnosis of spontaneous coronary artery dissection by optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(12):1073-79. DOI:10.1016/j.jacc.2011.08.082.
30. Malfait F., Francomano C., Byers P., et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):8-26. DOI:10.1002/ajmg.c.31552.
31. Nakamura M., Yajima J., Oikawa Y., et al. Vascular Ehlers-Danlos syndrome-all three coronary artery spontaneous dissections. *J Cardiol.* 2009;53(3):458-62. DOI:10.1016/j.jjcc.2008.09.007.
32. Terao C., Yoshifuji H., Mimori T. Recent advances in Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(3):238-47. DOI:10.1111/1756-185X.12309.
33. Alibaz-Oner F., Aydin S.Z., Direskenli H. Recent advances in Takayasu's arteritis. *Eur J Rheumatol.* 2015;2(1):24-30. DOI:10.5152/eurjrheumatol.2015.0060.
34. Basso C., Marra M.P., Thiene G. Cocaine and the heart: more than just coronary disease. *Heart.* 2011;97(24):1995-96. DOI:10.1136/heartjnl-2011-300736.
35. Lanza G.A., Sestito A., Sgueglia G.A., et al. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *Int J Cardiol.* 2007;118(1):41-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2006.06.016.
36. Alegria J.R., Herrmann J., Holmes D.R. Jr, et al. Myocardial bridging. *Eur Heart J.* 2005;26(12):1159-68. DOI:10.1093/eurheartj/ehi203.
37. Kadakia R.S., Link M.S., Dominic P., et al. Sudden cardiac death in nonischemic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis.* 2019 May 7. pii: S0033-0620(19)30077-5. DOI:10.1016/j.pcad.2019.05.002.
38. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(3):3021-3104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
39. Ibanez B., James S., Agewall S., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-177. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
40. Kadian-Dodov D., Gornik H.L., Gu X., et al. Dissection and aneurysm in patients with fibromuscular dysplasia: findings from the U.S. Registry for FMD. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(2):176-85. DOI:10.1016/j.jacc.2016.04.044.

About the Author:

Evgeniya L. Trisvetova – MD, PhD, Professor, 2nd Chair of Internal Diseases, Belarusian State Medical University

Сведения об авторе:

Трисветова Евгения Леонидовна – д.м.н., профессор, 2-я кафедра внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет

Лечение пациентов со стабильными проявлениями атеросклероза: новые возможности

Заключение совета экспертов от 24 ноября 2018 года*
Новосибирск, 24.11.2018

*Состав совета экспертов: **Новосибирск:** Лифшиц Г.И., **Екатеринбург:** Бурлева Е.П., Грачев В.Г., Липченко А.А., **Хабаровск:** Давидович И.М., **Барнаул:** Ефремушкина А.А., Кореннова О.Ю., **Москва:** Карпов Ю.А. ** (председатель), **Владивосток:** Невзорова В.А., **Кемерово:** Барбараш О.Л., **Красноярск:** Петрова М.М., **Иркутск:** Протасов К.В., **Тюмень:** Шалаев С.В.
Публикация заключения подготовлена при поддержке медицинского советника АО «БАЙЕР» Елового-Вронского А.А.

В резолюции обсуждаются вопросы диагностики и ведения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или с заболеваниями периферических артерий с учетом региональных особенностей, роль нового подхода к анти тромботической терапии стабильных пациентов с атеросклеротическим заболеванием и его патогенетическая обоснованность (ингибирование как коагуляционного, так и тромбоцитарного звена). Эксперты отметили, что терапия ривароксabanом 2,5 мг 2 р/сут в сочетании с ацетилсалициловой кислотой может быть рекомендована после регистрации показания практически всем больным атеросклеротическими заболеваниями, однако в первую очередь данную терапию, причем, на любом этапе ведения пациента следует рассмотреть для пациентов с ИБС высокого риска, а именно – больным с мультифокальным атеросклеротическим поражением, с инфарктом миокарда в анамнезе после прекращения периода двойной антиагрегантной терапии, с сопутствующими сахарным диабетом, хронической болезнью почек и другими факторами риска, ухудшающими прогноз. Эксперты выразили надежду, что в скором времени комбинированная анти тромботическая терапия будет не только зарегистрирована для применения в России, но также войдет в национальные рекомендации по ведению пациентов с ИБС или заболеваниями периферических артерий.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий, анти тромботическая терапия, ривароксaban, ацетилсалициловая кислота.

Для цитирования: Лечение пациентов со стабильными проявлениями атеросклероза: новые возможности. Заключение совета экспертов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):439-444. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-439-444

Treatment of Patients with Stable Manifestations of Atherosclerosis: New Opportunities

Conclusion of the Expert Panel (November 24, 2018)*
Novosibirsk, 11/24/2018

*The Composition of the Board of Experts: **Novosibirsk:** Lifshits G.I., **Ekatereburg:** Burleva E.P., Grachev V.G., Lipchenko A.A., **Khabarovsk:** Davidovich I.M., **Barnaul:** Efremushkina A.A., Korennova O.Yu., **Moscow:** Karpov Y.A. ** (Chairman), **Vladivostok:** Nevzorova V.A., **Kemerovo:** Barbarash O.L., **Krasnoyarsk:** Petrova M.M., **Irkutsk:** Protasov K.V., **Tyumen:** Shalae S.V.
The publication of the opinion was prepared with the support of the medical advisor of JSC BAYER Elovoy-Vronskiy A.A..

The resolution discusses the issues of diagnosis and management of patients with coronary artery disease depending on regional particularities, the role of the new approach to antithrombotic therapy of stable patients with atherosclerotic diseases and its pathogenetic basis (inhibition of both coagulation and platelet). Experts noted that combination of rivaroxaban 2.5 mg BID and acetylsalicylic acid can be recommended after registration of the indication for almost all patients with atherosclerotic diseases. Nevertheless, first of all this therapy, at any stage of patient management, should be considered for patients with high cardiovascular risk, namely, patients with multiple atherosclerotic lesions, patients with history of myocardial infarction after the termination of the period of double antiplatelet therapy and patients with concomitant diabetes mellitus, chronic kidney disease and other risk factors that worsen the prognosis. The experts expressed hope that soon the combined antithrombotic therapy will not only be registered for use in Russia but will also be included in the national guidelines for the management of patients with coronary artery disease or peripheral arterial disease.

Keywords: atherosclerosis, coronary heart disease, peripheral artery diseases, antithrombotic therapy, rivaroxaban, acetylsalicylic acid.

For citation: Treatment of Patients with Stable Manifestations of Atherosclerosis: New Opportunities. Conclusion of the Expert Panel. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):439-444. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-439-444

** Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yuri_karpov@inbox.ru

Received / Поступила: 16.04.2019

Accepted / Принята в печать: 23.04.2019

В реальной практике диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) часто устанавливается без должных оснований. Типична ситуация, когда только из-за наличия аритмии, например, фибрилляции предсердий, основным диагнозом становится ИБС, при этом диагноз

не подтверждается необходимыми дополнительными исследованиями. Данный подход приводит к тому, что в рутинной практике пациент с ИБС нередко (кроме очевидных случаев, например, недавний инфаркт миокарда) не рассматривается как пациент высокого

риска сердечно-сосудистых событий и смерти, и, таким образом, диагноз не становится основанием для принятия взвешенных решений по терапии пациентов.

Во многих случаях врачами не уделяется внимание диагностике сопутствующих заболеваний, которые ухудшают прогноз пациента. Выявление атеросклеротического поражения в других сосудистых бассейнах не является стандартным подходом к ведению пациентов с ИБС и производится лишь в отдельных случаях, например, при госпитализации. Таким образом, можно отметить, что дополнительные диагностические процедуры не проводятся рутинно с целью стратификации рисков и коррекции терапевтических подходов. В случае наблюдения за пациентом с заболеванием периферических артерий (ЗПА) целенаправленная диагностика сопутствующих заболеваний (например, ИБС) или атеросклеротического поражения церебральных артерий проводится только при подготовке к оперативному вмешательству. В иных ситуациях пациент чаще всего направляется для наблюдения хирургом по месту жительства.

К моменту проведения совета экспертов Европейским Медицинским Агентством (ЕМА) [1] и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) [2] уже зарегистрирована новая схема терапии пациентов со стабильным течением ИБС или ЗПА. Основанием для регистрации послужили результаты исследования COMPASS [3], где было продемонстрировано, что комбинированная терапия ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут и ацетилсалициловой кислотой (АСК) 100 мг/сут превосходила по эффективности монотерапию АСК, а именно – способствовала снижению суммарного риска инсульта, сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда на 24% (отношение рисков [ОР] 0,76; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 0,66-0,86; $p<0,001$), снижению частоты развития инсульта и сердечно-сосудистой смерти на 42% (ОР 0,58; 95%ДИ 0,44-0,76; $p<0,001$) и 22% (ОР 0,78; 95%ДИ 0,64-0,96; $p=0,02$), соответственно. Отмечалось ожидаемое повышение частоты больших кровотечений (ОР 1,70; 95%ДИ 1,40-2,05; $p<0,001$) при отсутствии статистически значимого повышения частоты развития внутричерепных и фатальных кровотечений, а также кровотечений в жизненно важные органы. У пациентов с ЗПА дополнительно отмечалось снижение частоты нежелательных событий со стороны конечностей (острая ишемия конечностей или хроническая ишемия конечностей) на 46% (ОР 0,54; 95%ДИ 0,35-0,84; $p=0,005$) [4]. Анализ баланса риск-польза продемонстрировал значимое снижение суммарного риска таких событий, как сердечно-сосудистая смерть, инсульт, инфаркт миокарда, смертельные кровотечения и кровотечения в жизненно важные органы (чистая клиническая вы-

года) на 20% (ОР 0,80; 95%ДИ 0,70-0,91; $p<0,001$), а также снижение общей смертности на 18% (ОР 0,82; 95%ДИ 0,71-0,96; $p=0,01$).

Эксперты, обсудив сложившуюся терапевтическую практику, региональные особенности и результаты исследования COMPASS пришли к следующему заключению: рациональным может являться введение в локальные протоколы и стандарты обследования пациентов требования о необходимости выявления атеросклеротического поражения в других сосудистых бассейнах, как минимум, путем измерения лодыжечно-плечевого индекса у пациентов с ИБС или ишемическим инсультом в анамнезе или для диагностики ИБС у пациентов с ЗПА.

Необходимо обеспечить верификацию диагноза ИБС у максимально возможного числа пациентов с предполагаемым наличием этого заболевания. При отсутствии в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда, подтвержденного в соответствии с современными диагностическими критериями, или клинически значимого коронарного поражения, выявленного при проведении коронарной ангиографии, диагноз ИБС в большинстве случаев должен быть основан на результатах нагрузочных проб или неинвазивной визуализации значимого стенозирующего поражения коронарных артерий. С этой целью должны быть обеспечены доступность и методологически правильное выполнение стресс-тестов с ЭКГ-контролем, по возможности, с визуализацией (стресс-эхокардиография, нагрузочная сцинтиграфия миокарда), а также с мультиспиральной рентгенокомпьютерной томографической ангиографией коронарных артерий.

Основными лицами, принимающими решение об усилении антитромботической терапии у пациентов с ИБС, вероятнее всего, будут являться кардиологи. При этом необходимо отметить важность информирования и образования терапевтов и врачей общей практики о новом подходе к ведению пациентов с целью профилактики необоснованных отмен назначенной терапии. В случае наблюдения за пациентом с ЗПА роль инициатора терапии может исполнить как сердечно-сосудистый хирург, наблюдающий пациента, так и кардиолог. Таким образом, очевидна важность мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов со стабильным течением атеросклероза с привлечением, при необходимости, кардиолога, сердечно-сосудистого хирурга, невролога, эндокринолога и других специалистов в зависимости от конкретной клинической ситуации. При этом опыт показывает, что в большинстве случаев основным специалистом, принимающим решения о медикаментозной терапии, является кардиолог. Следует еще раз подчеркнуть, что надлежащая верификация диагноза ИБС или ЗПА является необходимым

условием для принятия решения об усилении антитромботической терапии.

Назначение комбинированной антитромботической терапии пациентам с ИБС возможно при любом очередном визите к кардиологу, например, в рамках ежегодного переосвидетельствования пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении. Назначение терапии пациентам с ЗПА должно выполняться либо сердечно-сосудистым хирургом до оперативного вмешательства, либо после окончания периода двойной антиагрегантной терапии, длительность которого в обычных условиях составляет 1 мес, либо кардиологом в рамках работы мультидисциплинарной команды.

Исходя из критериев включения исследования COMPASS, пациентам с документированной подтвержденной ишемической болезнью сердца может быть рекомендована комбинированная терапия ривароксабаном и АСК на неопределенно долгий срок. В условиях рутинной клинической практики и с учетом эпидемиологических особенностей распространения сопутствующих заболеваний и факторов риска в Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в первую очередь следует рассмотреть назначение ривароксабана 2,5 мг 2 р/сут и АСК у пациентов с мультифокальным атеросклерозом, сопутствующим сахарным диабетом, а также инфарктом миокарда в анамнезе (после окончания периода двойной антиагрегантной терапии); все вышеперечисленные группы пациентов можно отнести к категории очень высокого риска сердечно-сосудистых событий и смерти.

Очевидным условием практической имплементации нового подхода к антиромботической терапии пациентов с ИБС является широкое информирование врачебного сообщества о высоком уровне остаточного риска у пациентов с ИБС, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию согласно действующим рекомендациям. Немаловажным является также акцент на особенностях течения ИБС или ЗПА в России в целом и отдельных регионах, в частности. По имеющимся данным в Российской Федерации пациенты с ИБС характеризуются большей распространенностью факторов риска и сопутствующих заболеваний, ухудшающих прогноз, в сравнении с общемировыми данными.

References / Литература

1. An overview of Xarelto and why it is authorized in the EU. European Medicines Agency, 2018. [cited by Jun 02, 2019] Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xarelto>.
2. U.S. FDA Approves XARELTO® (rivaroxaban) to Reduce the Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with Chronic Coronary Artery Disease (CAD) or Peripheral Artery Disease (PAD) [news release]. Titusville, NJ; October 11, 2018: Janssen Pharmaceuticals website. [cited by Jun 02, 2019] Available from: <https://www.janssen.com/us-fda-approves-xarelto-rivaroxaban-reduce-risk-major-cardiovascular-events-patients-chronic>.

В современной практике клинические рекомендации являются важным инструментом врача при определении тактики ведения пациента. Информация о новых возможностях ведения пациентов со стабильными проявлениями атеросклероза должна быть отражена в соответствующих руководствах при ближайшем пересмотре. Дополнительно необходимо привлечь внимание врачей к информации об оценке риска сердечно-сосудистых осложнений. Стратификация пациентов на группы риска имеет важное практическое значение, поскольку позволяет определить дальнейшую тактику ведения пациента, включая медикаментозную терапию и реваскуляризацию миокарда.

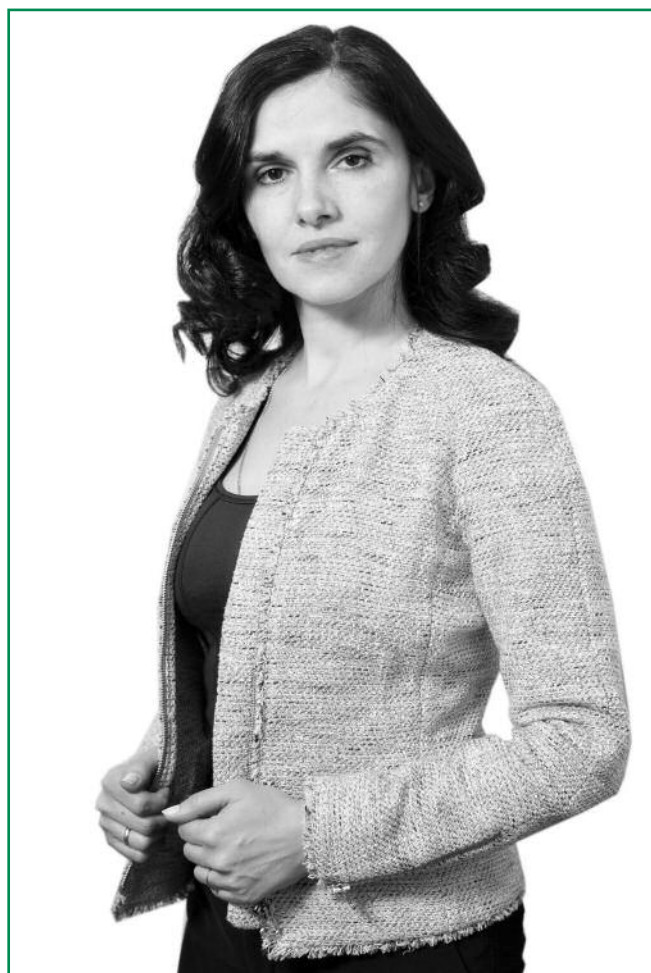
Организация и проведение научных и образовательных мероприятий, актуализирующих проблемы ведения пациентов со стабильными проявлениями атеросклероза, а также подчеркивающих важность выявления ухудшающих прогноз сопутствующих заболеваний и факторов риска, таких как мультифокальное атеросклеротическое поражение, инфаркт миокарда в анамнезе, сахарный диабет и прочее, является необходимым условием повышения осведомленности врачей о высоком уровне остаточного риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, эффективным также является распространение информационных материалов о подходах к выявлению и методах стратификации рисков сердечно-сосудистых осложнений. С учетом новых возможностей антиромботической терапии целесообразным выглядит широкое информирование врачебного сообщества о патогенетической обоснованности одновременного ингибирования тромбоцитарного и коагуляционного звеньев тромбообразования комбинированной терапией ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут и малыми дозами АСК, а также о ее практических аспектах.

Указанные меры, направленные на улучшение ситуации с диагностикой и терапией пациентов со стабильным течением ИБС и/или периферического атеросклероза, могут способствовать улучшению прогноза пациентов и, как следствие, снижению смертности от сердечно-сосудистых причин в регионах.

3. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1319-30. DOI:10.1056/NEJMoa1709118.
4. Anand S.S., Bosch J., Eikelboom J.W., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10117):219-29. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32409-1.

К ЮБИЛЕЮ ОКСАНЫ МИХАЙЛОВНЫ ДРАПКИНОЙ

В июне 2019 г. отмечает юбилей Оксана Михайловна Драпкина – директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» (НМИЦ ПМ) Минздрава Российской Федерации (РФ), главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава РФ, профессор, член-корреспондент Российской академии наук (РАН).



Оксана Михайловна является выдающимся ученым, клиницистом, руководителем и организатором здравоохранения, внесшим значительный вклад в развитие нескольких значимых направлений науки, в том числе – терапии и общей врачебной практики, профилактической медицины, укрепления общественного здоровья. Обладая огромным опытом в изучении внутренних болезней, профессор О.М. Драпкина сочетает управленческую и организационно-методическую работу с научной деятельностью, преподавательской работой и медицинской практикой.

В 1992 г. О.М. Драпкина с отличием закончила Московскую Медицинскую Академию (ММА) им. И.М. Сеченова, прошла обучение в клинической ординатуре на кафедре пропедевтики внутренних болезней ММА по специальности «Терапия», и с 1992 г. по 1999 г. работала врачом в отделении интенсивной терапии и реанимации академической клиники пропедевтики внутренних болезней. С 1999 г. – она врач-кардиолог, а с 2003 г. по 2015 г. – заведующая отделением кардиологии клиники пропедевтики внутренних болезней Университетской клинической больницы №2 ПМГМУ им. И.М. Сеченова. В 2012 г. Оксана Михайловна была назначена заместителем директора по научной и инновационной работе Научно-образовательного клинического центра (НОК) инновационной терапии ПМГМУ. Основные научные на-

правления центра касались вопросов диагностики и лечения интерстициальных заболеваний легких, маркеров диастолической сердечной недостаточности, фиброза печени и диагностики и лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника.

Объединив несколько смежных направлений медицинской и биологической науки, О.М. Драпкина подготовила серию работ, посвященных изучению двух важнейших стресс-лимитирующих систем – оксида азота и белков теплового шока (NO-HSP72). Вехой в формировании школы последователей стал выпуск двух изданий монографии «Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока» (2001 и 2011 гг.).

Под научным руководством О.М. Драпкиной спланировано и проведено первое масштабное российское эпидемиологическое исследование по оценке распространенности и клинических проявлений неалкогольной жировой болезни печени, включившее более 30 тысяч пациентов. Результаты этого исследования позволили получить статистические данные по распространенности неалкогольной жировой болезни печени и ассоциированных заболеваний в РФ, и представить эти данные мировому медицинскому сообществу на европейских и мировых конгрессах.

О.М. Драпкина активно участвует в осуществлении программы формирования инновационного образовательного

пространства в связи с реализацией Болонской декларации. В 2001 г. ею создана и апробирована образовательная программа дипломного и постдипломного образования врачей «Интернет-сессия», для ее осуществления предложено уникальное технологическое решение и платформа. Программа успешно применена в качестве базы непрерывного постдипломного образования нескольких тысяч врачей различных специальностей. В 2012 г. за инновационные технологии проведения непрерывного образования врачей Оксана Михайловна Драпкина была объявлена благодарностью министра образования РФ Д.В. Ливанова.

В 2015 г. О.М. Драпкина была переведена на должность заместителя директора по научной и лечебной работе НМИЦ профилактической медицины, а в 2017 г. становится его директором, при этом в 2016 г. она избрана членом-корреспондентом Российской академии наук. Возглавляемый О.М. Драпкиной НМИЦ ПМ является методическим центром реализации нескольких федеральных проектов в рамках национальных проектов «Демография» и «Здравоохранение». В качестве главного внештатного специалиста Минздрава РФ по терапии и общей врачебной практике Оксана Михайловна выстраивает работу терапевтической службы по всей стране, а сотрудники Центра под ее руководством разрабатывают нормативные и методические документы, регламентирующие проведение диспансеризации и диспансерного наблюдения. Центр постоянно взаимодействует с несколькими департаментами Минздрава РФ, являясь постоянным помощником в реализации ряда стратегических направлений работы Министерства. При ее непосредственном участии профилактика хронических неинфекционных заболеваний и здоровый образ жизни стали стратегически важным направлением государственной политики в стране, а НМИЦ ПМ укрепляет и развивает позиции флагмана в борьбе с факторами риска многих внутренних болезней.

Научная деятельность Центра включает широкий спектр тематик, направленных на улучшение здоровья и увеличение продолжительности жизни людей, в том числе, это – фундаментальные исследования в области генетического прогнозирования риска развития хронических неинфекционных заболеваний и их факторов риска, разработка и оценка эффективности популяционных мер укрепления общественного здоровья, разработка и оценка эффективности профилактических технологий для первичного звена здравоохранения, клинические исследования по терапии и кардиологии.

Находясь на переднем крае современной науки, Центр под руководством Оксаны Михайловны вошел в состав научного кластера, нацеленного на фундаментальные разработки. Молекулярно-генетические исследования, изучение микробиоты, биобанкирование, изучение различных нюансов артериального давления, профилактическая фармакология, уникальные методики лечения легочной гипертензии и многие другие направления научной и клинической работы находят свое отражение в научных публикациях и патентах Центра. О. М. Драпкина была инициатором создания На-

циональной ассоциации биобанков и специалистов по биобанкированию, которую затем и возглавила. В Центре создан Банк биологических материалов, соответствующий современным международным стандартам, в котором хранятся уникальные коллекции биоматериалов, используемые в эпидемиологических и фундаментальных исследованиях, в том числе, в рамках научного кластера. Здесь же создан Центр персонализированной медицины, который ставит задачей объединение усилий врачей, молекулярных биологов, генетиков и биоинформатиков с целью внедрения генетических технологий в профилактическую медицину.

Клиническая часть Центра обеспечивает оказание высокотехнологичной медицинской помощи по ряду направлений на мировом уровне, Центр занимает лидирующие позиции в терапии и кардиологии в таком перспективном направлении, как аритмология. По инициативе профессора О.М. Драпкиной и при ее непосредственном участии создан Аритмологический центр НМИЦ ПМ, специалисты которого пользуются заслуженным авторитетом среди коллег и пациентов и являются лидерами в хирургическом лечении нарушений сердечного ритма. Центр решает крайне актуальные задачи сохранения и укрепления здоровья граждан, снижения заболеваемости и смертности от основных хронических неинфекционных заболеваний, активно участвует в развитии регионального звена здравоохранения по профилю «терапия» и «общая врачебная практика». В настоящее время в Центре получают специализированную и высокотехнологичную медицинскую помощь более 7000 пациентов, находящихся на стационарном лечении, осуществляется более 230000 посещений в амбулаторном звене, проводится более 3000 оперативных вмешательств с применением высокотехнологичных методов диагностики и лечения. Центр активно принимает участие в разработке и оказании медицинской помощи в рамках клинической апробации, также активно участвует во внедрении телемедицинских технологий при оказании консультативной медицинской помощи по профилю «терапия» региональным медицинским организациям. На базе Центра ежемесячно оказывается около 100 телемедицинских консультаций по сложным клиническим случаям, включая консультирование тяжелых пациентов с коморбидной патологией. Под руководством О.М. Драпкиной активно развивается Клиника сердечной недостаточности, принимающая пациентов из всех регионов РФ. На базе Клиники имеется возможность установить клинический диагноз и подобрать правильную тактику лечения для каждого пациента в самых сложных и запутанных случаях с использованием персонализированного подхода.

Образование является важным компонентом деятельности Центра, аккумулирующим научные достижения и клиническую практику. Огромное внимание профессор О.М. Драпкина уделяет подготовке молодых специалистов и повышению квалификации действующих врачей. Очные и телемедицинские образовательные мероприятия для врачей различных специальностей, среднего медперсонала регулярно проходят

на базе Центра, ежегодно проводится набор в ординатуру и аспирантуру Центра. Здесь обучаются ординаторы по трем специальностям и аспиранты – по двум, также реализуется большой объем программ постдипломного образования для врачей-терапевтов, врачей общей практики, кардиологов и организаторов здравоохранения, в образовательном отделе создан современный симуляционный центр.

На базе НМИЦ работает центр Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), которым также руководит О. М. Драпкина. Данный центр совместно с ВОЗ и Организацией Объединенных Наций реализует ряд международных проектов в России на уровне правительств Европейского региона.

Кроме сотрудничества с ВОЗ НМИЦ реализует ряд других международных проектов, направленных как на развитие мировой науки в целом, так и на изучение лучших мировых практик с целью их адаптации и внедрения в РФ. Под руководством профессора О.М. Драпкиной расширяется международное сотрудничество с Японией, Норвегией, Великобританией и странами СНГ.

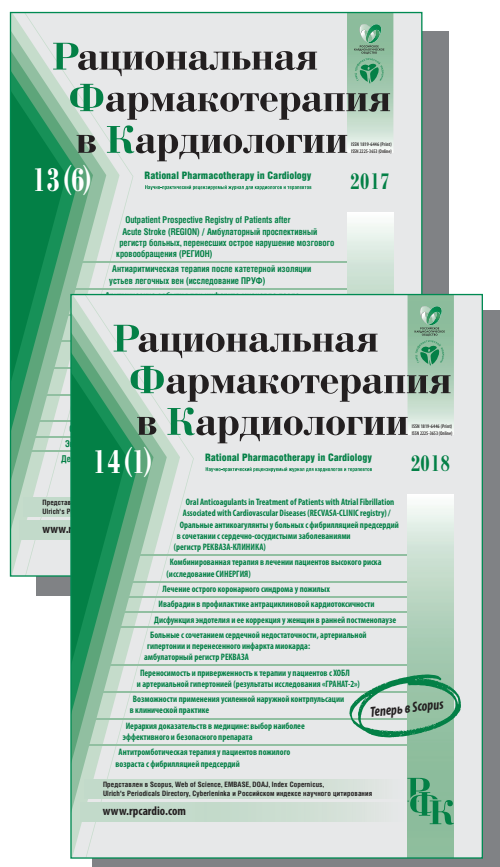
Под научным руководством О.М. Драпкиной защищено 19 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и 1 диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, опубликовано более 700 работ в отечественных и зарубежных изданиях, в соавторстве выпущено 8 монографий, 12 учебников.

Профессор О.М. Драпкина – лауреат премии Правительства РФ в области образования, президент Национального общества усовершенствования врачей им. С.П. Боткина, президент Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, президент Ассоциации врачей общей практики, вице-президент научного медицинского общества терапевтов, член правления РКО, член правления Общероссийской общественной организации «Общество специалистов по сердечной недостаточности», член Европейского общества кардиологов, Европейского общества по профилактике и реабилитации, Европейского общества атеросклероза, Европейского общества по изучению печени.

О.М. Драпкина является главным редактором журнала «Профилактическая медицина», заместителем главного редактора журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», членом редколлегии более 10 журналов: «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Сердечная недостаточность», «Атеросклероз и дислипидемии», «Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии», и др.

Редакция журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» сердечно поздравляет Оксану Михайловну с юбилеем, желает ей здоровья, благополучия и достижения новых вершин в медицине и науке.

Received / Поступила: 29.05.2019
Accepted / Принята в печать: 29.05.2019



Уважаемые читатели!

Подписаться на журнал
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»
на второе полугодие 2019 г. вы можете не только с помощью:

- каталога «агентства Роспечать» (индекс 20168)
- объединенного каталога «Пресса России» (индекс 81306)
- интернет-каталога агентства «Книга-Сервис» (индекс 81306)
- каталогов стран СНГ (индекс 81306)

но и через издательство «Столичная издательская компания»

**Стоимость подписки на второе полугодие 2019 г.
900 руб.**

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ
включена в подписную цену.

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ФИЛИАЛ N7701 БАНКА ВТБ (ПАО)
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810345250000745

БИК 044525745

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Плательщик (подпись) _____

Квитанция

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ФИЛИАЛ N7701 БАНКА ВТБ (ПАО)
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810345250000745

БИК 044525745

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Плательщик (подпись) _____



ПОДПИСКА НА ВТОРОЕ ПОЛУГОДИЕ 2019 г.

Уважаемые читатели!

Вы можете оформить подписку на второе полугодие 2019 г. через издательство

Для подписки следует:

1. Заполнить анкету читателя
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
 - по почте: 107076 Москва, Стромынка, д. 19, корпус 2, этаж 1, помещение IVБ, комн. 30. ООО «Столичная Издательская Компания»;
 - по электронной почте (сканированные копии документов): rpc@sticom.ru

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

Тел. (495) 585 4415

E-mail: rpc@sticom.ru

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

На этой стороне бланка Вам надо заполнить только поле

«Ф.И.О., адрес плательщика»

Анкета читателя

Фамилия

Имя

Отчество

Почтовый индекс

Адрес доставки (подробно)



Контактный телефон с кодом города

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций



*Вальсакор – победитель XIX конкурса «Платиновая унция»
в номинации «ВЕКТОР ГОДА»¹*

Вальсакор – качество, которому можно доверять!^{2, 3, 4}



Вальсакор®
таблетки **валсартана**
80 мг и 160 мг №30, №90, 320 мг №30

Вальсакор® Н**
таблетки **валсартана/гидрохлоротиазида**
80/12,5 мг и 160/12,5 мг №30, №90, 160/25 мг №30



Вамлосет®
таблетки **амлодипина/валсартана**
5/80 мг, 5/160 мг, 10/160 мг №30, №90

Ко-Вамлосет
амлодипин/**валсартан**/гидрохлоротиазид
5/160/12,5, 10/160/12,5, 10/160/25 мг №30



Победа в нашем сердце!

Показания к применению препарата Вальсакор®: Артериальная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по классификации NYHA) в составе комплексной терапии (на фоне стандартной терапии) у пациентов, не получающих ингибиторы АПФ. Повышение выживаемости пациентов после перенесенного острого ИМ, осложненного левожелудочковой недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка, при наличии стабильных показателей гемодинамики.

Показания к применению препаратов Вальсакор® Н80, Вальсакор® Н160, Вальсакор® НД160: Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Показания к применению препарата Вамлосет®: Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Показания к применению препарата Ко-Вамлосет: Артериальная гипертензия II и III степени.

Форма выпуска: Вальсакор® – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 80 мг, 160 мг и 320 мг. Вальсакор® Н80, Вальсакор® Н160, Вальсакор® НД160 – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 80/12,5 мг, 160/12,5 мг, 160/25 мг. По 30 и 90 таблеток в упаковке. Вамлосет® – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 5/80 мг, 5/160 мг и 10/160 мг. По 30 и 90 таблеток в упаковке. Ко-Вамлосет – таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 5/160/12,5 мг, 10/160/12,5 мг, 10/160/25 мг. По 30 таблеток в упаковке.

Способ применения и дозы: Внутрь, вне зависимости от приема пищи, 1 раз в день. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту.

* В линейке препаратов торговой марки KRKA.

** Вальсакор® Н80, Вальсакор® Н160, Вальсакор® НД160

Источники информации: 1. <https://pharmvestnik.ru/content/news/Pobediteli-Platinovoi-uncii-2018-poluchili-nagrady.html> 2. Государственный реестр лекарственных средств МЗ РФ www.grls.rosminzdrav.ru 3. Электронный сервис Росздравнадзора по поиску изъятых из обращения лекарственных средств www.roszdravnadzor.ru/services/lsearch 4. Data on file, Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia, 2018.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1.

Тел.: (495) 981 1095, факс: (495) 981 1091. E-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru



Кординик®

никорандил

Активатор калиевых каналов, антиангинальное средство

Европейский стандарт здоровья

- Снижает количество приступов стенокардии
- Оказывает кардиопротективное действие
- Улучшает качество жизни
- Улучшает прогноз ИБС



Per. № - ЛСР 006552/09

www.nicorandil.ru



ПИК-Фарма

Никорандил включен в рекомендации:

- ✓ «Стабильная ишемическая болезнь сердца» Минздрав РФ, 2016
- ✓ «Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике», класс рекомендаций I, уровень доказательств B
- ✓ «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика»



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2019

24–26 СЕНТЯБРЯ 2019 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ

ЭКСПО-БУЛЬВАР, Д. 2
(МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЕКАТЕРИНБУРГ-ЭКСПО»)

www.scardio.ru





Ксарелто®: снижение риска смерти у пациентов с хронической ИБС*,¹

Зарегистрировано новое показание для пациентов с ИБС и/или заболеваниями периферических артерий

По данным исследования COMPASS:

↓ 26% снижение риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта*¹

↓ 23% снижение риска смерти от всех причин у пациентов с хронической ИБС*¹

↓ 44% снижение риска инсульта*¹



Ацетилсалициловая кислота
75–100 мг 1 раз/день

Ксарелто®
2,5 мг 2 раза/день

Благоприятный профиль безопасности без статистически значимого повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений*^{a,1}

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное или группировочное наименование: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,50 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиклопидином или клопидогрелем или тиклопидином. Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеваниями периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровоизлиянии в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин).

У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 30–15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышением риска скрытых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и тяжесть (включая возможный летальный исход) будут варьировать в зависимости от источника и степени или выраженности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях, как следствие анемии, наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие, как боль в грудной клетке или стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровоизлияние, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровоизлияние (включая ректальное кровоизлияние), боли в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови), лихорадка, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), ушиб.

^a Наблюдалась преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

^b Наблюдалась при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 30.01.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

*По данным субанализа исследования COMPASS у пациентов со стабильным течением ИБС, в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой. *Фатальные, внутричерепные, кровотечения в жизненно важные органы.

1. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.

АО «БАЙЕР». 107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru

PP-XAR-RU-0084-1