

ISSN 0022-9040  
ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

# КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIA

10'2019

Том 59

**РИСК РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗОВ  
У БОЛЬНЫХ С НЕВЫРАЖЕННЫМ  
АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КА ПРИ ОКС**

**СРАВНЕНИЕ ЭхоКГ  
И НАГРУЗОЧНОЙ ПРОБЫ СТРЕСС-  
ЭхоКГ в диагностике ИБС  
У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ**

**ДИСФУНКЦИЯ  
ЭПОКСИОБРАБОТАННЫХ  
БИОПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА**

**СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР  
If-КАНАЛОВ ПРИ ИБС,  
СН с ВЫСОКИМ НЕЦЕЛЕВЫМ  
ПОКАЗАТЕЛЕМ ЧСС**

**КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ  
НА ФОНЕ ФП: КЛИНИКА,  
ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА**

**ВЫЯВЛЕНИЕ  
ЭНДОКРИННЫХ ГИПЕРТЕНЗИЙ.  
ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ  
МЕЖДУНАРОДНЫХ  
РЕКОМЕНДАЦИЙ**

**РЕЗУЛЬТАТЫ  
ИССЛЕДОВАНИЯ АВАНГАРД**



## Преимущества Ксарелто® для профилактики инсульта у пожилых пациентов с ФП



**ROCKET AF:** Ксарелто® достоверно снижал риск смертельных кровотечений в сравнении с варфарином в том числе у пациентов с ФП пожилого возраста\* с нарушением функции почек<sup>1</sup>



Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации<sup>2-4</sup>



Только Ксарелто® продемонстрировал значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИ<sup>5</sup>

\*Результаты представлены для подгруппы пациентов с умеренным нарушением функции почек в исследовании ROCKET AF, средний возраст в которой составил 79 лет. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЗ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований приведены в первоисточниках. ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; КлКр – клиренс креатинина.

**КСАРЕЛТО®** Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоза боли легкой артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операция на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (энксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписаксан, 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; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у 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); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **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 язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении 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 норадринефина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, итраконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности 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 вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор<sup>6</sup>, диарея, рвота<sup>6</sup>, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях<sup>6</sup>, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию<sup>6</sup>), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)<sup>6</sup>, лихорадка<sup>6</sup>, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

<sup>6</sup> наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

<sup>7</sup> наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

**Регистрационный номер:** ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018.

**Владелец регистрационного удостоверения и производитель:** Байер АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Литература: 1. Fox K.A., et al. Eur Heart J. 2011; 32(19): 2387–94. 2. McHorney C.A., et al. Curr Med Res Opin. 2015 Dec; 31(12): 2167–73. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. 4. Kirchhof P., et al. Journal of the American College of Cardiology Jul 2018; 72 (2): 141–153. 5. Mak K.-H., BMI Open, 2012; 2: e001592.

# КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## KARDIOLOGIJA

## 10'2019

M O N T H L Y J O U R N A L

## Том 59

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый научно-практический журнал, основанный в 1961 году. Учредитель – Региональная общественная организация популяризации научно-медицинской литературы «Кардиомаг».

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г.

«Кардиология» цитируется и индексируется в Web of Science и Scopus

### РЕДАКЦИЯ

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215  
тел.: +7 495 7652428  
(моб. тел.) +7 926 2038202  
E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,  
Web-сайт: lib.ossn.ru

Руководитель редакции: Круглова И. М.

Научные редакторы:

Лякишев А. А., Савина Н. М., Явелов И. С.

### ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

Директор Издательства:  
Чайковский М. Э.

Адрес для корреспонденции:

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215

### РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

Заведующий отделом рекламы:

Кочеткова И. Л.

тел.: +7 495 7652428

E-mail: kochetkova@ossn.ru

### ИНДЕКСЫ РОСПЕЧАТИ

Для индивидуальных подписчиков – 71440

Для предприятий и организаций – 71441

Главный редактор – Беленков Юрий Никитич (Москва)  
Заместитель главного редактора – Арутюнов Григорий Павлович (Москва)  
Заместитель главного редактора – Мареев Вячеслав Юрьевич (Москва)  
Заместитель главного редактора – Сидоренко Борис Алексеевич (Москва)  
Ответственный секретарь – Лякишев Анатолий Александрович (Москва)  
Ответственный секретарь – Рылова Анна Константиновна (Москва)

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

|                             |                                 |                                   |
|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Агеев Ф. Т. (Москва)        | Дупляков Д. В. (Самара)         | Розенштраух Л. В. (Москва)        |
| Алехин М. Н. (Москва)       | Задонченко В. С. (Москва)       | Соколов Е. И. (Москва)            |
| Анкер Штефан (Германия)     | Затейщиков Д. А. (Москва)       | Сеферович Петар (Сербия)          |
| Ардашев А. В. (Москва)      | Капелько В. И. (Москва)         | Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург) |
| Аронов Д. М. (Москва)       | Карпов Ю. А. (Москва)           | Скибицкий В. В. (Краснодар)       |
| Батыралиев Т. А. (Киргизия) | Кобалава Ж. Д. (Москва)         | Тарловская Е. И. (Н. Новгород)    |
| Бойцов С. А. (Москва)       | Козиолова Н. А. (Пермь)         | Филиппатос Герасимос (Греция)     |
| Васюк Ю. А. (Москва)        | Лопатин Ю. М. (Волгоград)       | Фомин И. В. (Н. Новгород)         |
| Галевич А. С. (Казань)      | Мамедов М. Н. (Москва)          | Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)  |
| Гарганеева А. А. (Томск)    | Марцевич С. Ю. (Москва)         | Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)    |
| Гендлин Г. Е. (Москва)      | Недогода С. В. (Волгоград)      | Явелов И. С. (Москва)             |
| Гиляревский С. Р. (Москва)  | Оганов Р. Г. (Москва)           | Albert Waldo (США)                |
| Глезер М. Г. (Москва)       | Орлова Я. А. (Москва)           | Cappato Riccardo (Италия)         |
| Голицын С. П. (Москва)      | Палеев Н. Р. (Москва)           | ČEŠKA Richard (Чехия)             |
| Грацианский Н. А. (Москва)  | Панченко Е. П. (Москва)         | Ma Chang-Sheng (Китай)            |
| Гуревич М. А. (Москва)      | Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург) | C. Michael Valentine (США)        |
| Деев А. Д. (Москва)         | Першуков И. В. (Воронеж)        | Samuel Lévy (Франция)             |
| Довгалецкий П. Я. (Саратов) | Погосова Н. В. (Москва)         |                                   |
| Драпкина О. М. (Москва)     | Покровский А. В. (Москва)       |                                   |

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

|                                |                             |                          |
|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Адамян К. Г. (Армения)         | Джусипов А. К. (Казахстан)  | Попович М. И. (Молдавия) |
| Азизов В. А. (Азербайджан)     | Иоселиани Д. Г. (Москва)    | Савина Н. М. (Москва)    |
| Атьков О. Ю. (Москва)          | Карпов Р. С. (Томск)        | Терещенко С. Н. (Москва) |
| Белов Ю. В. (Москва)           | Коваленко В. Н. (Украина)   | Чазов Е. И. (Москва)     |
| Габинский Я. Л. (Екатеринбург) | Курбанов Р. Д. (Узбекистан) | Шалаев С. В. (Тюмень)    |

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.

Мнение издателя или редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 18.10.2019. Тираж 5 000 экз.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя.

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

# KARDIOLOGIJA

М О Н Т Н Ы Й Ж У Р Н А Л

## КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## 10'2019

## vol. 59

The journal "KARDIOLOGIJA" provides information and publishing support the Ministry of Health,  
Russian Society of Cardiology and the Moscow International Forum of Cardiology

The journal "KARDIOLOGIJA"  
founded in 1961 year Scientific  
peer-reviewed medical journal

The Journal is in the List of the leading  
scientific journals and publications  
of the Supreme Examination Board  
The journal "KARDIOLOGIJA"

is cited and indexed: Web of Science и Scopus

Founder of the magazine

Regional Public Organization  
promotion of scientific  
and medical literature "Cardiomag"

Mass media registration certificate:  
ПИИ № ФС77-26694, date 22.12.2006

### EDITORIAL OFFICE

121087, Russia, Moscow,  
Beregovoy proezd, 5-2-215,  
tel.: +7 495 7652428  
(mob.) +7 926 2038202

E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,  
Web-сайт: lib.ossn.ru

Head of the Editorial office: Kruglova I. M.  
Scientific editors:  
Laykischev A. A., Savina N. M., Yavelov I. S.

### PUBLISHER

Russian Heart Failure Society  
Managing Editor: Chaikovskiy M. E.

### Address for correspondence:

121087, Russia, Moscow,  
Beregovoy proezd, 5-2-215,

### Catalog PRESSA ROSSII:

71440 – Personal, 71441 – Corporate

Editor in Chief of journal – Belenkov Yu. N. (Moscow)

Deputy Editor – Arutyunov G. P. (Moscow)

Deputy Editor – Mareev V. Yu. (Moscow)

Deputy Editor – Sidorenko B. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Liakishev A. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Rylova A. K. (Moscow)

### EDITORIAL BOARD

Ageev F. T. (Moscow)

Alekhin M. N. (Moscow)

Anker Stefan (Germany)

Ardashev A. V. (Moscow)

Aronov D. M. (Moscow)

Batyrallyev T. A. (Kyrgyzstan)

Boytsov S. A. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Galyavich A. S. (Kazan)

Garganeeva A. A. (Tomsk)

Gendlin G. E. (Moscow)

Gilyarevsky S. R. (Moscow)

Glezer M. G. (Moscow)

Golitsyn S. P. (Moscow)

Gratsiansky N. A. (Moscow)

Gurevich M. A. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Drapkina O. M. (Moscow)

Duplyakov D. V. (Samara)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zateyschikov D. A. (Moscow)

Kapelko V. I. (Moscow)

Karpov Yu. A. (Moscow)

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Koziova N. A. (Perm)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martsevich S. J. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Oganov R. G. (Moscow)

Orlova Ia. A. (Moscow)

Paleev N. R. (Moscow)

Panchenko E. P. (Moscow)

Perepech N. B. (S-Petersburg)

Pershukov I. V. (Voronezh)

Pogosova N. V. (Moscow)

Pokrovsky A. V. (Moscow)

Rozenshtaukh L. V. (Moscow)

Sokolov E. I. (Moscow)

Seferovich Petar (Serbia)

Sytnikova M. Yu. (S-Petersburg)

Skibitsky V. V. (Krasnodar)

Tarlovskaya E. I. (N-Novgorod)

Filippatos Gerasimos (Greece)

Fomin I. V. (N-Novgorod)

Chesnikova A. I. (Rostov-na-Donu)

Shlyakhto E. V. (S-Petersburg)

Yavelov I. S. (Moscow)

Albert Waldo (USA)

Cappato Riccardo (Italy)

ČEŠKA Richard (Czech Republic)

Ma Chang-Sheng (China)

C. Michael Valentine (USA)

Samuel Lévy (French)

### EDITORIAL COUNCIL

Adamyan K. G. (Armenia)

Azizov V. A. (Azerbaijan)

Atkov O. Yu. (Moscow)

Belov Y. V. (Moscow)

Gabinsky Y. L. (Yekaterinburg)

Dzhusipov A. K. (Kazakhstan)

Iosseliani D. G. (Moscow)

Karpov R. S. (Tomsk)

Kovalenko V. N. (Ukraine)

Kurbanov R. D. (Uzbekistan)

Popovich M. I. (Moldova)

Savina N. M. (Moscow)

Tereshchenko S. N. (Moscow)

Chazov E. I. (Moscow)

Shalaev S. V. (Moscow)

Russian Sitation Index (SCIENCE INDEX): Impact-factor (RCI-2013) 0,883

Complete versions of all issues are published: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

The opinion expressed in the Russian Heart Journal are those of the authors,  
and do not necessary reflect those of the Russian Heart Failure Society or Editorial Board.

Publisher is not responsible for the information contained in the Advertising.

Printed in PC PRINTEX.

Periodicity – 12 issues per year.

Circulation – 5 000 copies.

Reprint is possible only with permission of publishing house.

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

## Содержание

### ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Ломакин Н. В., Бурячковская Л. И.,  
Сумароков А. Б., Габбасов З. А., Герасимов А. Н.  
Взаимосвязь функциональной активности  
тромбоцитов с прогнозом неблагоприятных  
сердечно-сосудистых событий у больных  
с острым коронарным синдромом.  
Результаты регистрового исследования

Федорова С. Б., Кулагина И. В., Рябов В. В.  
Полиморфизмы генов факторов системы  
гемостаза у пациентов с невыраженными  
изменениями коронарных артерий  
при остром коронарном синдроме

### ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Козлов С. Г., Чернова О. В., Шитов В. Н.,  
Матвеева М. А., Алексеева И. А., Саидова М. А.  
Сравнение результатов электрокардио-  
графической нагрузочной пробы  
и стресс-эхокардиографии в диагностике  
стабильной ишемической болезни сердца  
у пациентов в возрасте 70 лет и старше

### АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

Глезер М. Г.  
Антигипертензивный эффект  
при переводе на фиксированную  
комбинацию периндоприл/амлодипин  
при неэффективности терапии свободными  
комбинациями, содержащими сартаны.  
Результаты исследования АВАНГАРД

### АТЕРОСКЛЕРОЗ

Афанасьева О. И., Тмоян Н. А.,  
Клесарева Е. А., Разова О. А., Ежов М. В.,  
Афанасьева М. И., Покровский С. Н.  
Взаимосвязь концентрации липопротеида(а)  
и показателей воспаления с мультифокальным  
атеросклерозом у женщин

### РАЗНОЕ

Глушкова Т. В., Овчаренко Е. А., Рогулина Н. В.,  
Клышников К. Ю., Кудрявцева Ю. А., Барбараш Л. С.  
Дисфункция эпоксиобработанных  
биопротезов клапанов сердца

## Contents

### ACUTE CORONARY SYNDROME

5 Lomakin N. V., Buryachkovskaya L. I.,  
Sumarokov A. B., Gabbasov Z. A., Gerasimov A. N.  
Relation of Functional Activity  
of Platelets to Prognosis of Unfavorable  
Cardiovascular Events in Patients  
with Acute Coronary Syndrome.  
Results of a Registry Study

14 Fedorova S. B., Kulagina I. V., Ryabov V. V.  
Hemostatic Gene Polymorphisms  
in Acute Coronary Syndrome  
with Nonobstructive  
Coronary Atherosclerosis

### ISCHEMIC HEART DISEASE

23 Kozlov S. G., Chernova O. V., Shitov V. N.,  
Matveeva M. A., Alekseeva I. A., Saidova M. A.  
The Diagnostic Accuracy of Exercise Treadmill  
Testing and Stress Echocardiography  
for the Detection of Obstructive  
Coronary Artery Disease  
in Patients Aged  $\geq 70$  Years

### ARTERIAL HYPERTENSION

31 Glezer M. G.  
Antihypertensive Effect  
of Switching to a Fixed  
Perindopril/Amlodipine Combination  
in Patients Ineffectively Treated  
by Free Sartan-Containing Combinations.  
Results of the AVANGARD Study

### ATHEROSCLEROSIS

39 Afanasieva O. I., Tmoyan N. A.,  
Klesareva E. A., Razova O. A., Ezhov M. V.,  
Afanasieva M. I., Pokrovsky S. N.  
The Relationship of the Concentration  
of Lipoprotein(a) and Markers of Inflammation  
with Multifocal Atherosclerosis in Women

### MISCELLANEOUS

49 Glushkova T. V., Ovcharenko E. A., Rogulina N. V.,  
Klyshnikov K. Yu., Kudryavtseva Yu. A., Barbarash L. S.  
Dysfunction Patterns of Epoxy-  
Treated Tissue Heart Valves

## Содержание

### ОБЗОРЫ

Беленков Ю. Н., Ильгисонис И. С.,  
Наймманн Ю. И., Привалова Е. А., Жито А. В.  
Применение селективного ингибитора  
If-каналов ивабрадина у пациентов  
с ишемической болезнью сердца,  
сердечной недостаточностью с высокой  
частотой сердечных сокращений

### ПРАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ

#### КЛИНИЧЕСКИЕ СЕМИНАРЫ

Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В., Федорова Д. Н.  
Когнитивная дисфункция на фоне  
фибрилляции предсердий:  
клинико-патогенетические аспекты,  
диагностика и профилактика, вопросы  
применения антикоагулянтной терапии

Кукава Н. Г., Шахнович Р. М., Осьмак Г. Ж.,  
Баулина Н. М., Матвеева Н. А., Фаворова О. О.  
Участие микроРНК в развитии  
ишемической болезни сердца

Вайчулис И. А., Шапошник И. И.  
Основные положения международных  
рекомендаций по выявлению  
эндокринных гипертензий

## Contents

### LITERATURE REVIEW

- 60 *Belenkov Yu. N., Ilgisonis I. S.,  
Naymann Yu. I., Privalova E. A., Zhito A. V.*  
The Use of Selective Inhibitor  
of If-Channels Ivabradine  
in Patients with Ischemic Heart Disease,  
Heart Failure with High Heart Rate

### PRACTICAL CARDIOLOGY SUPPLEMENT FOR PRACTISING PHYSICIANS

#### CLINICAL SEMINARS

- 66 *Kobalava Zh. D., Lazarev P. V., Fedorova D. N.*  
Cognitive Dysfunction  
at the Background of Atrial Fibrillation:  
Clinical-Pathogenetic Aspects,  
Diagnostics and Prevention, Issues  
of the Use of the Anticoagulant Therapy
- 78 *Kukava N. G., Shakhnovich R. M., Osmak G. Zh.,  
Baulina N. M., Matveeva N. A., Favorova O. O.*  
The Role of miRNA in the Development  
of Ischemic Heart Disease
- 88 *Vaychulis I. A., Shaposhnik I. I.*  
The Main Provisions of the International  
Recommendations on Detection  
of Endocrine Hypertension

Ломакин Н. В.<sup>1</sup>, Бурячковская Л. И.<sup>2</sup>, Сумароков А. Б.<sup>2</sup>, Габбасов З. А.<sup>2</sup>, Герасимов А. Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ С ПРОГНОЗОМ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИСТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Ключевые слова: острый коронарный синдром, агрегация тромбоцитов, тромбоз, кровотечения, антитромбоцитарная терапия, прогноз сердечно-сосудистых исходов, клиническая практика.

Ссылка для цитирования: Ломакин Н. В., Бурячковская Л. И., Сумароков А. Б., Габбасов З. А., Герасимов А. Н.

Взаимосвязь функциональной активности тромбоцитов с прогнозом неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных острым коронарным синдромом. Результаты регистрового исследования. Кардиология. 2019;59(10):5–13.

### РЕЗЮМЕ

Целью работы было изучение связи высокой функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами у больных острым коронарным синдромом (ОКС) в условиях выполнения одноцентрового регистрового исследования. 569 больных ОКС наблюдались в рамках кардиорегистра ОКС (регистр острого Коронарного синдрома реальной клинической практики, КАРДИО-ЦКБ), проводимого в ЦКБ УД Президента РФ. Из них у 425 больных, не имевших противопоказаний к проведению двойной антитромбоцитарной терапии, был проведен анализ 30-дневного уровня неблагоприятных событий в зависимости от показателей ФАТ. Установлено, что ФАТ ассоциирована с увеличением летальности в 3,5 раза в группе больных высокого сердечно-сосудистого риска. При многофакторном анализе в логистическую модель прогноза неблагоприятных событий у пациентов, которым измерялась агрегация тромбоцитов, вошли три параметра: хроническая болезнь почек, тип инфаркта миокарда и степень агрегации тромбоцитов >45%. Показатель С-статистики составил 0,77. Обсуждаются проблемы, связанные с изучением подходов к индивидуализации антиагрегантной терапии в реальной клинической практике и вопросы организации подобных исследований. Заключение. Исследование показало, что у больных ОКС повышенные значения агрегации тромбоцитов, а также хроническая болезнь почек и тип 2 инфаркта миокарда связаны с 30-дневным прогнозом неблагоприятных событий.

Lomakin N. V.<sup>1</sup>, Buryachkovskaya L. I.<sup>2</sup>, Sumarokov A. B.<sup>2</sup>, Gabbasov Z. A.<sup>2</sup>, Gerasimov A. N.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Central Clinical Hospital of the Management Affairs of President RF, Moscow, Russia

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## RELATION OF FUNCTIONAL ACTIVITY OF PLATELETS TO PROGNOSIS OF UNFAVORABLE CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME. RESULTS OF A REGISTRY STUDY

Keywords: ACS; prognosis; functional platelet activity; thrombosis; bleeding; real clinical practice.

For citation: Lomakin N. V., Buryachkovskaya L. I., Sumarokov A. B., Gabbasov Z. A., Gerasimov A. N.

Relation of Functional Activity of Platelets to Prognosis of Unfavorable Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. Results of a Registry Study. Kardiologiia. 2019;59(10):5–13.

### SUMMARY

Aim: to assess relation of high functional activity of platelets to prognosis of unfavorable cardiovascular events in patients with Acute Coronary Syndrome (ACS). Materials. The study was based on the data of a single center ACS registry conducted in the Central Clinical Hospital of the Presidential Affairs Department of Russian Federation. Of 529 included patients in 425 without contraindications to double antiplatelet therapy we carried out analysis of dependence of 30 days level of unfavorable events on parameters of functional activity of platelets. Results. High on-treatment platelet reactivity (HTPR) was found to be associated with 3.5 increase of mortality in the group of patients with high cardiovascular risk. Logistic model of prognosis of unfavorable events based on multifactorial analysis of data from patients with mea-

sured platelet aggregation included chronic kidney disease, type of myocardial infarction, and degree of platelet aggregation >45%. C-statistic was equal to 0.77. We also present in this paper discussion of problems related to studying approaches to individualization of anti-aggregation therapy in real clinical practice and problems of organization of similar studies. *Conclusion.* The study showed that patients with ACS increased platelet aggregation, as well as chronic kidney disease and type 2 MI are associated with a 30 day prognosis of adverse events.

**Information about the corresponding author:** Lomakin Nikita V. – PhD, MD. E-mail: lomakinnikita@gmail.com

В последние годы опубликован ряд работ, посвященных изучению связи уровня функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) с частотой наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [1–9]. Данные этих работ были обобщены в 4 независимых мета-анализах, в которых ФАТ была ассоциирована с повышенным риском развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ), определенного или предполагаемого тромбоза стента и сердечно-сосудистой смерти [10–13]. Однако дискуссия о целесообразности применения оценки ФАТ для определения прогноза у коронарных больных продолжается. Фактическая доказательная база носит противоречивый характер: имеются данные исследований, несомненно указывающие на возможность использования методов оценки ФАТ при определении прогноза, но существуют и работы, содержащие отрицательные выводы [10, 14]. Поэтому дальнейшее изучение вопроса остается актуальным, поскольку физиологические предпосылки к использованию оценки ФАТ свидетельствуют о рациональной сути такого подхода. На практике индивидуализация антитромбоцитарной терапии во многих случаях заключается лишь в учете противопоказаний и опирается на наличие или отсутствие побочных эффектов. Целью данной работы стало изучение связи показателей ФАТ с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами заболевания у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в условиях, отражающих клиническую практику. Отличительной особенностью данного исследования явился его регистровый характер, подразумевающий включение всех последовательно поступивших в стационар больных, применение показателей прогностических индексов, использование данных ФАТ при выработке логистической модели прогноза.

**Материалы и методы**

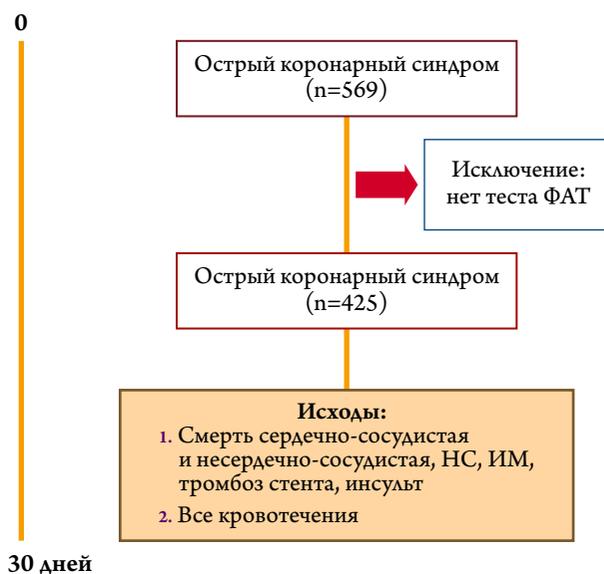
В исследование включали всех последовательно поступивших в стационар на протяжении 3 лет (с 22 декабря 2012г. по 30 декабря 2015г.) больных, госпитализированных в течение 24 ч от начала болевого приступа на машине скорой помощи в реанимационное или кардиологические отделения стационара с диагнозом ОКС (n=750). Дизайн исследования представляет собой одноцентровый проспективный когортный регистр, из которого была выделена группа больных (n=425), получавших двухкомпонентную антиагрегантную терапию (ДАТ),

и у которых было проведено определение показателей ФАТ (рис. 1).

Диагноз ОКС устанавливали в соответствии с принятыми международными критериями диагностики [15, 16]. Все случаи ИМ были распределены и оценены в соответствии с классификацией III универсального определения, что предполагало включение пациентов, соответствующих критериям ИМ 2-го типа [17]. Принятие решения о применении инвазивной стратегии или консервативного подхода к ведению пациента при поступлении его в клинику оставалось за лечащим врачом. Все больные, включенные в исследование, на догоспитальном этапе или при поступлении получали стандартную ДАТ: ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрел (n=347) или АСК и тикагрелор (n=78).

Врачи отделений клиники были проинформированы о доступности выполнения в локальной лаборатории исследования ФАТ. Учитывая, что данный тест в соответствии с рекомендациями не является обязательным к выполнению, исследование проводили по усмотрению лечащего врача в сроки от 24 до 72 ч после госпитализации. В зависимости от результатов теста больные были разделены на 2 группы. В 1-ю вошли пациенты с ФАТ >45% (n=116), во 2-ю включали больных, чувствительных

**Рисунок 1. Дизайн исследования**



ФАТ – функциональная активность тромбоцитов;  
 НС – нестабильная стенокардия; ИМ – инфаркт миокарда.

к антитромбоцитарной терапии с более низкими (<45%) значениями ФАТ (n=309).

Оценка прогноза неблагоприятных исходов у больных проводилась по результатам 30-дневного наблюдения. К первичным конечным точкам отнесены сердечно-сосудистая смерть, определенный или предполагаемый тромбоз стента, нефатальный ИМ, эпизод нестабильной стенокардии (НС), ишемический инсульт. К сердечно-сосудистой смерти относятся все случаи смерти от сердечно-сосудистых причин, произошедшие в период пребывания пациента в стационаре в связи с индексным событием. К определенному тромбозу стента относятся все случаи подтвержденного данными коронарографии или патологоанатомического исследования тромбоза стента, возникшего у пациентов, у которых была выбрана инвазивная стратегия и которые были подвергнуты стентированию. Для доказательства определенного тромбоза стента необходимо следующее:

1. Ангиографическое подтверждение тромбоза стента, основанное на оценке состояния кровотока по шкале TIMI, при условии, что имеется хотя бы один из дополнительных критериев:
  - А. Острое появление клинических признаков ишемии в состоянии покоя;
  - Б. Изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), выявленные вновь и соответствующие критериям ОКС;
  - В. Характерная динамика маркеров повреждения миокарда, соответствующая по критериям острому ИМ;
2. Патологоанатомическое подтверждение тромбоза стента.

К предполагаемому тромбозу стента относятся все подозрительные случаи, соответствующие критериям, подготовленным участниками круглого стола ARC – Консорциума по академическим исследованиям [18]. Это любая необъяснимая смерть в первые 30 дней или до окончания исследования; любой ИМ, связанный с поражением зоны, в которую ранее был имплантирован стент, без ангиографического подтверждения и в отсутствие иной причины.

В связи с временным лимитом проводимого исследования в данном случае рассматриваются только эпизоды раннего тромбоза, возникшие в диапазоне от 0 до 30 дней. К нефатальному ИМ относятся все эпизоды, возникшие у пациентов в пределах госпитализации и не приведшие к смертельному исходу. Кроме того, все случаи ИМ распределены и оценены в соответствии с классификацией III универсального определения ИМ. К эпизоду НС относятся события, расцененные как ухудшение прогрессирования индексного события у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) без динамики кардиоспецифических ферментов по критериям, соответствующим ИМ. Первичной конечной точкой безопасности считали случаи кровотечений, возникшие в период пребыва-

ния пациента на стационарном лечении по индексному событию, соответствующие типу 3 и 5 шкалы Bleeding Academic Research Consortium (BARC) [18, 19].

ФАТ оценивали по АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, исследование которой проводилось на люминесцентном агрегометре Chronolog 700 с использованием в качестве индуктора АДФ в дозе 20 мкмоль; кровь брали утром натощак самотеком в 3,2% цитрат натрия в соотношении 9:1 [11, 20]. Агрегацию тромбоцитов измеряли в течение 6 мин, для получения результатов ориентировались на максимальное значение агрегации тромбоцитов. Критическое значение ФАТ у пациентов с состоявшимися эпизодами, соответствующими критериям первичной конечной точки неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, составило 44,5% с площадью под ROC-кривой 75,7%. Полученное значение характеризуется высокой степенью достоверности (p=0,005). При разделении пациентов на квантили по уровню ФАТ (>35%, >40%, >45% и >50%) выявилось, что достоверное повышение частоты развития событий происходит при уровне ФАТ >45%.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2008 г.), правилами Надалежащей клинической практики, принятыми на Международной конференции по гармонизации технических требований, предъявляемых к фармацевтическим продуктам для применения у человека (ICH GCP), национальным стандартом о Надалежащей клинической практике (ГОСТ Р 52379–2005) и другими нормативными документами РФ [21].

### **Статистическая обработка данных**

Измеряемые показатели у больных с симметричным распределением были представлены как среднее ± стандартное отклонение (m±SD), а значения с асимметричным распределением – как медиана с указанием верхнего и нижнего квартилей (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>4</sub>]). Для проведения многофакторного логистического регрессионного анализа и выявления независимых факторов риска развития неблагоприятных исходов использовали переменные, полученные с помощью однофакторного логистического регрессионного анализа. Оценку качества, прогностическую ценность проведенного логистического анализа проводили с помощью показателя AUC (площадь под ROC-кривой). Анализ кумулятивной выживаемости осуществляли по методу Каплана–Мейера, различия между кривыми выживаемости определяли с помощью критерия log-rank. Для выявления независимых факторов, ассоциированных с риском развития неблагоприятных исходов, использовали регрессионную модель Кокса с пошаговым отбором независимых переменных. Статистически значи-

мыми считали межгрупповые различия и значения коэффициентов регрессии при  $p < 0,05$ . Статистический анализ выполнялся с помощью программного пакета SPSS Statistics версии 23.0 и Statistica версии 10.

### Результаты

Средний возраст пациентов в когорте составил  $71,2 \pm 13,2$  года. При этом больные с высокой ФАТ были достоверно старше, чем с низкой ФАТ ( $73,16 \pm 1,29$  и  $68,54 \pm 0,71$  года соответственно;  $p = 0,001$ ). Учитывая, что в обеих группах многие больные перенесли кардиальные и цереброваскулярные осложнения, а также что у более 40% пациентов была проведена реваскуляризация миокарда, популяцию изучаемой когорты, без сомнения, следует рассматривать в категории очень высокого риска. Антитромбоцитарная терапия (АСК, ингибиторы

рецепторов  $P_2Y_{12}$ ) назначалась всем больным по показаниям. Кроме того, они получали гепарины (86,5%), пероральные антикоагулянты (3,7%), тромболитики (1,8%), ингибиторы рецепторов  $IIb/IIIa$  (1,1%), а также  $\beta$ -адреноблокаторы (58,3%) и статины (75,7%).

Данные о возрастном и антропометрическом составе групп, особенности анамнеза и оценка состояния больных при поступлении представлены в табл. 1.

При анализе данных о конечных точках в подгруппах с разным уровнем ФАТ было установлено, что в 1-й группе с ФАТ  $>45\%$  произошел 21 исход, соответствующий критериям первичной конечной точки сердечно-сосудистых исходов, а во 2-й группе с ФАТ  $<45\%$  – 16 исходов. Неблагоприятные исходы в группе с высокими значениями ФАТ отмечены в 3,5 раза чаще, чем в группе без повышения ФАТ (17,9 и 5,2% соответственно;  $p = 0,0005$ ; табл. 2).

**Таблица 1. Исходные данные по больным в группах с разными показателями ФАТ**

| Параметр  | Все (n=425) | 1-я группа (n=309) | 2-я группа (n=116) | p     |
|---|-------------|--------------------|--------------------|-------|
| <b>Возрастной состав и антропометрические данные</b>        |             |                    |                    |       |
| Средний возраст, годы                                       | 71,2±13,2   | 68,54±0,71         | 73,1±1,29          | 0,64  |
| Рост, см  | 170,55±2,3  | 171,3±0,47         | 169,8±0,79         | 0,082 |
| Масса тела, кг  | 83,80±1,02  | 83,9±0,86          | 83,6±1,33          | 0,845 |
| Индекс массы тела   | 28,65±0,48  | 28,52±0,24         | 28,97±0,40         | 0,322 |
| <b>Данные анамнеза</b>                                      |             |                    |                    |       |
| Инфаркт миокарда  | 263         | 32%                | 41,3%              | 0,69  |
| ЧКВ   | 102         | 36,5%              | 34,9%              | 0,44  |
| Нестабильная стенокардия                                    | 38          | 5,8%               | 5,1%               | 0,70  |
| Аортокоронарное шунтирование                                | 59          | 9,3%               | 0,3%               | 0,83  |
| Фибрилляция предсердий                                      | 100         | 11,6%              | 22,4%              | 0,08  |
| Артериальная гипертензия                                    | 380         | 88,9%              | 90,5%              | 0,91  |
| Острое нарушение мозгового кровообращения                   | 70          | 10,6%              | 13,8%              | 0,80  |
| Сахарный диабет   | 116         | 15,2%              | 22,1%              | 0,27  |
| Хроническая сердечная недостаточность                       | 51          | 17,7%              | 33,6%              | 0,06  |
| Курение   | 72          | 14,8%              | 13,8%              | 0,42  |
| Хроническая болезнь почек                                   | 41          | 3,5%               | 6,7%               | 0,44  |
| <b>Характеристики состояния больных ОКС при поступлении</b> |             |                    |                    |       |
| ИМ, всего   | 146         | 32%                | 41%                | 0,69  |
| ИМ с подъемом ST  | 75          | 18,4%              | 15,5%              | 0,27  |
| Кардиогенный шок  | 7           | 1,3%               | 2,6%               | 0,61  |
| ЧКВ   | 338         | 83,8%              | 68,1%              | 0,03  |
| Оценка по GRACE, баллы                                      | 126,55      | 126,45±1,27        | 126,9±1,05         | 0,89  |
| Оценка по CRUSADE, баллы                                    | 10,75       | 10,41±0,57         | 11,53±0,75         | 0,27  |
| <b>Медикаментозная терапия госпитального этапа</b>          |             |                    |                    |       |
| Пероральные антикоагулянты                                  | 16          | 6,1%               | 2,9%               | 0,05  |
| Гепарины в перипроцедурном периоде                          | 368         | 87,6%              | 84,4%              | 0,99  |
| Тромболитические средства (включая догоспитальный этап)     | 8           | 1,9%               | 1,7%               | 0,73  |
| Ингибиторы $IIb/IIIa$                                       | 5           | 1,6%               | 0                  | 0,23  |
| Ингибиторы АПФ  | 174         | 41,9%              | 38,2%              | 0,60  |
| $\beta$ -Адреноблокаторы                                    | 248         | 60%                | 53,9%              | 1,00  |
| Статины   | 322         | 77,4%              | 70,6%              | 0,55  |
| Наркотические анальгетики                                   | 55          | 13,2%              | 12%                | 1,00  |

ФАТ – функциональная активность тромбоцитов; ОКС – острый коронарный синдром; ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

Таблица 2. Первичные конечные точки (ССО и кровотечения) у больных с различными показателями ФАТ

| Параметр   | 1-я группа (n=309),<br>без повышения ФАТ, абс. (%) | 2-я группа (n=116),<br>с высокой ФАТ, абс. (%) | P      |
|--|--|--|--------|
| Всего исходов                                    | 16 (5,2)   | 21 (17,9)                                      | 0,0005 |
| <b>ССО</b>                                       |  |  |        |
| Смерть   | 11 (3,6)   | 11 (9,4)                                       | 0,029  |
| НС   | 2 (0,65)   | 9 (7,69)                                       | 0,0004 |
| Тромбоз стента                                   | 1 (0,34)   | 1 (0,76)                                       | 0,52   |
| ИМ   | 3 (0,97)   | 1 (0,85)                                       | >0,05  |
| <b>Первичная конечная точка безопасности</b>     |  |  |        |
| Кровотечение                                     | 4  | 2  | >0,05  |
| <b>Суммарная частота неблагоприятных исходов</b> |  |  |        |
| Всего неблагоприятных исходов                    | 20 (6,5)   | 23 (19,7)                                      | 0,0007 |

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ФАТ – функциональная активность тромбоцитов; ССО – сердечно-сосудистые осложнения; НС – нестабильная стенокардия; ИМ – инфаркт миокарда.

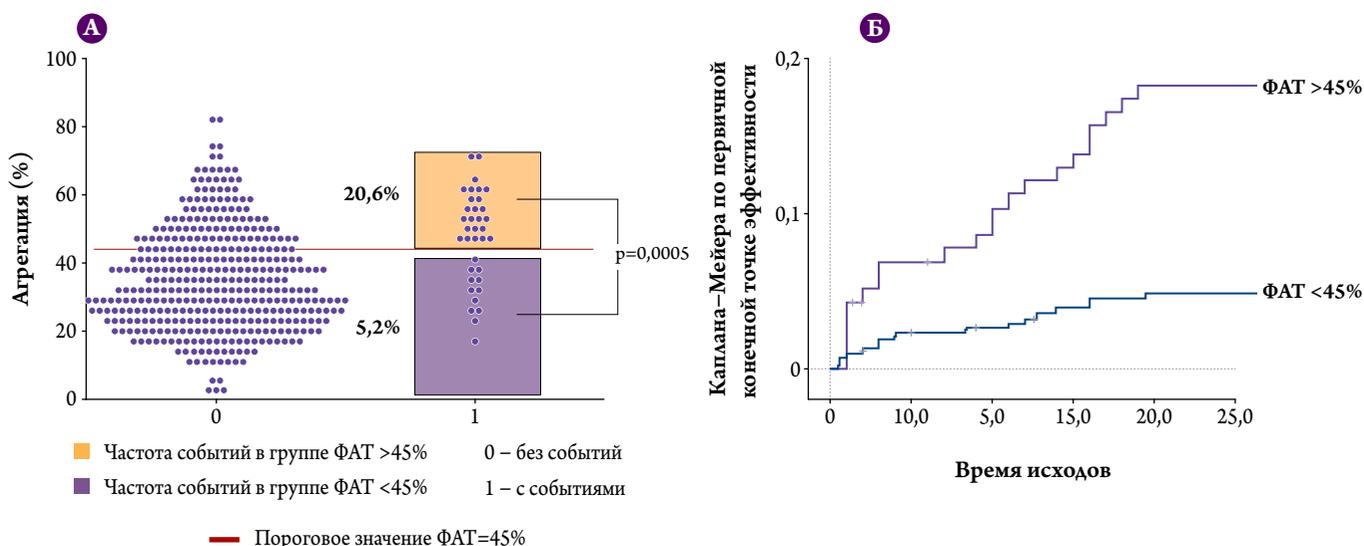
На рис. 2 приведены данные о частоте неблагоприятных исходов у больных двух групп, отличающихся по показателям ФАТ (а), и кривые выживаемости Каплана–Мейера в этих группах (б). У лиц с ФАТ частота наступления неблагоприятных исходов увеличивается и достоверно различается с их уровнем в группе больных, имеющих нормальные или сниженные показатели ФАТ. Необходимо отметить, что кривые выживаемости для обеих групп имеют тенденцию прогрессивного нарастания, что укладывается в общие представления о динамике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на госпитальном этапе после индексного события. Обращает внимание, что тренд к увеличению частоты развития ССО в группе пациентов с ФАТ >45% носит устойчивый характер и проявляется с первых дней после госпитализации.

Небольшой размер выборки не позволил провести анализ точек безопасности, поскольку исследование не облада-

ло для данного анализа достаточной статистической мощностью. Достоверных различий по частоте кровотечений нами не выявлено, однако отмечен тренд к повышению частоты кровотечений по мере снижения ФАТ. Наибольшая частота кровотечений отмечена при ФАТ <15% (p=0,34). Необходимо отметить, что в последнем квартале низких значений ФАТ риск развития кровотечений был в 2,66 раза выше, чем в общей группе обследованных больных.

Был выполнен анализ частоты развития неблагоприятных исходов, включающих ССО и кровотечения. В группе пациентов с высокой (>45%) ФАТ зарегистрировано 23 осложнения (ишемической природы ± кровотечения), что составило 19,7% от числа пациентов в ней. В группе с низкой ФАТ (<45%) было 20 осложнений, которые развились у 6,5% больных, в том числе 4 случая кровотечения. Различия в исходах между группами оказались статистически достоверными (p=0,0007).

Рисунок 2. Сравнение частоты исходов по первичной конечной точке в группах пациентов с различной ФАТ (А) и кривые выживаемости Каплана–Мейера (Б): зеленая линия – 1-я группа, синяя – 2-я группа



ФАТ – функциональная активность тромбоцитов.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, отдельных его значимых составляющих показал, что риск развития всех исходов, входящих в структуру первичной конечной точки при ФАТ >45%, составил 3,99 (95% доверительный интервал – ДИ от 2,0 до 7,96) с высокой степенью достоверности ( $p=0,0001$ ). Самой значимой компонентой в составе первичной точки оказался летальный исход. Риск смерти составил 2,80 (95% ДИ от 1,18 до 2,80;  $p=0,02$ ). Риск развития всех неблагоприятных исходов, включающих сердечно-сосудистые события и кровотечения, составил 3,52 (95% ДИ от 1,85 до 6,70) с высокой статистической достоверностью ( $p=0,0001$ ).

При однофакторном анализе была установлена достоверная и независимая корреляция между риском развития ССО у больных и возрастом, наличием в анамнезе фибрилляции предсердий, инсульта, хронической болезни почек, сниженной фракции выброса левого желудочка, ИМ 2-го типа. Своего рода проверочным параметром является балльная оценка по шкале GRACE, обладающая наиболее высокой диагностической способностью в отношении выявления риска неблагоприятных исходов по сравнению с другими прогностическими шкалами. В нашем исследовании установлена прямая положительная корреляция уровня риска по шкале GRACE с риском развития ССО.

При многофакторном анализе в логистическую модель прогноза неблагоприятных исходов у пациентов, которым проводилась оценка ФАТ, вошли 3 параметра: хроническая болезнь почек (ОШ 6,538;  $p=0,001$ ), тип ИМ (ОШ 1,925;  $p=0,0001$ ) и уровень ФАТ >45% (ОШ 4,418;  $p=0,0001$ ).

Для указанной логистической модели была построена ROC-кривая. Площадь под ROC-кривой равна 0,77 (при 95% ДИ от 0,69 до 0,84), что свидетельствует о ее высокой прогностической значимости. Данный анализ свидетельствует, что пациенты с ИМ 2-го типа имеют достоверно более тяжелый прогноз. При наличии хронической болезни почек у пациента с ИМ 2-го типа измерение ФАТ, безусловно, можно считать целесообразным для более точной стратификации риска.

## Обсуждение

Проблема связи ФАТ с сердечно-сосудистыми исходами, индивидуализации применения и коррекции антитромбоцитарной терапии на основании показателей ФАТ остро обсуждается в последние 20 лет. Это связано с тем, что эффективность антитромбоцитарных препаратов отличается у разных больных [22–24]. Результаты последних исследований неоспоримо свидетельствуют о связи ВОРТ с риском развития ССО [25, 26]. Однако обычный лабораторный мониторинг антитромбоцитарной терапии

не рекомендован принятыми в настоящее время нормативами ESC и ACC/ANA [27, 28]. В первую очередь это связано с отсутствием единого методического подхода к тестированию. В исследовании POPULAR сравнивали 8 лабораторных способов исследования ФАТ у 1069 больных после ЧКВ, получающих клопидогрел. Четыре метода (LTA-5, LTA-20, VerifyNow, PlateletWorks) оказались пригодными для выявления ФАТ, которая достоверно коррелировала с риском развития ишемических осложнений. Другие рассмотренные в этом исследовании методики своей пользы не продемонстрировали [1].

При первичном назначении антиагрегантной терапии влияние на результат может оказывать фактор времени взятия крови, прошедшего после приема препарата. Забор крови в первые несколько часов после нагрузочных доз препарата дает высокий риск получения ложноположительного результата, так как большое число пациентов остаются в зоне ФАТ [2]. Однако в промежутке времени от 1 до 5 сут отмечается статистически значимое и неизменное снижение ФАТ по сравнению с исходным показателем [3].

Выбор дозы индуктора при использовании открытых тест-систем также может влиять на результат. В литературе продемонстрирована высокой силы корреляция между разными дозами индуктора у одного пациента. Хотя считается, что использование высокой концентрации индуктора (20 мкмоль) не позволяет провести оценку «тонких» параметров ФАТ, оно вполне приемлемо для определения остаточной активности тромбоцитов на фоне приема препарата и обладает более высокой воспроизводимостью и низкой вариабельностью при повторном выполнении исследования [14].

Эти важные обстоятельства следует учитывать при рассмотрении результатов мета-анализов, так как гетерогенность включаемых данных может захватывать и исследования с использованием разных технологий определения ФАТ, что делает фактически невозможной их интерпретацию. Многие из этих гетерогенных факторов исследователями опускаются как незначимые и во внимание не принимаются.

К важнейшим факторам, влияющим на выявление вклада оценки ФАТ в прогнозирование риска развития ССО, относится характеристика исследуемой группы больных (острое или стабильное течение ИБС). Можно ожидать различий в среднем базовом значении ФАТ в зависимости от наличия или отсутствия больных ИМ, их доли, типа ИМ, инвазивной или консервативной стратегии лечения [22]. В идеальных условиях для каждой группы риска развития ССО должно быть получено свое целевое значение ФАТ, ассоциированное с риском наступления исходов.

При анализе источников литературы мы обнаружили 4 исследования, которые с учетом приведенных выше

Таблица 3. Сравнительная характеристика показателей в разных исследованиях, проводимых с помощью оценки ФАТ у больных с различными вариантами ИБС

| Параметр                     |                | Исследование, автор |                     |                        |                    |            |
|------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|------------------------|--------------------|------------|
|                              |                | POPULAR             | Geisler T. и соавт. | Angiolillo D. и соавт. | Gurbel P. и соавт. | КАРДИО-ЦКБ |
| Диагнозы в группе наблюдения | стабильная ИБС | ±                   | ±                   | ±                      | ±                  | –          |
|                              | ОКС            | –                   | ±                   | –                      | –                  | ±          |
|                              | ИМ 2-го типа   | –                   | –                   | –                      | –                  | ±          |
| Стратегия лечения            | инвазивная     | ±                   | ±                   | –                      | ±                  | ±          |
|                              | консервативная | –                   | –                   | ±                      | –                  | ±          |
| Первичная конечная точка     | смерть от ССО  | ±                   | ±                   | ±                      | –                  | ±          |
|                              | смерть прочая  | ±                   | ±                   | –                      | –                  | ±          |
|                              | ИМ             | ±                   | ±                   | ±                      | ±                  | ±          |
|                              | тромбоз стента | ±                   | –                   | –                      | –                  | ±          |
|                              | инсульт        | ±                   | ±                   | ±                      | ±                  | ±          |
|                              | НС             | –                   | –                   | ±                      | ±                  | ±          |

ФАТ – функциональная активность тромбоцитов; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОКС – острый коронарный синдром; ИМ – инфаркт миокарда; ССО – сердечно-сосудистые осложнения; НС – нестабильная стенокардия.

Таблица 4. Мультиморбидность больных группы высокого риска из исследования КАРДИО-ЦКБ

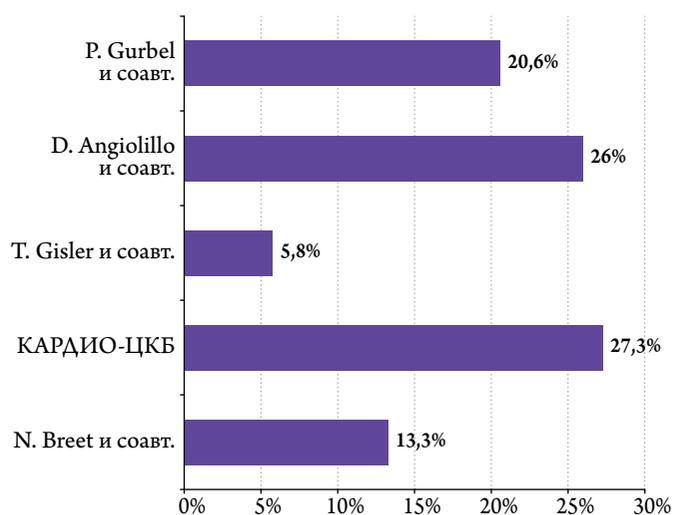
| Фактор                     | Число случаев | % от общего числа больных |
|----------------------------|---------------|---------------------------|
| Онкологические заболевания | 31            | 5,44                      |
| Сепсис                     | 10            | 1,75                      |
| Тяжелая анемия             | 29            | 5,09                      |
| Противопоказания к ЧКВ     | 12            | 2,1                       |
| Отказ от ЧКВ               | 49            | 8,6                       |

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

критериев можно сравнивать с данными нашего регистра. Сравнительный анализ представлен в табл. 3.

Детальное изучение сравниваемых исследований показало, что популяции больных, включенных в каждое из них, серьезно различаются. Только в исследовании T. Geisler и соавт. [6] были пациенты с ОКС. Большинство работ (за исключением D. Angiolillo и соавт. [8]) ориентируются на инвазивную тактику лечения. В исследованиях POPULAR, D. Angiolillo и соавт. и P. Gurbel и соавт. участвовали только больные со стабильной ИБС [1, 8, 9]. В отличие от такой избирательности, в регистре КАРДИО-ЦКБ, отражающем клиническую практику, присутствовали все группы больных, соответствующие включенным в перечисленные исследования, кроме стабильной ИБС. Другой его важной отличительной особенностью является принцип формирования целевой выборки, основанный на желании исследователей получить реальную непредвзятую популяцию больных ОКС, госпитализирующихся в стационары. В результате в исследование вошли 29,7% пациентов с потенциально крайне высоким риском наступления тяжелых ССО. Из их числа 69% больных имели более 50 баллов по шкале SAPS-II. Более детально данные о дополнительных факторах риска представлены в табл. 4.

Рисунок 3. Частота ФАТ у больных, участвующих в разных исследованиях



ФАТ – высокая функциональная активность тромбоцитов.

Именно включение тяжелых больных и определяет более высокую, чем в других исследованиях, летальность.

Подтверждением значительной разнородности в проводимых исследованиях может служить частота регистрации ФАТ и связанные с этим последующие исходы (рис. 3).

В большинстве приведенных исследований при выборе отрезной точки ФАТ авторы ориентировались на пороговое значение верхнего квартиля, которое колеблется от 49,5% у P. Gurbel и соавт. [9] до 67% у T. Geisler и соавт. [6]. В исследовании КАРДИО-ЦКБ оптимальное критическое значение ФАТ определяли с использованием ROC-модели с учетом критерия равенства чувствительности и специфичности. Она составила  $\geq 45\%$ . В итоге число недостаточно реагирующих больных ока-

залось наибольшим в нашем исследовании, где пороговое значение минимально. Наоборот, самая низкая частота выявления больных с недостаточным ответом отмечена в исследовании, в котором значение ее лабораторного порога было максимальным [6]. Это позволяет предполагать, что при некорректном определении порогового значения отдельные больные группы высокого риска могут попадать в группы чувствительных больных, что искажает результаты исследований.

Кроме того, частота выявления ССО связана со сроками наблюдения пациентов. При 30-дневном периоде наблюдения пациентов с ОКС (исследование КАРДИО-ЦКБ) частота событий минимальная. Она возрастает при 3-месячном [6] и становится максимальной при двухлетнем [8] периоде наблюдения. В исследовании N. Breet и соавт. [1] период наблюдения составил 1 год. При этом частота событий оказалась невысокой ввиду того что в исследование включались пациенты со стабильным течением ИБС, и число нечувствительных к терапии было невелико. Наоборот, высокую частоту развития неблагоприятных исходов в исследовании P. Gurbel и соавт. [12] можно объяснить большим, чем в других исследованиях, числом больных с ФАТ, а также тем, что исследование

относится по срокам к самым первым, когда частота возникновения исходов ввиду несовершенства подходов к лечению была выше.

К разработке дизайна исследований по оценке влияния ФАТ на прогноз должны предъявляться особые требования, главные из которых – максимальная идентичность характеристик группы включенных больных и критерии определения ФАТ. Для получения убедительных результатов целесообразно ориентироваться на группы высокого риска (например, ОКС) и выбирать пороговое лабораторное значение, исходя не только из риска развития тромботических осложнений, а с учетом совокупности риска развития геморрагических и ишемических осложнений, т. е. логики клинической пользы.

### Заключение

Исследование показало, что у больных ОКС повышенные значения агрегации тромбоцитов, а также хроническая болезнь почек и тип 2 ИМ связаны с 30-дневным прогнозом неблагоприятных событий.

*Работа проводилась при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 16-15-10098)*

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Breet NJ. Comparison of Platelet Function Tests in Predicting Clinical Outcome in Patients Undergoing Coronary Stent Implantation. *JAMA*. 2010;303(8):754–62. DOI: 10.1001/jama.2010.181
- Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehili J, Vogt W, Schömig A et al. Platelet Reactivity After Clopidogrel Treatment Assessed With Point-of-Care Analysis and Early Drug-Eluting Stent Thrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(10):849–56. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.030
- Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann F-J, Metzger DC et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *The Lancet*. 2013;382(9892):614–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61170-8
- Cuisset T, Frere C, Quilici J, Gaborit B, Castelli C, Poyet R et al. Predictive Values of Post-Treatment Adenosine Diphosphate-Induced Aggregation and Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein Index for Stent Thrombosis After Acute Coronary Syndrome in Clopidogrel-Treated Patients. *The American Journal of Cardiology*. 2009;104(8):1078–82. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.06.007
- Parodi G, Marcucci R, Valenti R, Gori AM, Migliorini A, Giusti B et al. High Residual Platelet Reactivity After Clopidogrel Loading and Long-term Cardiovascular Events Among Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing PCI. *JAMA*. 2011;306(11):1215–23. DOI: 10.1001/jama.2011.1332
- Geisler T, Langer H, Wydymus M, Gohring K, Zurn C, Bigalke B et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *European Heart Journal*. 2006;27(20):2420–5. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl275
- Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn H-P, Fischer B, Valina CM, Ferenc M et al. Impact of the Degree of Peri-Interventional Platelet Inhibition After Loading With Clopidogrel on Early Clinical Outcome of Elective Coronary Stent Placement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(9):1742–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.06.065
- Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabaté M, Jimenez-Quevedo P, Costa MA, Palazuelos J et al. Impact of Platelet Reactivity on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(16):1541–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.05.049
- Gurbel PA, Antonino MJ, Bliden KP, DiChiara J, Suarez TA, Singla A et al. Platelet reactivity to adenosine diphosphate and long-term ischemic event occurrence following percutaneous coronary intervention: A potential antiplatelet therapeutic target. *Platelets*. 2008;19(8):595–604. DOI: 10.1080/09537100802351065
- Lordkipanidze M, Pharand C, Nguyen TA, Schampaert E, Palisaitis DA, Diodati JG. Comparison of four tests to assess inhibition of platelet function by clopidogrel in stable coronary artery disease patients. *European Heart Journal*. 2008;29(23):2877–85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn419
- Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, Hayward CPM, Kenny D, Nugent D et al. Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(6):1183–9. DOI: 10.1111/jth.12231
- Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, Cho PW, Zaman KA, Kreutz RP et al. Platelet Reactivity in Patients and Recurrent Events Post-Stenting. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(10):1820–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.07.041
- Peace AJ, Egan K, Kavanagh GF, Tedesco AF, Foley DP, Dicker P et al. Reducing intra-individual variation in platelet aggregation: implications for platelet function testing. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(11):1941–3. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03593.x
- Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for Coronary Stenting: Response Variability, Drug Resistance, and the Effect of Pretreatment Platelet Reactivity. *Circulation*. 2003;107(23):2908–13. DOI: 10.1161/01.CIR.0000072771.11429.83

15. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2011;32(23):2999–3054. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr236
16. Authors/Task Force Members, Steg PhG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2012;33(20):2569–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs215
17. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020–35. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31826e1058
18. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es G-A et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344–51. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313
19. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449
20. Hayward CPM, Moffat KA, Raby A, Israels S, Plumhoff E, Flynn G et al. Development of North American Consensus Guidelines for Medical Laboratories That Perform and Interpret Platelet Function Testing Using Light Transmission Aggregometry. *American Journal of Clinical Pathology*. 2010;134(6):955–63. DOI: 10.1309/AJCP9V3RRVNZMKDS
21. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Official Journal of the European Communities*. 2001;L121:34–
44. [Av. at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0020>]
22. Serebruany VL, Gurbel PA, Shustov AR, Ohman EM, Topol EJ. Heterogeneity of platelet aggregation and major surface receptor expression in patients with acute myocardial infarction. *American Heart Journal*. 1998;136(3):398–405. DOI: 10.1016/S0002-8703(98)70212-1
23. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Kopp C. Comparison of methods to evaluate clopidogrel-mediated platelet inhibition after percutaneous intervention with stent implantation. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009;101(02):333–9. DOI: 10.1160/TH08-09-0577
24. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Kopp CW. Comparison of methods to evaluate aspirin-mediated platelet inhibition after percutaneous intervention with stent implantation. *Platelets*. 2011;22(3):188–95. DOI: 10.3109/09537104.2010.543963
25. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(2):246–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.09.067
26. Gremmel T, Panzer S. Clinical, genetic and confounding factors determine the dynamics of the in vitro response/non response to clopidogrel. *Thrombosis and Haemostasis*. 2011;106(08):211–8. DOI: 10.1160/TH11-03-0137
27. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2018;53(1):34–78. DOI: 10.1093/ejcts/ezx334
28. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(10):1082–115. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.513

Поступила 13.05.19 (Received 13.05.19)

Федорова С. Б., Кулагина И. В., Рябов В. В.

ФГБНУ «НИИ кардиологии», «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия

## ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ФАКТОРОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С НЕВЫРАЖЕННЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, неструктивный коронарный атеросклероз, тромбофилия, тромбоз.  
Ссылка для цитирования: Федорова С. Б., Кулагина И. В., Рябов В. В. Полиморфизмы генов факторов системы гемостаза у пациентов с невыраженными изменениями коронарных артерий при остром коронарном синдроме. *Кардиология*. 2019;59(10):14–22.

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Изучить распределение полиморфизмов генов системы свертывания крови, неблагоприятных в отношении риска развития тромбозов, и их влияние на сыровоточные показатели крови системы гемостаза у больных с невыраженным атеросклерозом коронарных артерий (НАКА) при остром коронарном синдроме (ОКС). **Материалы и методы.** Нерандомизированное открытое исследование выполнено в отделении неотложной кардиологии. В исследование были включены больные с ОКС старше 18 лет с интактными коронарными артериями (КА) или стенозом <50%, подтвержденным при коронарографии. Проводили анализ генотипов по 8 полиморфным вариантам генов системы гемостаза: F2 (20210 G>A) rs1799963, F5 (1691 G>A) rs6025, F7 (10976G>A) rs6046, F13 (163 G>T) rs5985, F1 (-455G>A) rs1800790, GP Ia – Па (807C>T) rs1126643, GP IIb-IIIa (1565 T>C) rs5918, PAI-I (-6755G>4G) rs1799889, для которых ранее была установлена ассоциация с риском развития тромбофилии. Определяли активность протеина С, фактора Виллебранда, плазминогена и анти-тромбина III. **Результаты.** Из 913 больных с ОКС у 30 (3,3%) выявлен НАКА, средний возраст больных составил 54±11 лет. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) диагностировали в 24 (80%) случаях, нестабильную стенокардию – в 6 (20%). Только у одного (3%) пациента с НАКА не выявлено носительства генотипов, ассоциированных с тромбозами. Частота гетерозиготного генотипа гена фактора V составила 1 (3%). Гетерозиготный генотип гена фактора XIII при наличии атеросклеротического поражения регистрировался статистически значимо чаще, чем при интактных КА. Средний уровень активности протеина С составил 103% (90; 110), антитромбина III – 96% (88; 103), фактора Виллебранда – 137% (114; 162), плазминогена – 109% (102; 112). При поступлении снижение активности антитромбина III и протеина С выявлялось в 4 (13%) случаях. В динамике уровень этих показателей восстанавливался. Повышение активности фактора Виллебранда при поступлении выявлялось в 14 (47%) случаях и сохранялось таковым через 1 год после индексного события. Не выявлено ассоциации между уровнем фибриногена и активностью протеина С и полиморфизмами генов rs1800790 и rs6025 соответственно. Через 1 год умерли 2 (7%) больных, рецидив ОИМ отмечен у 1 (3%), развитие сердечной недостаточности – у 15 (50%), повторные госпитализации по всем причинам – у 11 (37%). Ассоциации между активностью исследуемых сыровоточных маркеров и госпитальными и годичными исходами (смерть, рецидив ОИМ и повторные госпитализации) не выявлялось. **Выводы.** Среди больных с ОКС 3,3% составляют пациенты с НАКА, что соответствует данным литературы. В 29 (97%) случаях ОКС при НАКА регистрировалось носительство хотя бы одного полиморфного варианта гена системы свертывания крови, ассоциированного с тромбозами. Распределение частот полиморфных вариантов 8 генов системы свертывания крови, ассоциированных с тромбозами, было сопоставимо с таковыми в европейской популяции и при ОИМ на фоне стенозирующего коронарного атеросклероза. Уровень сыровоточных маркеров не зависел от распределения полиморфных вариантов генов системы свертывания крови и наличия атеросклеротического поражения коронарного русла. Не выявлено ассоциации между госпитальными и отдаленными исходами и распределением полиморфных вариантов генов системы свертывания крови и уровнем сыровоточных маркеров крови.

Fedorova S. B., Kulagina I. V., Ryabov V. V.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Tomsk, Russia

## HEMOSTATIC GENE POLYMORPHISMS IN ACUTE CORONARY SYNDROME WITH NONOBSTRUCTIVE CORONARY ATHEROSCLEROSIS

Keywords: acute coronary syndrome; myocardial infarction; nonobstructive coronary atherosclerosis; thrombophilia; thrombosis.

For citation: Fedorova S.B., Kulagina I.V., Ryabov V.V. Hemostatic Gene Polymorphisms in Acute Coronary Syndrome with Nonobstructive Coronary Atherosclerosis. *Kardiologia*. 2019;59(10):14–22.

### SUMMARY

**Purpose:** to study distribution of genes of the coagulation system, unfavorable in relation to the risk of thrombosis, and their influence on serum parameters of the hemostasis system in patients with nonobstructive coronary atherosclerosis (NCA) and acute coronary syndrome (ACS). **Materials and methods.** We included in this nonrandomized open study patients with ACS older than 18 years with intact

coronary arteries or confirmed at coronary angiography stenosis <50%. Genotypes of these patients were analyzed by 8 polymorphic variants of the hemostatic system genes which previously were found to be associated with the thrombophilia risk: F2 (20210 G>A) rs1799963, F5 (1691 G>A) rs6025, F7 (10976G>A) rs6046, F13 (163 G>T) rs5985, F1 (-455G>A) rs1800790, GP Ia - IIa (807C>T) rs1126643, GP IIb-IIIa (1565 T>C) rs5918, PAI-I (-6755G>4G) rs1799889. Activities of protein C, Von Willebrand factor, plasminogen, and antithrombin III were also determined. *Results.* Of 913 patients with ACS in 30 (3.3%) with mean age 54±11 years we detected NCA. Acute myocardial infarction (AMI) was diagnosed in 24 (80%), unstable angina – in 6 (20%) patients. Only in 1 patient we found no carriage of thrombosis associated genotypes. The frequency of occurrence of the heterozygous genotype of the factor V gene was 1 (3%). Heterozygous genotype of the factor XIII was registered significantly more often in patients with present atherosclerotic lesion compared with those with intact coronary arteries. Mean activity of protein C was 103% [90; 110], antithrombin III – 96% [88; 103], Von Willebrand factor – 137% [114; 162], plasminogen – 109% [102;112]. At admission lowering of antithrombin III and protein C activities was detected in 4 cases (13%). In dynamics level of these parameters was restored. Elevation of Von Willebrand factor activity at admission was detected in 14 cases (14%) and remained elevated one year after the index event. There was no association between of fibrinogen level, protein C activity, rs1800790 and rs6025 gene polymorphisms, respectively. One-year mortality was 7% (n=2). For one year occurred 1 AIM recurrence (3%), heart failure developed in 15 patients (50%), 11 patients (37%) were repetitively hospitalized due to all causes. No association was revealed between activity of studied blood serum markers and 1-year outcomes (death, re-AIM, rehospitalization). *Conclusion.* Among ACS patients 3.3% had NCA, what corresponded to the literature data. Carriage of at least 1 polymorphic variant of 8 thrombosis associated genes of the coagulation system was found in 97% of patients with ACS and NCA. Distribution of these variants was like that in the European population and in patients with AIM at the background of stenosing atherosclerosis. Level of serum markers did not depend on distribution of polymorphic variants of the coagulation system genes, and presence of atherosclerotic coronary artery lesions. There was no association between hospital and long-term outcomes and distribution of polymorphic variants of thrombosis associated coagulation system genes, as well as levels of blood serum markers.

**Information about the corresponding author:** Fedorova Saiana B. – MD. E-mail: gomboevasayana@gmail.com

В 1856 г. Р. Вирхов предположил, что тромбоз развивается вследствие нарушения целостности сосудистой стенки, стаза и гиперкоагуляции крови. Последний фактор может быть связан с наследственными тромбофилиями. Известны полиморфизмы 8 генов системы свертывания крови, ассоциированных с развитием тромбозов [1]. На основании накопленных данных установлено, что наличие лейденской мутации, неблагоприятного полиморфизма гена фактора свертывания II, недостаточности антитромбина III, протеинов С и S предрасполагает к развитию венозных тромбозов. Однако роль наследственных тромбофилий в развитии артериальных тромбозов не определена [1, 2].

В ранее проведенных небольших исследованиях при инфаркте миокарда на фоне невыраженного атеросклероза коронарных артерий (НАКА) или интактных сосудов выявлялась ассоциация между носительством полиморфизмов генов факторов II, V и недостаточностью антитромбина III, протеинов С и S, что свидетельствует о важной роли состояния гиперкоагуляции в этой когорте больных [2, 3].

Согласно результатам мета-анализа 8 исследований, частота выявления наследственных тромбофилий, связанных с носительством неблагоприятных полиморфизмов генов факторов II, V, XIII, и недостаточности протеинов С и S при инфаркте миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза (ИМ без ОКА) составила 14% [3]. В исследовании N.S. Van de Water и соавт. [4] у больных с НАКА частота носительства неблагоприятных полиморфных вариантов генов факторов II и V была в 3 раза выше, чем при однососудистом коронарном атеросклерозе. Напротив, небольшое пилотное исследование показало, что больные с острым инфарктом миокарда (ОИМ) при НАКА и сте-

нозирующем коронарном атеросклерозе существенно не различались по распределению полиморфных вариантов генов системы гемостаза [5]. Носительство неблагоприятных полиморфизмов генов факторов I и V ассоциировалось с увеличением уровня фибриногена [6] и недостаточностью протеина С [2] соответственно и приводило к увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако не всегда носительство неблагоприятных полиморфизмов генов приводит к изменению свойств и содержания сывороточных маркеров и развитию тромботических осложнений. Данные по ассоциациям носительства полиморфизмов генов, ответственных за развитие тромбозов, и их влиянию на сывороточные маркеры при ИМ без ОКА не изучены, остаются нерешенными вопросы распределения полиморфизмов генов системы свертывания в зависимости от фенотипа острого коронарного синдрома (ОКС).

Дисфункция эндотелия – один из факторов коронарного тромбоза. Известно, что повышение уровня фактора Виллебранда (ФВ) свидетельствует о высоком вазоконстрикторном и тромбогенном потенциале эндотелия и является неблагоприятным прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых осложнений при ишемической болезни сердца [7]. В ранее проведенных исследованиях при коронарной болезни сердца регистрировалось повышение уровня ФВ по сравнению с таковым в контрольной выборке. Кроме того, отмечалось статистически значимое повышение уровня ФВ при атеросклеротическом поражении коронарного русла в ряду стабильная стенокардия–нестабильная стенокардия–ОИМ [8]. Однако остаются вопросы о значении дисфункции эндотелия в развитии ОКС при НАКА.

Цель исследования – изучить частоту носительства полиморфизмов генов системы свертывания крови, неблагоприятных в отношении риска развития тромбозов, оценить их влияние на сывороточные показатели крови и на исходы ОКС при НАКА.

### Материалы и методы

Материал для исследования был собран в рамках нерандомизированного открытого исследования, выполненного в 2015–2016 гг. в отделении неотложной кардиологии. В исследование включены больные старше 18 лет с ОКС при интактных коронарных артериях (КА) или стенозе >50% по данным коронарографии (КГ). Из исследования были исключены лица, которым ранее проводилась реваскуляризация КА. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

ОКС – «рабочий» диагноз, который устанавливали при появлении боли в грудной клетке длительностью 20 мин и более с/без подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) с/без повышения кардиоспецифических ферментов [9].

ИМбезОКА устанавливали при выявлении повышения или закономерной динамики снижения кардиоспецифических ферментов в сочетании хотя бы с одним из следующих критериев: симптомы ишемии миокарда, диагностически значимый подъем сегмента ST либо впервые зарегистрированная блокада левой ножки пучка Гиса, патологический зубец Q на ЭКГ, появление новых участков нарушения локальной сократимости миокарда и выявление интактных КА или стеноза <50% при КГ [10].

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, диагноз ОИМ подтверждался при субэндокардиальном или трансмуральном накоплении контрастного вещества в отсроченную фазу контрастирования в T1-взвешенных изображениях (ВИ) и при наличии или в отсутствие усиления интенсивности сигнала от миокарда в T2-ВИ. Нестабильную стенокардию диагностировали при наличии острой боли в грудной клетке в течение 20 мин и более в отсутствие повышения уровня кардиоспецифических ферментов и в отсутствие рубцовых изменений по данным МРТ сердца [10]. При выявлении 2 из 3 критериев Lake Louise: 1) субэпикардиального или интрамурального накопления контрастного вещества в позднюю фазу контрастирования в режиме T1-ВИ; 2) усиления интенсивности сигнала от миокарда в T2-ВИ в соответствующих зонах миокарда; 3) при накоплении контрастного вещества в раннюю фазу контрастирования в T1-ВИ по МРТ сердца [11] устанавливали диагноз псевдоинфарктный вариант миокардита. Тромбоэмболию легочной артерии устанавливали при наличии признаков тромбоза

ветвей легочной артерии по результатам спиральной компьютерной томографии легких с контрастированием [12].

Всего с диагнозом ОКС были госпитализированы 913 человек, из них 44 (4,8%) больных с НАКА. После МРТ сердца ОИМ выявлен в 24 (54%) случаях, нестабильная стенокардия – в 6 (14%), миокардит – в 10 (23%), в остальных 4 (9%) случаях установлены неишемические причины боли за грудиной. Из анализа данных исключены 14 (32%) больных с миокардитом и другими причинами болей за грудиной.

Все пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия подъема сегмента ST на ЭКГ при поступлении с подозрением на ОКС с подъемом ST (ОКСпST) и без подъема ST (ОКСбпST); в зависимости от степени стеноза КА на интактные – в отсутствие атеросклеротического поражения, и с НАКА – при стенозах 50% и менее.

В клинично-диагностической лаборатории НИИ кардиологии Томского НИМЦ был проведен анализ генотипов по 8 полиморфным вариантам генов системы гемостаза: F2 (20210 G>A) rs1799963, F5 (1691 G>A) rs6025, F7 (10976G>A) rs6046, F13 (163 G>T) rs5985, F1 (-455G>A) rs1800790, GP Ia – IIa (807C>T) rs1126643, GP IIb-IIIa (1565 T>C) rs5918, PAI-I (-6755G>4G) rs1799889, для которых ранее была установлена ассоциация с риском развития тромбофилии. Определение генотипов проводили с использованием методов полимеразной цепной реакции и применением набора реагентов производства ООО «ДНК-Технология».

Для оценки тромботического потенциала сыворотки крови проводили исследование активированного частичного тромбопластинового времени, уровня фибриногена, D-димера, растворимых комплексов мономеров фибрина, протромбинового времени, представленного в виде международного нормализованного отношения.

Активность протеина С определяли при помощи набора «Реахром-Протеин С», норма составила 70–130%. Активность фВ определяли реакцией агглютинации при помощи тест-системы «Ристоцетин-кофактор (ФВ)», за норму приняты показатели 69–116%; антитромбина III – с помощью хромогенного анализа тест-системы «Хромогенный анти-тромбин жидкий» («Helena Biosciences Europe»), норма составила 83–128%. Норма активности плазминогена составила 80–135%. Образцы крови брали в течение 24 ч от момента госпитализации и через 12 мес после индексного события.

Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) определялась при наличии у кого-либо из родственников первой степени родства ОИМ или других ССЗ в молодом возрасте (для мужчин моложе 55, для женщин моложе 65 лет) [13].

Замедление коронарного кровотока определяли по данным КГ как медленное антеградное прохождение контрастного вещества в коронарном артериальном русле в отсутствие стеноза или спазма эпикардиальной

КА, определяемое по шкале кровотока TIMI, равное 2, или количество кадров TIMI >27 [14].

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Statistica 10. Сравнения частот генотипов между исследованными выборками проводили, используя точный критерий Фишера и  $\chi^2$ , непараметрические критерии Манна–Уитни и Крускала–Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При описании количественных данных использовали Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1; Q3 – нижний и верхний квартиль. Для качественных показателей указывали абсолютное число и относительную величину в процентах.

## Результаты

Среди поступивших в клинику пациентов с ОКС у 30 (3,3%) выявлен НАКА, из них 13 мужчин (43%) и 17 (57%) женщин, средний возраст 57 (50; 61) лет. По основным клинико-anamnestическим показателям группы с ОКСпСТ и ОКСбпСТ были сопоставимы (табл. 1).

На основании изучения полиморфных вариантов 8 исследуемых генов только у 1 (2%) пациента с НАКА не выявлено носительства генотипов, ассоциированных с тромбозами.

У 22 (50%) пациентов зарегистрированы неблагоприятные гомозиготные варианты по следующим генам: rs1800790, rs5985, rs1126643, rs5918, rs1799889, у 2 из них определялось сочетание двух гомозиготных генотипов генов rs5918

Таблица 1. Распространенность факторов риска развития ССЗ

| Клинико-anamnestические данные    | Всего       | ОКСпСТ      | ОКСбпСТ     |
|-----------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Число больных                     | 30 (100)    | 16 (53)     | 14 (47)     |
| Мужчины                           | 13 (43)     | 7 (44)      | 6 (43)      |
| Средний возраст, годы Me (Q1; Q3) | 57 (50; 61) | 58 (56; 63) | 54 (46; 58) |
| Гипертоническая болезнь           | 24 (80)     | 13 (81)     | 11 (79)     |
| Дислипидемия                      | 25 (83)     | 13 (81)     | 12 (86)     |
| Ожирение                          | 10 (33)     | 5 (31)      | 5 (36)      |
| Наследственность                  | 13 (43)     | 7 (44)      | 6 (43)      |
| Курение                           | 18 (60)     | 9 (56)      | 9 (64)      |
| Сахарный диабет 2-го типа         | 7 (23)      | 4 (25)      | 3 (21)      |
| Хроническая болезнь почек         | 1 (3)       | 1 (6)       | 0           |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>   | 70 (64; 82) | 67 (60; 83) | 73 (66; 82) |
| Периферический атеросклероз       | 23 (77)     | 13 (81)     | 10 (71)     |
| Стенокардия в анамнезе            | 16 (53)     | 9 (56)      | 7 (50)      |
| Инсульт в анамнезе                | 0           | 0           | 0           |
| Перенесенный инфаркт миокарда     | 3 (10)      | 1 (6)       | 2 (14)      |

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или Me (Q1; Q3), если не указано другое. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОКСпСТ – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; ОКСбпСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; СКФ – скорость клубочковой фильтрации. Для всех межгрупповых сравнений  $p > 0,05$ .

Таблица 2. Распределение полиморфизмов генов факторов системы гемостаза в зависимости от наличия атеросклеротического поражения КА у больных с НАКА при ОКС

| № п/п | Ген         | SNP                  | Генотип | Все больные |       | Интактные КА |        | Стеноз <50% |       |
|-------|-------------|----------------------|---------|-------------|-------|--------------|--------|-------------|-------|
|       |             |                      |         | абс.        | %     | абс.         | %      | абс.        | %     |
| 1     | F2          | rs1799963, 20210 G>A | G/G     | 30          | 1,0   | 16           | 1,0    | 14          | 1,0   |
|       |             |                      | G/A     | 0           | 0     | 0            | 0      | 0           | 0     |
|       |             |                      | A/A     | 0           | 0     | 0            | 0      | 0           | 0     |
| 2     | F5          | rs6025, 1691 G>A     | G/G     | 29          | 0,967 | 15           | 0,938  | 14          | 1,0   |
|       |             |                      | G/A     | 1           | 0,033 | 1            | 0,0625 | 0           | 0     |
|       |             |                      | A/A     | 0           | 0     | 0            | 0      | 0           | 0     |
| 3     | F7          | rs6046, 10976 G>A    | G/G     | 22          | 0,733 | 10           | 0,625  | 12          | 0,857 |
|       |             |                      | G/A     | 8           | 0,267 | 6            | 0,375  | 2           | 0,143 |
|       |             |                      | A/A     | 0           | 0     | 0            | 0      | 0           | 0     |
| 4     | F13         | rs5985, 163 G>T      | G/G     | 17          | 0,567 | 12           | 0,75   | 5           | 0,357 |
|       |             |                      | G/T     | 11          | 0,367 | 3            | 0,186  | 8           | 0,571 |
|       |             |                      | T/T     | 2           | 0,067 | 1            | 0,0625 | 1           | 0,071 |
| 5     | F1          | rs1800790, -455 G>A  | G/G     | 18          | 0,6   | 9            | 0,563  | 9           | 0,643 |
|       |             |                      | G/A     | 11          | 0,367 | 7            | 0,438  | 4           | 0,286 |
|       |             |                      | A/A     | 1           | 0,033 | 0            | 0      | 1           | 0,071 |
| 6     | GP Ia–IIa   | rs1126643, 807 C>T   | C/C     | 11          | 0,367 | 4            | 0,25   | 7           | 0,5   |
|       |             |                      | C/T     | 14          | 0,467 | 10           | 0,625  | 4           | 0,286 |
|       |             |                      | T/T     | 5           | 0,167 | 2            | 0,125  | 3           | 0,214 |
| 7     | GP IIb–IIIa | rs5918, 1565 T>C     | T/T     | 22          | 0,733 | 10           | 0,625  | 12          | 0,857 |
|       |             |                      | T/C     | 6           | 0,20  | 4            | 0,25   | 2           | 0,143 |
|       |             |                      | C/C     | 2           | 0,67  | 2            | 0,125  | 0           | 0     |
| 8     | PAI-I       | rs1799889, -6755G>4G | 5G/5G   | 5           | 0,167 | 3            | 0,188  | 2           | 0,143 |
|       |             |                      | 5G/4G   | 14          | 0,467 | 7            | 0,438  | 7           | 0,5   |
|       |             |                      | 4G/4G   | 11          | 0,367 | 6            | 0,375  | 5           | 0,357 |

КА – коронарные артерии; НАКА – невыраженный атеросклероз коронарных артерий; ОКС – острый коронарный синдром.

Таблица 3. Уровень фибриногена и активность протеина С в зависимости от распределения полиморфизмов генов rs1800790 и rs6025

| Ген | SNP                    | Генотип | Частота в исследуемой группе |       | Показатели крови                    | Р                                 |                                   |
|-----|------------------------|---------|------------------------------|-------|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
|     |                        |         | абс.                         | %     |                                     |                                   |                                   |
| F1  | rs1800790,<br>-455 G>A | G/G     | 18                           | 0,6   | Фибриноген<br>2–4,8 г/л             | 3,2 (2,6; 3,7)<br>2,7 (2,6; 3,1)  |                                   |
|     |                        | G/A     | 11                           | 0,367 |                                     |                                   | 3,3 (2,8; 5,1)<br>2,93 (2,5; 3,2) |
|     |                        | A/A     | 1                            | 0,033 |                                     |                                   |                                   |
| F5  | rs6025,<br>1691 G>A    | G/G     | 29                           | 0,967 | Активность<br>протеина С<br>70–130% | 97,7 (88,5; 109,6)*<br>127,7<br>– |                                   |
|     |                        | G/A     | 1                            | 0,033 |                                     |                                   | 113,7 (95,3; 131,9)*<br>132,2     |
|     |                        | A/A     | 0                            | 0     |                                     |                                   |                                   |

\* – p<0,05

Таблица 4. Активность сывороточных маркеров крови при поступлении, %

| Сывороточный маркер | Норма активности | Все            | ОКСпСТ         | ОКСбпСТ        |
|---------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|
| ФВ                  | 69–116           | 137 (114; 162) | 155 (125; 172) | 122 (93; 139)  |
| Плазминоген         | 80–135           | 109 (102; 112) | 103 (98; 110)  | 110 (109; 112) |
| Протеин С           | 70–130           | 103 (90; 110)  | 98 (70; 110)   | 108 (793; 111) |
| Антитромбин III     | 83–128           | 96 (88; 103)   | 97 (80; 103)   | 94 (93; 104)   |

Данные представлены в виде Ме (Q1; Q3). ОКСпСТ – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST на ЭКГ; ОКСбпСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST на ЭКГ; ФВ – фактор Виллебранда. Для всех межгрупповых сравнений p>0,05.

и rs1799889; rs5985 и rs1126643. У 1 (2%) индивида зарегистрировано носительство неблагоприятных гетерозиготных вариантов по 5 исследуемым генам; у 8 (18%) – гетерозиготные генотипы по 4 SNP (Single nucleotide polymorphism – однонуклеотидный полиморфизм), у 14 (32%) – гетерозиготные генотипы по 3 SNP, у 14 (32%) – по 2 SNP, у 4 (9%) – по 1 SNP; только у 3 (7%) индивидов не обнаружено носительства гетерозиготных аллелей.

Частота носительства гетерозиготного варианта гена фактора XIII при наличии атеросклеротического поражения была статистически значимо выше, чем при интактных КА (табл. 2). Распределение остальных полиморфных вариантов генов не зависело от степени стеноза коронарных сосудов. Носительство гетерозиготного генотипа rs6025 регистрировалось только при интактных КА.

Уровень фибриногена и активности протеина С не зависел от распределения полиморфных вариантов генов rs1800790 и rs6025 соответственно при поступлении и через 12 мес после индексного события (табл. 3). Активность протеина С восстановилась через 12 мес у носителей предкового аллеля G гена rs6025. При носительстве генотипа GA восстановление уровня протеина С было статистически незначимым, вероятнее всего из-за малого объема выборки (n=1).

Исследуемые сывороточные маркеры не различались в зависимости от фенотипа ОКС при поступлении (табл. 4).

При поступлении снижение активности антитромбина III и протеина С выявлялось в 4 (13%) случаях. В динамике уровень этих показателей восстановился (табл. 5). Повышение активности ФВ при поступлении выявлялось в 14 (47%) случаях и сохранялось повышенным через 1 год после индексного события.

Активность исследуемых маркеров системы свертывания крови не различалась в зависимости от степени атеросклеротического поражения КА при ОКС. Наблюдалось статистически значимое восстановление уровня антитромбина III и протеина С при интактных КА (табл. 6).

В стационаре умер 1 (2%), через 1 год – 2 (7%) больных, рецидив ОИМ развился у 1 (3%), сердечная недостаточность – у 15 (50%), повторные госпитализации от всех причин отмечены в 11 (37%) случаях. Ассоциации между уровнем активности исследуемых сывороточных маркеров и госпитальными и годовыми исходами (смерть, рецидив ОИМ и повторные госпитализации) не выявлялось.

## Обсуждение

В 2015–2016 гг. с ОКС в Отделение неотложной кардиологии госпитализированы 913 человек. В 30 (3,3%) случаях выявлен НАКА, что соответствует данным литературы [15, 16]. Клинико-анамнестические данные описаны в табл. 1, средний возраст составил 57 (50; 61) лет,

Таблица 5. Активность антитромбина III, ФВ и протеина С у больных при ОКС с НАКА в динамике, %

| Сывороточный маркер | Норма активности | При поступлении | Через 12 мес   | Р     |
|---------------------|------------------|-----------------|----------------|-------|
| Антитромбин III     | N при <83        | 4 (13)          | 0              | 0,61  |
|                     | 83–128           | 96 (88; 103)    | 110 (98; 123)  | 0,004 |
| Протеин С           | N при <70        | 4 (13)          | 0              | 0,2   |
|                     | 70–130           | 103 (90; 110)   | 119 (95; 132)  | 0,002 |
| ФВ                  | N при >116       | 14 (47)         | 14 (47)        | 0,68  |
|                     | 69–116           | 137 (114; 162)  | 119 (105; 149) | 1     |

Данные представлены в виде Ме (Q1; Q3). ОКС – острый коронарный синдром; НАКА – невыраженный атеросклероз коронарных артерий; ФВ – фактор Виллебранда.

**Таблица 6.** Активность антитромбина III, ФВ, протеина С и плазминогена в зависимости от наличия атеросклеротического поражения коронарного русла, %

| Сывороточный маркер крови | Норма активности | КА               |                |
|---------------------------|------------------|------------------|----------------|
|                           |                  | интактные        | стеноз <50%    |
| <b>При поступлении</b>    |                  |                  |                |
| ФВ                        | 69–116           | 138 (122; 155)   | 115 (108; 137) |
| Антитромбин III           | 83–128           | 94 (92; 101)*    | 102 (80; 103)  |
| Протеин С                 | 70–130           | 108 (91; 109)**  | 98 (71; 134)   |
| Плазминоген               | 80–135           | 105 (96; 111)    | 113 (103; 125) |
| <b>Через 12 мес</b>       |                  |                  |                |
| ФВ                        | 69–116           | 121 (102; 155)   | 125 (93; 172)  |
| Антитромбин III           | 83–128           | 117 (103; 124)*  | 104 (95; 116)  |
| Протеин С                 | 70–130           | 124 (102; 132)** | 97 (77; 141)   |
| Плазминоген               | 80–135           | 115 (106; 118)   | 112 (101; 120) |

Данные представлены в виде Ме (Q1; Q3). КА – коронарные артерии; ФВ – фактор Виллебранда. \* – статистически значимое восстановление уровня антитромбина III; \*\* – статистически значимое восстановление уровня протеина С.

по гендерному распределению доля мужчин составила 13 (43%), что соответствует данным ранее проведенных исследований [15].

Известно, что носительство полиморфных вариантов генов, ответственных за развитие тромбозов, варьирует в разных этнических группах [2]. По этническому составу нашей выборки преобладали русские – 42 (96%).

**Таблица 7.** Распределение частот генотипов генов факторов свертывания крови у пациентов с НАКА и у представителей европеоидной расы

| Ген         | SNP                  | Генотип | Частота в исследуемой группе |       | Частота у представителей европеоидной расы |                  |             | Ранее проведенные исследования |      | Исследование |      |
|-------------|----------------------|---------|------------------------------|-------|--|------------------|-------------|--------------------------------|------|--------------|------|
|             |                      |         | абс.                         | %     | абс.                                       | среднее значение | min–max     | ссылка                         | абс. |              | %    |
| F2          | rs1799963, 20210 G>A | G/G     | 30                           | 1,0   | 495  | 0,984            | 0,91–0,984  | [19]                           | 116  | 0,967        | [6]  |
|             |                      | G/A     | 0                            | 0     | 8  | 0,016            | 0–0,056     |                                | 4    | 0,033        |      |
|             |                      | A/A     | 0                            | 0     | 0  | 0                | 0           |                                | 0    | 0            |      |
| F5          | rs6025, 1691 G>A     | G/G     | 29                           | 0,967 | 492  | 0,978            | 0,978–0,979 | [20]                           | 116  | 0,968        | [21] |
|             |                      | G/A     | 1                            | 0,033 | 10   | 0,020            | 0,020–0,021 |                                | 4    | 0,032        |      |
|             |                      | A/A     | 0                            | 0     | 1  | 0,02             | 0–0,02      |                                | 0    | 0            |      |
| F7          | rs6046, 10976 G>A    | G/G     | 22                           | 0,733 | 400  | 0,795            | 0,664–0,890 | [22]                           | –    | –            | –    |
|             |                      | G/A     | 8                            | 0,267 | 94   | 0,187            | 0,110–0,290 |                                |      |              |      |
|             |                      | A/A     | 0                            | 0     | 9  | 0,018            | 0–0,047     |                                |      |              |      |
| F13         | rs5985, 163 G>T      | G/G     | 17                           | 0,567 | 293  | 0,583            | 0,562–0,729 | [23]                           | 67   | 0,558        | [6]  |
|             |                      | G/T     | 11                           | 0,367 | 177  | 0,352            | 0,208–0,391 |                                | 45   | 0,375        |      |
|             |                      | T/T     | 2                            | 0,067 | 33   | 0,066            | 0,010–0,062 |                                | 8    | 0,076        |      |
| F1          | rs1800790, –455 G>A  | G/G     | 18                           | 0,6   | 321  | 0,638            | 0,650–0,708 | [24]                           | 44   | 0,367        | [6]  |
|             |                      | G/A     | 11                           | 0,367 | 147  | 0,292            | 0,260–0,314 |                                | 76   | 0,633        |      |
|             |                      | A/A     | 1                            | 0,033 | 35   | 0,070            | 0,012–0,099 |                                | 0    | 0            |      |
| GP Ia–IIa   | rs1126643, 807 C>T   | C/C     | 11                           | 0,367 | 166  | 0,330            | 0,355–0,444 | [25]                           | 104  | 0,43         | [26] |
|             |                      | C/T     | 14                           | 0,467 | 269  | 0,535            | 0,444–0,523 |                                | 109  | 0,45         |      |
|             |                      | T/T     | 5                            | 0,167 | 68   | 0,135            | 0,111–0,128 |                                | 29   | 0,12         |      |
| GP IIb–IIIa | rs5918, 1565 T>C     | T/T     | 22                           | 0,733 | 380  | 0,755            | 0,760–0,788 | [27]                           | 88   | 0,667        | [28] |
|             |                      | T/C     | 6                            | 0,20  | 113  | 0,225            | 0,192–0,225 |                                | 30   | 0,227        |      |
|             |                      | C/C     | 2                            | 0,67  | 10   | 0,020            | 0,010–0,021 |                                | 14   | 0,106        |      |
| PAI-I       | rs1799889, –6755G>4G | 5G/5G   | 5                            | 0,167 | –  | –                | 0,206       | [17]                           | –    | –            | [18] |
|             |                      | 5G/4G   | 14                           | 0,467 |  |                  | 0,461       |                                |      |              |      |
|             |                      | 4G/4G   | 11                           | 0,367 |  |                  | 0,333       |                                |      |              |      |

Частота регистрации полиморфных гомозиготных вариантов генов, предрасполагающих к тромбозам, в обследованной выборке не превышает таковых, показанных для европеоидной популяции (табл. 7). Для гена PAI-1 в базе Ensembl [17] нет информации по частоте распределения генотипов в европеоидной популяции. В то же время доступны данные по распространенности аллелей 5G и 4G гена PAI-1 у здоровых подростков Алтайского края [18]. Полученные в настоящем исследовании данные по частоте регистрации генотипов несколько отличаются от данных, приведенных в указанной работе [18]. В частности, у пациентов с НАКА чаще регистрируются гетерозиготные генотипы 5G/4G и гомозиготные 4G/4G, и несколько реже гомозиготы по аллелю 5G (табл. 7).

### НАКА – невыраженный атеросклероз коронарных артерий

Частота полиморфных вариантов генов системы свертывания крови в исследуемой выборке и у больных с ОИМ и выраженным коронарным атеросклерозом не различалась [6, 21, 26, 28]. Таким образом, можно сделать вывод об отсутствии различий по распределению частот полиморфных вариантов генов системы свертывания крови среди больных с ОКС со стенозирующим и необструктивным коронарным атеросклерозом.

В последние 2 десятилетия проводилось множество исследований для определения частоты распределения полиморфных вариантов генов-кандидатов, ответственных за развитие артериальных тромбозов. Однако вопросы о распределении полиморфных вариантов генов факторов системы гемостаза и их ассоциации с ОИМ остаются открытыми. В настоящее время доказано, что носительство неблагоприятных полиморфных вариантов генов-кандидатов факторов II и V является важным фактором риска развития тромбозов [2]. В проведенном нами небольшом пилотном исследовании не выявлено ассоциации между развитием ишемических осложнений и носительством неблагоприятных вариантов генов-кандидатов, ответственных за развитие тромбозов. Эти результаты подтверждают ранее проведенные исследования.

Согласно данным литературы, не выявлено различий в распределении частот генотипов генов rs6025 и rs1799963 у пациентов молодого возраста с ОИМ и здоровых добровольцев [29], что подтверждается крупными исследованиями Physicians' Health Study [30], Cardiovascular Health Study [31] и Copenhagen Heart Study [32]. Частота гетерозиготного генотипа rs6025 была одинаковой в исследуемой группе и группе контроля у пациентов с ОКС (3,2 и 2,8% соответственно), что свидетельствует об отсутствии взаимосвязи между носительством лейденской мутации и развитием ОКС [21]. Однако у больных без атеросклеротического поражения коронарного русла, вероятнее всего, носительство неблагоприятных полиморфизмов гена, кодирующего фактор V, может быть причиной коронарного тромбоза. В исследовании, включавшем 165 больных ОИМ, определена ассоциация гена rs6025 с более высоким риском рецидивирующего нефатального ИМ и смерти в течение одного года [33]. В исследовании [34] у больных с ОИМ при необструктивном коронарном атеросклерозе в 3 раза выше частота неблагоприятных полиморфных вариантов генотипов фактора V, чем при стенозирующем коронарном атеросклерозе.

Согласно анализу, проведенному S.M. Voekholdt и соавт. [35], установлено отсутствие связи между носительством полиморфизма гена G20210A. Напротив, мета-анализ F. Burzotta [36] показал ассоциацию гена G20210A с увеличением риска развития ОИМ у лиц моложе 55 лет с НАКА по сравнению с больными с многососудистым поражением коронарного русла. Мета-анализа 34 исследований, включавший 14 611 случаев ИМ и 84 358 контроля, описал ассоциацию между носительством гена G20210A и увеличением риска развития ОИМ у пациентов моложе 55 лет. Однако эта связь отсутствовала у больных старше 55 лет [30]. Доминирующая роль приобретенных факторов риска при ИМ, таких как дислипидемия, курение, ослабляла влияние генетического фактора у пожилых людей [37]. В проведенном нами исследова-

нии полиморфизм гена G20210A регистрировался лишь в 1 (0,25%) случае и не ассоциировался с увеличением риска развития ОИМ, что подтверждает результаты небольшого пилотного исследования, в котором больные с ОИМ при НАКА и стенозирующем атеросклерозе КА существенно не различались по частоте носительства неблагоприятных генотипов генов системы гемостаза [5].

Известно, что увеличение риска развития ОИМ ассоциировалось с носительством неблагоприятного гетерозиготного генотипа гена rs1800790, а также носительством гомо- и гетерозиготного варианта гена rs5985 и приводило к увеличению уровня фибриногена [6]. В проведенном нами исследовании не выявлено ассоциаций между уровнем фибриногена и носительством неблагоприятных полиморфизмов генов rs1800790 и rs5985, и различий уровня фибриногена в зависимости от причин развития ОКС.

По результатам ранее проведенных исследований по изучению влияния носительства полиморфизмов гена фактора XIII на частоту развития рецидивов ИМ и смерти от сердечной недостаточности у больных с коронарной болезнью сердца и реваскуляризацией миокарда выявлено, что носители гетерозиготного полиморфизма фактора XIII демонстрировали повышенный риск ИМ и комбинированной конечной точки по сравнению с носителями предковой аллели. В свою очередь, по сравнению с гетерозиготными субъектами гомозиготные по аллели T индивиды имели высокую скорость образования фибринового сгустка, повышенный риск развития ИМ и комбинированные конечные точки [38]. В проведенном нами исследовании гетерозигота GT статистически значимо чаще регистрировалась при наличии невыраженного коронарного атеросклероза.

Недостаточность протеинов C и S, антитромбина III увеличивает риск развития венозных тромбозов [2]. Есть данные, которые свидетельствуют об их ассоциации с артериальными тромбозами [2]. Отсутствие связи между недостаточностью протеинов C, S, антитромбина III и риском развития артериальных тромбозов, вероятнее всего, обусловлено низкой распространенностью наследственных тромбофилий у населения в целом. По данным литературы, высокий риск развития тромбоза наблюдался до 55 лет при недостаточности протеина C, однако такие наблюдения не отмечались при недостаточности антитромбина III [39]. В исследовании, включавшем 400 здоровых добровольцев и 255 больных ОИМпСТ моложе 35 лет, не выявлено различий по частоте носительства лейденской мутации; определялось увеличение риска развития ОИМпСТ при сочетании носительства полиморфизма G20210A и курения. Вклад протромботических расстройств, таких как недостаточность протеинов C, S и антитромбина III, у исследованных больных был незначительным [40]. В проведенном

нами исследовании снижение активности антитромбина III и протеина С выявлялось у 4 (13%) больных в течение 1-х суток после индексного события и не определялось через 1 год. Не было зарегистрировано различий по уровню протромботических расстройств в зависимости от фенотипа ОКС при поступлении и наличия НАКА. Таким образом, можно сделать вывод об отсутствии влияния недостаточности протеина С и антитромбина III на развитие ОКС при НАКА.

ФВ выделяется во время повреждения эндотелия и признается маркером дисфункции эндотелия. Повышение уровня ФВ в плазме рассматривается как один из факторов риска развития ИМ при стенозирующем коронарном атеросклерозе [8]. Проводились многочисленные исследования вклада ФВ в развитие ОИМ при стенозирующем коронарном атеросклерозе [41]. Однако таковых данных не описано для больных ИМ при НАКА. В проведенном нами исследовании повышение активности ФВ в острый период после индексного события отмечалось в 14 (47%) случаях, преимущественно при ОКСпST, и оставалось таковым через 1 год. Активность ФВ не различалась в зависимости от наличия атеросклеротического поражения КА.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Momot A.P. Modern methods of recognition of thrombotic state. -Barnaul: Publishing house of Altai state University, 2011. - 136p. [Russian: Момот А.П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности. - Барнаул: Издательство Алтайского государственного университета, 2011. - 136с]. ISBN 978-5-7904-1176-2
2. Boekholdt S, Kramer M. Arterial Thrombosis and the Role of Thrombophilia. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2007;33(6):588–96. DOI: 10.1055/s-2007-985755
3. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic Review of Patients Presenting With Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. *Circulation*. 2015;131(10):861–70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201
4. Van de Water NS, French JK, Lund M, Hyde TA, White HD, Browett PJ. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin variant G20210A in patients age <50 years with no significant stenoses at angiography three to four weeks after myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(3):717–22. PMID: 10987590
5. Pasupathy S, Rodgers S, Tavella R, McRae S, Beltrame J. Risk of Thrombosis in Patients Presenting with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA). *TH Open*. 2018;02(02):e167–72. DOI: 10.1055/s-0038-1645875
6. El-Fattah AAA, Sadik NA hamid, Sedrak H, Battah A, Nabil M. Association of genetic variants of hemostatic genes with myocardial infarction in Egyptian patients. *Gene*. 2018;641:212–9. DOI: 10.1016/j.gene.2017.10.043
7. Sokolov E.I., Grishina T.I., Shtin S.R. Effect of Von Willebrand factor and endothelin-1 on formation of thrombotic status in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2013;53(3):25–30. [Russian: Соколов Е.И., Гришина Т.И., Штин С.Р. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2013;53(3):25-30]

#### Выводы

1. Среди больных с острым коронарным синдромом 3,3% составляют пациенты с невыраженным атеросклерозом коронарных артерий, что соответствует данным литературы. В 29 (97%) случаях острого коронарного синдрома при невыраженном атеросклерозе коронарных артерий регистрировалось носительство хотя бы одного полиморфного варианта гена системы свертывания крови, ассоциированного с тромбозами. Распределение частот полиморфных вариантов 8 генов системы свертывания крови, ассоциированных с тромбозами, было сопоставимо с таковыми в европейской популяции и при остром инфаркте миокарда на фоне стенозирующего коронарного атеросклероза.
2. Уровень сывороточных маркеров не зависел от распределения полиморфных вариантов генов системы свертывания крови и наличия атеросклеротического поражения коронарного русла. Не выявлено ассоциации между госпитальными и отдаленными исходами и распределением полиморфных вариантов генов системы свертывания крови и уровнем сывороточных маркеров крови.

*Конфликт интересов не заявляется.*

8. Verigo Ya.I., Demko I.V., Petrova M.M., Sobko E.F., Mamaeva M.G. Von Willebrand factor and its role in endothelial dysfunction in coronary heart disease. *Siberian Medical Review*. 2014;5:23–8. [Russian: Вериге Я.И., Демко И.В., Петрова М.М., Собко Е.А., Мамаева М.Г. Фактор Виллебранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014;5:23-8]
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
10. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
11. Stukalova O.V., Gupalo E.M., Mironova N.A., Egiazaryan L.G., Utsumueva M.D. Role of contrast-enhanced cardiac MRI in diagnosing myocarditis with different clinical courses. *Russian Heart Journal*. 2016;15(2):133–40. DOI: 10.18087/rhj.2016.2.2171
12. Konstantinides SV, Torbicki A, Skoro-Sajer N, Najafov R, Sudzhaeva S, De Pauw M et al. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology*. 2015;20(8):67–110. [Russian: Рабочая группа по диагностике и ведению острой эмболии лёгочной артерии Европейского общества кардиологов (ESC). Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы лёгочной артерии 2014. *Российский кардиологический журнал*. 2015;20(8):67-110]. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-08-67-110
13. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arte-

- rial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 2013;31(7):1281–357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.c
14. Sharif-Yakan A, Divchev D, Trautwein U, Nienaber CA. The coronary slow flow phenomena or “cardiac syndrome Y”: a review. *Reviews in Vascular Medicine*. 2014;2(4):118–22. DOI: 10.1016/j.rvm.2014.07.001
  15. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio ALP et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *European Heart Journal*. 2016;38(3):143–53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw149
  16. Ryabov V.V., Gomboeva S.B., Shelkovnikova T.A., Baev A.E., Rebenkova M.S., Rogovskaya Yu.V. et al. Cardiac magnetic resonance imaging in differential diagnostics of acute coronary syndrome in patients with non-obstruction coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;12:47–54. [Russian: Рябов В.В., Гомбоева С.Б., Шелковникова Т.А., Баев А.Е., Ребенкова М.С., Роговская Ю.В. и др. Магнитно-резонансная томография сердца в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома у больных неструктурным коронарным атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал*. 2017;12:47–54]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-12-47-54
  17. rs1799889 (SNP) - Explore this variant - Homo sapiens - Ensembl genome browser 96. [Интернет] Available at: [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Explore?r=7:101125930-101126930;v=rs1799889;vdb=variation;vf=415970278](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=7:101125930-101126930;v=rs1799889;vdb=variation;vf=415970278)
  18. Momot A.P. The problem of thrombophilia in clinical practice. *Russian Journal of Children Hematology and Oncology*. 2015;2(1):36–48. [Russian: Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015;2(1):36–48]. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48
  19. rs1799963 (SNP) - Population genetics - Homo sapiens - Ensembl genome browser 96. [Интернет] Available at: [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=11:46739005-46740005;v=rs1799963;vdb=variation;vf=331341676](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=11:46739005-46740005;v=rs1799963;vdb=variation;vf=331341676)
  20. rs6025 (SNP) - Population genetics - Homosapiens - Ensembl genome browser 96. [Интернет] Available at: [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=1:169549311-169550311;v=rs6025;vdb=variation;vf=501900670](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=1:169549311-169550311;v=rs6025;vdb=variation;vf=501900670)
  21. Burzotta F. Increased prevalence of the G20210A prothrombin gene variant in acute coronary syndromes without metabolic or acquired risk factors or with limited extent of disease. *European Heart Journal*. 2002;23(1):26–30. DOI: 10.1053/euhj.2001.2685
  22. rs6046 (SNP) - Population genetics - Homosapiens - Ensembl genome browser 96. [Интернет] Available at: [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=13:113118345-113119345;v=rs6046;vdb=variation;vf=41991404](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=13:113118345-113119345;v=rs6046;vdb=variation;vf=41991404)
  23. rs5985 (SNP) - Population genetics - Homosapiens - Ensembl genome browser 96. [Интернет] Available at: [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=6:6318062-6319062;v=rs5985;vdb=variation;vf=103972080](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=6:6318062-6319062;v=rs5985;vdb=variation;vf=103972080)
  24. rs1800790 (SNP) - Population genetics - Homo sapiens - Ensembl genome browser 96. [Интернет] Available at: [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=4:154562056-154563056;v=rs1800790;vdb=variation;vf=250176888](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=4:154562056-154563056;v=rs1800790;vdb=variation;vf=250176888)
  25. rs1126643 (SNP) - Population genetics - Homo sapiens - Ensembl genome browser 96. [Интернет] Available at: [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=5:53051039-53052039;v=rs1126643;vdb=variation;vf=574644062](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=5:53051039-53052039;v=rs1126643;vdb=variation;vf=574644062)
  26. Park S, Park HY, Park C, Ko YG, Im EK, Jo I et al. Association of the Gene Polymorphisms of Platelet Glycoprotein Ia and IIb/IIIa with Myocardial Infarction and Extent of Coronary Artery Disease in the Korean Population. *Yonsei Medical Journal*. 2004;45(3):428–34. DOI: 10.3349/ymj.2004.45.3.428
  27. rs5918 (SNP) - Population genetics - Homosapiens - Ensembl genome browser 96. [Интернет] Available at: [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=17:47282864-47283864;v=rs5918;vdb=variation;vf=362538473](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=17:47282864-47283864;v=rs5918;vdb=variation;vf=362538473)
  28. Khatami M, Heidari MM. Common rs5918 (PLA1/A2) polymorphism in the ITGB3 gene and risk of coronary artery disease. *Archives of Medical Science - Atherosclerotic Diseases*. 2016;1:9–15. DOI: 10.5114/amsad.2016.59587
  29. Berredjeb Ben Slama D, Fekih-Mrissa N, Haggui A, Nsiri B, Baraket N, Haouala H et al. Lack of association between factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms in Tunisian subjects with a history of myocardial infarction. *Cardiovascular Pathology*. 2013;22(1):39–41. DOI: 10.1016/j.carpath.2012.03.002
  30. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the Gene Coding for Coagulation Factor V and the Risk of Myocardial Infarction, Stroke, and Venous Thrombosis in Apparently Healthy Men. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(14):912–7. DOI: 10.1056/NEJM199504063321403
  31. Cushman M, Rosendaal FR, Psaty BM, Cook EF, Valliere J, Kuller LH et al. Factor V Leiden is not a risk factor for arterial vascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *Thrombosis and Haemostasis*. 1998;79(5):912–5. PMID: 9609219
  32. Juul K. Factor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analyses. *Blood*. 2002;100(1):3–10. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0111
  33. Makeeva O.A., Zykov M.V., Golubenko M.V., Kashtalap V.V., Kulish E.V., Goncharova I.A. et al. The role of genetic factors in the prediction of myocardial infarction complications within one year follow up. *Kardiologiya*. 2013;53(10):16–23. [Russian: Макеева О.А., Зыков М.В., Голубенко М.В., Кашталап В.В., Кулиш Е.В., Гончарова И.А. и др. Роль генетических факторов в прогнозировании осложнений на протяжении года после инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2013;53(10):16–23]
  34. Mansourati J, Da Costa A, Munier S, Mercier B, Tardy B, Ferec C et al. Prevalence of factor V Leiden in patients with myocardial infarction and normal coronary angiography. *Thrombosis and Haemostasis*. 2000;83(6):822–5. PMID: 10896232
  35. Boekholdt SM, Bijsterveld NR, Moons AHM, Levi M, Büller HR, Peters RJG. Genetic Variation in Coagulation and Fibrinolytic Proteins and Their Relation With Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review. *Circulation*. 2001;104(25):3063–8. DOI: 10.1161/hc5001.100793
  36. Burzotta F. G20210A Prothrombin gene polymorphism and coronary ischaemic syndromes: a phenotype-specific meta-analysis of 12 034 subjects. *Heart*. 2004;90(1):82–6. DOI: 10.1136/heart.90.1.82
  37. Li C, Ren H, Chen H, Song J, Li S, Lee C et al. Prothrombin G20210A (rs1799963) polymorphism increases myocardial infarction risk in an age-related manner: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2017;7(1):13550. DOI: 10.1038/s41598-017-13623-6
  38. Kreutz RP, Bitar A, Owens J, Desta Z, Breall JA, von der Lohe E et al. Factor XIII Val34Leu polymorphism and recurrent myocardial infarction in patients with coronary artery disease. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2014;38(3):380–7. DOI: 10.1007/s11239-014-1059-4
  39. Mahmoodi BK, Brouwer J-LP, Veeger NJGM, van der Meer J. Hereditary Deficiency of Protein C or Protein S Confers Increased Risk of Arterial Thromboembolic Events at a Young Age: Results From a Large Family Cohort Study. *Circulation*. 2008;118(16):1659–67. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.780759
  40. Rallidis LS, Gialeraki A, Tsirebolos G, Tsalavoutas S, Rallidi M, Iliodromitis E. Prothrombotic genetic risk factors in patients with very early ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2017;44(2):267–73. DOI: 10.1007/s11239-017-1520-2
  41. Wang X, Zhao J, Zhang Y, Xue X, Yin J, Liao L et al. Kinetics of plasma von Willebrand factor in acute myocardial infarction patients: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(52):90371–9. DOI: 10.18632/oncotarget.20091

Поступила 25.11.18 (Received 25.11.18)

Козлов С. Г., Чернова О. В., Шитов В. Н., Матвеева М. А., Алексеева И. А., Саидова М. А.  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЙ НАГРУЗОЧНОЙ ПРОБЫ И СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ В ВОЗРАСТЕ 70 ЛЕТ И СТАРШЕ

Ключевые слова: пациенты 70 лет и старше, тредмил-тест, стресс-эхокардиография, диагностика стабильной ИБС.

Ссылка для цитирования: Козлов С. Г., Чернова О. В., Шитов В. Н., Матвеева М. А., Алексеева И. А., Саидова М. А. Сравнение результатов электрокардиографической нагрузочной пробы и стресс-эхокардиографии в диагностике стабильной ишемической болезни сердца у пациентов в возрасте 70 лет и старше. Кардиология. 2019;59(10):23–30.

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Сравнение результатов электрокардиографической нагрузочной пробы и стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) в диагностике стенозирующего коронарного атеросклероза (СКА) у пациентов 70 лет и старше. **Материалы и методы.** В исследование включены 390 пациентов в возрасте 70 лет и старше с подозрением на наличие стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), которым в плановом порядке была выполнена коронарография (КГ). Тредмил-тест был проведен 189 (48%) больным, стресс-ЭхоКГ – 179 (46%). На первом этапе оценена частота обнаружения СКА в зависимости от пола и характера боли в грудной клетке и определен контингент больных, у которых проведение проб с целью диагностики ИБС является целесообразным. На втором этапе проведено сопоставление результатов проб в диагностике СКА у пациентов с атипичной стенокардией и неангинозной болью. **Результаты.** Из 72 пациентов с атипичной стенокардией и неангинозной болью, у которых тредмил-тест был доведен до диагностических критериев по электрокардиограмме, 38 (53%) больных имели СКА. Чувствительность пробы в диагностике СКА составила 79%, специфичность – 82%. Отношение правдоподобия положительного результата (ОП+) было равно 4,4, отношение правдоподобия отрицательного результата (ОП–) – 0,3. Положительный результат увеличивал вероятность наличия СКА с 53 до 83%, отрицательный результат уменьшал вероятность до 25%. Из 111 пациентов с атипичной стенокардией и неангинозной болью, у которых стресс-ЭхоКГ была доведена до диагностических критериев, у 69 (62%) имелся СКА. Чувствительность пробы составила 89%, специфичность – 95%. ОП+ результата было равно 17,8, ОП– результата – 0,1. Положительный результат пробы увеличивал вероятность наличия СКА с 62 до 95%, отрицательный результат уменьшал вероятность до 16%. **Заключение.** Стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на велоэргометре имеет преимущество перед тредмил-тестом в диагностике стабильной ИБС, обусловленной СКА, у пациентов в возрасте 70 лет и старше с атипичной стенокардией и неангинозной болью в грудной клетке. Проведение этих проб с целью диагностики стабильной ИБС у пациентов подобного возраста нецелесообразно в случае наличия типичной стенокардии.

Kozlov S. G., Chernova O. V., Shitov V. N., Matveeva M. A., Alekseeva I. A., Saidova M. A.  
National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia

## THE DIAGNOSTIC ACCURACY OF EXERCISE TREADMILL TESTING AND STRESS ECHOCARDIOGRAPHY FOR THE DETECTION OF OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERY DISEASE IN PATIENTS AGED $\geq 70$ YEARS

Keywords: older adults; exercise treadmill testing; stress echocardiography; stable coronary artery disease.

For citation: Kozlov S. G., Chernova O. V., Shitov V. N., Matveeva M. A., Alekseeva I. A., Saidova M. A. The Diagnostic Accuracy of Exercise Treadmill Testing and Stress Echocardiography for the Detection of Obstructive Coronary Artery Disease in Patients Aged  $\geq 70$  Years. Kardiologiia. 2019;59(10):23–30.

### SUMMARY

**Aim:** to compare diagnostic accuracy of exercise treadmill testing and stress echocardiography in the diagnosis of stable coronary artery disease (CAD) in patients aged  $\geq 70$  years. **Materials and methods.** The study included 390 patients aged  $\geq 70$  years with suspected stable ischemic heart disease, who underwent elective coronary artery angiography (CAG). Exercise treadmill testing (ETT) according to the modified Bruce protocol was carried out in 189 patients (48%), bicycle stress echocardiography – in 179 patients (46%). Initially we determined the prevalence of angiographically significant CAD according to the gender and chest pain character, and identified persons in whom stress testing was appropriate. After that diagnostic accuracy of both tests was evaluated in patients with atypical angina and non-anginal chest pain. **Results.** Among 72 patients with atypical angina and non-anginal pain who underwent ETT and had unequivocal results, 38 (53%) had obstructive CAD.

ETT for detection of obstructive CAD had sensitivity 79%, specificity 82%, positive likelihood ratio (LR+) 4.4, and negative likelihood ratio (LR-) 0.3. Positive result increased probability of obstructive CAD from 53% to 83%, negative result reduced probability of obstructive CAD to 25%. Among 111 patients with atypical angina and non-anginal pain who underwent stress echocardiography and had unequivocal results, 69 (62%) had obstructive CAD. Sensitivity, specificity, LR+, and LR- of stress echocardiography were equal to 89%, 95%, 17.8, and 0.1, respectively. Positive result increased probability of obstructive CAD from 62% to 95%, negative result reduced probability of obstructive CAD to 16%. *Conclusion:* bicycle stress echocardiography was found to be more accurate than ETT to rule in or rule out obstructive CAD in patients aged  $\geq 70$  years with atypical angina and non-anginal pain.

**Information about the corresponding author:** Chernova Olga V. – graduate student. E-mail: glazunova-23@mail.ru

Наличие у пациента жалоб, требующих уточнения диагноза стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), влечет за собой использование различных методов диагностики, выбор которых во многом зависит от претестовой вероятности, оцениваемой с учетом возраста, пола и характера боли в грудной клетке. При низкой претестовой вероятности (<15%) проведение нагрузочных проб не показано, при высокой (>85%) следует рассмотреть проведение инвазивной коронарографии (КГ). Пациенты с промежуточной претестовой вероятностью являются наиболее подходящими кандидатами для проведения электрокардиографических нагрузочных проб и применения методов визуализации при нагрузке [1, 2]. В случае возможности применения обоих способов диагностики четких критериев того, какой из них является более предпочтительным, не существует. Несмотря на меньшие диагностические возможности, чем у методов визуализации при нагрузке, тредмил-тест или велоэргометрия продолжают оставаться наиболее часто используемыми способами диагностики стабильной ИБС. Во многом это обусловлено тем, что они более доступны и просты в исполнении.

Исследования, касающиеся оценки точности электрокардиографической нагрузочной пробы и стресс-эхокардиографии (ЭхоКГ) с физической нагрузкой в диагностике стабильной ИБС у пациентов старших возрастных категорий [3–6], малочисленны и малоинформативны. Последнее обусловлено тем, что в эти исследования часто включалось малое число больных, включались пациенты с уже документированным диагнозом ИБС, из исследований не исключались пациенты, у которых проведение нагрузочных проб для диагностики ИБС не показано в связи с очень высокой или очень низкой претестовой вероятностью, в одном и том же исследовании применялись разные способы нагрузки, а данные потом объединялись. С учетом изложенного нет сведений, которые могли бы дать ответ на вопрос, насколько велико различие в диагностических возможностях электрокардиографической пробы с физической нагрузкой и стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой у пациентов старших возрастных категорий, у которых подозревается наличие стабильной ИБС. Целью настоящего исследова-

ния явилось сопоставление диагностической значимости результатов тредмил-теста и стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой для диагностики стабильной ИБС у пациентов в возрасте 70 лет и старше.

## Материалы и методы

В исследование были включены 390 пациентов (174 мужчины и 216 женщин) в возрасте 70 лет и старше, последовательно госпитализированных с подозрением на наличие стабильной ИБС, которым в плановом порядке была проведена КГ. Критериями исключения были анамнез инфаркта миокарда, ангиопластики или шунтирования коронарных артерий, тромбоэмболии легочной артерии; гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатия, фибрилляция или трепетание предсердий, тяжелые клапанные пороки сердца, застойная сердечная недостаточность, анемия 2–3-й степени. Характер болей в грудной клетке оценивали как типичную стенокардию, атипичную стенокардию и неангинозную боль [7]. Среди вошедших в исследование мужчин у 47% имелась типичная стенокардия, у 37% – атипичная стенокардия, у 16% – неангинозная боль или одышка при физической нагрузке, которая была расценена как эквивалент стенокардии. Среди женщин у 24% отмечена типичная стенокардия, у 52% – атипичная стенокардия, у 24% – неангинозная боль. Тяжесть стенокардии напряжения оценивали по критериям, предложенным Canadian Cardiovascular Society [8]. Количественную оценку поражения коронарных артерий осуществляли визуально и с помощью программного обеспечения Xcelera (Philips, Нидерланды). Гемодинамически значимыми (стенозирующим коронарным атеросклерозом) считали уменьшение диаметра просвета ствола левой коронарной артерии и/или одной из магистральных (передней нисходящей, огибающей, правой) коронарных артерий (МКА) на 50% и более [9].

Выбор пробы с физической нагрузкой осуществлял лечащий врач больного. Проба с физической нагрузкой на тредмиле с использованием модифицированного протокола Брюса [10] была проведена до КГ 189 пациентам. В исследование не включали пациентов с отклонениями на ЭКГ покоя, препятствующими интерпретации результатов пробы с физической нагрузкой, в том чис-

ле с исходной депрессией сегмента ST  $\geq 1$  мм, электрокардиографическими признаками гипертрофии миокарда левого желудочка – ЛЖ ( $R_{V5}$  или  $R_{V6} + S_{V1}$  или  $S_{V2} > 35$  мм) при исходной депрессии сегмента ST  $< 1$  мм, с полной блокадой левой ножки пучка Гиса, синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта. Пробы проводили на тредмиле в утренние часы. В предшествующие пробам 3 ч пациенты не принимали пищу и не курили. Минимум за 24 ч до проведения проб отменяли  $\beta$ -адреноблокаторы. Критериями прекращения нагрузки являлись возникновение приступа стенокардии, изменений ЭКГ ишемического характера, отказ больного продолжать нагрузку из-за усталости мышц ног или чувства нехватки воздуха, достижение субмаксимальной возрастной частоты сердечных сокращений (ЧСС), возникновение выраженных нарушений ритма и проводимости, выраженного подъема артериального давления. Субмаксимальная возрастная ЧСС равнялась 85% от максимальной возрастной ЧСС, которую рассчитывали по формуле

$$208 - (0,7 \times \text{возраст}) [11].$$

Положительной считали пробу в случае возникновения горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST  $\geq 0,1$  мВ продолжительностью не менее 0,08 с после точки J. Пробу считали отрицательной при достижении субмаксимальной возрастной ЧСС и в отсутствие изменений ЭКГ ишемического характера.

Стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на велоэргометре была проведена 179 пациентам. Эхокардиографическое исследование осуществляли на ультразвуковой системе экспертного класса Philips, iE33, оснащенной специальной программой (стресс-пакет). Нагрузочный тест выполнялся с использованием полугоризонтального велоэргометра. Больному давалась непрерывная ступенчато возрастающая нагрузка, начиная с 25 Вт. Прирост мощности на каждой последующей ступени нагрузки длительностью 3 мин составлял 25 Вт. Запись эхокардиограммы осуществлялась в покое, непосредственно во время нагрузки и на 3, 6 и 12-й минутах периода восстановления [12]. Запись изображений ЭхоКГ проводилась в 5 сечениях сердца: в парастернальной позиции по длинной оси, по короткой оси на уровне папиллярных мышц, апикальных 4-, 3- и 2-камерных позициях. Изучение локальной сократимости основывалось на условном разделении ЛЖ на 16 сегментов [13]. Сократимость каждого из сегментов оценивали по 4-балльной шкале, где 1 – нормокинезия, 2 – гипокинезия, 3 – акинезия, 4 – дискинезия. По результатам балльной оценки сократимости для каждого из визу-

ализируемых сегментов рассчитывали индекс нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ как отношение суммы баллов асинергии к количеству оцениваемых сегментов. Критериями положительной пробы считали появление преходящих нарушений локальной сократимости, таких как снижение амплитуды движения стенок, уменьшение их систолического утолщения в 2 сегментах и более, ухудшение сократимости исходно гипокинетичных участков миокарда, снижение глобальной сократимости миокарда ЛЖ, отсутствие прироста фракции выброса, расширение полости ЛЖ, даже в отсутствие клинических и электрокардиографических критериев ишемии миокарда. В отсутствие ухудшений сократимости ЛЖ в зоне рубца на пике нагрузки результат теста считался отрицательным.

На первом этапе была оценена частота обнаружения стенозирующего коронарного атеросклероза (СКА) в зависимости от пола и характера боли в грудной клетке, и определен контингент больных, у которых проведение проб с целью диагностики ИБС является целесообразным. На втором этапе в зависимости от результатов проб и с учетом данных КГ рассчитывали чувствительность по формуле:

$$\text{чувствительность} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}),$$

где ИП – истинно положительный результат пробы, ЛО – ложноотрицательный результат пробы, специфичность – по формуле:

$$\text{специфичность} = \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП}),$$

где ИО – истинно отрицательный результат пробы, ЛП – ложноположительный результат пробы.

Предсказующую ценность положительного (ПЦ+) результата рассчитывали по формуле:

$$\text{ПЦ+ результата} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛП}),$$

Предсказующую ценность отрицательного (ПЦ-) результата – по формуле:

$$\text{ПЦ- результата} = \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛО}),$$

прогностическая точность результатов – по формуле:

$$\text{прогностическая точность результатов} = \frac{\text{ИП} + \text{ИО}}{(\text{ИП} + \text{ЛП} + \text{ИО} + \text{ЛО})}.$$

Отношение правдоподобия положительного (ОП+) результата рассчитывали по формуле:

$$\text{ОП+ результата} = \frac{\text{чувствительность}}{(1 - \text{специфичность})},$$

Отношение правдоподобия отрицательного (ОП-) результата – по формуле:

$$\text{ОП- результата} = \frac{(1 - \text{чувствительность})}{\text{специфичность}}.$$

Послетестовую вероятность рассчитывали по формуле:

$$\text{послетестовая вероятность} = \frac{\left( \frac{\text{претестовая вероятность}}{[1 - \text{претестовая вероятность}]} \right) \times \text{ОП}}{\left( \frac{\text{претестовая вероятность}}{[1 - \text{претестовая вероятность}]} \right) \times \text{ОП} + 1} [14].$$

Полученные данные обработаны с использованием программы Statistica 6.0. Количественные данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение. Для проверки статистических гипотез о виде распределения использовали критерий Шапиро–Уилка W. Для сравнительного анализа данных пациентов обеих групп были использованы методы непараметрической статистики: точный критерий Фишера и критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса – при сравнении качественных признаков, U-критерий Манна–Уитни – при сравнении количественных признаков. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

По данным КГ, СКА выявлен у 81 (100%) мужчины и у 46 (88%) из 52 женщин с типичной стенокардией, у 44 (68%) из 65 мужчин и у 48 (42%) из 113 женщин с атипичной стенокардией, а также у 4 (14%) из 28 мужчин и у 11 (22%) из 51 женщины с неангинозной болью. В связи с тем что частота обнаружения СКА у пациентов с типичной стенокардией (как у мужчин, так и у женщин) была очень высокой ( $>85\%$ ), анализ результатов нагрузочных проб у них не проводился, так как при такой распространенности СКА проведение нагрузочной пробы с диагностической целью нецелесообразно. Вероятность обнаружения СКА у мужчин и у женщин с атипичной стенокардией и неангинозной болью равнялась 42% (при 95% доверительном интервале – ДИ от 36 до 48).

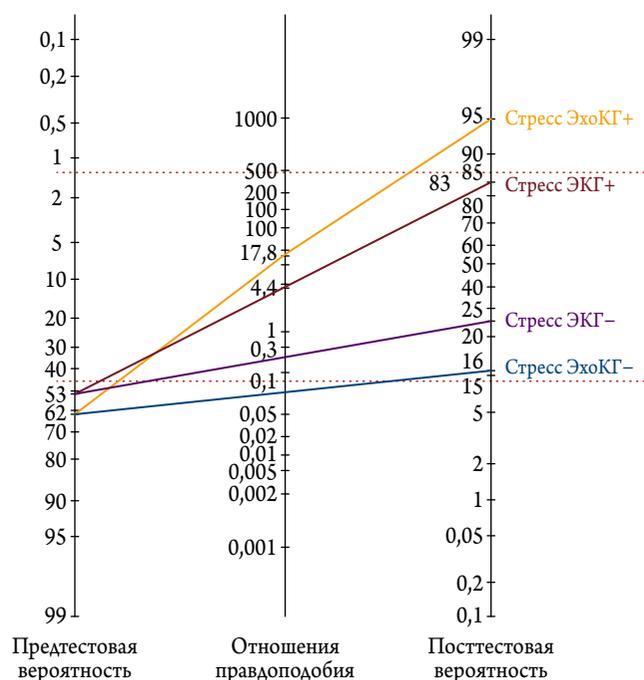
**Таблица 1.** Характеристика больных, которым были проведены электрокардиографическая проба с физической нагрузкой и стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой

| Параметр                     | Стресс-ЭКГ (n=189) | Стресс-ЭхоКГ (n=179) |
|------------------------------|--------------------|----------------------|
| Возраст, годы                | 75 $\pm$ 5         | 75 $\pm$ 6           |
| Мужчины/женщины              | 81 (43%)/108 (57%) | 90 (51%)/89 (49%)    |
| Артериальная гипертензия     | 189 (100%)         | 179 (100%)           |
| Дислипидемия                 | 189 (100%)         | 179 (100%)           |
| Сахарный диабет              | 37 (20%)           | 38 (21%)             |
| Курение                      | 44 (23%)           | 43 (24%)             |
| Отягощенная наследственность | 34 (18%)           | 42 (23%)             |
| Типичная стенокардия         | 34 (18%)           | 45 (25%)             |
| ФК II                        | 20 (59%)           | 18 (40%)             |
| ФК III                       | 14 (41%)           | 27 (60%)             |
| Атипичная стенокардия        | 122 (65%)          | 96 (54%)             |
| Неангинозная боль            | 33 (17%)           | 38 (21%)             |
| Поражение 1 МКА              | 34 (18%)           | 36 (20%)             |
| Поражение 2 МКА              | 29 (15%)           | 29 (16%)             |
| Поражение 3 МКА              | 43 (22%)           | 48 (26%)             |
| Ствол ЛКА                    | 13 (7%)            | 8 (5%)               |

ЭхоКГ – эхокардиография; ЭКГ – электрокардиография; ЛКА – левая коронарная артерия; МКА – магистральная коронарная артерия; ФК – функциональный класс; при сравнении пациентов обеих групп во всех случаях  $p > 0,05$ .

Электрокардиографическая проба с физической нагрузкой была проведена 189 (48%) из 390 больных. Их характеристика представлена в табл. 1. Из 155 пациентов с атипичной стенокардией и неангинозной болью проба не была доведена до диагностических критериев по ЭКГ у 83 (54%) больных. У 27 (33%) пациентов проба была прекращена из-за возникновения чувства нехватки воздуха, у 21 (25%) больного – из-за подъема артериального давления (АД) до 230/120 мм рт. ст., у 13 (16%) – из-за возникновения частой желудочковой экстрасистолии, у 22 (27%) – из-за усталости мышц ног. Из 72 пациентов с атипичной стенокардией и неангинозной болью, у которых проба была доведена до диагностических критериев по ЭКГ, 38 (53%) больных имели СКА ( $p > 0,05$ ) в сравнении со всеми пациентами с атипичной стенокардией и неангинозной болью, которым была проведена коронароангиография (КАГ). Из них у 30 пациентов проба была положительной, у 8 пациентов – отрицательной. Чувствительность пробы в диагностике СКА составила 79% (при 95% ДИ от 68 до 87). Из 72 пациентов с атипичной стенокардией и неангинозной болью, у которых проба была доведена до диагностических критериев по ЭКГ, 34 (47%) больных не имели СКА. Из них

**Рисунок 1.** Изменение вероятности наличия стенозирующего коронарного атеросклероза в зависимости от результата ЭКГ-пробы с физической нагрузкой на тредмиле или стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на велоэргометре



Верхняя пунктирная горизонтальная линия указывает на высокую ( $>85\%$ ) вероятность, нижняя пунктирная горизонтальная линия – на низкую ( $<15\%$ ) вероятность наличия СКА. СКА – стенозирующий коронарный атеросклероз; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография.

**Таблица 2.** Сопоставление диагностической ценности электрокардиографической пробы с физической нагрузкой на тредмиле и стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на велоэргометре

| Проба        | Чувствительность, % | Специфичность, % | ПЦ+, % | ПЦ-, % | ПТ, % | ОП+    | ОП-   |
|--------------|---------------------|------------------|--------|--------|-------|--------|-------|
| Стресс-ЭКГ   | 79                  | 82               | 83     | 78     | 81    | 4,4    | 0,3   |
| Стресс-ЭхоКГ | 89                  | 95               | 97     | 85     | 92    | 17,8   | 0,12  |
| p            | 0,03                | 0,008            | 0,01   | 0,01   | 0,03  | 0,0002 | 0,003 |

ПЦ+ – прогностическая ценность положительного результата; ПЦ– – прогностическая ценность отрицательного результата; ПТ – прогностическая точность результатов; ОП+ – отношение правдоподобия положительного результата; ОП– – отношение правдоподобия отрицательного результата; ЭхоКГ – эхокардиография; ЭКГ – электрокардиография.

**Таблица 3.** Различия между претестовой и послетестовой вероятностью в зависимости от значений ОП+ и ОП– результата

| Различие между пред- и послетестовой вероятностью | ОП+ результата | ОП– результата |
|---|----------------|----------------|
| Незначимое  | <2             | <0,5           |
| Малое   | 2–5            | 0,5–0,2        |
| Умеренно выраженное                               | 5–10           | 0,1–0,2        |
| Выраженное  | >10            | <0,1           |

ОП+ – отношение правдоподобия положительного результата, ОП– – отношение правдоподобия отрицательного результата.

у 28 больных проба была отрицательной, у 6 пациентов – положительной. Специфичность пробы в диагностике СКА составила 82% (при 95% ДИ от 70 до 91). ПЦ+ результата равнялась 83% (при 95% ДИ от 71 до 92), ПЦ– результата – 78% (при 95% ДИ от 66 до 86), прогностическая точность результатов – 81% (при 95% ДИ от 69 до 89). ОП+ результата было равно 4,4 (при 95% ДИ от 2,2 до 9,9), ОП– результата – 0,3 (при 95% ДИ от 0,1 до 0,5). Положительный результат увеличивал вероятность наличия СКА с 53% до 83%, а отрицательный результат уменьшал вероятность до 25% (рис. 1).

Стресс-ЭхоКГ была проведена 179 (46%) из 390 больных. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Среди 134 (75%) пациентов с атипичной стенокардией и неангинозной болью у 70 был выявлен СКА. Из 134 пациентов с атипичной стенокардией и неангинозной болью проба не была доведена до диагностических критериев у 23 (17%), что было реже, чем у пациентов, которым была проведена электрокардиографическая проба с физической нагрузкой. У 15 (65%) из 23 пациентов проба была прекращена из-за возникновения чувства нехватки воздуха, у 3 (13%) – из-за подъема АД до 230/120 мм рт. ст., у 5 (22%) – из-за усталости мышц ног. Из 111 пациентов, у которых проба была доведена до диагностических критериев, у 69 (62%) имелся СКА (p>0,05 в сравнении со всеми пациентами с атипичной стенокардией и неангинозной болью, которым была проведена КГ, а также с пациентами с атипичной стенокардией и неангинозной болью, которым была проведена электрокардиографическая проба с физической нагрузкой). У 62 пациентов из них проба была положительной, у 7 – отрицательной. Чувствительность пробы в диагностике СКА составила 89% (при 95% ДИ

от 80 до 95). Из 111 пациентов, у которых проба была доведена до диагностических критериев, у 42 (38%) СКА отсутствовал. Из них у 40 больных проба была отрицательной, у 2 – положительной. Специфичность пробы составила 95% (при 95% ДИ от 83 до 99). ПЦ+ результата равнялась 97% (при 95% ДИ от 89 до 99), ПЦ– результата – 85% (при 95% ДИ от 71 до 93), прогностическая точность результата – 92% (при 95% ДИ от 87 до 95). ОП+ результата было равно 17,8 (при 95% ДИ от 4,8 до 42), ОП– результата – 0,1 (при 95% ДИ от 0,01 до 0,2). Претестовая вероятность составила 62% (при 95% ДИ от 54 до 70). Положительный результат увеличивал вероятность наличия СКА с 62 до 95%, отрицательный результат уменьшал вероятность до 16% (см. рис. 1).

При сравнении чувствительности, специфичности, ПЦ+ и ПЦ– результата, прогностической точности результатов, а также ОП+ и ОП– результата в диагностике СКА у пациентов с атипичной стенокардией и неангинозной болью электрокардиографической пробы с физической нагрузкой и стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой было выявлено различие (табл. 2). Риск систематических ошибок настоящего исследования согласно опроснику QUADAS Score [15] равнялся 9 баллам, т. е. был низким.

## Обсуждение

Согласно результатам исследования, у мужчин и у женщин с типичной стенокардией частота обнаружения стенозирующего поражения коронарных артерий составила 100 и 88% соответственно. При подобной частоте обнаружения поражения коронарных артерий проведение нагрузочных проб с диагностической целью не показано, и пациенты с типичной стенокардией были исключены из анализа. Об очень высокой (>85%) претестовой вероятности у мужчин в возрасте 70 лет и старше с типичной стенокардией говорится в европейских рекомендациях по лечению стабильной ИБС. Вероятность наличия гемодинамически значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий у женщин с типичной стенокардией в возрасте 70–79 лет, согласно этим рекомендациям, равна 68%. Однако в рекомендациях Национального института охраны здоровья и клинического совершенствования Великобритании у женщин с типичной стенокардией претестовую вероятность сле-

дует считать >90% [16], что согласуется с результатами настоящего исследования.

По данным настоящего исследования, чувствительность и специфичность электрокардиографической нагрузочной пробы на тредмиле в диагностике стабильной ИБС, обусловленной СКА, у пациентов в возрасте 70 лет и старше с атипичной стенокардией и неангинозной болью в грудной клетке составила 79 и 82% соответственно. Это меньше аналогичных показателей стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на велоэргометре, где чувствительность и специфичность составили 89 и 95% соответственно. Данные исследований, в которые включались пациенты вне зависимости от возраста, также свидетельствуют о более высокой чувствительности и специфичности стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой. В мета-анализах результатов исследований чувствительность стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой в диагностике ИБС достигала 79–85%, специфичность – 77–89% [17–21]. В то же время чувствительность и специфичность электрокардиографической нагрузочной пробы составляла 58–68% и 62–77% соответственно [21, 22]. Полученные нами различия между значениями чувствительности и специфичности стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой и соответствующими показателями электрокардиографической нагрузочной пробы были ожидаемы. Большой интерес представляло сравнение полученных нами значений чувствительности и специфичности со значениями соответствующих показателей в источниках литературы. Однако возникает вопрос, насколько корректно подобное сравнение. Как минимум для корректного сравнения необходимо, чтобы способ нагрузки был идентичен, использовались одинаковые протоколы нагрузки, критерии прекращения нагрузки, критерии положительного и отрицательного результата пробы, а также использовались одинаковые критерии гемодинамически значимого поражения коронарных артерий. Более того, исследования, в которых оценивались чувствительность и специфичность стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой, и которые были включены в мета-анализы, проведены в то время, когда аппаратура для осуществления ЭхоКГ значительно уступала по своим возможностям современной аппаратуре. Различие в методах исследований и в характеристике включенных в них пациентов объясняют большие от исследования к исследованию различия в значениях чувствительности и специфичности одних и тех же нагрузочных проб в диагностике СКА у пациентов с подозрением на наличие ИБС. В том числе в мета-анализе R. Detrano и соавт. [22] в разных исследованиях значение чувствительности электрокардиографической нагрузочной пробы располагалось в диапазоне от 40 до 90%, специфичности – в диапазоне от 50 до 100%. Отчасти более высокая, чем указанная в мета-анализах,

чувствительность нагрузочных проб в настоящем исследовании может быть объяснена увеличением чувствительности с увеличением возраста включенных в исследование пациентов [23].

Чувствительность пробы отражает то, в каком проценте случаев она будет положительной у пациентов с заболеванием, диагностика которого осуществляется, специфичность – в каком проценте случаев проба будет отрицательной у пациентов, не имеющих диагностируемого заболевания. Представление о чувствительности и специфичности важно при выборе пробы с целью осуществления скрининга заболевания, но мало что дает для понимания того, насколько результат пробы меняет исходную вероятность наличия заболевания у конкретного пациента. Показателями, позволяющими оценить вероятность наличия заболевания в зависимости от положительного или отрицательного результата пробы, являются ПЦ+ и ПЦ– результата. Согласно результатам настоящего исследования, ПЦ+ и ПЦ– результата электрокардиографической нагрузочной пробы в диагностике стабильной ИБС, обусловленной СКА, у пациентов в возрасте 70 лет и старше с атипичной стенокардией и неангинозной болью в грудной клетке равнялись 83 и 78% соответственно, стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на велоэргометре – 97 и 85% соответственно, что больше, чем у электрокардиографической нагрузочной пробы. ПЦ+ и ПЦ– результата сильно зависит от распространенности диагностируемого заболевания среди обследуемых пациентов [24]. Подобная закономерность делает невозможным сопоставление этих показателей в исследованиях с разной распространенностью заболевания. В настоящем исследовании частота обнаружения СКА у пациентов, которым проводились электрокардиографическая нагрузочная проба и стресс-ЭхоКГ, не различалась, что позволило провести сопоставление этих показателей.

Оценку того, насколько результат пробы изменяет исходное представление о вероятности наличия заболевания, наиболее целесообразно осуществлять по ОП+ и ОП– результата [10, 25]. ОП+ результата пробы свидетельствует о том, каково соотношение частоты истинно положительных и ложноположительных результатов, ОП– результата пробы – каково соотношение частоты ложноотрицательных и истинно отрицательных результатов. По значениям ОП можно оценить, насколько значимо повышение или понижение послетестовой вероятности (табл. 3) [26]. ОП не зависят от распространенности диагностируемого заболевания.

Согласно результатам настоящего исследования, у пациентов 70 лет и старше с атипичной стенокардией и неангинозной болью ОП+ и ОП– результата электрокардиографической нагрузочной пробы составило 4,4 и

0,3 соответственно. Подобные значения ОП+ и ОП– результата свидетельствуют о малом различии между претестовой и послетестовой вероятностью наличия СКА. Исследования, в которых определялось ОП+ и ОП– результата электрокардиографических нагрузочных проб у пациентов старших возрастных групп, отсутствуют. Значения ОП+ и ОП– результата в нашем исследовании сопоставимы со значениями аналогичных показателей в мета-анализе результатов исследований, в которые включались пациенты вне зависимости от возраста [27]. ОП+ результата электрокардиографической нагрузочной пробы на тредмиле равнялось 3,57, ОП– результата – 0,38. Согласно данным настоящего исследования, у пациентов 70 лет и старше с атипичной стенокардией и неангинозной болью ОП+ и ОП– результата стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой равнялось 17,8 и 0,2 соответственно, что отличалось от значений этих показателей электрокардиографической нагрузочной пробы. Подобное значение ОП+ результата свидетельствует о выраженном различии, а значение ОП– результата – об умеренно выраженном различии между претестовой и послетестовой вероятностью наличия СКА. Представленные А. Vanerjee и соавт. [27] значения ОП+ и ОП– результатов стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на велоэргометре сопоставимы с теми, которые были получены в нашем исследовании, и равнялись 11,34 и 0,17 соответственно. ОП+ результата стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле было меньше и равнялось 7,94, ОП– результата было сопоставимым и равнялось 0,19.

Имея представление о претестовой вероятности и об ОП+ и ОП– результата, можно рассчитать по формуле или определить с помощью номограммы, предложенной Т. J. Fagan [28], послетестовую вероятность. Согласно результатам настоящего исследования, положительный результат электрокардиографической нагрузочной пробы увеличивал вероятность наличия СКА с 53 до 83%, а отрицательный уменьшал до 25%. Изменения послетестовой вероятности не были настолько выраженными, чтобы изменить исходную промежуточную

на очень высокую (>85%) или на очень низкую (<15%) вероятность. Положительный результат стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой увеличивал вероятность наличия СКА с 62 до 95%, а отрицательный уменьшал до 16%. Подобное увеличение вероятности при положительном результате пробы позволяет констатировать наличие поражения коронарных артерий, а уменьшение вероятности при отрицательном результате дает большие основания предполагать отсутствие такого поражения. Послетестовая вероятность зависит от распространенности диагностируемого заболевания, что затрудняет сопоставление полученных результатов с результатами других исследований. Данные настоящего исследования по оценке того, как изменяется претестовая вероятность в зависимости от результатов нагрузочных проб, согласуются с теми изменениями претестовой вероятности, которые приведены в мета-анализе А. Vanerjee и соавт. [27]. Положительный результат электрокардиографической нагрузочной пробы на тредмиле увеличивает вероятность наличия СКА с 57 до 80%, а отрицательный результат уменьшает вероятность до 28%. В то же время положительный результат стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на велоэргометре увеличивает вероятность наличия СКА с 49 до 92%, а отрицательный результат уменьшает до 16%.

### **Заключение**

Стресс-эхокардиография с физической нагрузкой на велоэргометре имеет преимущество перед электрокардиографической нагрузочной пробой на тредмиле при осуществлении диагностики стабильной ишемической болезни сердца, обусловленной стенозирующим коронарным атеросклерозом, у пациентов в возрасте 70 лет и старше с атипичной стенокардией и неангинозной болью в грудной клетке. Проведение этих проб с целью диагностики стабильной ишемической болезни сердца у пациентов подобного возраста нецелесообразно в случае наличия типичной стенокардии из-за высокой претестовой вероятности.

### **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Montalescot G, Sechtem W, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296
2. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(24):e44–164. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.013
3. Newman KP, Phillips JH. Graded Exercise Testing for Diagnosis of Coronary Artery Disease in Elderly Patients: *Southern Medical Journal*. 1988;81(4):430–2. DOI: 10.1097/00007611-198804000-00004
4. Gentile R, Vitarelli A, Schillaci O, Laganà B, Gianni C, Rossi-Fanelli F et al. Diagnostic accuracy and prognostic implications of stress testing for coronary artery disease in the elderly. *Italian Heart Journal: Official Journal of the Italian Federation of Cardiology*. 2001;2(7):539–45. PMID: 11501963

5. Sumanen M, Mattila K. A Negative Finding in an Exercise Test Is Reliable among Elderly People: A Follow-Up Study. *Gerontology*. 2007;53(3):159–64. DOI: 10.1159/000098230
6. Gurunathan S, Ahmed A, Pabla J, Karogiannis N, Hua A, Young G et al. The clinical efficacy and long-term prognostic value of stress echocardiography in octogenarians. *Heart*. 2017;103(7):517–23. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310026
7. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *Journal of the American College of Cardiology*. 1983;1(2):574–5. DOI: 10.1016/S0735-1097(83)80093-X
8. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522–3. PMID: 947585
9. Rosenthal RL. The 50% Coronary Stenosis. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(8):1162–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.553
10. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA et al. Exercise Standards for Testing and Training: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(8):873–934. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829b5b44
11. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(1):153–6. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)01054-8
12. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *European Journal of Echocardiography*. 2008;9(4):415–37. DOI: 10.1093/ejecho-card/jen175
13. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*. 1989;2(5):358–67. PMID: 2698218
14. Jaeschke R. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1994;271(9):703–7. DOI: 10.1001/jama.271.9.703
15. Whiting PF, Weswood ME, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PN, Kleijnen J. Evaluation of QUADAS, a tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *BMC Medical Research Methodology*. 2006;6(1):9. DOI: 10.1186/1471-2288-6-9
16. Smeeth L, Skinner JS, Ashcroft J, Hemingway H, Timmis A. NICE clinical guideline: chest pain of recent onset. *British Journal of General Practice*. 2010;60(577):607–10. DOI: 10.3399/bjgp10X515124
17. O'Keefe JH, Barnhart CS, Bateman TM. Comparison of stress echocardiography and stress myocardial perfusion scintigraphy for diagnosing coronary artery disease and assessing its severity. *The American Journal of Cardiology*. 1995;75(11):25D-34D. PMID: 7726110
18. Fleischmann KE, Hunink MGM, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise Echocardiography or Exercise SPECT Imaging?: A Meta-analysis of Diagnostic Test Performance. *JAMA*. 1998;280(10):913. DOI: 10.1001/jama.280.10.913
19. de Albuquerque Fonseca L, Picano E. Comparison of dipyridamole and exercise stress echocardiography for detection of coronary artery disease (a meta-analysis). *The American Journal of Cardiology*. 2001;87(10):1193–6. DOI: 10.1016/S0002-9149(01)01493-X
20. Noguchi Y, Nagata-Kobayashi S, Stahl JE, Wong JB. A meta-analytic comparison of echocardiographic stressors. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2005;21(2–3):189–207. DOI: 10.1007/s10554-004-5808-x
21. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *European Heart Journal*. 2018;39(35):3322–30. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy267
22. Detrano R, Gianrossi R, Froelicher V. The diagnostic accuracy of the exercise electrocardiogram: a meta-analysis of 22 years of research. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1989;32(3):173–206. PMID: 2530605
23. Hlatky MA, Pryor DB, Harrell FE, Califf RM, Mark DB, Rosati RA. Factors affecting sensitivity and specificity of exercise electrocardiography. *The American Journal of Medicine*. 1984;77(1):64–71. DOI: 10.1016/0002-9343(84)90437-6
24. Altman DG, Bland JM. Statistics Notes: Diagnostic tests 2: predictive values. *BMJ*. 1994;309(6947):102–102. DOI: 10.1136/bmj.309.6947.102
25. Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ*. 2004;329(7458):168–9. DOI: 10.1136/bmj.329.7458.168
26. Guyatt G, Rennie D, Cook D, Meade M. Users' Guides to the Medical Literature. *Essentials of Evidence-Based Clinical Practice*. Second edition. -New York, USA: McGraw-Hill Professional Publishing; 2008. - 383p. ISBN 978-0-07-159039-6
27. Banerjee A, Newman DR, Van den Bruel A, Heneghan C. Diagnostic accuracy of exercise stress testing for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies: Exercise stress testing and coronary artery disease. *International Journal of Clinical Practice*. 2012;66(5):477–92. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2012.02900.x
28. Fagan TJ. Nomogram for Bayes's Theorem. *New England Journal of Medicine*. 1975;293(5):257–257. DOI: 10.1056/NEJM197507312930513

Поступила 16.03.19 (Received 16.03.19)

Глезер М. Г.

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

## **АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ ПРИ ПЕРЕВОДЕ НА ФИКСИРОВАННУЮ КОМБИНАЦИЮ ПЕРИНДОПРИЛ/АМЛОДИПИН ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ СВОБОДНЫМИ КОМБИНАЦИЯМИ, СОДЕРЖАЩИМИ САРТАНЫ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АВАНГАРД**

Ключевые слова: артериальная гипертония, комбинированная терапия, периндоприл/амлодипин, целевое артериальное давление, офисное артериальное давление, домашнее артериальное давление, вариабельность артериального давления, сартаны.

*Ссылка для цитирования: Глезер М. Г. Антигипертензивный эффект при переводе на фиксированную комбинацию периндоприл/амлодипин при неэффективности терапии свободными комбинациями, содержащими сартаны. Результаты исследования АВАНГАРД. Кардиология. 2019;59(10):31–38.*

### **РЕЗЮМЕ**

Поиск оптимальных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии – одна из главных задач для достижения целевого артериального давления (АД) и снижения риска развития осложнений у пациентов с артериальной гипертонией (АГ). *Цель исследования.* Оценка эффективности комбинации периндоприла аргинина/амлодипина (престанс) у больных с АГ 1–2-й степени, не достигших контроля АД на фоне предшествующей терапии сартанами в свободных комбинациях. *Материалы и методы.* В рамках многоцентровой открытой неконтролируемой наблюдательной программы АВАНГАРД (Преимущества престанса у пациентов с 1–2-й степенью Артериальной Гипертонии при переводе с неэффективной терапии сартанами в свободных комбинациях) 203 врача в 53 городах Российской Федерации включили 658 пациентов, у которых не было достигнуто целевое АД при свободной терапии двумя препаратами, один из которых – сартан. Исходно пациенты получали комбинацию сартана с диуретиком в 49% случаев, с антагонистом кальция – в 33%, с β-адреноблокатором – в 17% и с моксонидином – в 1%. Производили замену этой терапии на фиксированную комбинацию периндоприла аргинина/амлодипина. Продолжительность наблюдения составила 3 мес. *Результаты.* При назначении фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина АД снизилось в среднем от 159,9±8,5/92,1±7,4 до 125,8±7,1/77,4±5,5 мм рт. ст. По данным офисного измерения целевое АД (<140/90 мм рт. ст.) достигнуто у 93,5% пациентов, по данным домашнего измерения (<135/85 мм рт. ст.) – у 83,5%. Статистически значимо (p<0,01) снизилась среднедневная вариабельность АД в течение суток от 4,4±2,9/3,0±2,0 до 3,0±2,2/2,2±1,7 мм рт. ст. Значительно улучшилось самочувствие пациентов: число лиц, предъявляющих жалобы на головную боль, уменьшилось в 2,9 раза, на головокружение – в 2,8, повышенную утомляемость – в 2,3, раздражительность – в 3,0, нарушение сна – в 2,3, одышку – в 3,8, сердцебиение – в 2,7, боли в сердце – в 4,6 раза. В 36,6% случаев для лечения была использована доза периндоприла аргинина/амлодипина 10/5 мг и в 28,3% случаев – 10/10 мг. Досрочно из исследования выбыли 11 (1,6%) человек, из них из-за развившегося нежелательного явления – 1. У 4 человек (2 пациента [0,14%]) наблюдался отек нижних конечностей и у 2 [0,14%] – кашель. Но при этом отмены терапии не потребовалось. *Заключение.* При неэффективной комбинированной терапии, содержащей сартаны, следует рассмотреть перевод пациентов на прием фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина.

Glezer M. G.

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## **ANTIHYPERTENSIVE EFFECT OF SWITCHING TO A FIXED PERINDOPRIL/AMLODIPINE COMBINATION IN PATIENTS INEFFECTIVELY TREATED BY FREE SARTAN-CONTAINING COMBINATIONS. RESULTS OF THE AVANGARD STUDY**

Keywords: arterial hypertension; combination therapy; perindopril/amlodipine; target blood pressure; office blood pressure; home blood pressure; blood pressure variability; sartans.

*For citation: Glezer M. G. Antihypertensive Effect of Switching to a Fixed Perindopril/Amlodipine Combination in Patients Ineffectively Treated by Free Sartan-Containing Combinations. Results of the AVANGARD Study. Kardiologiia. 2019;59(10):31–38.*

### **SUMMARY**

Finding the best options for combined antihypertensive therapy is one of the main tasks to be solved for achieving target blood pressure (BP) and, accordingly, reduction of the risk of complications in patients with arterial hypertension (AH). *Purpose* of this study

was to evaluate the effectiveness of the perindopril arginine/amlodipine fixed combination in patients with 1–2 degree hypertension not achieving BP control on previous therapy with sartan-containing free combinations. *Materials and methods.* In the multicenter open uncontrolled observational program AVANGARD 203 doctors in 53 cities of the Russian Federation included 658 patients who had not achieved target BP on therapy with two drugs, one of which was sartan (sartan with diuretic, calcium antagonist,  $\beta$ -blocker, or moxonidine in 49%, 33%, 17%, and 1% of cases, respectively). This therapy was replaced with a fixed combination of perindopril arginine/amlodipine. Duration of observation was 3 months. *Results.* On therapy with perindopril arginine/amlodipine, BP decreased  $159.9 \pm 8.5 / 92.1 \pm 7.4$  to  $125.8 \pm 7.1 / 77.4 \pm 5.5$  mm Hg. Target BP  $< 140 / 90$  mm Hg was achieved in 93.5% of patients (office measurement); target BP  $< 135 / 85$  mm Hg – in 83.5% of patients (home measurement). Mean 24-hour BP variability decreased from  $4.4 \pm 2.9 / 3.0 \pm 2.0$  to  $3.0 \pm 2.2 / 2.2 \pm 1.7$  mm Hg ( $p < 0.01$ ). Number of patients complaining of headache decreased by 2.9 times, dizziness – by 2.8 times, fatigue – by 2.3 times, irritability – by 3.0 times, sleep disturbances – by 2.3 times, dyspnea – by 3.8 times, palpitations – by 2.7 times, angina pectoris attacks – by 4.6 times. Dose of perindopril arginine/amlodipine was 10/5 mg in 36.6%, and 10/10 mg in 28.3% of cases, respectively. Number of participants who dropped out of the study prematurely was 11 (1.6%) (1 because of adverse event). Adverse events were observed in 4 more patients (2 [0.14%] – edema of lower extremities, and 2 [0.14%] – cough), but they did not require the withdrawal of therapy. *Conclusion.* In case of ineffective combination therapy containing sartans, transfer of patients to a fixed combination of perindopril and amlodipine should be considered.

**Information about the corresponding author:** Glezer Mariya G. – MD, professor. E-mail: 287ast@mail.ru

**А**ртериальная гипертония (АГ) остается одним из самых важных факторов развития сердечно-сосудистых осложнений, являющихся причиной преждевременной смерти среди взрослого населения [1–3]. Распространенность АГ среди населения России более 44%, и частота достижения целевых уровней артериального давления (АД) не превышает 26% [4, 5]. В связи с этим во всем мире выполняется большое число исследований, направленных на поиск более эффективных антигипертензивных препаратов или их комбинаций [6, 7], увеличение приверженности пациентов к лечению [8–10].

Цель исследования – оценить эффективность комбинации периндоприла аргинина/амлодипина (престанс, «Сервье») у больных АГ 1–2-й степени, не достигших контроля АД на фоне предшествующей терапии сартанами в свободных комбинациях.

## Материалы и методы

Проведена многоцентровая открытая неконтролируемая наблюдательная программа в 53 городах Российской Федерации. Участие в Программе приняли 203 врача, которые включили 658 пациентов. Программа проводилась с сентября 2016 г. по апрель 2017 г.

**Критерии включения:** возраст пациентов 18–79 лет; эссенциальная АГ; недостаточная эффективность (офисное АД 140–179/90–109 мм рт. ст.) проводимой ранее антигипертензивной терапии с применением свободной комбинации двух препаратов, один из которых – сартан; решение врача назначить комбинацию периндоприла аргинин/амлодипина безилат в связи с неэффективностью предшествующей комбинированной терапии и согласно показаниям; отсутствие противопоказаний к приему комбинации периндоприла аргинин/амлодипина безилат, указанных в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского назначения.

**Критерии не включения:** АД  $\geq 180 / 110$  мм рт. ст.; прием 3 и более антигипертензивных препаратов, содержащих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в составе свободных или фиксированных комбинаций; перенесенные недавно (менее 1 года назад) инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения; нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по классификации NYHA; сахарный диабет 1-го типа или декомпенсация сахарного диабета 2-го типа; любые тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, при которых требуется регулярная медикаментозная терапия. Не включали также пациентов, имеющих противопоказания к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или антагонистов кальция (периндоприла/амлодипина) или известную непереносимость, пациентов, неспособных понять суть программы и следовать рекомендациям.

**Использованный препарат:** фиксированная комбинация периндоприла аргинина и амлодипина безилата. Стандартные дозы исследуемого препарата – 5/5, 5/10, 10/5 и 10/10 мг.

**Этапы наблюдения.** Всего было предусмотрено 4 визита: включение (В1), через 2 нед (В2), через 1 мес (В3) и через 3 мес (В4) после включения.

**Критерии эффективности:** изменение систолического и диастолического АД (САД и ДАД) в ходе терапии по данным офисного и домашнего измерения; изменение в ходе терапии числа пациентов, достигших целевых уровней АД по данным офисного и домашнего измерения;

По дневникам пациентов оценивали:

- частоту предъявляемых жалоб на такие симптомы, как головная боль, одышка, головокружение, повышенная утомляемость, раздражительность, шум в ушах, нарушения сна, сердцебиение и боль за грудиной;

- динамику АД, измеренного дома утром и вечером; вариабельность АД, измеренного дома утром и вечером; среднесуточную вариабельность АД, как среднее значение утреннего и вечернего САД и ДАД;
- жалобы и домашнее АД фиксировали в дневниках в течение 6 дней, предшествующих очередному визиту, начиная с визита В2.

Оценивали демографические параметры, пол, возраст, статус работы, статус курения, ожирения, наличие раннего проявления сердечно-сосудистой патологии в семейном анамнезе (перенесенный инсульт или инфаркт миокарда у мужчин моложе 55 лет и у женщин моложе 65 лет), наличие предиабета, дислипидемии, поражения органов-мишеней и сочетанных заболеваний, частоту обращений к врачу в течение 2 нед до включения, факт выявления повышенного АД, наличие листков нетрудоспособности.

Безопасность препарата оценивали для каждого пациента при условии получения как минимум одной дозы комбинированного препарата периндоприла аргинина/амлодипин.

Динамику САД и ДАД ( $M \pm SD$ ) оценивали в выборке пациентов, выполнивших протокол. Для анализа данных в случае их нормального распределения использован критерий t Стьюдента для парных измерений, а в противном случае – непараметрический критерий Вилкоксона. Рассчитывали процент больных, у которых нормализовалось АД, а также процент больных, ответивших на лечение.

## Результаты

Клиническая характеристика включенных пациентов представлена в табл 1. Всего включены 658 человек: 246 мужчин (37,4%) и 412 (62,6%) женщин. Возраст в среднем составил  $59,1 \pm 9,8$  года. Почти 50% из этих пациентов относились к категории работающих, и 70% в ближайшее время имели листки нетрудоспособности. В течение ближайших 2 нед 95,6% пациентов отмечали эпизоды высокого АД. В среднем продолжительность АГ составила  $8,5 \pm 5,8$  года (медиана 7 лет).

Как видно из представленных данных, у  $\frac{2}{3}$  пациентов длительность АГ составила от 5 до 20 лет (рис. 1). Анализ частоты выявления различных факторов риска позволил установить, что каждый 4-й пациент курит и имеет нарушенную толерантность к глюкозе, у  $\frac{1}{3}$  пациентов имеется неблагоприятный семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, у каждого второго диагностирован висцеральный тип ожирения, у  $\frac{3}{4}$  пациентов – дислипидемия.

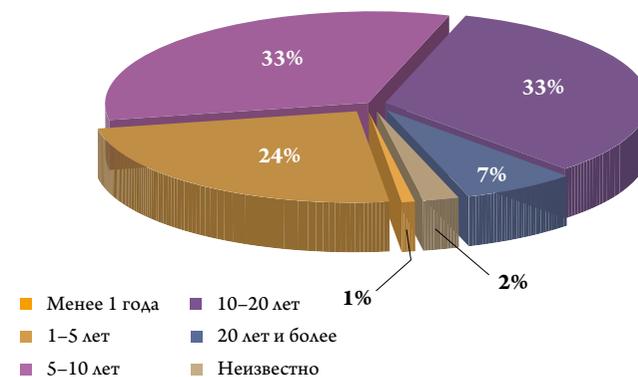
У большинства пациентов выявлены признаки поражения органов-мишеней. Так, гипертрофия левого желудочка обнаружена более чем у  $\frac{2}{3}$  пациентов, ангиопатия сетчатки – у  $\frac{2}{3}$ , и у 9% – микроальбуминурия. Несмотря на относительно небольшую длительность заболевания,

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с АГ, включенных в наблюдение

| Параметр  | Абс. число     | %     |
|---|----------------|-------|
| Мужчины   | 246            | 37,4  |
| Женщины   | 412            | 62,6  |
| Возраст, годы   | $59,1 \pm 9,8$ |       |
| Для мужчин возраст старше 55 лет и для женщин возраст старше 65 лет | 308            | 46,81 |
| Работающие  | 338            | 51,4  |
| <b>Имели листки нетрудоспособности</b>                              |                |       |
| • менее 7 дней  | 291            | 44,22 |
| • 7 дней и более  | 172            | 26,14 |
| <b>Визиты к врачу в последние 3 мес</b>                             |                |       |
| • 1–2 визита  | 398            | 60,49 |
| • 3 визита и более  | 234            | 35,56 |
| Отмечали чрезмерное повышение АД в течение 2 нед до включения       | 615            | 95,6  |
| Курение   | 177            | 26,90 |
| Неблагоприятный семейный анамнез                                    | 233            | 35,41 |
| Дислипидемия  | 469            | 71,28 |
| Глюкоза плазмы натощак $5,6-6,9$ ммоль/л                            | 171            | 25,99 |
| Нарушение толерантности к глюкозе                                   | 113            | 17,17 |
| Абдоминальное ожирение  | 368            | 55,93 |
| <b>Наличие поражения органов-мишеней</b>                            |                |       |
| гипертрофия левого желудочка  | 508            | 77,20 |
| ангиопатия сетчатки   | 411            | 62,46 |
| микроальбуминурия   | 61             | 9,27  |
| <b>Сочетанные с АГ заболевания и осложнения</b>                     |                |       |
| инфаркт миокарда  | 42             | 6,38  |
| инсульт/ТИА в анамнезе  | 35             | 5,32  |
| ХСН I–II ФК по NYHA   | 226            | 34,35 |
| ХОБЛ/бронхиальная астма   | 27             | 4,10  |

АГ – артериальная гипертония; АД – артериальное давление; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Рисунок 1. Распределение обследованных пациентов по длительности артериальной гипертонии



6 человек из 100 перенесли инфаркт миокарда и 5 из 100 – инсульт, более 1/3 пациентов имели признаки сердечной недостаточности.

### Антигипертензивная терапия до включения в программу

Проведен анализ терапии, предшествующей включению в наблюдение. На рис.2 представлена частота назначения различных комбинаций, из которой видно, что чаще всего (почти 50% больных) рекомендовалась комбинация сартанов с диуретиками, затем по частоте назначения (почти 30% пациентов) назначались сартаны с антагонистами кальция, еще 17% пациентов получали сартаны с β-адреноблокаторами и лишь 1% – комбинацию с моксонидином.

Из использовавшихся сартанов 2/3 составлял лозартан, еще 35% – валсартан и остальные сартаны (кандесартан, ирбесартан, телмисартан, олмесартан, азилсартан и эпро-

сартан) составили 4%. Из назначенных антагонистов кальция 90% составил амлодипин, около 10% – нифедипин, фелодипин, лерканидипин и верапамил.

Из β-адреноблокаторов 69,4% пациентов получали бисопролол, метопролол – 22,5% и 9% – небиволол, карведилол и бетаксолол.

Из мочегонных препаратов индапамид составил 2/3 назначений и гидрохлоротиазид – 35,4%, остальные 3% – фуросемид, торасемид, спиронолактон.

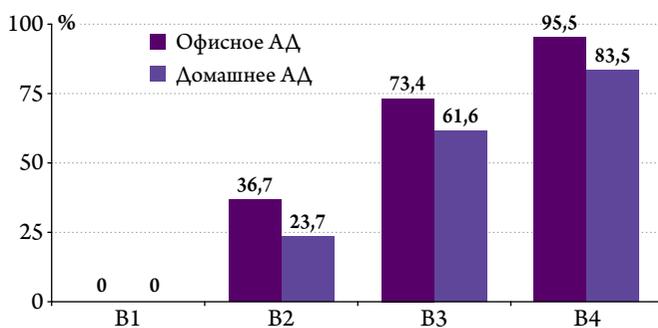
### Анализ эффективности назначения комбинированного препарата периндоприла аргинин/амлодипин

Как видно из данных, представленных в табл. 2, в ходе наблюдения САД и ДАД, измеренное на визитах к врачу, статистически значимо снижалось ( $p < 0,001$ ), причем на каждом следующем визите статистически значимо по сравнению с предыдущим ( $p < 0,001$ ).

Аналогично в ходе наблюдения частота сердечных сокращений статистически значимо снижалась ( $p < 0,001$ ), причем на каждом следующем визите статистически значимо по сравнению с предыдущим ( $p < 0,001$ ).

В течение 3 мес терапии достигли целевого уровня САД 96% пациентов, ДАД – 96% пациентов, обоих показателей – 93,51% (табл. 3, рис. 3).

Рисунок 3. Частота достижения целевого АД по данным офисного (<140/90 мм рт.ст.) и домашнего (<135/85 мм рт.ст.) измерения



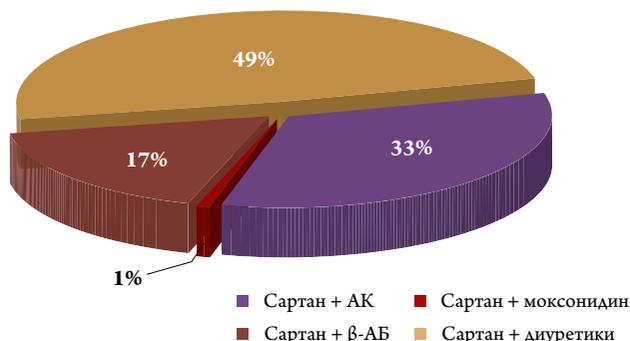
АД – артериальное давление.

Таблица 4. Утреннее и вечернее САД по дневникам пациентов

| Визит | Утреннее САД       |   | Вечернее САД       |   | Утреннее ДАД    |   | Вечернее ДАД    |   |
|-------|--------------------|---|--------------------|---|-----------------|---|-----------------|---|
|       | абс.               | % | абс.               | % | абс.            | % | абс.            | % |
| B2-B1 | 143,0±11,0 (143,1) |   | 141,9±11,6 (141,9) |   | 83,7±7,0 (83,4) |   | 83,2±7,2 (83,0) |   |
| B3-B2 | 132,6±9,3 (131,8)  |   | 132,7±9,3 (132,0)  |   | 79,5±5,9 (80,0) |   | 79,3±5,8 (79,6) |   |
| B4-B3 | 127,1±7,3 (126,6)  |   | 127,6±7,5 (127,0)  |   | 77,8±4,9 (78,7) |   | 77,7±4,9 (78,5) |   |

Данные представлены как M±SD (медиана). САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Рисунок 2. Распределение пациентов по характеру предшествующей наблюдению терапии



β-АБ – β-адреноблокатор; АК – антагонист кальция.

Таблица 2. Динамика САД, ДАД и ЧСС в ходе наблюдения

| Визиты | САД, мм рт. ст.  | ДАД, мм рт. ст. | ЧСС, уд./мин  |
|--------|------------------|-----------------|---------------|
| B1     | 159,9±8,5 (160)  | 92,1±7,4 (92,5) | 73,9±7,3 (73) |
| B2     | 141,3±11,0 (142) | 83,7±7,5 (82,5) | 71,2±5,8 (71) |
| B3     | 131,7±9,2 (130)  | 79,5±6,0 (80)   | 69,9±5,3 (70) |
| B4     | 125,8±7,1 (125)  | 77,4±5,5 (80)   | 68,9±5,0 (69) |

Данные представлены как M±SD (медиана). САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 3. Достижение целевого значения САД и ДАД по данным офисного измерения

| Визит | САД <140 мм рт. ст. |       | ДАД <90 мм рт. ст. |       | САД/ДАД <140/90 мм рт. ст. |       |
|-------|---------------------|-------|--------------------|-------|----------------------------|-------|
|       | абс.                | %     | абс.               | %     | абс.                       | %     |
| B1    | 0                   | 0     | 165                | 25,50 | 0                          | 0     |
| B2    | 249                 | 38,49 | 443                | 68,47 | 234                        | 36,17 |
| B3    | 495                 | 76,51 | 586                | 90,57 | 475                        | 73,42 |
| B4    | 621                 | 95,98 | 624                | 96,45 | 605                        | 93,51 |

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таблица 5. Вариабельность САД и ДАД по дневникам пациентов

| Визит | САД, мм рт. ст. |               |               | ДАД, мм рт. ст. |               |               |
|-------|-----------------|---------------|---------------|-----------------|---------------|---------------|
|       | утреннее        | вечернее      | дневное       | утреннее        | вечернее      | дневное       |
| В2    | 5,2±3,5 (4,6)   | 4,9±3,5 (4,2) | 4,4±2,9 (3,9) | 3,6±2,5 (3,2)   | 3,5±2,4 (3,2) | 3,0±2,0 (2,7) |
| В3    | 4,2±3,1 (3,5)   | 4,0±2,8 (3,4) | 3,4±2,3 (2,8) | 3,0±2,2 (2,6)   | 3,1±2,3 (2,7) | 2,5±1,7 (2,2) |
| В4    | 3,7±3,1 (3,0)   | 3,6±2,8 (2,9) | 3,0±2,2 (2,4) | 2,8±2,2 (2,5)   | 2,9±2,3 (2,6) | 2,2±1,7 (2,0) |

Данные представлены как М±SD (медиана). Под дневным САД и ДАД в данном случае подразумевается среднее значение утреннего и вечернего САД.

По данным дневников пациентов также отмечено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) снижение САД и ДАД, как в утреннее, так и в вечернее время (табл. 4).

Целевого уровня АД по данным домашнего измерения (среднее САД утром и вечером меньше 135 мм рт. ст., и среднее ДАД утром и вечером меньше 85 мм рт. ст.) достиг каждый 5-й пациент к визиту 2, 2/3 пациентов – к визиту 3 и 83,5% пациентов – к концу наблюдения (см. рис. 3).

#### Вариабельность АД по дневникам пациентов

Вариабельность САД и ДАД утром была больше, чем вечером (табл. 5). Под влиянием терапии вариабельность и САД, и ДАД достоверно снижалась на каждом последующем визите ( $p < 0,001$ ) и становилась одинаковой в утренние и вечерние часы.

#### Влияние изменения терапии на самочувствие пациентов

За время терапии отмечено существенное улучшение самочувствия пациентов. Так, число людей, предъявляющих жалобы на головную боль, уменьшилось в 2,9 раза, на головокружение – в 2,8 раза, на повышенную утом-

ляемость – в 2,3 раза, на раздражительность – в 3,0 раза, на нарушение сна – в 2,3 раза, на одышку – в 3,8 раза, на сердцебиение – в 2,7 раза, на боли в сердце – в 4,6 раза.

Использованные дозы комбинированного препарата периндоприла аргинин/амлодипин представлены на рис. 4. Видно, что к концу наблюдения каждый 4-й пациент получал препарат в дозе 10/10 мг, каждый третий – в дозе 5/5 мг и 37% – в дозе 10/5 мг. Изменения от первого к последнему визиту заключались в некотором увеличении числа пациентов, получавших полную дозу комбинированного препарата периндоприла аргинин/амлодипин, и уменьшении числа пациентов, получавших дозу 5/5 мг.

#### Нежелательные явления

Из включенных 658 пациентов 11 (1,67%) досрочно выбыли из исследования. Остальные 647 пациентов завершили наблюдательное исследование в соответствии с протоколом. Причины досрочного выбывания представлены в табл. 6 (в таблице представлены только те пациенты, у которых терапия была отменена). В ходе исследования отмечено серьезное нежелательное явление у 1 (0,07%) пациента: смерть от рака молочной железы (рецидив), который был до включения в наблюдения. Нежелательные явления отмечены еще у 4 (0,28%) пациентов, которым не потребовалось прекращение терапии: у 2 (0,14%) отмечены отеки нижних конечностей и еще у 2 (0,14%) – кашель.

Рисунок 4. Динамика распределения частоты назначаемых доз препарата периндоприла аргинин/амлодипин на визите включения и заключительном визите

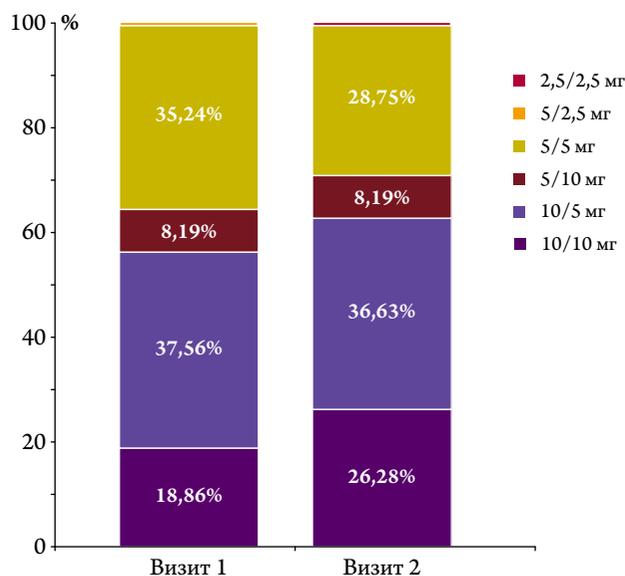


Таблица 6. Причины преждевременного выбывания пациентов из исследования

| Параметр                        | Абс. число | % от общего числа пациентов | % от числа выбывших |
|---------------------------------|------------|-----------------------------|---------------------|
| Утрата контакта                 | 3          | 0,46                        | 27,27               |
| Отказ пациента                  | 3          | 0,46                        | 27,27               |
| Серьезные нежелательные явления | 1          | 0,16                        | 9,09                |
| Причина не указана              | 1          | 0,16                        | 9,09                |
| Нежелательные явления           | 1          | 0,16                        | 9,09                |
| АД в норме                      | 1          | 0,16                        | 9,09                |
| Неэффективность терапии         | 1          | 0,16                        | 9,09                |
| Всего преждевременно выбыли     | 11         | 1,67                        | 100,00              |

## Обсуждение

В данное наблюдательное исследование были включены пациенты из 53 регионов Российской Федерации, у которых не было достигнуто целевое АД на фоне комбинированной терапии двумя антигипертензивными препаратами, один из которых был сартаном. Полученные данные свидетельствуют, что среди пациентов с неэффективной терапией сохраняется большая частота факторов риска, таких как курение, висцеральный тип ожирения, нарушенная толерантность к глюкозе. Следует также обратить внимание, что более чем у 70% больных имелась дислипидемия, которая не только нарушает функцию эндотелия [11–16], но и препятствует адекватному снижению АД [12, 17–19]. При этом повышенная масса тела и ожирение в значительной степени препятствуют достижению целевого АД. Среди наших пациентов у 55% имелось абдоминальное ожирение. Поражение органов-мишеней и наличие сочетанных заболеваний также препятствуют снижению АД и достижению целевого АД [20].

Несомненно, что большая длительность существования повышенного АД у наблюдавшихся нами пациентов (у 77% длительность заболевания более 5 лет, из них у 40% более 10 лет) также могла влиять на исходно неудовлетворительный контроль АД. Хотя изменение терапии на прием периндоприла аргинина/амлодипина привело к снижению АД и у больных этой категории.

Большее влияние на неэффективность лечения, по-видимому, оказал характер исходной терапии. Как видно из критериев включения, базовыми препаратами были сартаны, которые в основном были представлены лозартаном, имеющим короткий период действия. Кроме того, почти 50% больных получали сартаны в комбинации с диуретиками, из которых более 1/3 составил гидрохлоротиазид; лишь 1/3 пациентов получали сартаны в комбинации с антагонистами кальция и 17% – сартаны в комбинации с  $\beta$ -адреноблокаторами.

Замена этой терапии на фиксированную комбинацию периндоприл/амлодипин привела к достижению целевого клинического АД у 98,3% пациентов и домашнего АД у 83% пациентов. С нашей точки зрения, этот результат может быть объяснен несколькими причинами. Во-первых, периндоприл является длительно действующим препаратом, который может оказывать выраженное ингибирующее действие на гуморальную, тканевую и внутриклеточную ренин-ангиотензиновую систему [21]. Во-вторых, периндоприл доказал возможность эффективно снижать АД у пациентов самого разного профиля – имеющих множественные факторы риска, у пациентов с ишемической болезнью сердца, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, у пациентов с неэффективностью другой антигипертензивной терапии [22, 23]. В-третьих, успех может быть связан и со вторым компонентом фиксиро-

ванной комбинации – амлодипином. Как уже указывалось, на момент начала наблюдения лишь 1/3 пациентов в комбинации получали антагонисты кальция. Многочисленные исследования подтверждают высокую эффективность лечения АГ периндоприлом в комбинации с амлодипином у разных категорий пациентов: как у ранее не леченных, так и при переводе с монотерапии или других комбинаций антигипертензивных препаратов [11, 15, 24, 25]. В исследовании PEARL показана большая степень снижения АД при применении периндоприда/амлодипина по сравнению с комбинацией сартана с амлодипином [26, 27]

Таким образом, мы получили результаты, свидетельствующие, что при замене неэффективной комбинированной терапии сартанами на периндоприл замена приводит к увеличению частоты достижения целевых уровней АД.

Вторым важным результатом, который получен в исследовании АВАНГАРД, является достижение целевых уровней АД в домашних условиях у 83% пациентов. В настоящее время считают, что самостоятельное измерение АД в домашних условиях очень полезно для достижения целевых уровней АД [28], так как увеличивает приверженность к терапии больных и снижает терапевтическую инертность врачей. Важность домашнего измерения АД и достижение целевых уровней АД обусловлены также тем, что это связано с поражением органов-мишеней и частотой сердечно-сосудистых осложнений в большей степени, чем АД, измеренное на визитах к врачу [29, 30].

Третий важный аспект – снижение вариабельности АД под влиянием терапии с применением фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин. Вариабельность АД, как краткосрочная, так и длительная – между разными днями или визитами, определяет прогноз у пациентов с АГ [31].

Ранее было показано, что в долгосрочной перспективе затраты на терапию АД и сопутствующих инсультов при применении фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин могут быть более чем в 1,3 раза меньше, чем при применении обычной терапии, несмотря на исходно большую стоимость терапии [32].

## Заключение

В клинической практике получены данные, свидетельствующие о высокой эффективности терапии с применением фиксированной комбинации периндоприла аргинина с амлодипином в отношении снижения артериального давления, измеренного на визитах к врачу и в домашних условиях, у пациентов с ранее неэффективной терапией, основанной на использовании сартанов. При неэффективной терапии сартанами с любыми другими антигипертензивными препаратами следует рассмотреть перевод пациентов на прием фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, Guallar E, Hong Y, Lackland DT et al. Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e116–35. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000067
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* (London, England). 2012;380(9859):2224–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8
3. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317(2):165–82. DOI: 10.1001/jama.2016.19043
4. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M. et al. Arterial hypertension among persons aged 25-64: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4–14. [Russian: Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гагатонова Т.М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль по материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
5. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-Induced Hypertension: Interaction of Neurohumoral and Renal Mechanisms. *Circulation Research*. 2015;116(6):991–1006. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697
6. Skibitsky V.V., Fendrikova A.V., Opolskaya S.V. Antihypertensive and vasoprotective effectiveness of the chronopharmacotherapy in patients with arterial hypertension after acute cerebrovascular accident. *Kardiologiya*. 2019;59(1S):25–33. [Russian: Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Опольская С.В. Антигипертензивная и вазопротективная эффективность хронофармакотерапии у больных артериальной гипертензией, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения *Кардиология*. 2019;59(1S):25-33]. DOI: 10.18087/cardio.2537
7. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Smolensky MH. Hypertension: New perspective on its definition and clinical management by bedtime therapy substantially reduces cardiovascular disease risk. *European Journal of Clinical Investigation*. 2018;48(5):e12909. DOI: 10.1111/eci.12909
8. Palmer MJ, Barnard S, Perel P, Free C. Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;6:CD012675. DOI: 10.1002/14651858.CD012675.pub2
9. Etebari F, Pezeshki MZ, Fakour S. Factors related to the non-adherence of medication and nonpharmacological recommendations in high blood pressure patients. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*. 2019;11(1):28–34. DOI: 10.15171/jcvtr.2019.05
10. Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllensten H, Jönsson AK, Andersson Sundell K, Petzold M et al. Adherence to Antihypertensive Therapy and Elevated Blood Pressure: Should We Consider the Use of Multiple Medications? *PLOS ONE*. 2015;10(9):e0137451. DOI: 10.1371/journal.pone.0137451
11. Glezer M.G. The Use of Fixed Perindopril A/Amlodipine Combination Provides High Compliance to Therapy, Effective and Safe Arterial Pressure Lowering in Patients With Previous Ineffective Therapy. The POTENTIAL Program. *Kardiologiya*. 2015;55(12):17–24. [Russian: Глезер М.Г. Использование фиксированной комбинации периндоприла А/амлодипина обеспечивает высокую приверженность к терапии, эффективное и безопасное снижение артериального давления у пациентов с ранее неэффективной комбинированной терапией. Программа ПОТЕНЦИАЛ. *Кардиология*. 2015;55(12):17-24]
12. Glezer M.G., Deev A.D. How to Increase the Effectiveness of Antihypertensive Therapy in Clinical Practice: Results of the Russian Observational Program FORSAZH. *Kardiologiya*. 2016;56(1):18–24. [Russian: Глезер М.Г., Деев А.Д. от имени участников программы ФОРСАЖ. Как увеличить эффективность антигипертензивной терапии в реальной клинической практике: результаты российской наблюдательной программы ФОРСАЖ. *Кардиология*. 2016;56(1):18-24]. DOI: 10.18565/cardio.2016.1.13-24
13. Kotovskaya Yu.V., Villevalde S.V., Tigai Zh.G., Kobalava Zh.D. Hypertensive patients' adherence, motivation, and awareness during fixed-dose perindopril A and amlodipine combination treatment (Results of the CONSTANTА trial). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(2):64–9. [Russian: Котовская Ю.В., Виллевальде С.В., Тигаи Ж.Г., Кобалава Ж.Д. Приверженность, мотивация и осведомленность больных артериальной гипертензией при лечении фиксированной комбинацией периндоприла А и амлодипина (результаты исследования КОНСТАНТА). *Терапевтический архив*. 2015;87(2):64-9]. DOI: 10.17116/terarkh201587264-69
14. Druzhilov M.A., Kuznetsova T.Yu. Internal obesity as a risk factor for arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;4:7–12. [Russian: Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Висцеральное ожирение как фактор риска артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2019;4:7-12]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-7-12
15. Dobrynina N.V., Yakushin S.S. Effective blood pressure reduction: results of the regional program "DOVERIE." *Russian Journal of Cardiology*. 2018;12:57–63. [Russian: Добрынина Н.В., Якушин С.С. Эффективное снижение артериального давления: результаты региональной программы «ДОВЕРИЕ». *Российский кардиологический журнал*. 2018;12:57-63]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-57-63
16. Ivanovic B, Tadic M. Hypercholesterolemia and Hypertension: Two Sides of the Same Coin. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2015;15(6):403–14. DOI: 10.1007/s40256-015-0128-1
17. Chopra I, Kamal KM. Factors Associated With Therapeutic Goal Attainment in Patients With Concomitant Hypertension and Dyslipidemia. *Hospital Practice*. 2014;42(2):77–88. DOI: 10.3810/hp.2014.04.1106
18. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2003;361(9364):1149–58. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0
19. Di Martino M, Esposti LD, Filigheddu F, Veronesi C, Salerno G, Saragoni S et al. Use of antihypertensive and lipid-lowering drugs: the management of cardiovascular risk in clinical practice. *Journal of Human Hypertension*. 2007;21(1):53–9. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002102
20. Tanabe A, Asayama K, Hanazawa T, Watabe D, Nomura K, Okamura T et al. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram as a predictor of success in home blood pressure control: HOMED-BP study. *Hypertension Research*. 2017;40(5):504–10. DOI: 10.1038/hr.2016.176
21. Astashkin E.I., Glezer M.G. Mechanisms of combined action of ace inhibitors and calcium antagonists in arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(3):72–7. [Russian: Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Механизмы комбинированного действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция при артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(3):72-7]. DOI: 10.15829/1728-8800-2013-3-72-77

22. Ogilvie RI, Anand S, Roy P, De Souza S. Perindopril for Control of Blood Pressure in Patients with Hypertension and Other Cardiovascular Risk Factors: An Open-Label, Observational, Multicentre, General Practice-Based Study. *Clinical Drug Investigation*. 2008;28(11):673–86. DOI: 10.2165/00044011-200828110-00001
23. Ionescu D-D. Antihypertensive Efficacy of Perindopril 5–10 mg/day in Primary Health Care: An Open-Label, Prospective, Observational Study. *Clinical Drug Investigation*. 2009;29(12):767–76. DOI: 10.2165/11319700-000000000-00000
24. Bahl VK, Jadhav UM, Thacker HP. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice: results from the STRONG prospective, observational, multicenter study. *American Journal of Cardiovascular Drugs: Drugs, Devices, and Other Interventions*. 2009;9(3):135–42. DOI: 10.2165/00129784-200909030-00001
25. Degli Esposti L, Perrone V, Veronesi C, Gambera M, Nati G, Perone F et al. Modifications in drug adherence after switch to fixed-dose combination of perindopril/amlodipine in clinical practice. Results of a large-scale Italian experience. The amlodipine-perindopril in real settings (AMPERES) study. *Current Medical Research and Opinion*. 2018;34(9):1571–7. DOI: 10.1080/03007995.2018.1433648
26. Mancía G, Asmar R, Amodeo C, Mourad J-J, Taddei S, Gamba MAA et al. Comparison of single-pill strategies first line in hypertension: perindopril/amlodipine versus valsartan/amlodipine. *Journal of Hypertension*. 2015;33(2):401–11. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000409
27. Poulter NR, Dolan E, Gupta AK, O'Brien E, Whitehouse A, Sever PS. Efficacy and Safety of Incremental Dosing of a New Single-Pill Formulation of Perindopril and Amlodipine in the Management of Hypertension. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2019;19(3):313–23. DOI: 10.1007/s40256-018-00314-4
28. Satoh M, Maeda T, Hoshida S, Ohkubo T. Is antihypertensive treatment based on home blood pressure recommended rather than that based on office blood pressure in adults with essential hypertension? (meta-analysis). *Hypertension Research*. 2019;42(6):807–16. DOI: 10.1038/s41440-019-0221-y
29. Shimbo D, Abdalla M, Falzon L, Townsend RR, Muntner P. Studies comparing ambulatory blood pressure and home blood pressure on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2016;10(3):224–234.e17. DOI: 10.1016/j.jash.2015.12.013
30. Breaux-Shropshire T, Judd E, Vucovich L, Shropshire T, Singh S. Does home blood pressure monitoring improve patient outcomes? A systematic review comparing home and ambulatory blood pressure monitoring on blood pressure control and patient outcomes. *Integrated Blood Pressure Control*. 2015;8:43–9. DOI: 10.2147/IBPC.S49205
31. Parati G, Ochoa JE, Salvi P, Lombardi C, Bilo G. Prognostic Value of Blood Pressure Variability and Average Blood Pressure Levels in Patients With Hypertension and Diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(Supplement\_2):S312–24. DOI: 10.2337/dcS13-2043
32. Dyakov I.N., Glezer M.G. Evaluation of the pharmacoeconomic efficacy of prestance in the treatment of hypertensive patients on the basis of the results of the POTENTIAL program. *Терапевтический архив*. 2016;88(11):83–90. [Russian: Дьяков И.Н., Глезер М.Г. Оценка фармакоэкономической эффективности препарата Престанс при лечении больных артериальной гипертензией на основе результатов программы ПОТЕНЦИАЛ. *Терапевтический архив*. 2016;88(11):83–90]. DOI: 10.17116/terarkh2016881183-90

Поступила 12.05.19 (Received 12.05.19)

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## ВЗАИМОСВЯЗЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛИПОПРОТЕИДА(А) И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВОСПАЛЕНИЯ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ У ЖЕНЩИН

Ключевые слова: атеросклероз, липопротеид(а), аутоантитела, иммуноглобулины М, стеноз сонных артерий, периферический атеросклероз, циркулирующие иммунные комплексы, системное воспаление, гуморальный иммунитет.

Ссылка для цитирования: Афанасьева О. И., Тмоян Н. А., Клесарева Е. А., Разова О. А., Ежов М. В., Афанасьева М. И., Покровский С. Н. Взаимосвязь концентрации липопротеида(а) и показателей воспаления с мультифокальным атеросклерозом у женщин. Кардиология. 2019;59(10):39–48.

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Изучение связи концентрации липопротеида(а) [Лп(а)], показателей системного воспаления и гуморального иммунитета с тяжестью атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов у женщин. **Материалы и методы.** В исследование были включены 148 женщин в возрасте  $69 \pm 11$  лет с результатами инструментального обследования коронарных, сонных и артерий нижних конечностей. Больные с гемодинамически значимыми, более 50%, атеросклеротическими поражениями, по данным коронарографии и ультразвукового исследования, в любом из трех указанных сосудистых бассейнов составили группу со стенозирующим атеросклерозом, женщины без гемодинамически значимых стенозов в коронарном и периферических бассейнах – контрольную группу. В зависимости от обширности атеросклеротических поражений больные были разделены на подгруппы. В 1-я подгруппу были включены больные со стенозирующим атеросклерозом в одном сосудистом бассейне ( $n=44$ ). Больные со стенозирующим мультифокальным атеросклерозом (поражение 2 сосудистых бассейнов и более) составили 2-я подгруппу ( $n=64$ ). Контрольную группу составили 40 пациентов без стенозирующего атеросклероза в любом из сосудистых бассейнов. Все пациентки в исследуемых группах и 78% из контрольной группы принимали статины. У всех пациенток определены липидный состав крови, концентрация Лп(а), С-реактивный белок (СРБ). Препараты окисленных липопротеидов [окЛп(а)] получали  $\text{Cu}^{2+}$ -индуцированным свободно-радикальным окислением при температуре  $37^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Титр аутоантител к Лп(а), липопротеиды низкой плотности (ЛНП) и их окисленным модификациям был определен методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Концентрацию холестерина (ХС) ЛНП корригированного (ХС ЛНПкорр.) с поправкой на ХС, входящий в состав Лп(а), рассчитывали по формуле Фридвальда в модификации Dahlen:  $\text{ХС ЛНПкорр.} = \text{ХС ЛНП} - 0,3 \cdot \text{Лп(а)}$ , мг/дл. **Результаты.** У 60 (80%) из 74 женщин с концентрацией Лп(а) выше 33 мг/дл (выше медианы распределения) диагностирован стенозирующий атеросклероз, при этом у 38 из них – мультифокальный. Увеличение концентрации Лп(а) в сыворотке крови ассоциировалось с наличием как изолированного стенозирующего, так и мультифокального атеросклероза, согласно данным одно-, многофакторного и логистического анализов, вне зависимости от других факторов риска и показателей воспаления. По результатам логистического регрессионного анализа, увеличение концентрации Лп(а) на 1 мг/дл повышало вероятность возникновения и развития мультифокального атеросклероза у женщин на 1%. При этом низкий уровень аутоантител класса IgM против Лп(а) был связан с выявлением стенозирующего атеросклероза в любом из трех сосудистых бассейнов с отношением шансов 7,6 (при 95% доверительном интервале от 1,9 до 29,4;  $p=0,004$  при сравнении пациенток с уровнем аутоантител класса IgM против Лп(а) из 1-го и 4-го квартилей) и обладал диагностической значимостью. Показатели системного воспаления, такие как СРБ и циркулирующие иммунные комплексы, были выше и обладали диагностической значимостью при выявлении мультифокального атеросклероза у обследованных женщин. Однако ни один из этих показателей не являлся предиктором возникновения стенозирующего атеросклероза по данным логистического регрессионного анализа. **Заключение.** Повышенная концентрация Лп(а) является независимым предиктором риска развития стенозирующего атеросклероза различных сосудистых бассейнов и возникновения мультифокального атеросклероза вне зависимости от других факторов риска, показателей системного воспаления и факторов гуморального иммунитета у женщин. Маркеры воспаления, а также аутоантитела класса IgM против Лп(а) обладают диагностической ценностью для выявления больных со стенозирующим поражением одного или нескольких сосудистых бассейнов.

Afanasieva O. I., Tmoyan N. A., Klesareva E. A.,  
Razova O. A., Ezhov M. V., Afanasieva M. I., Pokrovsky S. N.

National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

## THE RELATIONSHIP OF THE CONCENTRATION OF LIPOPROTEIN(A) AND MARKERS OF INFLAMMATION WITH MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS IN WOMEN

Keywords: atherosclerosis; lipoprotein (a); autoantibodies; immunoglobulins M; carotid artery stenosis; peripheral atherosclerosis; circulating immune complexes; systemic inflammation; humoral immunity.

For citation: Afanasieva O. I., Tmoyan N. A., Klesareva E. A., Razova O. A., Ezhov M. V., Afanasieva M. I., Pokrovsky S. N. The Relationship of the Concentration of Lipoprotein(a) and Markers of Inflammation with Multifocal Atherosclerosis in Women. *Kardiologiya*. 2019;59(10):39–48.

#### SUMMARY

**Purpose:** to study relationship of lipoprotein(a) [Lp(a)], indicators of systemic inflammation and humoral immunity with severity of atherosclerotic involvement of various vascular beds in women. **Materials and methods.** We included in this study 148 women aged 69±11 years with results of instrumental investigation of coronary, carotid arteries, and arteries of lower extremities. According to results of coronary angiography and ultrasound study patients were distributed into two groups: with stenosing atherosclerosis (those with hemodynamically significant [ $>50\%$ ] atherosclerotic lesions in any of these vascular beds,  $n=108$ ), and control (those without hemodynamically significant stenoses,  $n=40$ ). In dependence of extent of atherosclerotic involvement patients with stenosing atherosclerosis were divided into subgroups: with lesions in one vascular bed (subgroup 1,  $n=44$ ) and with lesions in two and more vascular beds (subgroup 2,  $n=64$ ). All patients with stenosing atherosclerosis and 78% of control patients took statins. In all patients we measured lipid spectrum, Lp(a) concentration, C-reactive protein (CRP). Preparations of oxidized lipoproteins [oxLp(a)] were obtained by  $\text{Cu}^{2+}$ -induced free radical oxidation at 37 °C for 3 hours. Titer of autoantibodies to Lp(a), LDL and their oxidized modifications was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Concentration of low-density lipoprotein cholesterol corrected on cholesterol in Lp(a) (LDLCh corr) was calculated by Dahlen modification of Friedewald formula. **Results.** Stenosing atherosclerosis was diagnosed in 60 of 74 women (80%) with Lp(a) concentration above median – 33 mg/dl (in 38 multifocal). Increase of blood serum Lp(a) concentration was associated with presence of isolated as well as multifocal atherosclerosis according to unifactorial, multifactorial, and logistic analysis, irrespective of other factors of risk and indicators of inflammation. According to results of logistic regression analysis increase of Lp(a) concentration by 1 mg/dl was associated with 1% elevation of probability of appearance and development of multifocal atherosclerosis in women. Low level of class IgM autoantibodies to Lp(a) was linked with detection of stenosing atherosclerosis in any of 3 vascular beds (1<sup>st</sup> vs. 4<sup>th</sup> quartile of IgM autoantibodies concentration – OR 7.6., 95%CI 1.9–29.4;  $p=0.004$ ) and had diagnostic significance. Indicators of systemic inflammation such as CRP and circulating immune complexes were high and had diagnostic significance for detection of multifocal atherosclerosis in studied women. However none of indicators was predictor of appearance of stenosing atherosclerosis according to data of logistic regression analysis. **Conclusion.** Elevated concentration of Lp(a) is an independent predictor of risk of development stenosing atherosclerosis in various vascular beds and appearance of multifocal irrespective of other risk factors, indicators of systemic inflammation, and factors of humoral immunity in women. Markers of inflammation, as well as IgM autoantibodies against Lp(a) have diagnostic value for detection of patients stenosing lesions in one or several vascular beds.

**Information about the corresponding author:** Afanasieva Olga I. – leading researcher. E-mail: afanasieva.cardio@yandex.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), обусловленные атеросклерозом, остаются ведущей причиной смертности и инвалидизации населения в экономически развитых странах. Мультифокальный атеросклероз – это патологический процесс, затрагивающий сосудистую систему всех основных сосудистых бассейнов. Пациенты с мультифокальным атеросклерозом представляют наиболее тяжелую группу, подверженную наибольшему числу осложнений и летальных исходов. Последние совместные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества сосудистых хирургов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий от 2017 г. подчеркивают необходимость профилактики и ранней диагностики заболеваний периферических артерий [1]. Нарушения липидного обмена являются основной причиной развития атеросклероза [2], при этом роль хронического воспаления, как и участие в атерогенезе факторов гуморального иммунитета, привлекает внимание все большего числа исследователей [3].

В настоящее время многие международные научные сообщества, такие как Канадское сердечно-сосудистое общество, Национальная Академия клинической биохимии

и лабораторной медицины и Американское общество сердца (АНА), предположили, что С-реактивный белок (СРБ) может играть ключевую роль во многих проявлениях ССЗ [4]. Лимфоциты играют важную роль в регуляции иммунной системы и модуляции воспалительной реакции при атеросклеротическом процессе [5] и могут быть использованы в качестве прогностического фактора при оценке риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [6].

Липопротеид (а) [Лп(а)] является сложным надмолекулярным комплексом, состоящим из подобной липопротеиду низкой плотности (ЛНП), содержащей апо-В100 частицы, в которой молекула апобелка В-100 ковалентно связана с молекулой уникального для всего семейства липопротеидов апобелка – гликопротеина(а) [апо(а)], имеющего высокую степень гомологии первичной структуры с молекулой плазминогена. Концентрация Лп(а) в плазме крови варьирует от 0 до 400 мг/дл и генетически детерминирована. Повышенная ( $>30$  мг/дл) концентрация Лп(а) является независимым фактором риска возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений [7] даже при оптимальной статинотерапии

[8]. Можно предположить, что благодаря своим уникальным структурным особенностям частица Лп(а) способна выполнять роль фактора, связывающего процессы накопления липидов и воспаления при атеросклерозе [9]. Наши предыдущие работы показали важную роль Лп(а) в развитии атеросклероза коронарных артерий как у женщин [10], так и у мужчин [11].

Цель данной работы – выявить связь между концентрацией Лп(а), показателями системного воспаления и гуморального иммунитета с тяжестью атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов у женщин.

### Материалы и методы

В одномоментное ретроспективное исследование были включены 148 женщин в возрасте от 30 до 80 лет, имеющие результаты инструментального обследования коронарных, сонных и артерий нижних конечностей. У 84 пациенток имелась хроническая форма ИБС. Больные с гемодинамически значимыми (более 50%) атеросклеротическими поражениями, по данным коронарографии и ультразвукового исследования, в любом из двух сосудистых бассейнов составили группу со стенозирующим атеросклерозом, 40 пациенток без гемодинамически значимых поражений в коронарном и периферическом бассейнах – контрольную группу.

У всех участниц исследования брали кровь натощак и определяли ее липидный состав, концентрацию общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛВП) измеряли ферментативным колориметрическим методом с использованием наборов «Bioscop». Концентрацию ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда:

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

Уровень скорректированного ХС ЛНП, учитывающего ХС, входящий в состав Лп(а), рассчитывали по формуле:

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

где Лп(а) – концентрация Лп(а) в мг/дл [12]. Концентрацию Лп(а) измеряли при помощи разработанного нами ранее иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием поликлональных антител к Лп(а), валидированного относительно коммерческих наборов [13]. Уровень аутоантител к содержащим апоВ-100 липопротеидам и их окисленным  $Cu^{2+}$  модификациям измеряли разработанным нами методом ИФА с использованием планшетов, содержащих в качестве первого слоя очищенные препараты липопротеидов или их окисленных модификаций. Препараты окисленных липопротеидов [окЛп(а)] получали  $Cu^{2+}$ -индуцированным свободно-радикальным окислением при температуре 37°C в течение 3 ч.

Уровень высокочувствительного СРБ (вчСРБ) в сыворотке крови определяли с использованием набора для ИФА.

Нейтрофильно-лимфоцитарный, тромбоцитарно-лимфоцитарный и лимфоцитарно-моноцитарный индексы (ЛМИ) рассчитывали как отношение абсолютного количества соответствующих клеточных показателей [14].

Ввиду небольшого числа пациенток в подгруппах при всех статистических расчетах применяли методы непараметрической статистики. Данные представлены как медиана и интерквартильный размах. Для сравнения частотных показателей между группами использовали точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Пороговые уровни исследуемых биохимических параметров рассчитывали методом анализа кривых операционных характеристик (ROC-анализ). Для оценки связи различных факторов с наличием стенозирующего атеросклероза использовали методы логистической регрессии. При проведении статистических анализов использовали 5 математических моделей – исследуемая группа vs группа сравнения: модель № 1 – изолированный атеросклероз vs без атеросклероза, модель № 2 – стенозирующий атеросклероз в одном и более бассейнах vs без атеросклероза, модель № 3 – мультифокальный атеросклероз vs без атеросклероза, модель № 4 – мультифокальный атеросклероз vs без атеросклероза и с изолированным атеросклерозом, модель № 5 – мультифокальный vs изолированный атеросклероз.

### Результаты

В зависимости от обширности атеросклеротических поражений больные со стенозирующим атеросклерозом были разделены на 2 подгруппы. Первую подгруппу составили больные с поражением одного из трех сосудистых бассейнов ( $n=44$ ): из них 18 с поражением сонных артерий, 25 с поражением коронарных артерий и 1 с поражением периферических артерий. Больные с мультифокальным атеросклерозом (стенозирующее поражение 2 сосудистых бассейнов и более) составили 2-ю подгруппу ( $n=64$ ), из них у 17 имелись поражения трех сосудистых бассейнов. В контрольную группу были включены 40 пациенток без стенозирующего атеросклероза в любом из трех сосудистых бассейнов. Все пациентки в исследуемых группах и 78% из контрольной группы принимали статины. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Концентрация Лп(а) в сыворотке крови не была связана с такими биохимическими показателями, как показатели липидного состава крови, СРБ, глюкозы и другими, как и с возрастом, наличием артериальной гипертензии, сахарного диабета или болезнью почек. Достоверная корреляция была обнаружена только с количеством пораженных сосудистых бассейнов ( $r=0,25$ ;  $p=0,002$ ).

Поквартильный анализ продемонстрировал последовательное увеличение доли больных со стенозирующим атеросклерозом хотя бы в одном бассейне, а также мультифокального атеросклероза по мере увеличения концентрации Лп(а). Шансы выявления стенозирующего

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

| Параметр                            | Без стенозирующего атеросклероза (контрольная группа; n=40) | Со стенозирующим атеросклерозом     |                                       |
|-------------------------------------|---|-------------------------------------|---------------------------------------|
|                                     |   | изолированным (1-я подгруппа; n=44) | мультифокальным (2-я подгруппа; n=64) |
| Возраст, годы                       | 62±13   | 68±9*                               | 72±9*                                 |
| Курение                             | 4 (10%)   | 10 (23%)                            | 11 (17%)                              |
| Инфаркт миокарда                    | 0   | 10 (23%)                            | 24 (38%)*                             |
| Сахарный диабет                     | 5 (13%)   | 14 (32%)*                           | 30 (47%)*                             |
| Хроническая болезнь почек           | 13 (33%)  | 18 (41%)                            | 38 (59%)                              |
| ИБС                                 | 0   | 25 (57%)                            | 59 (92%)                              |
| Артериальная гипертензия            | 34 (85%)  | 42 (95%)                            | 62 (97%)                              |
| Лп(а), мг/дл                        | 23,4 [12,5; 32,0]   | 40,3 [19,8; 56,9]                   | 40,6 [17,1; 85,0]**                   |
| ОХС, ммоль/л                        | 5,74±1,75   | 5,02±1,67                           | 5,30±2,12                             |
| ХС ЛВП, ммоль/л                     | 1,28±0,32   | 1,32±0,25                           | 1,20±0,29                             |
| ХС ЛНП, ммоль/л                     | 3,75±1,56   | 3,08±1,59                           | 3,25±2,09                             |
| ХС ЛНПкорр., ммоль/л                | 3,49±1,60   | 2,73±1,58                           | 2,80±2,13                             |
| ТГ, ммоль/л                         | 1,57±0,83   | 1,36±0,54                           | 1,85±1,05                             |
| СРБ, мг/л                           | 3,9 [2,0; 6,5]  | 3,8 [1,30; 8,6]                     | 6,6 [3,4; 12,4]*                      |
| Глюкоза, моль/л                     | 5,74±2,38   | 6,23±2,47                           | 6,79±2,66                             |
| ЦИК, усл. ед.                       | 80,4 [66,4; 93,7]   | 77,1 [60,4; 84,9]                   | 98,2 [71,0; 121,7]                    |
| <b>Аутоантитела, лаб.ед. против</b> |   |                                     |                                       |
| Лп(а) (IgG)                         | 24±11   | 27±12                               | 26±15                                 |
| окЛп(а) (IgG)                       | 47±23   | 44±23                               | 45±26                                 |
| Лп(а) (IgM)                         | 11±4  | 9±3*                                | 9±3*                                  |
| окЛп(а) (IgM)                       | 12±5  | 11±5                                | 40±5                                  |

Данные представлены как среднее±стандартное отклонение или как медиана [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. \* – p<0,05, \*\* – p<0,01. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОХС – общий холестерин; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ТГ – триглицериды; СРБ – С-реактивный белок; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; Лп(а) – липопротеид(а).

атеросклероза в любом сосудистом бассейне были в 3 раза выше у больных с концентрацией Лп(а) более 70 мг/дл (4-й квартиль) относительно пациенток с уровнем менее 14 мг/дл, что соответствовало 1-му квартилю (отношение шансов – ОШ 2,9 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,02 до 8,37; p=0,04).

Согласно данным ROC-анализа, концентрация Лп(а) более 29 мг/дл с чувствительностью 60% и специфичностью 65%, а более 44 мг/дл с чувствительностью 47% и специфичностью 80% определяла наличие стенозирующего атеросклероза хотя бы в одном сосудистом бассейне (AUC=0,63).

Уровень специфических аутоантител класса IgM против Лп(а) был обратно связан с наличием у пациенток стенозирующего атеросклероза по данным корреляционного анализа (r= -0,188; p=0,02). Уровень аутоантител класса IgM против Лп(а) был достоверно ниже у больных с мультифокальным атеросклерозом, а также у женщин с изолированным атеросклерозом по сравнению с обследованными пациентками контрольной группы (рис. 1, А, Б).

Низкий уровень аутоантител класса IgM против Лп(а) был связан с выявлением стенозирующего атеросклероза в любом из трех обследованных сосудистых бассейнов (ОШ 7,6 при 95% ДИ от 1,9 до 29,4; p=0,004 при сравнении пациенток с уровнем аутоантител класса IgM против Лп(а) из 4-го и 1-го квартилей).

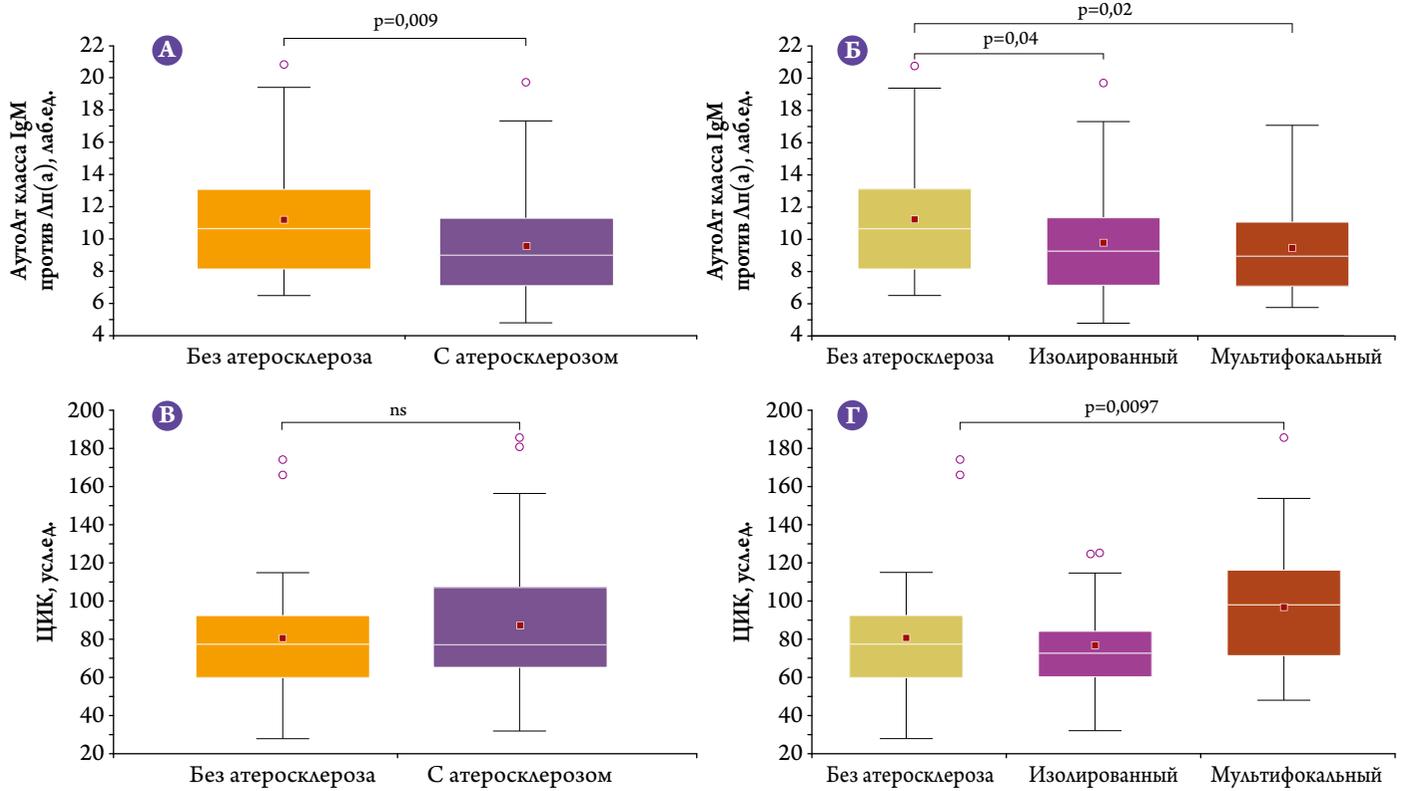
Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у больных с мультифокальным атеросклерозом был несколько выше, чем у пациенток контрольной группы (рис. 1, В, Г).

С наличием стенозирующего атеросклероза у женщин также был связан уровень СРБ (r=0,247; p=0,01). Несмотря на то, что диапазон концентрации СРБ у обследованных пациенток варьировал в очень широком диапазоне, различий между контрольной группой и больными со стенозирующим атеросклерозом мы не нашли (рис. 2, А). Однако у женщин с мультифокальным атеросклерозом и пациенток контрольной группы различия были статистически значимыми (рис. 2, Б).

Анализ таких показателей, как нейтрофильно-лимфоцитарный, тромбоцитарно-лимфоцитарный и лимфоцитарно-моноцитарный индексы как возможные показатели системного воспаления и предикторы тяжести поражения сосудистого русла, не выявил статистически значимых различий у женщин с изолированным или мультифокальным атеросклерозом и у пациенток контрольной группы за исключением лимфоцитарно-моноцитарного индекса (рис. 2, В, Г и табл. 2).

Однако, по данным анализа кривых операционных характеристик (ROC-анализа), такие показатели воспаления, как уровень СРБ и ЦИК, обладали определенной прогностической ценностью преимущественно у пациенток со стенозирующим атеросклерозом нескольких сосудистых

**Рисунок 1.** Концентрация аутоантител (аутоАТ) класса IgM против Лп(а) (А, Б) и ЦИК (В, Г) у пациенток в зависимости от наличия (А, В) и тяжести (Б, Г) атеросклероза



**Рисунок 2.** Концентрация СРБ и лимфоцитарно-моноцитарного индекса у пациенток в зависимости от наличия (А, Б) и тяжести (Б, Г) атеросклероза

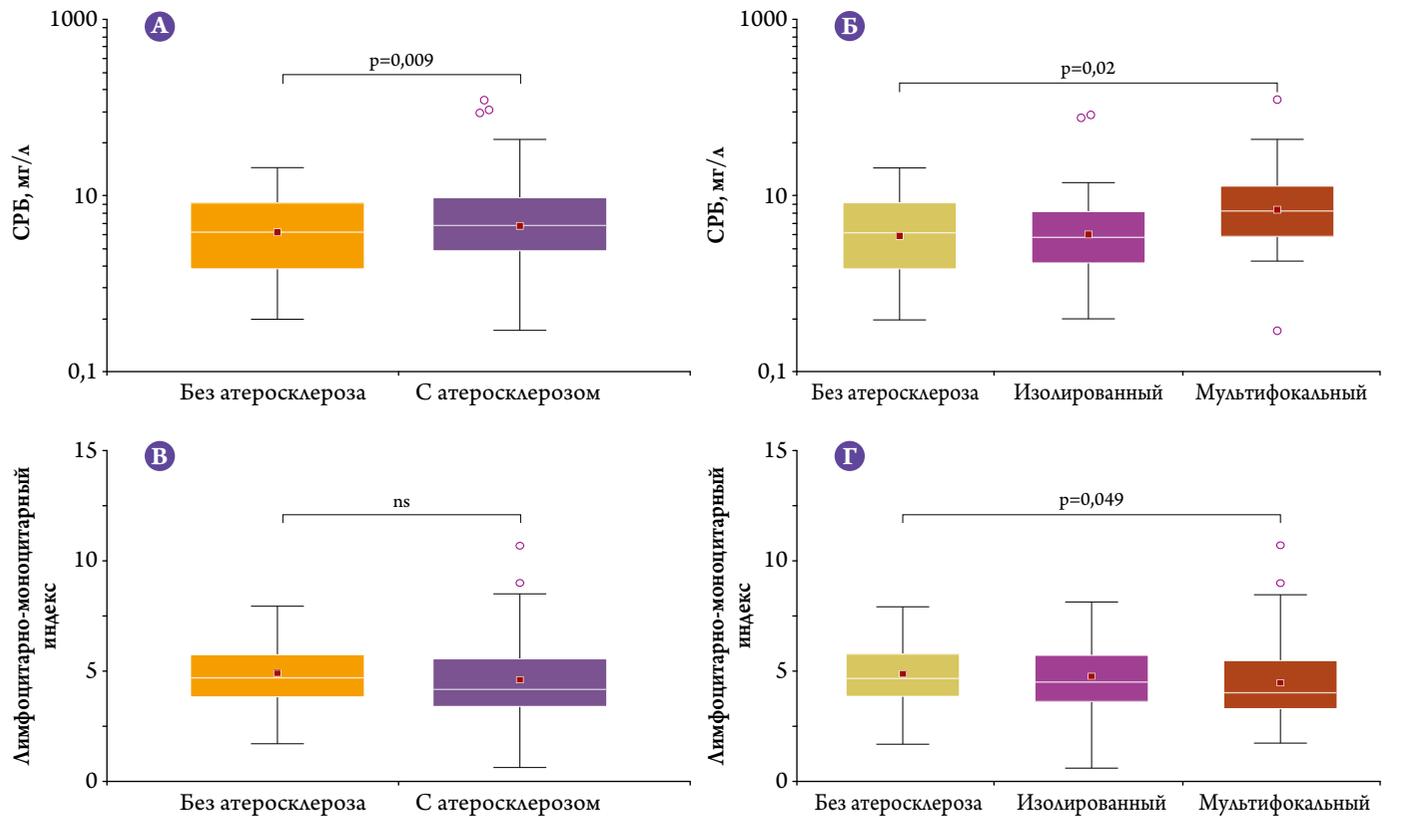


Таблица 2. Показатели клеточного состава крови и гемоглобина у пациентов в зависимости от наличия и распространенности атеросклероза

| Параметр                           | Контрольная группа (n=40) | Изолированный атеросклероз (1-я подгруппа; n=44) | Мультифокальный атеросклероз (2-я подгруппа; n=64) |
|------------------------------------|---------------------------|--|--|
| Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л      | 6,43±1,64                 | 7,10±1,92  | 7,08±1,71  |
| Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л     | 229,95±52,73              | 229,25±58,61                                     | 243,46±55,07                                       |
| Гемоглобин, г/дл                   | 13,55±1,31                | 13,05±1,23                                       | 13,08±1,36   |
| Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л    | 4,63±0,47                 | 4,48±0,38  | 4,62±0,47  |
| Гематокрит, %                      | 41,0±3,93                 | 39,37±3,10                                       | 40,99±4,27   |
| Базофилы, тыс./мкл                 | 0,07±0,03                 | 0,08±0,04*                                       | 0,07±0,02  |
| Базофилы, %                        | 1,07±0,42                 | 1,05±0,49  | 1,01±0,42  |
| Эозинофилы, тыс./мкл               | 0,16±0,11                 | 0,17±0,12  | 0,17±0,12  |
| Эозинофилы, %                      | 2,49±1,58                 | 2,42±1,78  | 2,47±1,64  |
| Нейтрофилы, тыс./мкл               | 3,48±1,29                 | 4,04±1,42  | 3,95±1,31  |
| Нейтрофилы, %                      | 52,39±9,94                | 55,99±8,59                                       | 54,74±9,10   |
| Лимфоциты, тыс./мкл                | 2,30±0,64                 | 2,32±0,79  | 2,34±0,66  |
| Лимфоциты, %                       | 36,2±8,45                 | 33,03±8,33                                       | 33,69±7,87   |
| Моноциты, тыс./мкл                 | 0,49±0,14                 | 0,52±0,17  | 0,57±0,22**  |
| Моноциты, %                        | 7,85±2,51                 | 7,53±2,28  | 8,09±2,37  |
| Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс  | 1,63±0,84                 | 1,94±1,04  | 1,81±0,76  |
| Тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс | 103,39±22,6               | 113,43±70,28                                     | 111,58±40,55                                       |
| Лимфоцитарно-моноцитарный индекс   | 4,91±1,47                 | 4,81±1,94  | 4,65±1,69*   |

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. \* – p<0,05, \*\* – p<0,005.

Таблица 3. Результаты анализа кривых операционных характеристик различных моделей, учитывающих распространенность атеросклеротического поражения

| Параметр  | Площадь под кривой (95% ДИ) | Чувствительность, % | Специфичность, % | Пороговое значение | p      |
|---|-----------------------------|---------------------|------------------|--------------------|--------|
| <b>Изолированный атеросклероз vs контрольная группа (модель № 1)</b>                                |                             |                     |                  |                    |        |
| СРБ   | 0,52 (от 0,39 до 0,65)      | 69,7                | 43,3             | ≤4,9               | 0,792  |
| ЦИК   | 0,59 (от 0,46 до 0,71)      | 69,2                | 50,0             | ≤77,4              | 0,320  |
| Аутоантитела IgM к Лп(а)  | 0,64 (от 0,51 до 0,76)      | 36,4                | 92,5             | ≤7,7               | 0,034  |
| ЛМИ   | 0,54 (от 0,41 до 0,67)      | 69,8                | 44,7             | ≤5,1               | 0,611  |
| <b>Атеросклероз в одном и более бассейнах vs контрольная группа (модель № 2)</b>                    |                             |                     |                  |                    |        |
| СРБ   | 0,57 (от 0,46 до 0,67)      | 89,0                | 26,7             | >1,5               | 0,218  |
| ЦИК   | 0,55 (от 0,451 до 0,65)     | 34,9                | 83,3             | >98,1              | 0,299  |
| Аутоантитела IgM к Лп(а)  | 0,62 (от 0,52 до 0,72)      | 36,4                | 92,5             | ≤7,7               | 0,005  |
| ЛМИ   | 0,55 (от 0,45 до 0,65)      | 37,1                | 84,2             | ≤3,8               | 0,112  |
| <b>Мультифокальный атеросклероз vs контрольная группа (модель № 3)</b>                              |                             |                     |                  |                    |        |
| СРБ   | 0,57 (от 0,46 до 0,67)      | 70,0                | 56,7             | >4,1               | 0,017  |
| ЦИК   | 0,55 (от 0,45 до 0,65)      | 59,1                | 75,0             | >91,1              | 0,006  |
| Аутоантитела IgM к Лп(а)  | 0,62 (от 0,52 до 0,72)      | 39,7                | 90,0             | ≤7,8               | 0,007  |
| ЛМИ   | 0,55 (от 0,45 до 0,65)      | 41,9                | 84,2             | ≤3,8               | 0,040  |
| <b>Мультифокальный атеросклероз vs контрольная группа и изолированный атеросклероз (модель № 4)</b> |                             |                     |                  |                    |        |
| СРБ   | 0,66 (от 0,56 до 0,75)      | 72,5                | 55,3             | >3,9               | 0,001  |
| ЦИК   | 0,69 (от 0,59 до 0,78)      | 61,4                | 77,3             | >90,4              | <0,001 |
| Аутоантитела IgM к Лп(а)  | 0,53 (от 0,43 до 0,64)      | 41,3                | 75,0             | ≤7,9               | 0,113  |
| ЛМИ   | 0,53 (от 0,43 до 0,63)      | 59,7                | 60,5             | ≤4,3               | 0,055  |
| <b>Мультифокальный атеросклероз vs изолированный атеросклероз (модель № 5)</b>                      |                             |                     |                  |                    |        |
| СРБ   | 0,68 (от 0,56 до 0,79)      | 62,5                | 69,7             | >4,9               | 0,004  |
| ЦИК   | 0,70 (от 0,59 до 0,80)      | 61,4                | 82,1             | >88,5              | <0,001 |
| Аутоантитела IgM к Лп(а)  | 0,51 (от 0,41 до 0,61)      | 11,3                | 97,7             | ≤6,3               | 0,820  |
| ЛМИ   | 0,57 (от 0,47 до 0,67)      | 59,7                | 60,5             | ≤4,3               | 0,210  |

СРБ – С-реактивный белок; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; ЛМИ – лимфоцитарно-моноцитарный индекс.

**Таблица 4.** Связь Лп(а), показателей воспаления и факторов риска с наличием стенозирующего и мультифокального атеросклероза по результатам логистического регрессионного анализа

| Параметр                             | Атеросклероз в одном и более бассейнов vs контрольная группа (модель № 2) |                            | Мультифокальный атеросклероз vs контрольная группа и изолированный атеросклероз (модель № 4) |                            | Мультифокальный vs изолированный атеросклероз (модель № 5) |                            |
|--------------------------------------|---|----------------------------|--|----------------------------|--|----------------------------|
|                                      | ОШ  | ДИ                         | ОШ   | ДИ                         | ОШ   | ДИ                         |
| Возраст                              | 1,04<br>(от 0,99 до 1,10)   | 1,04<br>(от 0,99 до 1,09)  | 1,07<br>(от 1,02 до 1,14)**  | 1,07<br>(от 1,01 до 1,13)* | 1,07<br>(от 1,00 до 1,13)*                                 | 1,06<br>(от 1,00 до 1,13)* |
| Артериальная гипертония              | 4,20<br>(от 0,39 до 44,99)  | 3,41<br>(от 0,32 до 36,56) | 1,05<br>(от 0,09 до 11,84)   | 0,95<br>(от 0,08 до 11,14) | 0,00   | 0,00                       |
| Сахарный диабет                      | 2,62<br>(от 1,25 до 5,51)*  | 2,77<br>(от 1,30 до 5,91)* | 2,02<br>(от 1,19 до 3,43)**  | 2,07<br>(от 1,23 до 3,51)* | 1,76<br>(от 0,96 до 3,21)                                  | 1,75<br>(от 0,96 до 3,18)  |
| Курение                              | 2,23<br>(от 0,79 до 6,26)   | 2,25<br>(от 0,82 до 6,19)  | 1,70<br>(от 0,80 до 3,58)  | 1,78<br>(от 0,85 до 3,72)  | 1,60<br>(от 0,70 до 3,66)                                  | 1,64<br>(от 0,72 до 3,74)  |
| ОХС                                  | 1,05<br>(от 0,81 до 1,35)   | 1,03<br>(от 0,80 до 1,33)  | 1,24<br>(от 0,95 до 1,62)  | 1,23<br>(от 0,96 до 1,59)  | 1,31<br>(от 0,99 до 1,73)                                  | 1,29<br>(от 0,98 до 1,69)  |
| СРБ                                  | 1,03<br>(от 0,96 до 1,10)   | 1,02<br>(от 0,96 до 1,09)  | 1,01<br>(от 0,98 до 1,03)  | 1,01<br>(от 0,98 до 1,03)  | 1,00<br>(от 0,98 до 1,03)                                  | 1,00<br>(от 0,98 до 1,03)  |
| ЛМИ                                  | 0,83<br>(от 0,59 до 1,15)   | 0,79<br>(от 0,57 до 1,10)  | 0,77<br>(от 0,57 до 1,05)  | 0,78<br>(от 0,58 до 1,05)  | 0,75<br>(от 0,54 до 1,06)                                  | 0,77<br>(от 0,55 до 1,08)  |
| Аутоантитела класса IgM против Лп(а) | 0,89<br>(от 0,73 до 1,08)   | 0,89<br>(от 0,73 до 1,08)  | 1,04<br>(от 0,88 до 1,24)  | 1,01<br>(от 0,86 до 1,19)  | 1,12<br>(от 0,91 до 1,37)                                  | 1,09<br>(от 0,90 до 1,33)  |
| Лп (а)                               | 1,02<br>(от 1,00 до 1,03)*  | –                          | 1,01<br>(от 1,00 до 1,02)*   | –                          | 1,01<br>(от 1,00 до 1,02)*                                 | –                          |
| Лп (а) ≥30 мг/дл                     | –   | 3,16<br>(от 1,10 до 9,11)* | –  | 2,06<br>(от 0,80 до 5,33)  | –  | 1,35<br>(от 0,47 до 3,93)  |

Данные представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). ОХС – общий холестерин; СРБ – С реактивный белок; ЛМИ – лимфоцитарно-моноцитарный индекс; Лп(а) – липопротеид(а). \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,005$ . « – » – в анализ показателя концентрации Лп(а) и повышенного уровня Лп(а) ≥30 мг/дл включали попеременно.

бассейнов. Факторы же гуморального ответа, такие как уровень аутоантител класса IgM против Лп(а) и лимфоцитарно-моноцитарный индекс, демонстрировали прогностическую ценность только у пациенток с изолированным поражением одного сосудистого бассейна (табл. 3).

Как видно из приведенных результатов анализа кривых операционных характеристик, уровень аутоантител класса IgM против Лп(а) менее 7,7 лаб. ед. со специфичностью 90–92% и чувствительностью 36–39% прогнозировал наличие у обследованных пациенток стенозирующего атеросклероза любой локализации (модель № 2), как изолированного (модель № 1), так и мультифокального (модель № 3) атеросклероза, по сравнению с женщинами контрольной группы. Напротив, такие показатели, как СРБ и ЦИК, становились предикторами наличия мультифокального стенозирующего атеросклероза с чувствительностью 63–73% и 59–61%, специфичностью 55–69% и 75–82% относительно женщин без стенозирующего поражения сосудов (модель № 3), с изолированным поражением одного сосудистого бассейна (модель № 5) или же и теми, и другими вместе (модель № 4).

Таким образом, можно предположить, что аутоантитела класса IgM против Лп(а) как фактор гуморального иммунитета могут выполнять защитную роль на начальных этапах возникновения и развития атеросклеротических поражений, тогда как при распространенном мультифокальном атеросклерозе их влияние нивелируется.

Напротив, такие показатели, как ЦИК и СРБ, были связаны с наличием у пациенток мультифокального атеросклероза при сравнении не только с женщинами без стенозирующего атеросклероза, но имеющими стенозирующее поражение только одного сосудистого бассейна.

По данным логистического регрессионного анализа, концентрация Лп(а) более 30 мг/дл (ОШ 3,16 при 95% ДИ от 1,10 до 9,11) и наличие в анамнезе сахарного диабета (ОШ 2,66 при 95% ДИ от 1,13 до 6,23) были предикторами стенозирующего атеросклероза у женщин вне зависимости от возраста, уровня ОХС, а также таких показателей воспаления, как СРБ, лимфоцитарно-моноцитарный индекс и уровень аутоантител класса IgM против Лп(а).

Как видно из анализа результатов логистической регрессии, увеличение концентрации Лп(а) на 1 мг/дл приводило к увеличению вероятности развития мультифокального атеросклероза на 1% по сравнению с таковым у женщин как без стенозирующего атеросклероза (модель № 4), так и с изолированным поражением одного сосудистого бассейна (модель № 5) (ОШ 1,01 при 95% ДИ от 1,00 до 1,02;  $p < 0,05$  для обоих; табл. 4).

При проведении анализа в группе пациенток со стенозирующим атеросклерозом только возраст оказывался независимым предиктором наличия мультифокального атеросклероза (ОШ 1,07 при 95% ДИ от 1,00 до 1,13;  $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

Роль нарушений липидного обмена, хронического воспаления, а также факторов врожденного и приобретенного иммунитета в развитии атеросклероза активно изучается на протяжении нескольких десятилетий [3]. Ранее в наших работах было показано, что уровень Лп(а) связан с наличием и тяжестью атеросклероза коронарных артерий у женщин вне зависимости от таких факторов риска, как возраст, уровень ОХС, ТГ, ХС ЛНП [10]. В то же время наличие низкомолекулярного фенотипа апобелка (а) является независимым предиктором поражения всех трех сосудистых бассейнов, особенно у лиц молодого возраста [15]. Результаты настоящей работы продемонстрировали, что увеличение концентрации Лп(а) последовательно увеличивает риск развития стенозирующего атеросклероза как в одном сосудистом бассейне, так и мультифокального атеросклероза, что согласуется с исследованиями о роли Лп(а) в развитии атеросклероза артерий нижних конечностей [16].

Концентрация Лп(а) генетически детерминирована и устойчива к действию современных гиполипидемических препаратов, за исключением отдельных, снижающих ее на 20–30% [17]. Генетическая взаимосвязь между наследуемостью уровня окислительно-специфических эпитопов, концентрацией Лп(а) и низкомолекулярным фенотипом апобелка(а) позволяет предположить, что Лп(а) может быть важным фактором, участвующим в процессах воспаления при атеросклерозе [18].

В результате нашей работы проиллюстрирована связь между Лп(а) и защитными механизмами гуморального иммунитета, выраженная в более низком уровне аутоантител класса IgM против Лп(а) у пациенток с поражением как одного, так и нескольких сосудистых бассейнов, по сравнению с таковым у женщин контрольной группы, при этом атеропротективный эффект аутоантител нивелировался при наличии стенозирующего поражения уже в одном сосудистом бассейне. Сходные результаты были опубликованы S. Tsimikas и соавт. [19], показавшими, что циркулирующие аутоантитела класса IgM против окисленных ЛНП, или так называемый пул природных антител, обратно связаны с частотой развития ССЗ. Одним из возможных механизмов реализации кардиопротекторной функции таких IgM аутоантител могут быть связывание, обезвреживание и выведение модифицированных липопротеидов из кровотока [20].

Увеличенное количество ЦИК, как и повышенная концентрация СРБ, у больных с мультифокальным атеросклерозом по сравнению с аналогичными показателями у пациенток контрольной группы свидетельствует о распространенном воспалительном процессе в данной группе больных. Мы показали, что как уровень ЦИК, так и концентрация СРБ с достаточно высокой прогностической

способностью были связаны с наличием мультифокального атеросклероза как при сравнении с таковым у женщин с изолированным атеросклерозом, так и контрольной группы. В последние годы накоплено большое количество данных о наличии взаимосвязи между повышенной концентрацией СРБ в плазме как биомаркера иммунной реакции и повышенным риском развития ССО [21–23].

Результаты крупного исследования, включавшего 32 408 участников, из них 16 913 женщин, продемонстрировали связь повышенной концентрации СРБ с риском развития инсульта именно у женщин (ОШ 1,42 при 95% ДИ от 1,04 до 1,94;  $p=0,02$ ) [24]. В другом исследовании более высокий уровень СРБ в однофакторной модели логистической регрессии ассоциировался с различными проявлениями ССЗ, включая ИБС, сердечную недостаточность, ИМ, инсульт, тогда как в многофакторной модели – только с ишемическим инсультом [23].

Результаты нашего исследования не продемонстрировали прогностической значимости лимфоцитарных индексов в обследованной группе женщин, несмотря на выявленную связь между ЛМИ и распространенностью атеросклеротического процесса. Недавно опубликованы результаты проспективного клинического наблюдения, показавшего, что ЛМИ с чувствительностью 57,1% и специфичностью 69,7% при пороговом уровне 5,06 (площадь под кривой 0,63;  $p=0,005$ ) прогнозирует тяжесть атеросклеротического поражения коронарных артерий и ССО [25]. В отличие от нашего исследования, наблюдение S. Gong и соавт. [25] было проспективным, в нем было 62% мужчин (123 из 199); кроме того, из исследования исключались пациенты с цереброваскулярными заболеваниями и поражением артерий нижних конечностей, что может объяснять наблюдаемые различия по прогностической значимости ЛМИ.

При сравнении групп женщин со стенозирующим атеросклерозом в 2 сосудистых бассейнах и более с женщинами с изолированным поражением одного сосудистого бассейна только возраст являлся максимально выраженным предиктором мультифокального атеросклероза.

## Заключение

Повышенная концентрация липопротеида(а) является независимым от других факторов риска показателем системного воспаления и факторов гуморального иммунитета предиктором возникновения и развития стенозирующего атеросклероза в различных сосудистых бассейнах и мультифокального атеросклероза. Маркеры воспаления, а также аутоантитела класса IgM против липопротеида(а) могут обладать определенной диагностической ценностью для выявления больных со стенозирующим атеросклеротическим поражением одного или нескольких сосудистых бассейнов.



1. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T et al. Editor's Choice – 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2018;55(3):305–68. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.07.018
2. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N. M., Bazhan S.S. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. *Russian recommendations VI revision. Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;3:5–22. [Russian: Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5-22]
3. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V et al. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(17):2071–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1043
4. Avan A, Tavakoly Sany SB, Ghayour-Mobarhan M, Rahimi HR, Tajfard M, Ferns G. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. *Journal of Cellular Physiology*. 2018;233(11):8508–25. DOI: 10.1002/jcp.26791
5. Weber C, Zernecke A, Libby P. The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: lessons from mouse models. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8(10):802–15. DOI: 10.1038/nri2415
6. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S et al. Usefulness of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Short- and Long-Term Mortality After Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2010;106(4):470–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.03.062
7. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *Journal of Lipid Research*. 2016;57(11):1953–75. DOI: 10.1194/jlr.R071233
8. Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF et al. Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiology*. 2018;3(7):619–27. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.1470
9. Orsó E, Schmitz G. Lipoprotein(a) and its role in inflammation, atherosclerosis and malignancies. *Clinical Research in Cardiology Supplements*. 2017;12(S1):31–7. DOI: 10.1007/s11789-017-0084-1
10. Afanas'eva O.I., Ezhov M.V., Safarova M.S., Afanas'eva M.I., Adamova I.Yu., Pokrovsky S.N. Lipoprotein(a) polymorphism as a risk factor of coronary and carotid atherosclerosis and its complications in women. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(6):10–6. [Russian: Афанасьева О.И., Ежов М.В., Сафарова М.С., Афанасьева М.И., Адамова И.Ю., Покровский С.Н. Полиморфизм липопротеида(а) как фактор риска коронарного и каротидного атеросклероза и его осложнений у женщин. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(6):10-6]
11. Ezhov M.V., Afanas'eva O.I., Benevolenskaia G.F., Savchenko A.P., Balakhonova T.V., Liakishev A.A. et al. Association of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes with coronary and carotid atherosclerosis in CHD men. *Therapeutic Archive*. 2000;72(1):28–32. [Russian: Ежов М.В., Афанасьева О.И., Беневоленская Г.Ф., Савченко А.П., Балахонова Т.В., Лякисhev А.А., Покровский С.Н. Связь липопротеида(а) и фенотипа апобелка(а) с атеросклерозом у мужчин с ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2000;72(1):28-32]
12. Dahlén GH. Incidence of Lp(a) lipoprotein among populations. In: Scanu AM (ed). *Lipoprotein(a)*. San Diego: Academic Press;
13. Afanas'eva O.I., Adamova I.Yu., Benevolenskaya G.F., Pokrovskiy S.N. Enzyme immunoassay of lipoprotein(a). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1995;120(4):1030–3. [Russian: Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф., Покровский С.Н. Иммуноферментный метод определения липопротеида(а). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1995;120(4):1030-3]. DOI: 10.1007/BF02444976
14. Cho KI, Cho SH, Her A-Y, Singh GB, Shin E-S. Prognostic Utility of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio on Adverse Clinical Outcomes in Patients with Severe Calcific Aortic Stenosis. *PLOS ONE*. 2016;11(8):e0161530. DOI: 10.1371/journal.pone.0161530
15. Afanas'eva O.I., Ezhov M.V., Afanas'eva M.I., Safarova M.S., Berestetskaya Yu.V., Pokrovsky S.N. Correlations of low molecular weight phenotype of apoprotein(a) and serum level of lipoprotein(a) with multifocal atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010;6(4):474–80. [Russian: Афанасьева О.И., Ежов М.В., Афанасьева М.И., Сафарова М.С., Берестецкая Ю.В., Покровский С.Н. Связь низкомолекулярного фенотипа апобелка(а) и концентрации липопротеида(а) с мультифокальным атеросклерозом у больных ишемической болезнью сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010;6(4):474-80]. DOI: 10.20996/1819-6446-2010-6-4-474-480
16. Tmoyan NA, Ezhov MV, Afanasieva OI, Klesareva EA, Razova OA, Kukharchuk VV et al. The association of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes with peripheral artery disease. *Therapeutic Archive*. 2018;90(9):31–6. [Russian: Тмоян Н.А., Ежов М.В., Афанасьева О.И., Клесарева Е.А., Разова О.А., Кухарчук В.В., Покровский С.Н. Связь липопротеида(а) и фенотипов апобелка(а) со стенозирующим атеросклерозом периферических артерий. Терапевтический архив. 2018;90(9):31-6]. DOI: 10.26442/terarkh201890931-36
17. van Capelleveen JC, van der Valk FM, Stroes ESG. Current therapies for lowering lipoprotein (a). *Journal of Lipid Research*. 2016;57(9):1612–8. DOI: 10.1194/jlr.R053066
18. Rao F, Schork AJ, Maihofer AX, Nievergelt CM, Marcovina SM, Miller ER et al. Heritability of Biomarkers of Oxidized Lipoproteins: Twin Pair Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015;35(7):1704–11. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.305306
19. Tsimikas S, Willeit P, Willeit J, Santer P, Mayr M, Xu Q et al. Oxidation-Specific Biomarkers, Prospective 15-Year Cardiovascular and Stroke Outcomes, and Net Reclassification of Cardiovascular Events. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(21):2218–29. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.979
20. Miller YI, Choi S-H, Wiesner P, Fang L, Harkewicz R, Hartvigsen K et al. Oxidation-Specific Epitopes Are Danger-Associated Molecular Patterns Recognized by Pattern Recognition Receptors of Innate Immunity. *Circulation Research*. 2011;108(2):235–48. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223875
21. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A Meta-Analysis of the Utility of C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, Fecal Calprotectin, and Fecal Lactoferrin to Exclude Inflammatory Bowel Disease in Adults With IBS: *American Journal of Gastroenterology*. 2015;110(3):444–54. DOI: 10.1038/ajg.2015.6
22. Ridker PM. A Test in Context: high-sensitivity C-reactive protein. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(6):712–23. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.11.037
23. Coffman E, Richmond-Bryant J. Multiple biomarker models for improved risk estimation of specific cardiovascular diseases related to metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Population Health Metrics*. 2015;13(1):7. DOI: 10.1186/s12963-015-0041-5
24. Peng Y, Dong B, Wang Z. Overall and Gender-specific Associations between C-reactive Protein and Stroke Occurrence: A Cross-sectional Study in US. *Journal of Stroke*. 2016;18(3):355–7. DOI: 10.5853/jos.2016.00451
25. Gong S, Gao X, Xu F, Shang Z, Li S, Chen W et al. Association of lymphocyte to monocyte ratio with severity of coronary artery disease. *Medicine*. 2018;97(43):e12813. DOI: 10.1097/MD.00000000000012813

Поступила 22.03.19 (Received 22.03.19)

Глушкова Т. В., Овчаренко Е. А., Рогулина Н. В., Клышников К. Ю., Кудрявцева Ю. А., Барбараш Л. С.  
ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

## ДИСФУНКЦИИ ЭПОКСИОБРАБОТАННЫХ БИОПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Ключевые слова: биопротезы клапанов сердца, дисфункция, кальцификация, паннус, первичная тканевая несостоятельность, выживаемость, свобода от дисфункций, свобода от реопераций.

Ссылка для цитирования: Глушкова Т. В., Овчаренко Е. А., Рогулина Н. В., Клышников К. Ю., Кудрявцева Ю. А., Барбараш Л. С. Дисфункции эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца. Кардиология. 2019;59(10):49–59.

Резюме

**Цель исследования.** Сравнительный морфологический анализ причин дисфункции эпоксиобработанных ксеноаортальных и ксеноперикардальных биопротезов клапанов сердца «КемКор», «ПериКор» и «ЮниЛайн», сравнительная оценка актуарных показателей выживаемости, отсутствия дисфункций и реопераций для пациентов с данными видами биопротезов. **Материалы и методы.** В исследование включены 475 пациентов, оперированных по поводу порока митрального клапана с применением биопротезов «КемКор» (1-я группа, n=211), «ПериКор» (2-я группа, n=126) и «ЮниЛайн» (3-я группа, n=138). Дегенеративные изменения 26 биопротезов, удаленных при реоперациях по поводу дисфункций в митральной позиции (9 – «КемКор», 11 – «ПериКор» и 6 – «ЮниЛайн»), оценивали макроскопически для выявления кальцификатов, перфораций, разрывов и отрывов створок от стоек каркаса, паннуса, фиксации створок биопротеза к каркасу по типу образования спаек. Анализ выживаемости, свободы от дисфункций и реопераций для данных моделей биопротезов осуществлен за период с 01.01.95 по 01.05.17. **Результаты.** В 53,8% случаев эксплантированных биопротезов выявлено формирование паннуса в виде разрастания соединительной ткани с заходом на створки и зарастание створок по стойкам каркаса. Образование спаек в зоне комиссур отмечено в биопротезах «КемКор» и «ПериКор» более чем в 70% случаев, из них в 93% отмечены отрывы створок в комиссуральной зоне. Признаки различной степени кальцификации выявлены в 57,6% случаев. В биопротезах «ПериКор» и «ЮниЛайн» более чем в 50% случаев отмечена кальцификация обшивки каркаса, в 35% случаев во всех моделях протезов отмечены кальцификаты в паннусе. При этом для биопротезов с выявленной кальцификацией в 53,3% случаев дисфункции не были обусловлены отложением кальция. Актуарная выживаемость через 6 лет наблюдения в 1, 2 и 3-й группах составила 73,5, 66,1 и 87,6% соответственно ( $p_{1-2}>0,05$ ;  $p_{2-3}<0,05$ ;  $p_{1-3}<0,05$ ). Актуарный показатель отсутствия повторных операций составил 81,9; 75,0 и 94,2% и отсутствия дисфункции 79,6; 75,0 и 94,2% соответственно ( $p_{1-2}>0,05$ ;  $p_{2-3}<0,05$ ;  $p_{1-3}<0,05$ ). Актуарный показатель отсутствия дисфункции составил 79,6; 75,0 и 94,2% соответственно ( $p_{1-2}>0,05$ ;  $p_{2-3}<0,05$ ;  $p_{1-3}<0,05$ ), отсутствие повторных операций – 81,9; 75,0 и 94,2% соответственно ( $p_{1-2}>0,05$ ;  $p_{2-3}<0,05$ ;  $p_{1-3}<0,05$ ). **Заключение.** В структуре дисфункции исследуемых моделей биопротеза отмечены первичная тканевая несостоятельность, кальцификация и паннус. Конструктивные особенности биопротезов «ЮниЛайн» позволяют избежать образования спаек между створками и каркасом в зоне комиссур и, как следствие, отрыва створок от стоек каркаса. Ксеноперикардальные биопротезы «ЮниЛайн» имеют преимущества перед ксеноаортальными биопротезами «КемКор» и «ПериКор» при оценке выживаемости, свободы от дисфункций и реопераций по данным наблюдения в течение 6 лет.

Glushkova T. V., Ovcharenko E. A., Rogulina N. V., Klyshnikov K. Yu., Kudryavtseva Yu. A., Barbarash L. S.  
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

## DYSFUNCTION PATTERNS OF EPOXY-TREATED TISSUE HEART VALVES

Keywords: bioprosthetic heart valve; dysfunction; calcification; pannus; primary tissue failure; survival; freedom from dysfunction; freedom from reoperation.

For citation: Glushkova T. V., Ovcharenko E. A., Rogulina N. V., Klyshnikov K. Yu., Kudryavtseva Yu. A., Barbarash L. S. Dysfunction Patterns of Epoxy-Treated Tissue Heart Valves. Kardiologia. 2019;59(10):49–59.

### SUMMARY

**Purpose:** to perform comparative morphological analysis of causes of dysfunction of epoxy-treated, xenoaortic and xenopericardial, tissues heart valves. **Materials and methods.** We included in this study 475 patients with mitral valve disease who have undergone heart valve replacement with tissue valve: (“KemCor”, n=211 [group 1]; “PeriCor”, n=126 [group 2]; and “UniLine”, n=138 [group 3]). Degenerative changes in 26 tissue valves (n=9 “KemCor”, n=11 “PeriCor”, and n=6 “UniLine”) explanted from the mitral position during the repeat replacement were evaluated macroscopically for the presence of calcifications, perforations, leaflet tears and ruptures, pannus, and leaflet fusion to the stent frame. Analysis of survival, freedom from dysfunction and reoperation of the studied tissue heart valves was performed for the period from January 1, 1995 to March 01, 2017. **Results:** Pannus overgrowth on the stent struts with extension onto the leaflets was seen on 53.8% of explanted tissue valves. “KemCor” and “PeriCor” tissue valves demonstrated

over 70% rate of adhesion formation at the commissure, and in 93% of these cases there were leaflet ruptures at the commissure. Signs of calcification of different grades had 57.6% of specimens. Over 50% of "PeriCor" and "UniLine" tissue valve specimens had calcification at the stent frame. Calcified pannus was noted in 35% of all studied tissue heart valves. Interestingly, dysfunction in 53.3% of the studied tissue heart valves with detected calcification was not associated with calcific deposits. The 6-year actuarial survival for groups I, II and III was 73.5, 66.1 and 87.6%, respectively (group I vs. group II,  $p=0.6$ ; group II vs. group III –  $p<0.05$ ; group I vs. group III –  $p<0.05$ ). The actuarial freedom from reoperation was 81.9%, 75.0% and 94.2%, respectively ( $p_{I-II}>0.05$ ;  $p_{II-III}<0.05$ ;  $p_{I-III}<0.05$ ). The actuarial freedom from dysfunction was 79.6%, 75.0%, and 94.2%, respectively ( $p_{I-II}>0.05$ ;  $p_{II-III}<0.05$ ;  $p_{I-III}<0.05$ ). **Conclusion.** The structure of dysfunctions of the studied tissue heart valves was represented by primary tissue failure, calcification and pannus growth. Specific design of the "UniLine" valve allowed to prevent the formation of adhesions between leaflets and the frame in the commissure buttress area, and as a result leaflet rupture from the stent struts. Xenopericardial "UniLine" tissue valves turned out to be superior to xenoaortic "KemCor" and "PeriCor" tissue valves in terms of survival, freedom from reoperations and dysfunction within the 6-year follow-up.

**Information about the corresponding author:** Glushkova Tatyana V. – PhD. E-mail: bio.tvg@mail.ru

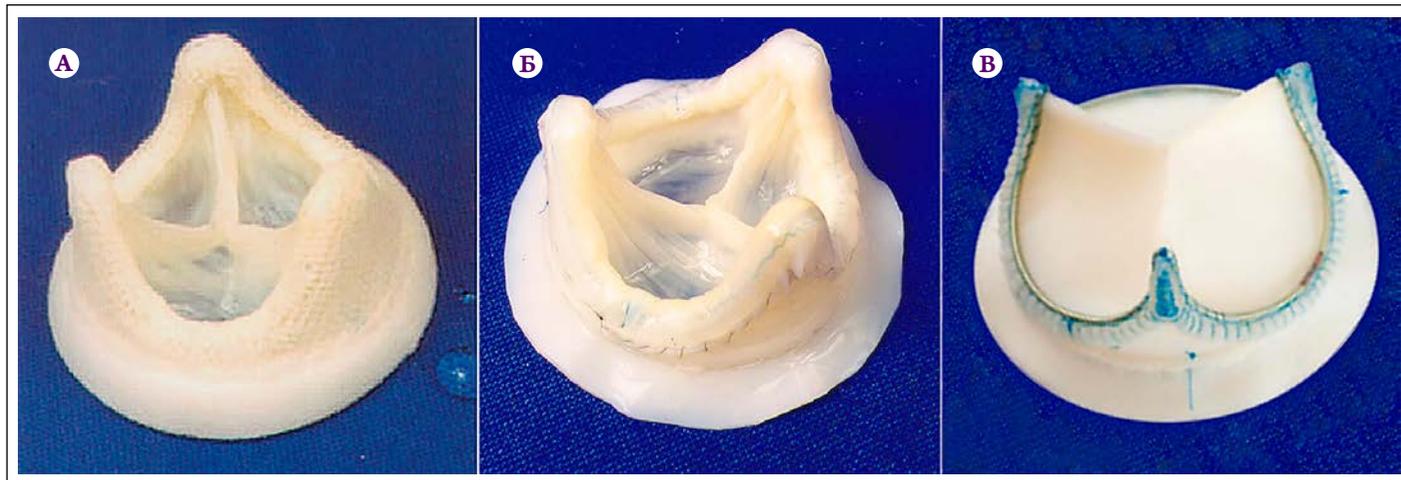
Один из основных показателей эффективности использования биопротезов в хирургической коррекции пороков клапанов сердца – отсутствие повторных операций по причине дисфункции ранее имплантированных. Ежегодно в Российской Федерации выполняют 2 400 операций протезирования клапанов сердца с использованием биологических протезов, при этом 26,4% пациентов нуждаются в проведении повторных операций в связи с развитием дисфункции ранее имплантированных биопротезов [1]. В свою очередь повторные коррекции клапанов проводятся в более старшем возрасте, в связи с чем являются более сложными: из-за усугубления патологии сердца (появление новых клапанных пороков, развитие атеросклероза коронарных сосудов, инфекционного эндокардита, легочной гипертензии, прогрессирования и появления новых сопутствующих заболеваний). Само повторное вмешательство на сердце сопряжено с большим риском смерти и развития осложнений ввиду необходимости повторного доступа в условиях измененной анатомии (развившегося спаечного и рубцового процесса). Это значительно ограничивает область использования биопротезов у молодых пациентов ввиду активного иммунного ответа, а также у пациентов из группы высокого риска. В последние годы данные ограничения частично преодолены за счет технических решений: применения эндоваскулярных методик репротезирования [2], протезов с бесшовным способом фиксации, а также методики операции «клапан-в-клапан» [3], что позволяет снизить риск развития реоперационных осложнений [2, 3]. Еще более обещающими выглядят достижения в области тканевой инженерии – возможность создания клапанного аппарата сердца на основе плюрипотентных стволовых клеток пациента *in vitro* или полимерного клапана *in situ*. Однако пока о широком практическом внедрении подобных технологий говорить не приходится ввиду их недостаточной изученности и неподтвержденной долгосрочной безопасности. Это обуславливает актуальность изучения причин дисфункций биопротезов, цель которого – накопление морфологических, биохими-

ческих, клинических данных о разновидностях дисфункций, что позволит выявить фундаментальные механизмы, лежащие в основе подобных дегенеративных изменений, а также определить пути оптимизации биопротезов.

В настоящее время в НИИ КПССЗ накоплен уникальный опыт клинического применения эпоксиобработанных биопротезов у больных с приобретенными пороками сердца. Первые модели данных биопротезов были созданы в 1991 г., и с тех пор произошла смена трех поколений [4]. Первым внедренным в клиническую практику эпоксиобработанным биопротезом был «КемКор», созданный на основе свиного аортального комплекса, монтированного на асимметричном полипропиленовом каркасе с обшивкой и манжетой из синтетического материала (рис. 1). Клиническое применение имплантации биопротеза «КемКор» началось с 1995 г. В 2001 г. «КемКор» был заменен ксеноаортальным биопротезом «ПериКор», отличающимся обшивкой каркаса и манжетой, изготовленной из ксеноперикарда. Данная модификация биопротезов была направлена на снижение риска развития протезного эндокардита (показано снижение риска развития инфекционного эндокардита в раннем послеоперационном периоде в 3,8 раза [5]). Создание нового биопротеза «ЮниЛайн» на основе ксеноперикарда было определено общемировым трендом того времени, поскольку подобные протезы были более технологически совершенны, унифицированы, а также обеспечивали лучшие гемодинамические показатели [4, 6, 7]. Кроме того, в экспериментах *in vivo* на модели подкожной имплантации крысам было показано, что фрагмент стенки свиной аорты – элемент ксеноаортальных протезов, имеет большую приверженность к кальцификации [8]. Створки биопротеза, изготовленные из бычьего перикарда, монтировали на низкопрофильный композитный каркас из нитинола и полипропилена [6]. Применение данного протеза в клинической практике началось в 2009 г. [4].

Результаты ретроспективного анализа позволяют сделать вывод, что в целом имплантация ксеноаортальных биопротезов «КемКор» и «ПериКор», а также ксено-

Рисунок 1. Биопротезы на основе ксеногенного материала, консервированного диглицидиловым эфиром этиленгликоля



А – «КемКор»; Б – «ПериКор»; В – «ЮниЛайн».

перикардиальных биопротезов «ЮниЛайн» в митральную позицию обеспечивает возможность адекватно корригировать нарушения внутрисердечной гемодинамики у пациентов с приобретенными пороками сердца [6]. В то же время наличие дисфункции данных биопротезов подчеркивает актуальность исследований, направленных на выявление причин дегенеративных изменений биопротезов для формирования расширенного представления о механизме развития дисфункции. Кроме того, подобные исследования в отношении протезов, консервированных диглицидиловым эфиром этиленгликоля, практически не представлены в литературе.

Цель исследования: сравнительный морфологический анализ причин дисфункции эпоксиобработанных ксеноаортальных и ксеноперикардиальных биопротезов клапанов сердца «КемКор», «ПериКор» и «ЮниЛайн», сравнительная оценка актуарных показателей выживаемости, отсутствия дисфункций и реопераций для пациентов с данными видами биопротезов.

### Материалы и методы

В исследование включены 475 пациентов, оперированных по поводу порока митрального клапана с применением указанных биологических протезов в НИИ КПССЗ в период с 01.01.95 по 01.05.17. Пациенты 1-й группы оперированы с использованием биопротеза «КемКор» (n=211), 2-й группы – биопротеза «ПериКор» (n=126), 3-й группы – биопротеза «ЮниЛайн» (n=138).

Критерии исключения: возраст моложе 18 лет; наличие протеза в аортальной позиции; биопротезы, фрагментированные при извлечении (например, при репротезировании по методике «клапан-в-клапан»).

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. В исследование включены пациенты, подписавшие информированное согласие.

Возраст пациентов на момент первичной операции в группе биопротезов «КемКор» составил 51 (40; 55) год, «ПериКор» – 59 (54; 64) лет, «ЮниЛайн» – 57 (55; 65) лет.

Клинико-функциональная характеристика пациентов и показатели госпитального этапа наблюдения представлены в табл. 1.

В структуре этиологии порока во всех группах пациентов преобладала ревматическая болезнь сердца (от 66,6 до 82%). Исходно группы не различались по числу пациентов с фибрилляцией предсердий и острым нарушением мозгового кровообращения. Во всех группах достоверно чаще имплантировали протез 30-го типоразмера (более чем в 50% случаев).

В 1-й группе до операции было достоверно больше мужчин и пациентов с хронической сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по классификации NYHA. Во 2-й группе ранее было выполнено достоверно больше операций закрытой митральной комиссуротомии, в 3-й группе – чрескожных коронарных вмешательств до коррекции клапанного порока. Средний возраст пациентов был старше в 3-й группе, в связи с чем в структуре сопутствующих заболеваний чаще встречались гипертоническая болезнь, сахарный диабет, гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий и инфаркт миокарда в анамнезе, что обусловило большее число вмешательств, дополненных реваскуляризацией миокарда. Наиболее часто протезирование митрального клапана в 3-й группе дополняли пластикой, а во 2-й группе – протезированием трикуспидального клапана. Радиочастотная абляция предсердий и ушивание ушка левого предсердия достоверно чаще выполнялись в 3-й группе. Время искусственного кровообращения было достоверно больше в 3-й группе (см. табл. 1).

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика пациентов

| Показатель   | 1-я группа<br>(«КемКор»;<br>n=211) | 2-я группа<br>(«ПериКор»;<br>n=126) | 3-я группа<br>(«ЮниЛайн»;<br>n=138) | P <sub>1-2</sub> | P <sub>1-3</sub> | P <sub>2-3</sub> |
|--|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Возраст, годы<br>(среднее±SD<br>минимум – максимум)                            | 47,5±7,2<br>18–73                  | 54,6±5,4<br>25–72                   | 65,9±5,2<br>27–78                   | 0,050            | 0,001            | 0,001            |
| Мужчины  | 93 (44,1)                          | 42 (33,3)                           | 37 (26,8)                           | 0,060            | 0,001            | 0,100            |
| <b>Причина порока:</b>   |                                    |                                     |                                     |                  |                  |                  |
| • РБС  | 173 (82)                           | 98 (77,8)                           | 92 (66,6)                           | 0,200            | 0,050            | 0,100            |
| • ССТА   | 16 (7,5)                           | 17 (13,5)                           | 14 (10,2)                           | 0,300            | 0,500            | 0,500            |
| • ИЭ первичный   | 15 (7,0)                           | 9 (7,1)                             | 8 (5,8)                             | 0,880            | 0,500            | 0,500            |
| • ИЭ вторичный   | 4 (2,0)                            | 1 (0,8)                             | 1 (0,7)                             | 0,100            | 0,100            | 0,900            |
| • дегенеративный порок   | 1 (0,5)                            | 1 (0,8)                             | 22 (16,0)                           | 0,400            | 0,001            | 0,001            |
| • врожденный порок сердца  | 1 (0,5)                            | –                                   | 1 (0,7)                             | 0,060            | 0,880            | 0,001            |
| ХСН III–IV ФК  | 182 (86,3)                         | 95 (75,4)                           | 99 (71,7)                           | 0,050            | 0,200            | 0,050            |
| <b>Сопутствующая патология:</b>  |                                    |                                     |                                     |                  |                  |                  |
| • гипертоническая болезнь  | 38 (18,0)                          | 40 (31,8)                           | 83 (60,1)                           | 0,050            | 0,001            | 0,001            |
| • сахарный диабет  | 11 (5,2)                           | 8 (6,4)                             | 18 (13,0)                           | 0,200            | 0,050            | 0,040            |
| • хроническая почечная недостаточность   | 6 (2,8)                            | 3 (2,4)                             | 6 (4,3)                             | 0,500            | 0,080            | 0,060            |
| • ХОБЛ   | 17 (8,1)                           | 10 (8,0)                            | 13 (9,4)                            | 0,850            | 0,500            | 0,500            |
| • значимое поражение коронарных артерий  | 3 (1,5)                            | 5 (4,0)                             | 23 (16,7)                           | 0,100            | 0,001            | 0,002            |
| • инфаркт миокарда   | 7 (3,3)                            | 13 (10,3)                           | 15 (10,9)                           | 0,002            | 0,002            | 0,750            |
| Фибрилляция предсердий   | 134 (63,5)                         | 76 (60,3)                           | 92 (66,7)                           | 0,500            | 0,550            | 0,500            |
| ОНМК   | 18 (8,5)                           | 15 (11,9)                           | 13 (9,4)                            | 0,500            | 0,500            | 0,500            |
| Фракция выброса левого желудочка, %<br>(среднее±SD)                            | 56±3,0                             | 55,4±3,5                            | 55,0±5,1                            | 0,750            | 0,950            | 0,900            |
| <b>Предшествующие операции на сердце:</b>                                      |                                    |                                     |                                     |                  |                  |                  |
| • ЗМК  | 28 (3,8)                           | 14 (11,1)                           | 11 (7,9)                            | 0,050            | 0,004            | 0,080            |
| • ОМК  | 3 (1,5)                            | –                                   | 1 (0,7)                             | 0,200            | 0,100            | 0,100            |
| • АКШ  | 2 (1,0)                            | 2 (1,6)                             | 2 (1,4)                             | 0,500            | 0,003            | 0,800            |
| • ЧКВ  | 2 (1,0)                            | –                                   | 6 (4,3)                             | 0,450            | 0,500            | 0,050            |
| <b>Сопутствующие вмешательства:</b>  |                                    |                                     |                                     |                  |                  |                  |
| • пластика ТК  | 37 (17,5)                          | 41 (32,5)                           | 69 (50,0)                           | 0,050            | 0,001            | 0,004            |
| • протезирование ТК  | 16 (7,6)                           | 12 (9,5)                            | 2 (1,4)                             | 0,500            | 0,020            | 0,005            |
| • радиочастотная абляция   | 3 (1,5)                            | 19 (15,1)                           | 38 (27,5)                           | 0,005            | 0,001            | 0,050            |
| • ушивание ушка левого предсердия  | 20 (10,0)                          | 6 (4,8)                             | 36 (26,1)                           | 0,080            | 0,002            | 0,001            |
| • АКШ  | 4 (2,0)                            | 3 (2,4)                             | 19 (13,8)                           | 0,800            | 0,005            | 0,005            |
| • количество шунтов  | 5                                  | 3                                   | 28                                  | 0,500            | 0,001            | 0,001            |
| • ЧКВ  | –                                  | 5 (4,0)                             | –                                   | –                | –                | –                |
| Время искусственного кровообращения, мин<br>(среднее±SD<br>минимум – максимум) | 107,7±15,0<br>87–157               | 105,9±12,1<br>60,0–200,0            | 120,1±20,0<br>60–316                | 0,700            | 0,050            | 0,050            |
| Время пережатия аорты, мин<br>(среднее ± SD<br>минимум – максимум)             | 81,9±9,1<br>62–9,1                 | 85,4±7,5<br>45,0–165,0              | 82,7±8,0<br>41–158                  | 0,200            | 0,100            | 0,080            |
| Выписано из стационара   | 194 (91,9)                         | 124 (98,4)                          | 132 (95,7)                          | 0,075            | 0,100            | 0,500            |

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), если не указано другое. SD – стандартное отклонение; РБС – ревматическая болезнь сердца; ССТА – синдром соединительнотканной дисплазии; ИЭ – инфекционный эндокардит; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЗМК – закрытая митральная комиссуротомия; ОМК – открытая митральная комиссуротомия; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ТК – трикуспидальный клапан.

### Макроскопический анализ эксплантированных биопротезов

Проведена макроскопическая оценка каждого биопротеза, удаленного при реоперациях по поводу дисфункции в митральной позиции, для выявления кальцификатов, перфораций, разрывов, отрывов створок от стоек каркаса, паннуса, срастания створок биопротеза с каркасом

в зоне комиссур по типу образования спайки. Признаки бактериального эндокардита не учитывали, поскольку типирование бактериальной флоры на поверхности протезов не было выполнено в момент их иссечения.

Макроскопически изучено 26 биопротезов: 9 – «КемКор» со сроком функционирования 145 (136; 152) мес; 11 – «ПериКор», срок функционирования кото-

рых составил 85 (72; 96) мес; 6 биопротезов «ЮниЛайн» со сроком функционирования 58 (11; 64) мес. В группе «КемКор» отмечен достоверно больший срок функционирования ( $p=0,02$ ), обусловленный большей длительностью присутствия на рынке данных изделий.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с применением программы Statistica 10.0. Нормальность распределения признака и оценка различий количественных признаков проведены с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении количественных показателей данные представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение, минимум и максимум. Различия между группами оценивали с помощью критерия  $t$  Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, данные представлены как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль). Различия оценивали с помощью критерия  $U$  Манна–Уитни. При сравнении вклада различных дегенеративных изменений биоматериала в структуру дисфункций биопротезов использовали критерий  $\chi^2$ .

Основными критериями оценки результатов применения протезов клапанов сердца в отдаленном периоде являются показатели выживаемости, отсутствие дисфункции биопротезов и реопераций. Для оценки актуарных показателей выживаемости, отсутствия дисфункции биопротеза и повторных операций использован метод Каплана–Мейера. Учитывая сроки применения исследуемых биопротезов в кардиохирургии, длительность наблюдения для групп с биопротезами составила: «КемКор» – 17 лет, «ПериКор» – 12 лет, «ЮниЛайн» – 6 лет. Различия между сравниваемыми группами по данным показателям оценивали с помощью критерия Гехана при парном сравнении выборок, используя данные 6-летнего наблюдения. Результаты исследования рассматривали как статистически значимые при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

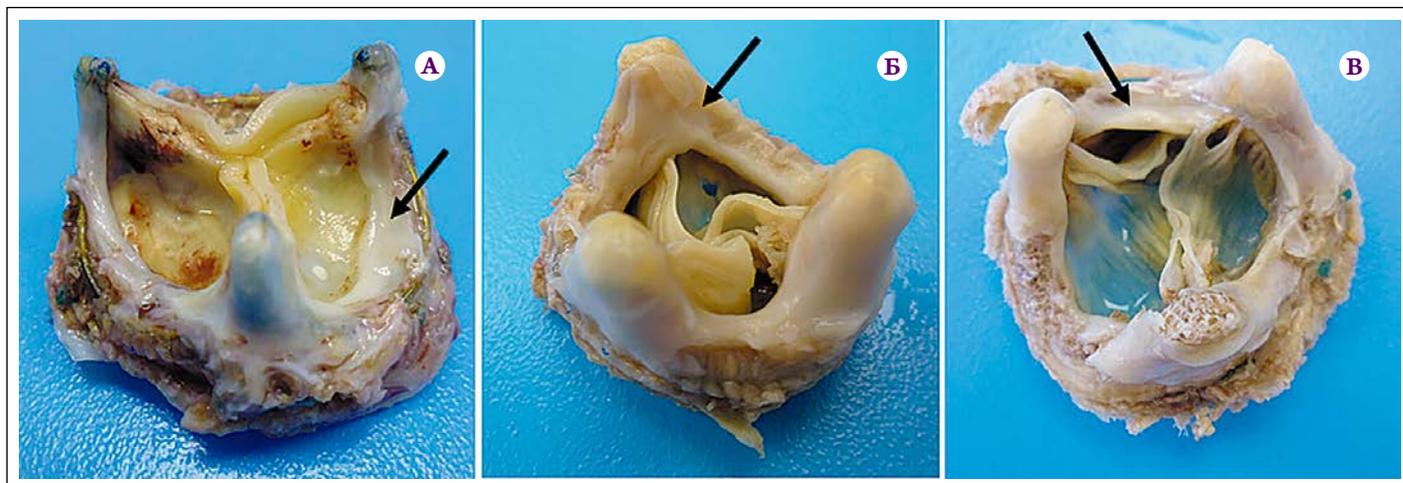
### Макроскопический анализ эксплантированных биопротезов

По результатам макроскопического исследования во всех моделях биопротезов в той или иной степени наблюдали образование плотной соединительнотканной капсулы на каркасе. В 53,8% случаев эксплантированных биопротезов выявлено формирование паннуса в виде разрастания соединительной ткани с распространением на створки биопротеза и зарастание створок по стойкам каркаса (рис. 2). Разрастание соединительной ткани с распространением на створки отмечено в группе с протезами «КемКор» в 4 из 9 случаев (44,4%), «ПериКор» – в 3 из 11 (27,3%), «ЮниЛайн» – в 3 из 6 (50%). Зарастание соединительной тканью створок по стойкам каркаса выявлено в 50% исследуемых биопротезов. При этом отмечено, что с желудочковой стороны биопротеза паннус формируется более массивный, в то время как с приточного отдела паннус имеет большую площадь захода на створки. В модели биопротезов «КемКор» отмечен один случай фиксации свободного края створки к каркасу с образованием «кармана» (см. рис. 2).

В ходе исследования отмечено, что в биопротезах с зарастанием соединительной тканью створок по стойкам каркаса перфорации створок присутствуют в 10 (76,9%) из 13, в то время как в биопротезах без данного эффекта перфорации отмечены только в 3 (23,1%) случаях из 13. Перфорации с одинаковой частотой были локализованы в куполе, основании створок, в зоне комиссур и зоне кооптации.

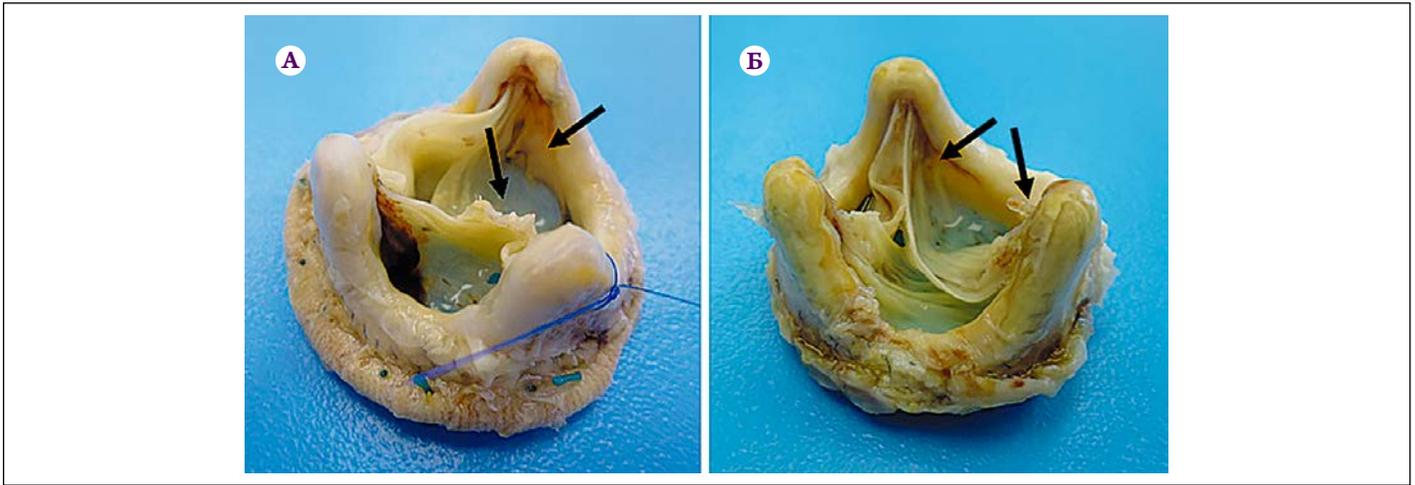
Образование спаек в зоне комиссур в биопротезах «КемКор» и «ПериКор» отмечено в 77,8 и 70% случаев соответственно (рис. 3). В свою очередь 93% данных биопротезов имели отрывы створок в зонах комиссур, приводящие к регургитации на клапане. Отрывы, как правило,

Рисунок 2. Эксплантированные биопротезы (вид со стороны выводного отдела)



А – «ЮниЛайн»; Б – «ПериКор»; В – «КемКор». Паннус с распространением на створки, зарастанием створок по стойкам каркаса и фиксация свободного края створки к каркасу собственной соединительной тканью реципиента указаны стрелками.

Рисунок 3. Эксплантированные биопротезы



А – «КемКор»; Б – «ПериКор». Фиксация створок к каркасу и отрыв створок в зоне комиссур указаны стрелками.

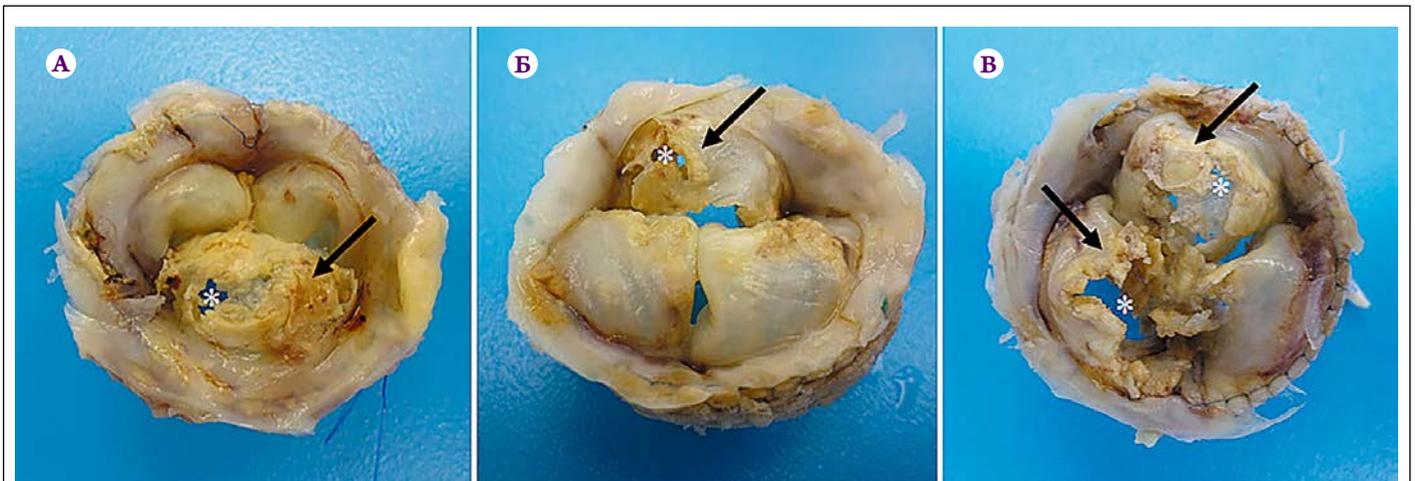
были локализованы в комиссуральной зоне, расположенной напротив фиксированного соединительной тканью участка створки, либо по границе данного фрагмента, когда спаечному процессу были подвержены обе комиссуральные зоны одной створки. В модели биопротезов «ЮниЛайн» не выявлено ни одного случая образования спаек в зоне комиссур.

Признаки кальцификации различной степени – от единичных конгломератов размером не более 2 мм до тотальной кальцификации, занимающей большую часть биоматериала, – отмечены в 15 (57,6%) из 26 биопротезов. Важно отметить, что в биопротезах с выявленной кальцификацией в 53,3% случаев дисфункции не были обусловлены отложением кальция. В данных протезах признаки кальцификации были отмечены в обшивке каркаса или в паннусах, кальцификаты, выявленные в створках, были незначительного размера, не имели локализационной связи с перфорациями и не являлись причиной

стенозирующего эффекта. В биопротезах «ПериКор» и «ЮниЛайн» более чем в 50% случаев отмечена кальцификация обшивки каркаса, изготовленной из свиного или телячьего перикарда. Данная кальцификация не была ассоциирована с кальцификацией створок и не имела с ней локализационной связи. В отдельных случаях отмечена кальцификация обшивки каркаса без наличия кальция в створчатом аппарате. В биопротезах «КемКор» кальцификация обшивки каркаса не выявлена, так как материал, используемый для обшивки, является синтетическим. В 35% случаев для всех моделей протезов кальцификаты были отмечены и в паннусах, которые, подобно кальцификатам обшивки каркаса, не оказывали критического влияния на функциональные характеристики биопротеза.

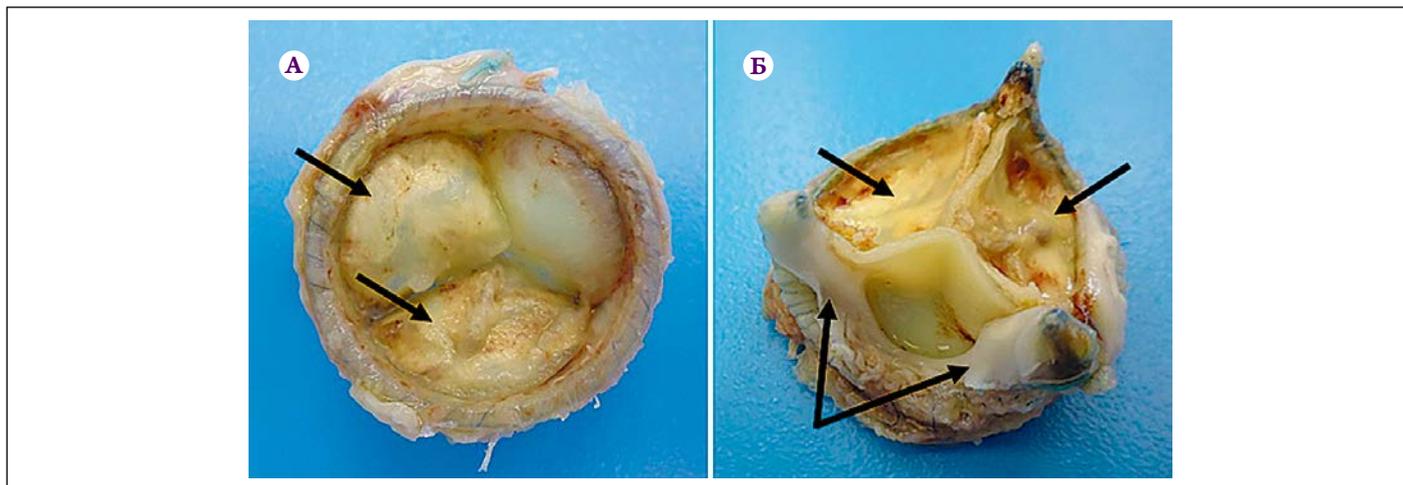
Во всех моделях биопротезов при наличии кальцификации в 85% случаев зоной поражения была комиссуральная часть створки. В биопротезах «ПериКор»

Рисунок 4. Эксплантированные биопротезы клапана сердца



Стрелками указаны кальцификаты, звездочками – перфорации.

Рисунок 5. Эксплантированный биопротез «ЮниЛайн» (А, Б)



В структуре дисфункции массивные кальцификаты и паннус с фиксацией свободного края створки к каркасу собственной соединительной тканью реципиента (указано стрелками).

и «ЮниЛайн» кальцификаты створчатого аппарата в равной степени были расположены в основании, куполе створок и зоне кооптации. В модели «КемКор» купол и основание створок были подвержены кальцификации в большей степени, чем зона кооптации. Кальцификация свободного края была характерна только в биопротезах «ЮниЛайн». В 75% случаев перфорации створок были сопряжены с кальцинированными участками (рис. 4).

В 83,3% случаев выявлено утолщение створок в участках без признаков кальцификации. В биопротезах «КемКор» и «ПериКор» утолщения были отмечены преимущественно в зоне кооптации, в «ЮниЛайн» – по всей площади створки, за исключением основания. Утолщение свободного края створки в биопротезах «ЮниЛайн», как правило, было сопряжено с его разрыхлением. В 7 из 26 исследованных биопротезов отмечена деформация каркаса, в 2 случаях наблюдали захлест лигатурного шва на стойку каркаса.

На основании полученных результатов были сформированы 3 группы по вкладу кальцификации, паннуса и первичной тканевой несостоятельности (ПТН) без кальцификации в процесс формирования дисфункции биопротеза. В группу с кальцификацией вошли биопротезы, в которых образованные кальцификаты стали основной причиной дегенеративных изменений ткани и, как следствие, дисфункции протеза. В данной группе кальцификаты либо занимали большую площадь створчатого аппарата, приводя к стенозирующему эффекту, либо (крупные кальцификаты) располагались в местах перфораций, разрывов и отрывов створок. В группу биопротезов «кальцификация–паннус» вошли образцы с массивным разрастанием паннуса и наличием массивного кальцификата, и так как определить, что было более значимо, в процессе развития дисфункции не представлялось воз-

можным, данные протезы были объединены в отдельную группу (рис. 5).

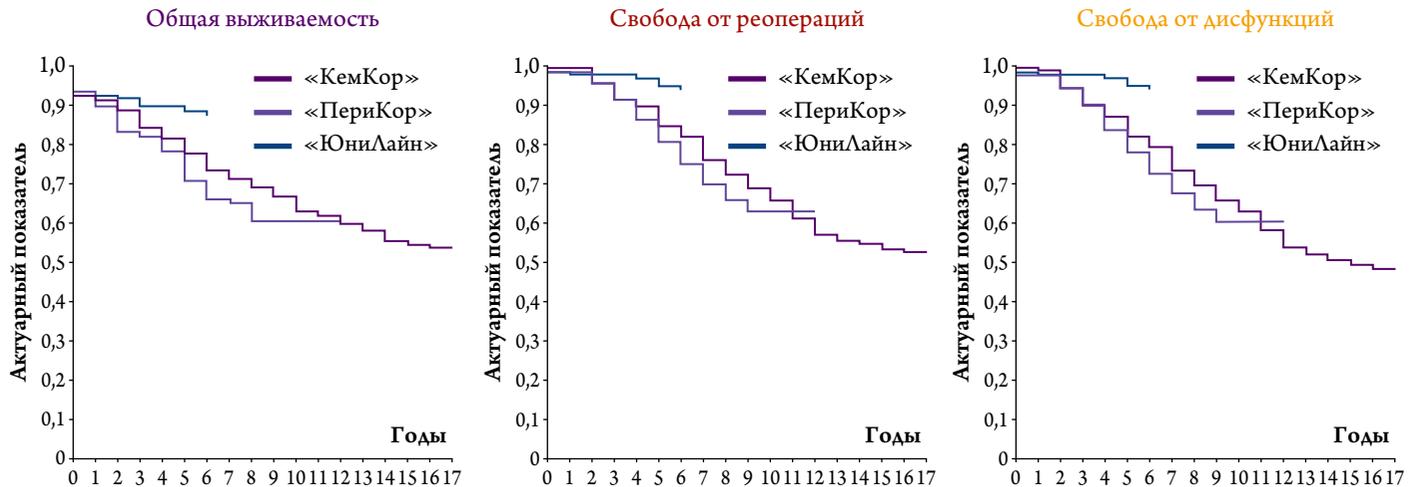
В группу с ПТН без кальцификации были включены биопротезы, имеющие в структуре дисфункций отрывы, разрывы, перфорации и утолщение створок. В данную группу также были отнесены биопротезы, имеющие в структуре створок отложения кальция размером менее 3 мм в виде разрозненных конгломератов, не связанных с перфорациями и отрывами створок, а также кальцификаты в обшивке каркаса и паннуса в районе каркаса, не являющиеся фатальными в дегенеративных изменениях биопротеза. Отсутствие достоверных различий по вкладу указанных причин дисфункции биопротезов «КемКор», «ПериКор» и «ЮниЛайн» ( $p=0,5$ ) позволило объединить данные биопротезы в единую группу (рис. 6).

Полученные данные демонстрируют, что кальцификация в чистом виде занимает 23,1% от общего числа дисфункций эпоксиобработанных биопротезов, такой же процент дисфункций отмечен для массивной кальци-

Рисунок 6. Долевое распределение причин дисфункций эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца



Рисунок 7. Актуарная показатели выживаемости, отсутствия дисфункций и реопераций в зависимости от модели биопротеза



фикации в совокупности с паннусом и в 53,8% случаев для биопротезов, удаленных по причине дисфункций в митральной позиции, кальцификация не являлась значимым дегенеративным изменением ткани.

**Результаты применения эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца**

Актуарные показатели общей выживаемости, отсутствия дисфункций и повторных операций относительно всего срока наблюдения в зависимости от модели использованного биопротеза представлены на рис. 7.

Через 6 лет наблюдения актуарная выживаемость в группах пациентов с биопротезами «КемКор», «ПериКор» и «ЮниЛайн» составила 73,5, 66,1 и 87,6% соответственно, со статистически значимыми различиями между 1–3-й и 2–3-й группами ( $p < 0,05$ ). Актуарный показатель свободы от дисфункций в группах наблюдения составил 79,6, 75,0 и 94,2% соответственно ( $p_{1-2}=0,89$ ;  $p_{2-3}<0,05$ ;  $p_{1-3}<0,05$ ). Аналогичный показатель свободы от реопераций составил 81,9, 75,0 и 94,2% соответственно ( $p_{1-2}=0,71$ ;  $p_{2-3}<0,05$ ;  $p_{1-3}<0,05$ ). Таким образом, установлено, что группы пациентов с биопротезами «КемКор» и «ПериКор» не имеют статистически значимых различий по актуарным показателям выживаемости, отсутствие дисфункции и повторных операций по данным 6-летнего наблюдения после операции. Группа пациентов с биопротезами «ЮниЛайн», напротив, ста-

тистически значимо отличается по данным показателям от групп с биопротезами «КемКор» и «ПериКор».

Линеаризованные показатели летальности, частоты повторных операций и дисфункций в группах пациентов с биопротезами «КемКор», «ПериКор» и «ЮниЛайн» представлены в табл. 2.

По соотношению линеаризованного показателя реоперации и дисфункции к летальности также отмечено преимущество биопротезов «ЮниЛайн» в сравнении с ксеноаортальными аналогами.

В целом актуарные и линеаризованные показатели продемонстрировали более высокую выживаемость и более низкий риск развития дисфункций и повторных операций у реципиентов биологических протезов «ЮниЛайн».

**Обсуждение**

Замена пораженного клапана сердца протезом зачастую является единственной возможностью коррекции приобретенных пороков сердца. С учетом преимуществ и недостатков механических и биологических протезов выбор хирурга не прост. Один из основных факторов, лимитирующих более широкое распространение биопротезов, – их ограниченный срок службы. По данным настоящего исследования, по актуарным и линеаризованным показателям выживаемости, отсутствия дисфункций и повторных операций через 6 лет наблюдения, очевид-

Таблица 2. Линеаризованные показатели в группах пациентов с биопротезами «КемКор», «ПериКор» и «ЮниЛайн»

| Показатель                         | 1-я группа («КемКор») | 2-я группа («ПериКор») | 3-я группа («ЮниЛайн») | P <sub>1-2</sub> | P <sub>1-3</sub> | P <sub>2-3</sub> |
|------------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Объем наблюдения, пациенто-лет     | 2225,8                | 918,1                  | 433,9                  | –                | –                | –                |
| Летальность, %/пациенто-лет        | 3,6                   | 5,2                    | 2,5                    | 0,002            | 0,050            | 0,001            |
| Дисфункции, %/пациенто-лет         | 4,9                   | 5,3                    | 2,07                   | 0,300            | 0,005            | 0,001            |
| Повторные операции, %/пациенто-лет | 4,5                   | 5,0                    | 2,07                   | 0,500            | 0,005            | 0,001            |

но явное преимущество ксеноперикардального биопротеза «ЮниЛайн» перед ксеноаортальными аналогами «КемКор» и «ПериКор». Кроме того, биопротезы «ЮниЛайн» демонстрируют сопоставимые показатели отсутствия дисфункции в сравнении с зарубежными аналогами: Carpentier-Edwards Perimount; Hancock 2, при этом ксеноаортальные эпоксиобработанные биопротезы по данному показателю уступают ГА-обработанным аналогам [7, 9]. По актуарному показателю отсутствия повторных операций эпоксиобработанные биопротезы не уступают перикардальному биопротезу Ionescu-Shiley [10]. Преимущества биопротеза «ЮниЛайн» перед ксеноаортальными аналогами могут быть связаны как с большей циклостойкостью, благодаря особенностям конструкции и свойств ксеноперикарда [4, 8], так и особенностью иммунного статуса у более молодых пациентов с биопротезами «КемКор» и «ПериКор».

При этом схожий характер причин дисфункций эпоксиобработанных ксеноаортальных и ксеноперикардального биопротезов с учетом их конструктивных особенностей и используемого материала может быть свидетельством весомого вклада консерванта в дегенеративные изменения биоматериала. Для всех моделей биопротезов, использованных в исследовании, в структуре причин дисфункций были отмечены общепризнанные дегенеративные изменения, такие как кальцификация и ПТН [4, 11]. Кроме того, в структуре дисфункций эпоксиобработанных биопротезов отмечен паннус, представляющий собой соединительную ткань реципиента, которая при чрезмерном разрастании заходит на структуры протеза. В структуре паннуса, как правило, отмечают коллагеновые волокна, фибробласты и миофибробласты [12–14]. В литературе паннус в основном описан как причина дисфункций механических протезов и биопротезов первого поколения, консервированных глутаровым альдегидом (Carpentier – Edwards и Ionescu-Shiley) [12, 13]. При этом исследователи отмечают как негативный, так и позитивный вклад паннуса в функционирование биопротеза [11–13]. Изначально образование собственной соединительной ткани пациента в месте установки биопротеза – это естественная реакция организма, обусловленная, с одной стороны, оперативным вмешательством с иссечением естественного клапана, которая через воспалительную реакцию приводит к закрытию раневой поверхности, герметизирующей линию шва, а также закрывающей манжету с образованием атромбогенной поверхности между тканями реципиента и протеза [14, 15]; с другой стороны, реакцией на сам биопротез как на инородное тело в виде инкапсуляции, которая со временем может быть подвержена инволюции [16]. Однако в ряде случаев неконтролируемое разрастание соединительной ткани реципиента с ее распространением на структуры протеза, как показа-

но в настоящем исследовании, так и по данным литературы, приводило к нежелательным последствиям, занимая определенное место в структуре дисфункций. Массивное разрастание паннуса с выводной стороны было сопряжено с уменьшением эффективной площади отверстия биопротеза, а формирование на створках с приточной стороны придавало створкам дополнительную жесткость, ограничивая их функциональность [12, 13].

Основное отличие в структуре причин дисфункций биопротеза «ЮниЛайн» от ксеноаортальных аналогов – отсутствие фиксации створок биопротеза к каркасу в области комиссур по типу образования спайки, что вероятнее всего, связано с конструктивными особенностями данной модели биопротеза. Фиксация створок к каркасу может быть результатом повреждения поверхности створок или следствием воспалительного процесса. И так как створки ксеноаортальных биопротезов в период систолы имеют большую площадь контакта с каркасом, то они с большей вероятностью подвержены фиксации створок к каркасу в результате спаечного процесса. Более выраженные дегенеративные изменения биопротезов «КемКор» в виде паннуса, перфораций и отрывов створок могут быть результатом более длительного функционирования данных биопротезов, включенных в настоящее исследование, а также более выраженной реакцией организма на имплантацию вследствие более молодого возраста данной группы пациентов на момент первичной операции.

Расположение кальцификатов в зонах наибольшей деформации (комиссуральная зона, основание и купол створок) указывает на вклад механического напряжения в процессы кальцификации. Однако присутствие кальцификатов в обшивке каркаса и в паннусах, где биоматериал не испытывал ни существенной деформации, ни сдвигового напряжения в условиях кровотока, подтверждают теорию вклада напряжения в процесс кальцификации как катализатора, ускоряющего данный процесс, но не являющегося первопричиной образования кальцификата [17]. Высокий процент перфораций и разрывов, не связанных с кальцификацией в протезах с фиксированными створками в комиссуральной зоне и по стойкам каркаса, является следствием снижения подвижности данных створок, с последующим перераспределением на них напряжения при работе протеза и, как результат, разрушение коллагенового матрикса в местах повышенного напряжения. В то же время следует отметить, что ассоциация перфораций створок с кальцинированными участками зачастую связана не только с повышением напряжения на створках вследствие увеличения жесткости кальцинированного участка, но и с повышением хрупкости данного участка в результате замещения органической составляющей фосфатами кальция [18].

Образование паннуса с распространением на структуры биопротеза, в том числе зарастание соединительной тканью створок по стойкам каркаса, образование спаек в комиссуральной зоне, кальцификация – все это приводит к повышению напряжения в материале биопротеза, и, как следствие, изменению его гидродинамических показателей, гемодинамическому стрессу и еще большему повышению напряжения на створках. Все перечисленное в последующем неизбежно приводит к разрушению биоматериала, и как следствие, дисфункции протеза.

Данные по структуре дисфункций биопротезов в дальнейшем могут стать основой стратегии по увеличению срока функционирования данного типа изделия, путем модификации процесса химической стабилизации биоматериала, используемого для их производства, модернизации конструкции протезов и тактики ведения пациентов с биопротезами. Однако с целью лучшего понимания причин дисфункций биопротезов клапанов сердца необходимо углубленное изучение механизмов дегенеративных изменений биологической ткани протеза.

## Выводы

1. Ксеноаортальные и ксеноперикардальный биопротезы «КемКор», «ПериКор» и «ЮниЛайн», консервированные диглицидиловым эфиром этиленгликоля, имеют схожую структуру дегенеративных изменений, являющихся причинами их дисфункций. В структуре дисфункций всех моделей биопротезов отмечены кальцификация, первичная тканевая несостоятельность без признаков кальцификации и паннус.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bokeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular surgery-2015. Disease and congenital anomalies of circulatory system. -М.: A.N. Bakoulev SCCS; 208 p. [Russian: Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия - 2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. - М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016. - 208с]. ISBN 978-5-7982-0367-3
2. Daubert MA, Weissman NJ, Hahn RT, Pibarot P, Parvataneni R, Mack MJ et al. Long-Term Valve Performance of TAVR and SAVR. JACC: Cardiovascular Imaging. 2017;10(1):15–25. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.11.004
3. Barbarash L.S., Stasev A.N., Kokorin S.G., Rutkovskaya N.V., Sizova I.N. Immediate results of mitral valve-in-valve implantation for bioprosthetic valve dysfunction. Circulation pathology and cardiac surgery. 2015;19(2):36–41. [Russian: Барбараш Л.С., Стасев А.Н., Кокорин С.Г., Рутковская Н.В., Сизова И.Н. Непосредственные результаты имплантации «клапан-в-клапан» при дисфункциях биопротезов в митральной позиции. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015;19(2):36-41]
4. Kudryavtseva Yu.A. Bioprosthetic heart valves. From idea to clinical use. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015;4:6–16. [Russian: Кудрявцева Ю.А. Биологические протезы клапана сердца. От идеи до клинического применения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015;4:6-16]

2. Конструктивные особенности ксеноперикардальных биопротезов «ЮниЛайн» позволяют избежать образования спаек между створками и каркасом в зоне комиссур и, как следствие, отрыва створок от стоек каркаса, однако в структуре дегенеративных изменений данных протезов выявлены кальцификация и разрыхление свободного края.
3. Кальцификации подвержены все биоматериалы в составе биопротеза, а также собственная соединительная ткань, сформированная на элементах биопротеза в процессе его функционирования в организме пациента.
4. Первичная тканевая несостоятельность, паннус и комиссуральные спайки в совокупности занимают большой процент в структуре дисфункций эпоксиобработанных биопротезов, чем кальцификация.
5. Эпоксиобработанные ксеноперикардальные биопротезы «ЮниЛайн» через 6 лет наблюдения демонстрируют достоверно большую выживаемость пациентов, отсутствие реопераций и дисфункций в сравнении с ксеноаортальными аналогами «КемКор» и «ПериКор».

## Финансирование исследования

*Работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».*

*Конфликт интересов отсутствует.*

5. Karas'kov A.M., Astapov D.A., Zheleznev S.I., Semenova E.I. KemCor and PeriCor bioprostheses for atrioventricular positions. Network scientific publication "Medicine and education in Siberia." 2012;2. [Russian: Караськов А.М., Астапов Д.А., Железнев С.И., Семенова Е.И. Биологические протезы «КемКор» и «ПериКор» в атриовентрикулярных позициях сердца. Сетевое научное издание «Медицина и образование в Сибири». 2012;2. Доступно на: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=693](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=693)]
6. Stasev A.N., Odarenko Yu.N., Rutkovskaya N.V., Zhuravleva I. Yu., Barbarash L.S. Comparison analysis of short-term outcomes following the implantation of xenoaortic and xenopericardial epoxy-treated bioprosthesis in the mitral position. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2013;4:12–6. [Russian: Стасев А.Н., Одаренко Ю.Н., Рутковская Н.В., Журавлева И.Ю., Барбараш Л.С. Сравнительная характеристика ближайших результатов применения ксеноаортальных и ксеноперикардальных эпоксиобработанных биопротезов в митральной позиции. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013;4:12-6]
7. Guo H, Lu C, Huang H, Xie B, Liu J, Zheng S et al. Long-Term Clinical Outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount Pericardial Bioprosthesis in Chinese Patients with Single or Multiple Valve

- Replacement in Aortic, Mitral, or Tricuspid Positions. *Cardiology*. 2017;138(2):97–106. DOI: 10.1159/000471478
8. Zhuravleva I.Yu., Glushkova T.V., Veremeev A.V., Khryachkova O.N., Loseva S.V., Barbarash L.S. The use of aminodiphosphonate for the prevention of calcification of epoxy-treated bioprostheses. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2010;2:18–21. [Russian: Журавлева И.Ю., Глушкова Т.В., Веремеев А.В., Хрячкова О.Н., Лосева С.В., Барбараш Л.С. Применение аминодифосфоната для профилактики кальцификации эпоксиобработанных биопротезов. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2010;2:18–21]
  9. Bottio T, Thiene G, Pettenazzo E, Ius P, Bortolotti U, Rizzoli G et al. Hancock II bioprosthesis: A glance at the microscope in mid-long-term explants. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003;126(1):99–105. DOI: 10.1016/S0022-5223(03)00131-4
  10. Chan V, Malas T, Lapierre H, Boodhwani M, Lam B-K, Rubens FD et al. Reoperation of Left Heart Valve Bioprostheses According to Age at Implantation. *Circulation*. 2011;124(11 Suppl 1):S75–80. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.011973
  11. Karas'kov A.M., Zheleznev S.I., Nazarov V.M., Lavinyukov S.O., Larionov P.M., Bogachev-Prokofiev A.V. et al. Clinical and morphological alterations in the dysfunction of biological heart prostheses. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2006;2:21–6. [Russian: Караськов А.М., Железнев С.И., Назаров В.М., Лавинюков С.О., Ларионов П.М., Богачев-Прокофьев А.В. и др. Клинико-морфологические изменения при дисфункциях биологических протезов сердца. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2006;2:21–6]
  12. Oda T, Kato S, Tayama E, Fukunaga S, Akashi H, Aoyagi S. Pannus overgrowth after mitral valve replacement with a Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis. *Journal of Artificial Organs*. 2009;12(1):55–7. DOI: 10.1007/s10047-008-0445-0
  13. Butany JW, Kesarwani R, Yau TM, Singh G, Thangaroopan M, Nair V et al. The Role of Pannus in the Longevity of an Ionescu-Shiley Pericardial Bioprosthesis. *Journal of Cardiac Surgery*. 2006;21(5):505–7. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2006.00286.x
  14. Gellis L, Baird CW, Emani S, Borisuk M, Gauvreau K, Padera RF et al. Morphologic and histologic findings in bioprosthetic valves explanted from the mitral position in children younger than 5 years of age. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;155(2):746–52. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.09.091
  15. Mazzarella G, Bianco A, Lucariello A, Savarese L, Fiumarella A, Cerasuolo F et al. Cardiovascular prosthetic surgery: an analysis of cellular and molecular patterns underlying valve implantation failure. In *Vivo (Athens, Greece)*. 2012;26(2):271–5. PMID: 22351669
  16. Anderson JM. Biological Responses to Materials. *Annual Review of Materials Research*. 2001;31(1):81–110. DOI: 10.1146/annurev.matsci.31.1.81
  17. Halevi R, Hamdan A, Marom G, Mega M, Raanani E, Haj-Ali R. Progressive aortic valve calcification: Three-dimensional visualization and biomechanical analysis. *Journal of Biomechanics*. 2015;48(3):489–97. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2014.12.004
  18. Pukhov D.E., Vasilev S.V., Zotov A.S., Ilin M.V., Rudy A.S. Micromorphology, composition and localization habits of mineral deposits of aortal valve cusps according to the scanning electron microscopy and X-ray diffractometry. *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2014;9(1):23–30. [Russian: Пухов Д.Э., Васильев С.В., Зотов А.С., Ильин М.В., Рудый А.С. Микроморфология, состав, особенности локализации минеральных отложений створок аортальных клапанов по данным сканирующей электронной микроскопии и рентгенодифракционного анализа. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2014; 9(1):23–30]

Поступила 10.01.19 (Received 10.01.19)

Беленков Ю. Н., Ильгисонис И. С., Найманн Ю. И., Привалова Е. А., Жито А. В.  
 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России  
 (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## ПРИМЕНЕНИЕ СЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА If-КАНАЛОВ ИВАБРАДИНА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С ВЫСОКОЙ ЧАСТОТОЙ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ивабрадин, высокая частота сердечных сокращений.

Ссылка для цитирования: Беленков Ю. Н., Ильгисонис И. С., Найманн Ю. И., Привалова Е. А., Жито А. В. Применение селективного ингибитора If-каналов ивабрадина у пациентов с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью с высоким нецелевым показателем частоты сердечных сокращений. Кардиология. 2019;59(10):60–65.

### РЕЗЮМЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) являются одними из главных причин смертности среди пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Современные медикаментозные подходы к лечению пациентов с ХСН не всегда обеспечивают значимое улучшение качества жизни, уменьшение частоты обострений и госпитализаций, улучшения отдаленного прогноза больных. Согласно нейрогуморальной теории развития ИБС и ХСН, блокада симпато-адреналовой системы β-адреноблокаторами является патогенетически обоснованной, а препараты данной группы рекомендованы как одни из основных классов лекарственных средств в лечении пациентов с ХСН. Подбор ритмурежающей терапии у больных ХСН ишемического генеза часто может быть затруднен в связи с развитием нежелательных побочных эффектов β-адреноблокаторов, их непереносимостью или в связи с наличием противопоказаний при тяжелой коморбидной патологии. Проведенные рандомизированные исследования показали, что назначение β-адреноблокаторов в комбинации с блокаторами If-каналов ивабрадина с целью урежения ритма или только лечение ивабрадином в отсутствие возможности назначения β-адреноблокаторов в комплексной терапии ХСН снижает частоту сердечных сокращений (ЧСС), улучшает диастолическую функцию левого желудочка, снижая смертность от декомпенсации ХСН. Однако прогностическая значимость применения ивабрадина у пациентов с ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка ишемического генеза с ЧСС выше 70 уд/мин на фоне приема максимально переносимых доз β-адреноблокаторов остается не до конца изученной.

Belenkov Yu. N., Ilgisonis I. S., Naymann Yu. I., Privalova E. A., Zhito A. V.

First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## THE USE OF SELECTIVE INHIBITOR OF If-CHANNELS IVABRADINE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE, HEART FAILURE WITH HIGH HEART RATE

Keywords: chronic heart failure; ivabradine; high resting heart rate.

For citation: Belenkov Yu. N., Ilgisonis I. S., Naymann Yu. I., Privalova E. A., Zhito A. V. The Use of Selective Inhibitor of If-Channels Ivabradine in Patients with Ischemic Heart Disease, Heart Failure with High Nontarget Heart Rate. Kardiologiya. 2019;59(10):60–65.

### SUMMARY

Ischemic heart disease (IHD) and chronic heart failure (CHF) belong to leading causes of death among patients with cardiovascular diseases (CVD). Modern medical approaches to the treatment of patients with CHF do not always provide a significant improvement in the quality of life, a decrease in the frequency of CHF exacerbations and hospitalizations, and an improvement of the long-term prognosis. According to the neurohumoral theory of IHD and CHF development, the blockade of the sympathoadrenal system with β-adrenoblockers (β-AB) is pathogenetically substantiated, and preparations of this group are recommended as one of the main classes of drugs for the treatment of patients with CHF. However, selection of heart rhythm slowing therapy in patients with CHF of ischemic genesis is often difficult due to the development of undesirable side effects of β-AB, intolerance and/or due to the presence of contraindications for their use. Randomized studies have shown that prescribing a combination of β-AB and If-channel blocker ivabradine for heart rate (HR) reduction or solely ivabradine when use of β-AB is impossible in complex CHF therapy, improves the left ventricle (LV) diastolic function, reducing mortality from CHF decompensation. However, the prognostic significance of the use of ivabradine in patients with CHF with preserved left ventricular ejection fraction of ischemic genesis with heart rate higher than 70 beats/min receiving maximum tolerated doses of β-AB remains not fully investigated.

Information about the corresponding author: Ilgisonis Irina S. – MD, PhD. E-mail: ichekneva@yandex.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – главная причина смертности во всем мире, особенно в экономически развитых странах. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается грозным и прогностически неблагоприятным осложнением всех ССЗ. Число больных ХСН в мире в 2016 г., по одним данным, составляло 23 млн [1], при этом рост заболеваемости ХСН носит прогредиентный характер. По другим данным, распространенность сердечной недостаточности может составлять 1–2% от численности взрослого населения и более 10% от населения в возрасте 70 лет и старше [2–5]. В Российской Федерации также наблюдается постепенное увеличение распространенности ХСН: так, в 2002 г. распространенность ХСН I–IV функционального класса (ФК) составила 7,1%, а в 2017 г. – 8,5% [6–8]. Вероятно, и в дальнейшем следует прогнозировать увеличение впервые выявленных случаев ХСН, учитывая, с одной стороны, высокую распространенность ССЗ, а с другой, увеличение ожидаемой продолжительности жизни населения в условиях улучшения оказания медицинской помощи. По данным эпидемиологического европейского исследования за 2013 г., частота госпитализаций стационарных и амбулаторных пациентов с ХСН в течение 12 мес наблюдения составила 44 и 32%, соответственно, что определяет высокую социально-экономическую значимость патологии [9]. Несмотря на широкий арсенал современных лекарственных средств, отдаленный прогноз пациентов с ХСН зачастую остается неблагоприятным [10, 11].

ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВЛЖ) представляет собой самостоятельный гемодинамический вариант ХСН, являющийся следствием ремоделирования миокарда ЛЖ с нарушением процессов расслабления, повышения его жесткости при нормальной глобальной сократительной способности сердца. Таким образом, основным компонентом ХСНсФВЛЖ является выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ [12]. Очевидно, что оптимизация медикаментозного лечения пациентов с данным гемодинамическим вариантом ХСН должна проводиться, в том числе, посредством коррекции диастолической дисфункции.

Известно, что во время фазы диастолы миокарда происходит наполнение артериального коронарного русла, обеспечиваются основные метаболические потребности кардиомиоцитов. Продолжительность фазы диастолы обратно пропорциональна частоте сердечных сокращений (ЧСС). Следовательно, высокая и субоптимальная ЧСС ( $\geq 70$  уд/мин), особенно при наличии стенозирующего поражения коронарного русла, способствует дальнейшей профибротической трансформации миокарда ЛЖ на фоне гипоксии, прогрессированию диастолической дисфункции ЛЖ, ухудшению нарушений внутри-

сердечной и системной гемодинамики [13–16]. Согласно результатам исследований, проведенных на животной модели, показано, что высокая ЧСС достоверно ассоциируется с более ранним развитием атеросклероза коронарных артерий [17]. Патогенетическим звеном указанной взаимосвязи, вероятно, является дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, что запускает каскад сосудистого окислительного стресса, модулируя дисфункцию эндотелия, способствуя атерогенезу и нестабильности атеросклеротических бляшек [18]. У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) большая продолжительность фазы диастолы способствует повышению давления коллатерального кровотока и лучшей сократимости ишемизированного участка миокарда [19, 20].

Патогенетически ХСН характеризуется хроническим дисбалансом нейрогуморальных систем с гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем, что приводит к увеличению ЧСС в покое [21].

В исследовании EVEREST с участием 1947 пациентов с ХСН с низкой ФВЛЖ (ХСНнФВЛЖ) было показано, что прирост ЧСС на каждые 5 уд/мин у пациентов, имеющих ЧСС  $>70$  уд/мин, приводит к повышению общей смертности [22]. Однако отрицательное прогностическое значение уровня ЧСС выше 70 уд/мин у пациентов с ХСНсФВЛЖ вне зависимости от генеза заболевания в настоящий момент требует дальнейшего изучения.

Наиболее часто назначаемыми препаратами для снижения уровня ЧСС у пациентов с кардиальной патологией являются препараты группы  $\beta$ -адреноблокаторов, которые характеризуются высокой эффективностью в отношении снижения смертности, как обусловленной ХСН, так и общей, по данным многочисленных исследований [23–25]. Однако не для всех пациентов оказывается возможным применение и/или достижение целевых доз рекомендованных  $\beta$ -адреноблокаторов в связи с развитием побочных эффектов или их непереносимостью. В этих случаях с целью урежения ритма оправдано назначение блокатора If-каналов ивабрадина, как в комбинации с  $\beta$ -адреноблокаторами, так и в качестве монотерапии.

Эффективность применения ивабрадина в достижении целевой ЧСС у больных стабильной ИБС с ХСНсФВЛЖ  $<39\%$  была доказана в многоцентровом рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании BEAUTIFUL ( $n=10\ 917$ ). У больных с ЧСС  $\geq 70$  уд/мин при добавлении ивабрадина достоверно снижалась частота повторных госпитализаций по поводу развития острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии на 22% (отношение рисков – ОР 0,78 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,62 до 0,97,  $p=0,023$ ), уменьшалась необходимость в реваскуляризации миокарда на 30% (ОР 0,70 при 95% ДИ от 0,52 до 0,93) [26]. Исследование

ASSOCIATE также показало улучшение параметров нагрузочных проб (общей продолжительности нагрузки, времени до начала ангинозных болей, времени до появления депрессии сегмента ST>1 мм, произведения ЧСС и систолического артериального давления в покое и при максимальной нагрузке) у больных ИБС, получающих атенолол в комбинации с ивабрадином (n=432), по сравнению с монотерапией β-адреноблокаторами (n=422) [27].

Доказано, что при использовании ивабрадина у пациентов с ИБС не увеличивается центральное давление в аорте, но повышается перфузия миокарда за счет увеличения времени диастолического наполнения коронарных артерий [28]. Более того, E. I. Skolidis и соавт. показали, что применение ивабрадина у пациентов с ИБС увеличивало коронарный резерв, что может быть следствием улучшения коронарной микроциркуляции [29].

В современной литературе описаны отдельные сообщения, указывающие на прямую корреляцию между уменьшением ЧСС и развитием коронарного коллатерального кровотока. Например, в исследовании S. Gloekler и соавт. (n=46, стабильная ИБС) применение ивабрадина было статистически значимо ассоциировано с улучшением коллатерального кровотока по данным измерения индекса коронарного кровотока во время баллонной окклюзии коронарных артерий в течение 1 мин через 6 мес терапии по сравнению с плацебо [30].

Определенную роль могут играть другие плейотропные эффекты ивабрадина в патогенезе ИБС и ХСН. Так, в эксперименте на животных в 2008 г. F. Custodis и соавт. выявили, что применение ивабрадина наряду со снижением ЧСС приводит к уменьшению окислительного стресса сосудистой стенки, обуславливающему улучшение функции эндотелия, уменьшение прогрессирования атеросклеротического поражения [31]. Дополнительно также на животных моделях было показано, что снижение ЧСС, обусловленное ивабрадином, приводило к повышению активности NO-синтазы и снижению уровней провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-6) [32].

По данным современной литературы, все положительные эффекты ивабрадина у больных ИБС связаны с улучшением вторичных конечных точек. По данным мета-анализа трех крупнейших исследований по изучению применения ивабрадина у пациентов со стабильной ИБС (n=36 577) не выявлено эффективности его назначения в отношении снижения сердечно-сосудистой смертности или смертности от всех причин [17].

Крупное исследование SHIFT по оценке эффективности применения ивабрадина включало лишь больных с ХСНнФВЛЖ (n=6 558, ФВ≤35%). Применение ивабрадина в комплексной терапии приводило к снижению первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, частота госпитализаций по поводу ухудшения сердечной

недостаточности) на 18% (ОР=0,82 при 95% ДИ от 0,75 до 0,90, p<0,0001), смертности от ХСН на 26% (ОР=0,74 при 95% ДИ от 0,58 до 0,94, p=0,014), частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН на 26% (ОР=0,74 при 95% ДИ от 0,66 до 0,83, p=0,0001) при исходном уровне ЧСС в покое ≥70 уд/мин. [33]. Статистически значимых побочных эффектов в группе ивабрадина не отмечалось, за исключением несколько большего процента случаев незначительных нарушений зрения (в группе ивабрадина 3%, в группе плацебо 1%). Подобные результаты послужили основанием в 2016 г. включить ивабрадин в «Рекомендации по лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов» для пациентов с ХСНнФВЛЖ при ФВЛЖ≤35%, наличии синусового ритма с ЧСС ≥70 уд/мин на фоне приема максимально переносимых доз β-адреноблокаторов [31].

В исследовании CARVIVA (n=824, средний возраст 74 года) при сравнении возможности достижения максимальной дозы ритмурежающего препарата лишь 47% пациентов с ХСНнФВЛЖ, применявших β-адреноблокатор карведилол, достигли целевой ЧСС, в то время как в группе пациентов, применявших ивабрадин, 88% больных закончили исследование с целевой ЧСС [34]. Основной причиной невозможности полноценной терапии карведилолом явилось развитие гипотонии. Сравнивая эффекты β-адреноблокаторов и ивабрадина, следует отметить, что обе группы препаратов дают отрицательный лизитропный эффект (улучшение расслабления миокарда в фазу диастолы); однако лишь ивабрадин обладает данной способностью не только в покое, но и при физической нагрузке [35].

В связи с отсутствием статистически достоверных исследований по применению ивабрадина у пациентов с ХСНсФВЛЖ, данный препарат пока не включен в официальные европейские и российские рекомендации для этой группы больных. Вместе с тем, в силу общности патогенетических звеньев различных гемодинамических вариантов ХСН, целесообразно обсуждать применение ивабрадина и в группе пациентов с ХСНсФВЛЖ ишемического генеза, не достигающих оптимальной ЧСС на фоне применения β-адреноблокаторов или при их непереносимости. В современной литературе описано лишь одно рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по применению ивабрадина в комплексной терапии у пациентов с ХСНсФВЛЖ (EDIFY) (n=179, средний возраст 72,5 года) [36]: статистически значимого эффекта в отношении эхокардиографических показателей диастолической дисфункции, уровня предсердного натрийуретического пептида и результатов теста с 6-минутной ходьбой у пациентов с ЧСС ≥70 уд/мин при применении ивабрадина по сравнению с плацебо получено не было. Однако необходимо проведение более крупных иссле-

# Кораксан

Ивабрадин

## Всегда на шаг впереди



Уменьшает симптомы, увеличивает переносимость нагрузки при ИБС и ХСН<sup>1</sup>

Снижает риск инфаркта миокарда при ИБС с дисфункцией левого желудочка<sup>1</sup>

Улучшает прогноз при ХСН<sup>1</sup>

**ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КОРАКСАН®. СОСТАВ<sup>1</sup>:** Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина в виде ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. Фармакотерапевтическая группа<sup>2</sup>: антиаритмическое средство. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ<sup>3</sup>:** Стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом; при переносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов; в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора. Хроническая сердечная недостаточность для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с усилением симптомов ХСН) у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ<sup>3</sup>:** Кораксан следует принимать 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи. Стабильная стенокардия: Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки). В зависимости от терапевтического эффекта, через 3-4 недели применения суточная доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). Если на фоне терапии препаратом Кораксан ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин, или у больного возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата Кораксан (например, до 2,5 мг (по 1/2 таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки). Если при снижении дозы препарата Кораксан ЧСС остается менее 50 уд/мин, или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, то прием препарата следует прекратить. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ<sup>3</sup>:** Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; брадикардия (ЧСС в покое менее 60 уд/мин (до начала лечения)); кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); синдром слабости синусового узла; синовариальная блокада; нестабильная или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (AV) блокада III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (векторнозол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нефнаварир, ритонавир) и нефазодон; беременность и период кормления грудью, женщины детородного возраста, не использующие соответствующих средств контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучалась); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. **СТОРОЖИТЕЛЬНОСТЬ<sup>3</sup>:** Препарат не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла; во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрисердечной проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем Кораксан®/противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 60 уд/мин (см. раздел «Противопоказания»). Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин, или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин, или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Кораксан® следует прекратить. Умеренно выраженная печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT; одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT; одновременный прием умеренных ингибиторов изоферментов цитохрома CYP3A4 и грейпфрутового сока; бессимптомная дисфункция левого желудочка; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; атриовентрикулярная блокада II степени; недавно перенесенная инсульт; пигментная дегенерация сетчатки глаза (retinitis pigmentosa); артериальная гипотензия; одновременное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (ВМК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем; При возможности отсрочить плановую электрическую кардиоверсию, прием препарата Кораксан® следует прекратить за 24 часа до ее проведения. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан®, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ<sup>3</sup>:** Противопоказано: сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, антибиотиков группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нефнаварир, ритонавир) и нефазодон. Не рекомендуется: с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT; умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4/диглицидами или верапамил). С осторожностью: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP3A4, грейпфрутовый сок. **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ<sup>3</sup>:** Препарат Кораксан противопоказан для применения при беременности и кормлении грудью. Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций<sup>3</sup>: Возможное возникновение временного изменения световосприимчивости должно приниматься во внимание при управлении автотранспортом или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ<sup>3</sup>:** Очень часто: изменения световосприимчивости (фотопсия). Часто: нечеткость зрения, брадикардия, AV блокада I степени; желудочковая экстрасистолия, головная боль, головокружение, кратковременное повышение АД. Не часто: ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия, тошнота, запор, диарея, одышка, головная боль, гипертонические, эозинофильная, повышение концентрации креатинина в плазме крови, выраженное снижение АД. Очень редко: фибрилляция предсердий, AV блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. Неуточненной частоты: обморочная сыпь, зуд, эритема, ангионевротический отек, крапивница, астенция, повышенная утомляемость, недомогание, диплопия, ухудшение зрения. **Передозировка<sup>3</sup>:** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ<sup>3</sup>:** Действие Кораксана основано исключительно на снижении ЧСС. Благодаря селективной и специфической ингибировании ионных токов If синусового узла. Снижение ЧСС приводит к нормализации потребления кислорода тканями сердца. Кораксан дозозависимо снижает ЧСС и обеспечивает высокую антиишемическую и антиангинальную эффективность. **ФОРМА ВЫПУСКА<sup>3</sup>:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке) на российском предприятии ООО «Сервье»: По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

<sup>1</sup>Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)



АО «Сервье»: Россия, 125196,  
Москва, ул. Лесная, д.7. Тел.: +7 495 9370700

дований с большим количеством пациентов для оценки клинической эффективности применения ивабрадина в группе пациентов с ХСНсФВЛЖ.

В исследовании ЕТНІСАНФ на фоне добавления к субоптимальным дозам β-адреноблокаторов ивабрадин достоверно снижал ЧСС. Новизной исследования явилось следующее наблюдение: назначение ивабрадина не противопоказано при декомпенсации ХСН (ивабрадин впервые назначался пациентам с декомпенсацией ХСН через 24–48 ч после поступления в стационар) [34].

Таким образом, наличие прямого ритмурежающего эффекта, увеличения длительности диастолы и перфузии коронарных артерий на фоне приема ивабрадина, а также наличие дополнительных эффектов препарата (уменьшение активности провоспалительных цитокинов, улучшение коронарной микроциркуляции и развития коллатералей венечных артерий, уменьшение выраженности профибротических процессов в миокарде)

могут способствовать улучшению функции эндотелия коронарных сосудов, улучшению диастолической функции миокарда, а следовательно, улучшению процессов внутрисердечной гемодинамики. Подобное сочетание факторов оправдывает применение ивабрадина в комбинации с β-адреноблокаторами или в качестве монотерапии у пациентов с ХСНсФВЛЖ ишемического генеза при невозможности достичь целевой ЧСС только на фоне приема β-адреноблокаторов. Однако в настоящее время необходимы крупные рандомизированные клинические исследования для оценки влияния терапии ивабрадином на изменение первичных конечных точек, отдаленного прогноза данной группы пациентов.

*Подготовка публикации поддерживается «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».*

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kenworthy W, Guha K, Sharma R. The patient with left ventricular systolic dysfunction now and in the future. *British Journal of Hospital Medicine*. 2016;77(9):516–22. DOI: 10.12968/hmed.2016.77.9.516
- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137–46. DOI: 10.1136/hrt.2003.025270
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194–202. PMID: 12517230
- Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *European Heart Journal*. 2004;25(18):1614–9. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.06.038
- Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *European Journal of Heart Failure*. 2002;4(4):531–9. DOI: 10.1016/S1388-9842(02)00034-X
- Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian journal of cardiology*. 2016;8:7–13. [Russian: Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;8:7-13.]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
- Ageev F.T., Danielyan M.O., Mareev V.Yu., Belenkov Yu.N. Patients with chronic heart failure in the Russian ambulatory practice: contingent features, diagnosis and treatment (studies of AGE-O-CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2004;5(1):4–7. [Russian: Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2004;5(1):4-7.]
- Mareev V.Yu., Danielyan M.O., Belenkov Yu.N. Comparative characteristics of patients with CHF in relation to the value of injection fraction by data from the Russian multicenter study EPOCH-A-CHF: once more about the problem of CHF with preserved left ventricular systolic function. *Russian Heart Failure Journal*. 2006;7(4):164–71. [Russian: Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА–О–ХСН: снова о проблеме ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2006;7(4):164-71]
- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(7):808–17. DOI: 10.1093/eurjhf/hft050
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38–360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350
- National Institute for Health and Care Excellence. Chronic heart failure in adults: management. [Internet] 2010. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg108>
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
- Cook S, Togni M, Schaub MC, Wenaweser P, Hess OM. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *European Heart Journal*. 2006;27(20):2387–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl259
- Fox K, Borer JS, Camm AJ, Danchin N, Ferrari R, Lopez Sendon JL et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(9):823–30. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.079
- Reil J-C, Böhm M. The role of heart rate in the development of cardiovascular disease. *Clinical Research in Cardiology*. 2007;96(9):585–92. DOI: 10.1007/s00392-007-0537-5
- Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Zamboulis C, Parcharidis GE, Mikhailidis DP, Louridas GE. Elevated heart rate and atherosclerosis: An overview of the pathogenetic mechanisms. *International Journal of Cardiology*. 2008;126(3):302–12. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.08.077
- Custodis F, Schirmer SH, Baumhäkel M, Heusch G, Böhm M, Laufs U. Vascular Pathophysiology in Response to Increased

- Heart Rate. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(24):1973–83. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.014
18. Heusch G. Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischaemia: benefit from selective bradycardic agents. *British Journal of Pharmacology*. 2008;153(8):1589–601. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707673
  19. Monnet X, Ghaleh B, Colin P, de Curzon OP, Giudicelli JF, Berdeaux A. Effects of heart rate reduction with ivabradine on exercise-induced myocardial ischemia and stunning. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2001;299(3):1133–9. PMID: 11714904
  20. Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26(5):1257–63. DOI: 10.1016/0735-1097(95)00332-0
  21. Mengesha HG, Weldearegawi B, Petrucka P, Bekele T, Otieno MG, Hailu A. Effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in patients with stable angina: meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17(1):105. DOI: 10.1186/s12872-017-0540-3
  22. Greene SJ, Vaduganathan M, Wilcox JE, Harinstein ME, Maggioni AP, Subacius H et al. The Prognostic Significance of Heart Rate in Patients Hospitalized for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction in Sinus Rhythm. *JACC: Heart Failure*. 2013;1(6):488–96. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.08.005
  23. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, Mallet A, Leizorovicz A, Werhlen-Grandjean M et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation*. 2001;103(10):1428–33. PMID: 11245648
  24. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of Randomized Controlled Trials on the Effect of Magnitude of Heart Rate Reduction on Clinical Outcomes in Patients With Systolic Chronic Heart Failure Receiving Beta-Blockers. *The American Journal of Cardiology*. 2008;101(6):865–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.11.023
  25. McAlister FA. Meta-analysis:  $\beta$ -blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Annals of Internal Medicine*. 2009;150(11):784–94. DOI: 10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00006
  26. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2008;372(9641):807–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61170-8
  27. Tardif J-C, Ponikowski P, Kahan T. Effects of ivabradine in patients with stable angina receiving beta-blockers according to baseline heart rate: an analysis of the ASSOCIATE study. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(2):789–94. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.10.011
  28. Dillinger J-G, Maher V, Vitale C, Henry P, Logeart D, Manzo Silberman S et al. Impact of Ivabradine on Central Aortic Blood Pressure and Myocardial Perfusion in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Hypertension*. 2015;66(6):1138–44. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06091
  29. Skolidis EI, Hamilos MI, Chlouverakis G, Zacharis EA, Vardas PE. Ivabradine improves coronary flow reserve in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2011;215(1):160–5. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.035
  30. Gloekler S, Traupe T, Stoller M, Schild D, Steck H, Khattab A et al. The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease. *Heart*. 2014;100(2):160–6. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304880
  31. Custodis F, Baumhäkel M, Schlimmer N, List F, Gensch C, Böhm M et al. Heart Rate Reduction by Ivabradine Reduces Oxidative Stress, Improves Endothelial Function, and Prevents Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Circulation*. 2008;117(18):2377–87. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.746537
  32. Schirmer SH, Degen A, Baumhäkel M, Custodis F, Schuh L, Kohlhaas M et al. Heart-rate reduction by If-channel inhibition with ivabradine restores collateral artery growth in hypercholesterolemic atherosclerosis. *European Heart Journal*. 2012;33(10):1223–31. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr255
  33. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet*. 2010;376(9744):875–85. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1
  34. Volterrani M, Cice G, Caminiti G, Vitale C, D'Isa S, Perrone Filardi P et al. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial). *International Journal of Cardiology*. 2011;151(2):218–24. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.06.098
  35. Dierckx R, Cleland JGF, Parsons S, Putzu P, Pellicori P, Dicken B et al. Prescribing Patterns to Optimize Heart Rate: analysis of 1,000 consecutive outpatient appointments to a single heart failure clinic over a 6-month period. *JACC: Heart Failure*. 2015;3(3):224–30. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.11.003
  36. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial: Ivabradine in HFpEF. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(11):1495–503. DOI: 10.1002/ejhf.876

Поступила 25.03.19 (Received 25.03.19)

Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В., Федорова Д. Н.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
«Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

## КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ НА ФОНЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА, ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, когнитивные нарушения, деменция, антикоагулянты, тромбоемболия, инсульт

Ссылка для цитирования: Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В., Федорова Д. Н. Когнитивная дисфункция на фоне фибрилляции предсердий: клинико-патогенетические ассоциации, диагностика и профилактика, аспекты применения антикоагулянтной терапии. *Кардиология*. 2019;59(10)66–77.

### РЕЗЮМЕ

Фибрилляция предсердий и когнитивная дисфункция – распространенные состояния, имеющие схожие факторы риска. В последнее время получены достоверные эпидемиологические данные в пользу независимого влияния мерцательной аритмии на возможность развития когнитивных нарушений. В обзоре освещены вопросы распространенности, патогенеза и диагностики различных видов когнитивной дисфункции на фоне фибрилляции предсердий, а также способы их предупреждения и тактика применения антикоагулянтной терапии при наличии когнитивных расстройств.

Kobalava Zh. D., Lasarev P. V., Fedorova D. N.

Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

## COGNITIVE DYSFUNCTION AT THE BACKGROUND OF ATRIAL FIBRILLATION: CLINICAL-PATHOLOGICAL ASPECTS, DIAGNOSTICS AND PREVENTION, ISSUES OF THE USE OF THE APPLICATION OF ANTICOAGULANT THERAPY

Keywords: atrial fibrillation; cognitive dysfunction; diagnostics; prevention; anticoagulant therapy.

For citation: Kobalava Zh. D., Lasarev P. V., Fedorova D. N. Cognitive Dysfunction at the Background of Atrial Fibrillation: Clinical-Pathological Associations, Diagnostics and Prevention, Aspects of the Application of Anticoagulant Therapy. *Kardiologiya*. 2019;59(10)66–77.

### SUMMARY

Atrial fibrillation (AF) and cognitive dysfunction – common states with similar risk factors. Recently significant scientific epidemiological data has been received in favor of independence of effect of AF on possibility of development of cognitive dysfunction. In this review we present problems of prevalence, pathogenesis, and diagnostics of various variants of cognitive disorders at the background of AF, as well as methods of their prevention and tactics of anticoagulant therapy in the presence of cognitive disturbances.

Information about the corresponding author: Lazarev Pavel V. – MD, PhD. E-mail: spaceman665@gmail.com

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений ритма сердца: к 2060 г. число пациентов с ФП в экономически развитых странах составит 17,9 млн [1, 2]. Когнитивная дисфункция (КД) разной степени также часто выявляется у лиц пожилого возраста. Указанные состояния представляют собой важнейшие эпидемиологические проблемы XXI века и требуют существенных затрат от органов здравоохранения [3]. Установлено, что ФП и КД имеют множество общих факторов риска (ФР). Вместе с тем ФП является незави-

мым предиктором развития деменции и когнитивных нарушений, что подтверждено данными многочисленных исследований [4–6]. Диагностика КД при ФП и тактика ведения таких пациентов сопряжены со значительными трудностями. В данном обзоре мы рассматриваем особенности эпидемиологии, патогенеза, профилактики и выявления когнитивных нарушений у больных с мерцательной аритмией (МА), а также подробно обсуждаем вопросы назначения антикоагулянтной терапии больным с ФП с КД и высоким риском ее развития.

## Эпидемиология и определения

Известно, что ФП, КД и деменция – состояния, часто встречающиеся преимущественно у пожилых людей. Так, распространенность ФП варьирует от 3700 до 4700 на 100 тыс. населения в возрасте 60–70 лет и резко возрастает до 10 тыс. – 17 тыс. на 100 тыс. населения среди лиц в возрасте 80 лет и старше [7].

Схожим образом 2600 человек на 100 тыс. населения в возрасте 65 лет и старше имеют диагноз деменции, а в возрасте 85 лет и старше этим заболеванием страдают 21 700 человек на 100 тыс. населения [8]. Стоит отметить, что ввиду различия применяемых диагностических критериев оценка распространенности деменции может быть затруднена и варьировать от 3,1 до 29,1% в одной и той же популяции пациентов [9].

Менее выраженная КД является одновременно более распространенным и редко выявляемым состоянием ввиду доклинического характера изменений и существования нескольких определений когнитивных нарушений. Диагноз «легкое когнитивное расстройство» используется в международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) и подразумевает снижение памяти и концентрации внимания, трудности в обучении при наличии соматического заболевания, способного вызвать данные нарушения, при условии отсутствия деменции. В литературе наиболее часто встречается термин «умеренная КД», означающий снижение памяти, не соответствующее возрасту, при условии возможности самостоятельного выполнения повседневной деятельности. Деменцией считается дефицит в более чем двух областях когнитивной функции, характеризующийся значительным их снижением, влияющим на повседневную деятельность. В соответствии с этиологией выделяют отдельные виды деменции: болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, сосудистая, лобно-височная деменция и другие, более редкие формы [10].

## Методы оценки когнитивной функции

Для оценки выраженности КД и наличия деменции используются различные шкалы и тесты (табл. 1). Одной из самых простых и широко применяемых является краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) [11]. Кроме того, часто используется Монреальская шкала когнитивной оценки (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), предназначенная для выявления умеренной КД [12].

Отдельные когнитивные сферы оцениваются при помощи шкалы памяти Векслера, а также теста визуальной организации Хупера (Hooper Visual Organization Test) и теста связи чисел (Trail Making Test), характеризующих уровень внимания и исполнительную функцию, соответственно [13]. Применяются также тест с повторением слов (Delayed word recall test, кратковременная

память), тест замены цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test, исполнительные функции и скорость реакции) и тест беглости речи (Word Fluency Test, исполнительные функции и речь) [14].

Визуализирующие методы являются важным дополнением к функциональным тестам в диагностике органических изменений головного мозга, которые могут служить причиной КД. Так, магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет выявить признаки перенесенного инфаркта головного мозга, локализацию и объем поражения белого вещества, малые очаги кровоизлияний, участки атрофии тканей, а также оценить размеры мозговых структур [15].

## Взаимосвязь ФП и когнитивных нарушений

Первое предположение о наличии ассоциации между ФП и когнитивными нарушениями было сделано при анализе данных аутопсий пациентов с установленным диагнозом деменции (n=48), из которых у 47% имелся анамнез МА [16].

Независимая связь между ФП и КД была продемонстрирована в целом ряде работ. В исследовании The Cardiovascular Health Study у лиц (n=5 150) в возрасте ≥65 лет без инфарктов головного мозга в анамнезе после постановки диагноза ФП (n=552) было отмечено более быстрое развитие КД в виде снижения балльной оценки по модифицированной шкале MMSE [17]. По данным анализа проспективных многоцентровых исследований ONTARGET и TRANSCEND (n= 31 506, период наблюдения 56 мес) [18], у пациентов с ФП (n=3 068) чаще отмечалось развитие когнитивных нарушений (n=526; относительный риск – ОР 1,14 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,03 до 1,26), деменции (n=299; ОР 1,30 при 95% ДИ от 1,14 до 1,49) и потери способности к самообслуживанию (n=356; ОР 1,35 при 95% ДИ от 1,19 до 1,54). Кроме того, в проспективном наблюдении Intermountain Heart Collaborative (n=37 025, 27% с ФП) была выявлена ассоциация ФП со всеми типами деменции, в том числе с болезнью Альцгеймера, при этом она была наиболее сильной в возрастной группе <70 лет (отношение шансов – ОШ 2,30; p=0,001) [19].

В мета-анализе 8 проспективных наблюдательных исследований (n=77 668, 15% с ФП, 6,5% случаев деменции за 7,7±9,1 года наблюдения) у больных, исходно не имевших когнитивных нарушений, установлено наличие независимой взаимосвязи ФП с тяжелым когнитивным расстройством (ОР 1,42 при 95% ДИ от 1,17 до 1,72; p<0,001) [20].

Аналогичные результаты были получены в более крупном мета-анализе [21], включавшем также ретроспективные выборки (всего 21 исследование, n=89 907): пациенты с ФП имели достоверно более высокий риск развития КД вне зависимости от наличия инфаркта головного мозга в анамнезе: (ОР 1,34 при 95% ДИ от 1,13 до 1,58), а также

Таблица 1. Методы оценки когнитивной функции

| Название  | Число вопросов | Примерное время прохождения у пациентов ≥65 лет, мин | Форма ответа      | Сферы когнитивной функции  | Оценка результатов  |
|---|----------------|--|-------------------|--|---|
| Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) | 22             | 8  | Письменно         | <ol style="list-style-type: none"> <li>Ориентация в месте и времени (например, какой сейчас год? Какое сейчас время года?)</li> <li>Кратковременная память (3 балла)</li> <li>Внимание и счет (5 баллов)</li> <li>Воспроизведение слов</li> <li>Речь</li> <li>Выполнение 3-этапной команды</li> <li>Письмо</li> <li>Графическое воспроизведение</li> </ol>                   | 29–30 баллов – нет нарушений; 28 баллов – легкие когнитивные нарушения; 25–27 баллов – умеренные когнитивные нарушения; 20–24 балла – легкая деменция; 10–19 баллов – умеренная деменция; <10 баллов – тяжелая деменция |
| Монреальская шкала когнитивной оценки (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)     | 30             | 10   | Письменно         | <ol style="list-style-type: none"> <li>Внимание и концентрация</li> <li>Исполнительные функции</li> <li>Память (повторение слов через 2 и 5 мин)</li> <li>Речь</li> <li>Оптико-пространственная деятельность (например, перерисовать куб)</li> <li>Абстрактное мышление (выявление сходства между предметами)</li> <li>Счет</li> <li>Ориентация в месте и времени</li> </ol> | Максимальное количество баллов – 30; норма – 26 и более   |
| Батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB)                     | 6              | 10   | Письменно         | <ol style="list-style-type: none"> <li>Абстрактное мышление (сходство между предметами)</li> <li>Речь</li> <li>Исполнительные функции (повторение заданий)</li> <li>Простая реакция выбора</li> <li>Усложненная реакция выбора</li> <li>Хватательный рефлекс</li> </ol>  | 16–18 баллов – нормальная лобная функция; 12–15 – умеренная лобная дисфункция; менее 12 – выраженная лобная дисфункция  |
| Скрининговый тест Mini-Cog  | 3              | 3  | Письменно         | <ol style="list-style-type: none"> <li>Память (повторение слов через 3 мин)</li> <li>Зрительно-пространственная координация (тест «рисование часов»)</li> </ol>  | Всего 5 баллов; <3 баллов – деменция  |
| Модификация краткой шкалы оценки психического статуса (3MS)*                    | 45             | >10 мин  | Письменно и устно | В дополнение к заданиям теста MMSE: <ol style="list-style-type: none"> <li>Беглость речи</li> <li>Отсроченная память</li> </ol>  | Всего 100 баллов, <78 – КД  |
| Шкала GPCOG (General Practitioner Assessment of Cognition)                      | 6              | 5–6  | Письменно         | <ol style="list-style-type: none"> <li>Ориентация во времени</li> <li>Зрительно-пространственная координация</li> <li>Отсроченная память</li> <li>Воспроизведение слов</li> </ol>  | Всего 9 баллов; 9 – нет КД; 5–8 – необходима дополнительная оценка; 0–4 – КД  |
| Опросник IQCOD (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly)*   | 26             | >10 мин  | Письменно         | Субъективная оценка возможности выполнения 26 повседневных ситуаций по сравнению с 10-летней давностью с использованием 5-балльной шкалы (лучше, немного лучше, без изменений, немного хуже, хуже)   | Максимум 130 баллов; <93 баллов или среднее значение ответов <3,3 балла – КД  |

\* – отсутствуют русскоязычные версии. КД – когнитивная дисфункция.

отмечено значительное увеличение риска развития деменции на фоне МА (ОР 1,38 при 95% ДИ от 1,22 до 1,56).

В азиатской популяции также прослеживаются сходные закономерности: при изучении базы данных крупной страховой компании (n=332 665) у 29 012 пациентов с ФП имела более высокая вероятность развития деменции (ОР 1,42 при 95% ДИ от 1,40 до 1,45) после корректировки с учетом возраста, пола, других заболева-

ний и приема лекарственных препаратов [22]. В одной из отечественных работ у пациентов с ФП (n=102) выявлен более низкий когнитивный статус (память, внимание, скорость реакции) в сравнении с пациентами без ФП (p<0,05) при обследовании с помощью комплекса компьютеризированных тестов, в то же время не было различий по степени КД между больными с постоянной и пароксизмальной ФП [23].

В наиболее длительном (20-летнем) наблюдении участников исследования Atherosclerosis Risk in Communities (n=12 515, средний возраст 56,9 года) с периодической регистрацией электрокардиограммы и проведением когнитивных тестов отмечено развитие ФП и деменции у 2106 и 1157 больных соответственно. После коррекции с учетом ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) снижение глобальной когнитивной функции было более быстрым у пациентов с ФП (снижение Z-score на 0,115 по сравнению с пациентами без ФП при 95% ДИ от 0,014 до 0,215). Наличие МА было также ассоциировано с развитием деменции (ОР 1,23 при 95% ДИ от 1,04 до 1,45) вне зависимости от анамнеза ишемического инсульта [24]. В другом проспективном наблюдении лиц в возрасте от 45 до 85 лет (n=10 308) частота развития деменции (5,5%) была также выше у пациентов с ФП по сравнению с лицами, не имевшими данного нарушения ритма (ОР 1,87 при 95% ДИ от 1,37 до 2,55), а темпы развития когнитивных нарушений, выявлявшихся при помощи батареи когнитивных тестов, выраженно коррелировали с длительностью анамнеза МА (p=0,01) [25]. В работе, посвященной оценке отдельных когнитивных доменов среди участников Фрамингемского исследования без анамнеза инсультов и деменции (n=2 682, средний возраст 72 года, 4% с ФП), у всех больных, имевших МА, отмечалось снижение внимания, а у мужчин в большей степени регистрировалось ухудшение абстрактного мышления и исполнительной функции [13].

Что касается разновидностей КД, в другом анализе данных исследования ARIC (n=6 432, 9,5% с ФП) подтверждена взаимосвязь ФП с наличием деменции и когнитивных расстройств, как в рамках болезни

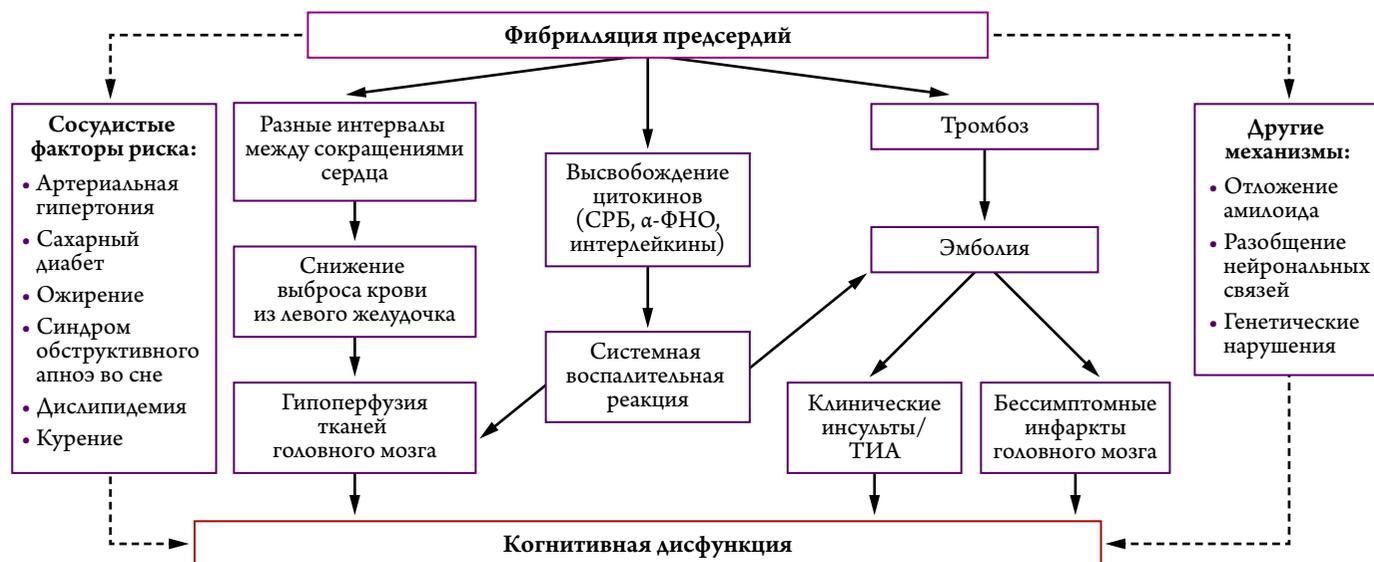
Альцгеймера (ОШ 1,29 при 95% ДИ от 1,04 до 1,61), так и сосудистого типа (ОШ 1,50 при 95% ДИ от 0,99 до 2,25) [26]. Среди 10 537 пациентов (средний возраст 69,7 года, длительность наблюдения 2 293–3 080 дней), получавших варфарин по различным показаниям, у больных с ФП (n=4 460) имелся наибольший риск развития разных видов деменции (5,8% против 1,6%; p<0,0001), в частности болезни Альцгеймера (2,8% против 0,9%; p<0,0001) и сосудистой деменции (1,0% против 0,2%; p<0,0001) [27]. M. Ding и соавт. наблюдали 243 пациентов с ФП в составе популяции пожилых лиц ≥60 лет (n=2 685), исходно не имевших тяжелой КД, в течение 9 лет, за которые данное нарушение ритма было впервые зарегистрировано у 279 больных, а в 399 случаях установлен диагноз деменции. ФП была ассоциирована с более быстрым снижением балльных оценок при ежегодном прохождении опросника MMSE ( $\beta = -0,24$  при 95% ДИ от 0,31 до 0,16) и увеличением риска деменции (ОР 1,40 при 95% ДИ от 1,11 до 1,77), в частности, сосудистого и смешанного типа (ОР 1,88 при 95% ДИ от 1,09 до 3,23), но не болезни Альцгеймера (ОР 1,33 при 95% ДИ от 0,92 до 1,94) [28].

Таким образом, накопленные эпидемиологические данные, несмотря на некоторую гетерогенность, однозначно свидетельствуют в пользу того, что ФП является независимым ФР развития КД и деменции.

### Патофизиологические механизмы

Среди ключевых патогенетических звеньев прямого влияния ФП на формирование КД выделяют тромбоэмболию (в том числе «немые» инфаркты), гипоперфузию тканей головного мозга и системную воспалительную реакцию [29] (см. рис. 1).

Рисунок 1. Патофизиологические механизмы развития когнитивной дисфункции на фоне фибрилляции предсердий



α-ФНО – α-фактор некроза опухоли; СРБ – С-реактивный белок; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

### **Тромбоэмболические осложнения**

Инфаркт головного мозга, ассоциированный с ФП, чаще всего является результатом тромбоэмболии из ушка левого предсердия ввиду снижения его сократительной способности и застоя крови. От 15 до 20% всех инсультов возникают на фоне ФП, являющейся неблагоприятным прогностическим фактором и повышающей риск летального исхода примерно в 2 раза. Последствием острых неврологических событий зачастую бывают тяжелые когнитивные нарушения, причем среди случаев постинсультной деменции у пациентов с ФП доля болезни Альцгеймера составляет от 19 до 61% [30]. Согласно результатам мета-анализа 15 исследований (n=46 637), наиболее прочная взаимосвязь между ФП и КД отмечалась у пациентов, перенесших инфаркт головного мозга (7 исследований; n=2 425; ОШ 2,4 при 95% ДИ от 1,7 до 3,5; p<0,001) [31], что согласуется с выводами приведенной выше работы [21].

Вместе с тем перенесенный инфаркт головного мозга является не единственным фактором, опосредующим развитие КД у пациентов с ФП [32]. Частота развития деменции, не связанной с инсультом, на фоне ФП (n=2 837) составляет 2,7% в течение 1 года и 10,5% в течение 5 лет и ассоциируется с высокой вероятностью смерти (ОР 2,9 при 95% ДИ от 2,5 до 3,3) [33].

### **Бессимптомные инфаркты головного мозга**

Бессимптомные инфаркты головного мозга, определяемые визуализирующими методами, при ФП встречаются чаще манифестных инсультов и ассоциируются с КД, являясь, по мнению ряда авторов, решающим фактором в ее возникновении [34]. Такие повреждения обнаруживаются у 8–28% лиц в общей популяции и у 28–90% больных с ФП вне зависимости от формы заболевания. По данным когортных исследований и описаниям отдельных серий случаев, риск развития бессимптомных инфарктов мозга на фоне МА увеличивался в 2,2–7,2 раза [35].

При проведении МРТ головного мозга и одновременной оценке когнитивных способностей в большой группе пациентов (n=1737, средний возраст 73,8 года), 90% из которых получали антикоагулянтную терапию, крупные постинфарктные очаги были выявлены у 387 (22%) больных. Частота обнаружения малых субкортикальных инфарктов составила 21%, малых кровоизлияний – 22%, а изменения в белом веществе головного мозга имелись у 99% пациентов. Необходимо отметить, что у значительной доли пациентов с ФП без анамнеза инсультов и транзиторных ишемических атак (ТИА) данные визуализации позволяли диагностировать ранее перенесенные бессимптомные инфаркты как малого (18%), так и большого размера (15%). Наличие крупного постинсультного поражения было ассоциировано с клинической выраженностью КД (24,7±3,3 балла против 25,8±2,9 балла по MoCA;

p<0,001), а в многофакторном анализе размер очагов был наиболее значимым предиктором наличия КД [36].

В отдельную группу можно выделить микроинфаркты, представляющие собой небольшие ишемические очаги, диагностика которых с использованием нейровизуализации стандартного разрешения невозможна, а способность вызывать развитие клинически значимых предметных изменений зависит от локализации. Эта группа поврежденный также достоверно чаще регистрируется у пациентов с ФП и ассоциирована с когнитивными нарушениями [37].

### **Гипоперфузия тканей головного мозга**

Отсутствие ритмичных сокращений левого желудочка (ЛЖ) при ФП может способствовать небольшому снижению сердечного выброса и опосредованно привести к хронической гипоперфузии головного мозга и, как следствие, к развитию КД [38]. В работе S. Knecht и соавт. [39] (n=533, 16% с ФП, средний возраст 60 лет) у пациентов с ФП, не переносивших инфаркт головного мозга, по данным МРТ отмечалось снижение объема гиппокампа как одной из самых чувствительных к гипоперфузии мозговых структур. В исследовании M. L. Alosco и соавт. [40] (n=187) с использованием транскраниальной доплерографии и тестов для оценки КД (MMSE, тест связи чисел, оценка речи и памяти) было показано, что у 32,1% пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), имевших ФП, снижение скорости мозгового кровотока коррелирует со степенью когнитивных нарушений (r=0,26–0,28; p<0,05) [40]. Среди лиц (n=4251, средний возраст 76 лет, 330 пациентов с ФП), не имевших диагноза деменции, наличие ФП ассоциировалось с уменьшением объема головного мозга, наиболее выраженного у больных с длительным течением аритмии и ее персистирующей формой [41]. В другой работе, выполненной на той же популяции, пациенты с персистирующей ФП (n=117) имели худшие показатели перфузии головного мозга по сравнению как с больными с пароксизмальной ФП, у которых на момент обследования регистрировался синусовый ритм, так и с лицами без данной аритмии [42].

В исследовании Framingham Offspring (n=2 144, средний возраст 61,8±9,3 года, 3,4% с ФП) наличие ФП также было ассоциировано с меньшим объемом головного мозга вне зависимости от наличия сосудистых ФР [43].

В соответствии с гипотезой о критическом пороге церебральной гипоперфузии снижение церебрального кровотока может приводить к накоплению β-амилоида и являться одним из звеньев патогенеза болезни Альцгеймера [44]. Вместе с тем, вероятность ключевой роли данного механизма в объяснении ассоциации ФП и деменции крайне мала ввиду возможности поддержания мозгового кровотока на определенном уровне посредством ауторегуляции, особенно у больных с сохраненной фракцией выброса ЛЖ [45].

### Системная воспалительная реакция и дисфункция эндотелия

ФП служит индуктором высвобождения С-реактивного белка (СРБ) и провоспалительных цитокинов (интерлейкинов – ИЛ-2, -6 и -8 и  $\alpha$ -фактора некроза опухоли –  $\alpha$ -ФНО) [46]. В небольших исследованиях было продемонстрировано снижение уровней высокочувствительного СРБ и ИЛ-6 после успешной катетерной абляции ФП [47–49]. В когортном проспективном исследовании А. Pinto и соавт. [50] у пациентов (n=373) с ФП повышенные уровни  $\alpha$ -ФНО (ОР 2,07 при 95% ДИ от 1,72 до 2,98), ИЛ-6 (ОР 2,43 при 95% ДИ от 1,78 до 3,05) и фактора Виллебранда (ОР 3,69 при 95% ДИ от 1,96 до 4,5) в крови были независимыми предикторами развития ишемического инфаркта головного мозга в течение трехлетнего периода наблюдения. Кроме того, на животных моделях продемонстрирована роль  $\alpha$ -ФНО в активации сфингозин-1-фосфата, вызывающего спазм артерий головного мозга, и, как следствие, гипоперфузию [51]. Таким образом, молекулы воспаления могут объединять обозначенные выше пути развития КД при ФП.

### Другие механизмы

Одним из патогенетических звеньев, связывающих ФП и КД, может быть отложение амилоидных фибрилл в ткани как головного мозга, так и предсердий, ввиду нарушения структуры натрийуретических пептидов. Подобные нарушения могут развиваться на фоне любых ССЗ и вызывать развитие болезни Альцгеймера [52]. У пациентов с ФП без анамнеза инсульта при проведении функционального МРТ-обследования выявлено уменьшение количества нейрональных связей между лобной долей, левой ангулярной извилиной и предклинем [53]. У больных с ФП, ранее не имевших когнитивных нарушений (n=114), их необратимое развитие по результатам оценки MoCA после перенесенного эмболического инсульта или ТИА было ассоциировано с наличием признаков вероятной церебральной амилоидной ангиопатии (p=0,012) по данным МРТ [54].

Таким образом, патогенез развития КД у пациентов с ФП является сложным и многогранным. Обсуждается вклад дополнительных факторов; в частности, по данным небольшой работы J. Rollo и соавт. [55], есть указания на генетические мутации, повышающие вероятность деменции при ФП, хотя их наличие требует подтверждения в более крупных выборках. Наконец, необходимо отметить, что пациенты с изолированными ФП и КД имеют схожие клинические и демографические характеристики, а также общие ФР, вносящие вклад в патогенез обоих состояний. К ним, наряду с пожилым возрастом, относятся сахарный диабет, хроническая болезнь почек, синдром обструктивного апноэ во сне, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, злоупотребле-

ние алкоголем и дислипидемия. Считается, что у больных ФП старческого возраста развитие когнитивных нарушений, включая болезнь Альцгеймера, может всецело объясняться перечисленными ФР [45, 56].

### Оценка риска и профилактика КД при ФП

Шкалы оценки риска развития тромбоемболических осложнений можно использовать для прогнозирования развития деменции у пациентов с ФП; например, в одном исследовании тяжелая КД чаще возникала у больных, имевших более высокие балльные оценки по шкале CHADS<sub>2</sub> [57]. В популяционном когортном исследовании с участием 332 665 пациентов (29 012 с ФП) риск развития деменции (2,12% в год против 1,50% в общей популяции) коррелировал с балльной оценкой по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в большей степени, чем по шкале CHADS<sub>2</sub> [22]. В проспективном подгрупповом анализе многоцентрового

Таблица 2. Рекомендации по предупреждению КД у пациентов с ФП

| Медикаментозная терапия   |
|---|
| <p><b>Фибрилляция предсердий</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациентам, имеющим высокий риск развития тромбоемболических осложнений, рекомендовано назначение антикоагулянтной терапии.</li> <li>• Предпочтительны пероральные антикоагулянты (раннее выявление пациентов с показаниями к назначению, повышение приверженности к терапии, избегать назначения варфарина пациентам с плохо контролируемой интенсивностью антикоагулянтной терапии).</li> <li>• У пациентов, длительно получающих терапию антагонистом витамина К, необходим регулярный контроль МНО.</li> <li>• Предпочтительна тактика контроля ритма</li> </ul>   |
| <p><b>Сопутствующие заболевания, повышающие риск развития КД</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лечение артериальной гипертензии, поддержание целевого уровня артериального давления.</li> <li>• Лечение сахарного диабета, контроль уровня глюкозы в крови. Лечение сердечной недостаточности.</li> <li>• Избегать назначения ацетилсалициловой кислоты, за исключением специфических показаний.</li> <li>• Заместительная гормональная терапия по показаниям.</li> <li>• Лечение синдрома обструктивного апноэ во сне</li> </ul>  |
| <p><b>Специфическое лечение болезни Альцгеймера</b></p> <p><b>Немедикаментозная терапия</b></p> <p>Выявление КД</p> <p>При подозрении на КД у пациентов с ФП необходимо оценить когнитивную функцию</p> <p><b>Коррекция ФР развития ССЗ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Достижение целевого уровня липидов.</li> <li>• Отказ от курения.</li> <li>• Поддержание физической активности.</li> <li>• Соблюдение диеты (низкий уровень витаминов D, В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты повышает риск развития КД, однако эффективность пищевых добавок не доказана, употребление кальция в качестве пищевой добавки ассоциировано с увеличением риска развития деменции).</li> <li>• Снижение массы тела при ожирении</li> </ul> <p>КД – когнитивная дисфункция; ФП – фибрилляция предсердий; МНО – международное нормализованное отношение; ФР – факторы риска; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.</p> |

рандомизированного исследования SAFETY, включавшем 260 пациентов с ФП (169 с КД), была выявлена сильная обратная корреляция между суммарными балльными оценками по шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и MoCA. Вероятность наличия умеренной КД увеличивалась на 46% при каждом повышении оценок по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [58]. Было также отмечено, что пациенты с постоянной формой ФП имеют более выраженную КД, чем больные пароксизмальной и персистирующей ФП [36].

К сожалению, в настоящее время эффективная терапевтическая коррекция большинства звеньев патогенеза КД у больных МА невозможна; препаратов, зарегистрированных по данному показанию, в настоящий момент не существует. Основные принципы профилактики КД при ФП, согласно международному консенсусу (2018) ведущих экспертов по проблеме, приведены в табл. 2 [14].

### Диагностика КД

Зачастую КД может быть незаметной и проявляться в мелочах (пропущенная встреча, использование предметов не по назначению, проблемы на работе или дома), часто связываемых со стрессом, усталостью или возрастом. При расспросе пациента стоит уделять внимание неточностям в датах и событиях, повторениям фраз, неуместным или сверхценным идеям. Необходимо учитывать анамнез неврологических или психических заболеваний, употребления наркотиков и лекарственных препаратов, патологии органов зрения и слуха.

Обследование должно включать общий анализ крови, определение уровня глюкозы, креатинина, электролитов, кальция, показателей функции печени, щитовидной железы, а также фолатов и витамина В<sub>12</sub>; выявление сифилиса в группах высокого риска.

Клинические рекомендации по ФП не включают оценку когнитивной функции в перечень обязательных диагностических исследований. Вместе с тем врач должен уметь выявлять и надлежащим образом оценивать наличие и степень когнитивных нарушений, а также ФР их возникновения у пациентов с ФП.

Доступны многочисленные валидизированные методы выявления КД, включающие как краткие методы, занимающие у пожилых пациентов от 1 до 8 мин, так и более сложные батареи тестов, требующих большего количества времени (см. табл. 1).

К факторам, определяющим выбор конкретного метода, относятся время, доступное для исследования, место его проведения, владение языками (некоторые тесты недоступны на русском языке), а также цель проведения исследования (скрининг для выявления КД или деменции или верификация диагноза). С практической точки зрения, любой из кратких тестов, наиболее распространенным из которых является GPCOG (General Practitioner Assessment of Cognition), под-

ходит для выявления КД на приеме у кардиолога или терапевта. Некоторые опросники, такие как второй этап теста GPCOG или IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly), предоставляют дополнительную информацию, поскольку позволяют оценить динамику когнитивной функции человеком, хорошо знающим пациента. Однако они обычно являются частью специализированного неврологического и гериатрического обследования.

Для выявления цереброваскулярных и дегенеративных заболеваний, исключения опухолей головного мозга и гидроцефалии рекомендовано проведение МРТ [14], результаты которой всегда должны оцениваться с учетом клинической картины и показателей когнитивных тестов ввиду их решающего значения для постановки диагноза и возможного несоответствия данным визуализации.

К нарушениям, которые могут быть выявлены при МРТ, относятся:

1. Крупные или двусторонние инфаркты, ассоциированные с атеросклерозом крупных сосудов;
2. Эмболические инфаркты с локализацией в критических зонах (гиппокамп, височная и лобная доли);
3. Лакуны, гиперинтенсивные очаги в белом веществе (лейкоареоз) и геморрагии на фоне болезни мелких сосудов;
4. Микрокровоизлияния в лобной доле, характеризующие амилоидную ангиопатию.

К тому же выявление общей атрофии головного мозга или исключительно медиальной височной области может свидетельствовать о наличии болезни Альцгеймера, хотя иногда локальное истончение коры больших полушарий и атрофия серого вещества височной и лобной долей развиваются у пациентов с подкорковыми инфарктами соответствующей локализации [59]. D. Copen и соавт. [36] предлагают использовать МРТ в качестве скринингового инструмента для диагностики перенесенных инсультов и ассоциированных с ними когнитивных нарушений, однако такая стратегия в настоящее время экономически нецелесообразна.

### Аспекты назначения антикоагулянтов пациентам с ФП и КД

Назначение антикоагулянтов пожилым пациентам с ФП и КД выглядит проблематичным. В ранних исследованиях отмечена низкая приверженность больных с когнитивными нарушениями к постоянной терапии, причем у пожилых людей вероятность правильного приема препаратов снижается в 2,0–2,9 раза [60].

Согласно систематическому обзору, включившему 18 исследований с участием пациентов пожилого и старческого возраста с деменцией, приверженность к лечению в данной группе находится в диапазоне от 17 до 42%, а преждевременное прекращение приема лекарственных средств отмечается в 37–80% случаев, что приводит к увеличению риска госпитализации и смерти. Коррекция

режима дозирования и количества лекарственных средств является одним из немногих действенных способов увеличения приверженности к лечению [61].

При анализе данных исследования ACTIVE (n=2510) снижение оценки по опроснику MMSE (<26 баллов) у больных с ФП ассоциировалось с увеличением числа как сосудистых осложнений (6,7% против 3,6%; p=0,002), так и кровотечений (9,6% против 7,0%; p=0,04). Стоит отметить, что указанные риски были обусловлены неадекватным контролем международного нормализованного отношения (МНО) у отдельных пациентов, поскольку при учете данного фактора приведенные различия теряли свою статистическую значимость [62]. В недавно опубликованном наблюдательном исследовании с использованием псевдорандомизации было показано, что среди лиц с анамнезом ФП и деменции (n=2575, возраст ≥65 лет) варфарин применялся редко (16%), однако его назначение было ассоциировано со снижением вероятности инсульта (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,54 до 0,996; p=0,047) и смерти (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,60 до 0,87; p<0,001) даже у таких больных [63]. При анализе данных Шведского регистра деменции (n=49792, 16% с ФП) назначение варфарина больным с тяжелыми когнитивными нарушениями (26% пациентов), обычно не соответствующими критериям включения в клинические исследования, могло приводить к снижению риска развития ишемического инсульта (скорректированное ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,59 до 0,98). Антикоагулянтная терапия характеризовалась также уменьшением частоты смерти от любых причин (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,59 до 0,98) при статистически незначимом увеличении риска кровотечений [64]. Разумеется, при обсуждении антитромботической терапии предпочтительно присутствие родственников или иных лиц, осуществляющих уход за больным, которые смогут в дальнейшем контролировать прием таблеток. При назначении антагонистов витамина К наиболее сложным является поддержание МНО в целевом диапазоне со своевременной коррекцией дозы. В связи с этим необходимо помнить, что, согласно действующим рекомендациям, препаратами выбора у пациентов с неклапанной ФП являются прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК). В отношении этих средств приверженность также крайне важна, поскольку пропуск приема препарата может привести к быстрому снижению его концентрации в крови вследствие относительно короткого периода полувыведения [65, 66]. Пациенты с когнитивными нарушениями различной степени имеют высокий риск падений [67], который может служить относительным противопоказанием к назначению антикоагулянтной терапии. Согласно расчетам, лишь при частоте падений, превышающей 295 случаев в год, польза от приема антикоагулянтов в качестве профилактики ишемического инсульта будет меньше возможного риска тяжелых кровотечений, что свидетельствует о необосно-

ванности отказа от антитромботической терапии в более благоприятных ситуациях [68]. В пользу этого утверждения также свидетельствуют недавно полученные результаты анализа базы данных US MarketScan (n=28308) среди пациентов с неклапанной ФП на фоне терапии ПОАК, у которых частота падений составила 10,8 на 100 пациенто-лет (при 95% ДИ от 10,4 до 11,3), при этом внутричерепные кровоизлияния, связанные с падениями, регистрировались в минимальном числе случаев – 0,014 на 100 пациенто-лет (при 95% ДИ от 0,003 до 0,043) [69].

Вопрос приверженности крайне актуален для всех пациентов с ФП, так как у большинства из них на момент первого инсульта была зарегистрирована недостаточная антикоагуляция. Так, по данным регистра Get With The Guidelines, собранным в период применения ПОАК, из 94 474 больных с известным анамнезом ФП (средний возраст 79,9 года), госпитализированных с первым инсультом, лишь 7,6% получали эффективную терапию варфарином (МНО ≥2), 8,8% принимали ПОАК [70].

В исследовании, включившем 111 пациентов с ФП (средний возраст 73,5 года), низкая приверженность к терапии антикоагулянтами (46,9% участников, из них >80% получали варфарин) отмечалась у пациентов более пожилого возраста и независимо ассоциировалась с КД, диагностированной при помощи шкалы MMSE ( $\beta=1,139$ ) [71].

В мета-регрессионном анализе 29 исследований, посвященном исследованию влияния кратности приема лекарственных средств на приверженность к назначаемой терапии при хронических ССЗ, было показано, что многократный прием препаратов ассоциируется с более низкой приверженностью пациентов по сравнению с однократным, особенно при использовании строгих критериев приверженности. Так, двух- и трехкратный режимы терапии характеризуются меньшим числом принятых доз препарата (на 6,9 и 13,7% соответственно), более частым изменением кратности (на 14,0 и 27,5% соответственно) и времени приема лекарств (на 22,9 и 30,4% соответственно) [72, 73].

По данным оценки приверженности к антикоагулянтной терапии в выборке пожилых пациентов с неклапанной ФП (n=103, средний возраст 77,85 года), прием препарата 2 раза в сутки был независимым фактором, определяющим снижение приверженности (ОШ 2,88 при 95% ДИ от 1,003 до 8,286; p=0,048) [74]. В опросе пациентов с ФП (n=266) и лечащих врачей (n=178) выявлено, что больные, которым назначен антикоагулянт для однократного приема (ривароксабан, варфарин), более привержены к терапии, чем пациенты, получавшие лекарственные средства, предназначенные для двукратного приема; в последнем случае больные пропускали большее число доз препарата и в 30% случаев принимали указанные препараты один раз в сутки [75].

Учитывая изложенное, можно предполагать, что назначение ривароксабана, рекомендованного к однократному

приему, будет ассоциировано с большей приверженностью пациентов по сравнению с другими ПОАК. Еще одним доводом в пользу указанного препарата является форма выпуска в календарной упаковке, которая, согласно систематическому Кохрановскому обзору 12 рандомизированных клинических исследований (n=2196), ассоциирована

с увеличением доли принятых таблеток (средняя разница 11% при 95% ДИ от 6 до 17%) [76]. По данным проспективного Дрезденского регистра, более 78% пациентов (n=1204) продолжали терапию ривароксабаном через 2 года после начала наблюдения, что является очень хорошим показателем приверженности [77]. В проспективном

**Таблица 3. Текущие исследования по оценке влияния различных методов лечения ФП на когнитивную функцию**

| Исследование (Clintrials.gov)  | Дизайн исследования   | Конечные точки, связанные с КД   |
|--|---|--|
| EAST (Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial)<br>NCT01288352   | Проспективное рандомизированное слепое исследование (n=2 810).<br>Сравнение влияния ранней тактики контроля ритма (антиаритмическая терапия, катетерная абляция) и обычной терапии  | Вторичная конечная точка: оценка по шкале MoCA через 24 мес после рандомизации   |
| BRAIN-AF (Blinded Randomized Trial of Anticoagulation to Prevent Ischemic Stroke and Neurocognitive Impairment in AF)<br>NCT02387229           | Проспективное рандомизированное двойное слепое исследование (n=6 396).<br>Сравнение эффективности ацетилсалициловой кислоты и ривароксабана 15 мг в отношении профилактики инсульта и снижения когнитивных функций у пациентов с неклапанной ФП | Вторичная конечная точка: оценки по шкалам 3MS, MMSE и MoCA на визитах в конце периода наблюдения  |
| GIRAF (Cognitive Impairment Related to Atrial Fibrillation Prevention Trial)<br>NCT01994265  | Проспективное рандомизированное слепое исследование (n=200).<br>Сравнение эффективности дабигатрана (150 мг 2 раза в сутки) и варфарина (целевое МНО 2,0–3,0) в отношении профилактики КД у пациентов с ФП в течение 2 лет                      | Первичная конечная точка: снижение когнитивной функции (шкалы MoCA + NINDS-CSN) через 1 год и в конце периода наблюдения   |
| DIAL-F (Cognitive Impairment in Atrial Fibrillation)<br>NCT01816308  | Проспективное исследование случай–контроль (n=888).<br>Снижение когнитивной функции у пациентов, перенесших катетерную абляцию, по сравнению с антиаритмической терапией у пациентов с ФП в течение 2 лет                                       | Первичная конечная точка: улучшение или отсутствие ухудшения когнитивной функции по шкале MoCA через 2 года наблюдения   |
| SWISS-AF (Swiss Atrial Fibrillation Cohort Study)<br>NCT02105844   | Проспективное наблюдательное многоцентровое когортное исследование (n=2 600).<br>Изучение особенностей структурного повреждения головного мозга, механизмов развития КД у пациентов с ФП  | Ежегодная оценка когнитивной функции, МРТ в начале и через 2 года наблюдения   |
| CAF (Impact of Anticoagulation Therapy on the Cognitive Decline and Dementia in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation)<br>NCT03061006 | Проспективное рандомизированное исследование (n=120).<br>Сравнение эффективности дабигатрана и варфарина в отношении профилактики КД у пациентов с ФП   | Первичная конечная точка: диагностированная неврологом деменция или клинически значимое ухудшение когнитивной функции по данным оценок по специфическим шкалам.<br>Вторичная конечная точка: изменение оценок по шкале MMSE и ишемической шкале Хачинского через 24 мес после рандомизации |
| Comparison of Brain Perfusion in Rhythm Control and Rate Control of Persistent Atrial Fibrillation<br>NCT02633774                              | Проспективное рандомизированное исследование (n=200).<br>Сравнение тактики контроля ритма и ЧСС   | Первичная конечная точка: оценка когнитивной функции по шкале MoCA и оценка перфузии головного мозга по данным КТ через 3 мес наблюдения   |
| NASPAF-ICH (NOACs for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation and Previous ICH)<br>NCT02998905                                  | Проспективное рандомизированное исследование (n=100).<br>Сравнение ПОАК и ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ФП, высоким риском развития тромбоэмболических осложнений и внутримозжечковым кровоизлиянием в анамнезе                       | Вторичная конечная точка: оценка когнитивной функции по шкалам MoCA и mRS через 1 год и в конце периода наблюдения   |
| NOAH (Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial High Rate Episodes)<br>NCT02618577                                  | Проспективное рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование (n=2686).<br>Сравнение терапии эдоксабаном у пациентов с высоким риском развития ФП и субклинической ФП (atrial high-rate episodes, AHRE) со стандартным лечением    | Вторичная конечная точка: оценка когнитивной функции по шкалам MoCA через 12 и 24 мес после рандомизации   |
| OCEAN (Optimal Anticoagulation for Higher Risk Patients Post-Catheter Ablation for Atrial Fibrillation Trial)<br>NCT02168829                   | Проспективное рандомизированное исследование (n=1572).<br>Сравнение терапии ривароксабаном (15 мг) и ацетилсалициловой кислотой после абляции очага ФП  | Вторичная конечная точка: нейрофизиологические тесты через 3 года наблюдения   |

ФП – фибрилляция предсердий; КД – когнитивная дисфункция; МНО – международное нормализованное отношение; МРТ – магнитно-резонансная томография; ЧСС – частота сердечных сокращений; КТ – компьютерная томография; ПОАК – пероральные антикоагулянты.

наблюдательном исследовании в условиях клинической практики XANTUS Pooled (n=11121) частота досрочно-го прекращения терапии не превышала 5%, что является косвенным свидетельством не только удобства приема препарата, но и его эффективности и безопасности [78].

### Перспективы дальнейших исследований

По данным Фрамингемского исследования, за более чем 3 последних десятилетия отмечено снижение риска развития деменции, ассоциированного с ФП (ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,67 до 0,88), что может свидетельствовать о значительном увеличении эффективности антикоагулянтной терапии и контроля других ФР [79].

Перспективными исследованиями на тему профилактики КД при ФП являются работы, посвященные вопросам поддержания синусового ритма и применения антикоагулянтов на разных стадиях развития подобных нарушений (табл. 3).

Задачами других научных работ являются разработка разнонаправленных лечебных мероприятий, изучение новых (в том числе генетических) биомаркеров для выявления пациентов с высоким риском когнитивных нарушений и его возможного снижения [14].

### Заключение

Ассоциация фибрилляции предсердий с когнитивными нарушениями, снижением когнитивной функции и деменцией подтверждена данными многочисленных эпидемиологических исследований, позволяющих установить причинно-следственный характер данной взаимосвязи и считать мерцательную аритмию одним из факторов риска когнитивных расстройств.

Предполагается, что своевременно назначенная полноценная антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий может играть важную роль в профилактике дементных и додементных изменений. Вне зависимости от дальнейшего подтверждения данной концепции наличие когнитивных нарушений не должно быть препятствием для назначения антикоагулянтов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий, при этом основное внимание необходимо уделять вопросам приверженности пациентов к лечению. В этом отношении потенциально могут иметь значение такие особенности ривароксабана, как однократный прием и календарная упаковка.

*Публикация подготовлена при поддержке компании Байер. Конфликт интересов отсутствует.*

PP-XAR-RU-0189-1

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67–492. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000558
- Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *European Heart Journal*. 2013;34(35):2746–51. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz280
- Wu Y-T, Fratiglioni L, Matthews FE, Lobo A, Breteler MMB, Skoog I et al. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *The Lancet Neurology*. 2016;15(1):116–24. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00092-7
- Diener H-C, Hart RG, Koudstaal PJ, Lane DA, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Cognitive Function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(5):612–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.077
- Silva RMFLD, Miranda CM, Liu T, Tse G, Roevers L. Atrial Fibrillation and Risk of Dementia: Epidemiology, Mechanisms, and Effect of Anticoagulation. *Frontiers in Neuroscience*. 2019;13:18. DOI: 10.3389/fnins.2019.00018
- Ostroumova O.D., Cherniaeva M.S., Golovina O.V. Atrial fibrillation as Risk Factor for Development of Cognitive Function Impairment and Dementia. Potential of Anticoagulant Therapy in Their Prevention. *Kardiologiya*. 2018;58(9):76–88. [Russian: Остроумова О.Д., Черняева М.С., Головина О.В. Фибрилляция предсердий как фактор риска развития когнитивных нарушений и деменции. Возможности антикоагулянтной терапии в их профилактике. *Кардиология*. 2018;58(9):76–88]. DOI: 10.18087/cardio.2018.9.10173
- Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clinical Epidemiology*. 2014;6:213–20. DOI: 10.2147/CLEP.S47385
- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia*. 2013;9(1):63–75.e2. DOI: 10.1016/j.jalz.2012.11.007
- Erkinjuntti T, Østbye T, Steenhuis R, Hachinski V. The Effect of Different Diagnostic Criteria on the Prevalence of Dementia. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(23):1667–74. DOI: 10.1056/NEJM199712043372306
- de Bruijn RF, Bos MJ, Portegies ML, Hofman A, Franco OH, Koudstaal PJ et al. The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC Medicine*. 2015;13(1):132. DOI: 10.1186/s12916-015-0377-5
- Hahn L, Kessler J. A new scoring system for increasing the sensitivity of the MMSE. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2019; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s00391-019-01516-4
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(4):695–9. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Nishtala A, Piers RJ, Himali JJ, Beiser AS, Davis-Plourde KL, Saczynski JS et al. Atrial fibrillation and cognitive decline in the Framingham Heart Study. *Heart Rhythm*. 2018;15(2):166–72. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.09.036
- Dagres N, Chao T-F, Fenelon G, Aguinaga L, Benhayon D, Benjamin EJ et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: what is the best practice? *EP Europace*. 2018;20(9):1399–421. DOI: 10.1093/europace/euy046
- Madhavan M, Graff-Radford J, Piccini JP, Gersh BJ. Cognitive dysfunction in atrial fibrillation. *Nature Reviews Cardiology*. 2018;15(12):744–56. DOI: 10.1038/s41569-018-0075-z

16. Ratcliffe PJ, Wilcock GK. Cerebrovascular disease in dementia: the importance of atrial fibrillation. *Postgraduate Medical Journal*. 1985;61(713):201–4. DOI: 10.1136/pgmj.61.713.201
17. Thacker EL, McKnight B, Psaty BM, Longstreth WT, Sitlani CM, Dublin S et al. Atrial fibrillation and cognitive decline: A longitudinal cohort study. *Neurology*. 2013;81(2):119–25. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829a33d1
18. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Canadian Medical Association Journal*. 2012;184(6):E329–36. DOI: 10.1503/cmaj.111173
19. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm*. 2010;7(4):433–7. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.12.004
20. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, Mohanty S, Pump A, Cereceda Brantes M et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: A meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2012;9(11):1761–1768.e2. DOI: 10.1016/j.hrthm.2012.07.026
21. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive Impairment Associated With Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2013;158(5\_Part\_1):338. DOI: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007
22. Liao J-N, Chao T-F, Liu C-J, Wang K-L, Chen S-J, Tuan T-C et al. Risk and prediction of dementia in patients with atrial fibrillation – A nationwide population-based cohort study. *International Journal of Cardiology*. 2015;199:25–30. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.06.170
23. Demenko T.N., Chumakova G.A., Veselovskaya N.G. Characteristics of cognitive function, quality of life and psychological state of patients with different forms of atrial fibrillation. *Russian Heart Journal*. 2017;17(2):123–34. [Russian: Деменко Т.Н., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Особенности когнитивных функций, качества жизни и психологического состояния пациентов с разными формами фибрилляции предсердий. *Сердце: Журнал для практических врачей*. 2017;16(2):123–34]. DOI: 10.18087/rhj.2017.2.2336
24. Chen LY, Norby FL, Gottesman RF, Mosley TH, Soliman EZ, Agarwal SK et al. Association of Atrial Fibrillation With Cognitive Decline and Dementia Over 20 Years: The ARIC-NCS (Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study). *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(6):e007301. DOI: 10.1161/JAHA.117.007301
25. Singh-Manoux A, Fayosse A, Sabia S, Canonico M, Bobak M, Elbaz A et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. *European Heart Journal*. 2017;38(34):2612–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx208
26. Alonso A, Knopman DS, Gottesman RF, Soliman EZ, Shah AJ, O'Neal WT et al. Correlates of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(7):e006014. DOI: 10.1161/JAHA.117.006014
27. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Crandall BG, Cutler MJ, Day JD et al. Atrial Fibrillation Patients Treated With Long-Term Warfarin Anticoagulation Have Higher Rates of All Dementia Types Compared With Patients Receiving Long-Term Warfarin for Other Indications. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(7):e003932. DOI: 10.1161/JAHA.116.003932
28. Ding M, Fratiglioni L, Johnell K, Santoni G, Fastbom J, Ljungman P et al. Atrial fibrillation, antithrombotic treatment, and cognitive aging: A population-based study. *Neurology*. 2018;91(19):e1732–40. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006456
29. Poggesi A, Inzitari D, Pantoni L. Atrial Fibrillation and Cognition: Epidemiological Data and Possible Mechanisms. *Stroke*. 2015;46(11):3316–21. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.008225
30. Kalantarian S, Ruskin JN. Atrial Fibrillation and Cognitive Decline. *Cardiology Clinics*. 2016;34(2):279–85. DOI: 10.1016/j.ccl.2015.12.011
31. Kwok CS, Loke YK, Hale R, Potter JF, Myint PK. Atrial fibrillation and incidence of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;76(10):914–22. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820f2e38
32. Silva DS, Coan AC, Avelar WM. Neuropsychological and neuroimaging evidences of cerebral dysfunction in stroke-free patients with atrial fibrillation: A review. *Journal of the Neurological Sciences*. 2019;399:172–81. DOI: 10.1016/j.jns.2019.02.027
33. Miyasaka Y, Barnes ME, Petersen RC, Cha SS, Bailey KR, Gersh BJ et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a community-based cohort. *European Heart Journal*. 2007;28(16):1962–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm012
34. Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, Raimondo C, Pianelli M, Toso E et al. Prevalence of Silent Cerebral Ischemia in Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation and Correlation With Cognitive Function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(21):1990–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.074
35. Kalantarian S, Ay H, Gollub RL, Lee H, Retzepi K, Mansour M et al. Association Between Atrial Fibrillation and Silent Cerebral Infarctions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2014;161(9):650–8. DOI: 10.7326/M14-0538
36. Conen D, Rodondi N, Müller A, Beer JH, Ammann P, Moschovitis G et al. Relationships of Overt and Silent Brain Lesions With Cognitive Function in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(9):989–99. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.039
37. van Veluw SJ, Shih AY, Smith EE, Chen C, Schneider JA, Wardlaw JM et al. Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts. *The Lancet Neurology*. 2017;16(9):730–40. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30196-5
38. de Bruijn RFAG, Portegies MLP, Leening MJG, Bos MJ, Hofman A, van der Lugt A et al. Subclinical cardiac dysfunction increases the risk of stroke and dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 2015;84(8):833–40. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001289
39. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *European Heart Journal*. 2008;29(17):2125–32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn341
40. Alosco ML, Spitznagel MB, Sweet LH, Josephson R, Hughes J, Gunstad J. Atrial Fibrillation Exacerbates Cognitive Dysfunction and Cerebral Perfusion in Heart Failure. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2015;38(2):178–86. DOI: 10.1111/pace.12543
41. Stefansdottir H, Arnar DO, Aspelund T, Sigurdsson S, Jonsdottir MK, Hjaltason H et al. Atrial Fibrillation is Associated With Reduced Brain Volume and Cognitive Function Independent of Cerebral Infarcts. *Stroke*. 2013;44(4):1020–5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.12.679381
42. Gardarsdottir M, Sigurdsson S, Aspelund T, Rokita H, Launer LJ, Gudnason V et al. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. *EP Europace*. 2018;20(8):1252–8. DOI: 10.1093/europace/eux220
43. Piers RJ, Nishtala A, Preis SR, DeCarli C, Wolf PA, Benjamin EJ et al. Association between atrial fibrillation and volumetric magnetic resonance imaging brain measures: Framingham Offspring Study. *Heart Rhythm*. 2016;13(10):2020–4. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.07.004
44. de la Torre JC. Alzheimer Disease as a Vascular Disorder: Nosological Evidence. *Stroke*. 2002;33(4):1152–62. DOI: 10.1161/01.STR.0000014421.15948.67
45. Dietzel J, Haeusler KG, Endres M. Does atrial fibrillation cause cognitive decline and dementia? *EP Europace*. 2018;20(3):408–19. DOI: 10.1093/europace/eux031
46. Guo Y, Lip GYH, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(22):2263–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.063
47. Kornej J, Reinhardt C, Kosiuk J, Arya A, Hindricks G, Adams V et al. Response of High-Sensitive C-Reactive Protein to Catheter Ablation of Atrial Fibrillation and Its Relation with Rhythm Outcome. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e44165. DOI: 10.1371/journal.pone.0044165
48. Marcus GM, Smith LM, Ordovas K, Scheinman MM, Kim AM, Badhwar N et al. Intracardiac and extracardiac markers of inflammation during atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2010;7(2):149–54. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.10.004

49. Rotter M, Jais P, Vergnes M-C, Nurden P, Takahashi Y, Sanders P et al. Decline in C-Reactive Protein After Successful Ablation of Long-Lasting Persistent Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(6):1231–3. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.12.038
50. Pinto A, Tuttolomondo A, Casuccio A, Di Raimondo D, Di Sciacca R, Arnao V et al. Immuno-inflammatory predictors of stroke at follow-up in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation (NVAf). *Clinical Science*. 2009;116(10):781–9. DOI: 10.1042/CS20080372
51. Yang J, Hossein Noyan-Ashraf M, Meissner A, Voigtlaender-Bolz J, Kroetsch JT, Foltz W et al. Proximal Cerebral Arteries Develop Myogenic Responsiveness in Heart Failure via Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ -Dependent Activation of Sphingosine-1-Phosphate Signaling. *Circulation*. 2012;126(2):196–206. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039644
52. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016;18(10):1455–90. DOI: 10.1093/europace/euw161
53. Silva DS, Avelar WM, de Campos BM, Lino APBL, Balthazar MLF, Figueiredo MJO et al. Default Mode Network Disruption in Stroke-Free Patients with Atrial Fibrillation. *Cerebrovascular Diseases*. 2018;45(1–2):78–84. DOI: 10.1159/000486689
54. Banerjee G, Chan E, Ambler G, Wilson D, Cipolotti L, Shakeshaft C et al. Effect of small-vessel disease on cognitive trajectory after atrial fibrillation-related ischaemic stroke or TIA. *Journal of Neurology*. 2019;266(5):1250–9. DOI: 10.1007/s00415-019-09256-6
55. Rollo J, Knight S, May HT, Anderson JL, Muhlestein JB, Bunch TJ et al. Incidence of Dementia in Relation to Genetic Variants at PITX2, ZFX3, and ApoE  $\epsilon$ 4 in Atrial Fibrillation Patients. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2015;38(2):171–7. DOI: 10.1111/pace.12537
56. Proietti M, Recchia A, Riva E, Lucca U, Tettamanti M, Mannucci PM et al. Relationship between atrial fibrillation and cognitive decline in individuals aged 80 and older. *European Journal of Internal Medicine*. 2017;46:6–10. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.08.010
57. Graves KG, May HT, Jacobs V, Bair TL, Stevens SM, Woller SC et al. Atrial fibrillation incrementally increases dementia risk across all CHADS 2 and CHA 2 DS 2 VASc strata in patients receiving long-term warfarin. *American Heart Journal*. 2017;188:93–8. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.02.026
58. Ball J, Carrington MJ, Stewart S, on behalf of the SAFETY investigators. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? *Heart*. 2013;99(8):542–7. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-303182
59. Heiss W-D, Rosenberg GA, Thiel A, Berlot R, de Reuck J. Neuroimaging in vascular cognitive impairment: a state-of-the-art review. *BMC Medicine*. 2016;14(1):174. DOI: 10.1186/s12916-016-0725-0
60. Salas M. Impaired cognitive function and compliance with anti-hypertensive drugs in elderly: The Rotterdam Study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2001;70(6):561–6. DOI: 10.1067/mcp.2001.119812
61. El-Saifi N, Moyle W, Jones C, Tuffaha H. Medication Adherence in Older Patients With Dementia: A Systematic Literature Review. *Journal of Pharmacy Practice*. 2018;31(3):322–34. DOI: 10.1177/0897190017710524
62. Flaker GC, Pogue J, Yusuf S, Pfeffer MA, Goldhaber SZ, Granger CB et al. Cognitive Function and Anticoagulation Control in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2010;3(3):277–83. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.884171
63. Orkaby AR, Ozonoff A, Reisman JI, Miller DR, Zhao S, Rose AJ. Continued Use of Warfarin in Veterans with Atrial Fibrillation After Dementia Diagnosis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;65(2):249–56. DOI: 10.1111/jgs.14573
64. Subic A, Cermakova P, Religa D, Han S, von Euler M, Kåreholt I et al. Treatment of Atrial Fibrillation in Patients with Dementia: A Cohort Study from the Swedish Dementia Registry. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;61(3):1119–28. DOI: 10.3233/JAD-170575
65. Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Valdés M, Vicente V, Marín F et al. Reduced Time in Therapeutic Range and Higher Mortality in Atrial Fibrillation Patients Taking Acenocoumarol. *Clinical Therapeutics*. 2018;40(1):114–22. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.11.014
66. Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, Lip GYH, Lane DA, Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;117(02):209–18. DOI: 10.1160/TH16-10-0757
67. Allali G, Launay CP, Blumen HM, Callisaya ML, De Cock A-M, Kressig RW et al. Falls, Cognitive Impairment, and Gait Performance: Results from the GOOD Initiative. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2017;18(4):335–40. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.10.008
68. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing anti-thrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Archives of Internal Medicine*. 1999;159(7):677–85. PMID: 10218746
69. Coleman CI, Miao B, Bunz TJ, Sood N. Estimating the rate of fall-related intracranial hemorrhage in nonvalvular atrial fibrillation patients receiving oral anticoagulation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(9):291. DOI: 10.1016/S0735-1097(19)30899-X
70. Xian Y, O'Brien EC, Liang L, Xu H, Schwamm LH, Fonarow GC et al. Association of Preceding Antithrombotic Treatment With Acute Ischemic Stroke Severity and In-Hospital Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2017;317(10):1057. DOI: 10.1001/jama.2017.1371
71. Jankowska-Polańska B, Katarzyna L, Lidia A, Joanna J, Dudek K, Izabella U. Cognitive function and adherence to anticoagulation treatment in patients with atrial fibrillation. *Journal of geriatric cardiology: JGC*. 2016;13(7):559–65. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.07.006
72. Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM, Lee S, Alam T, Kaur R. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Current Medical Research and Opinion*. 2012;28(5):669–80. DOI: 10.1185/03007995.2012.677419
73. Laliberté F, Nelson WW, Lefebvre P, Schein JR, Rondeau-Leclaire J, Duh MS. Impact of Daily Dosing Frequency on Adherence to Chronic Medications Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Advances in Therapy*. 2012;29(8):675–90. DOI: 10.1007/s12325-012-0040-x
74. Rossi AP, Facchinetti R, Ferrari E, Nori N, Sant S, Masciocchi E et al. Predictors of self-reported adherence to direct oral anticoagulation in a population of elderly men and women with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2018;46(2):139–44. DOI: 10.1007/s11239-018-1679-1
75. Andrade JG, Krahn AD, Skanes AC, Purdham D, Ciaccia A, Connors S. Values and Preferences of Physicians and Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Receive Oral Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(6):747–53. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.09.023
76. Mahtani KR, Heneghan CJ, Glasziou PP, Perera R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;9:CD005025. DOI: 10.1002/14651858.CD005025.pub3
77. Hecker J, Marten S, Keller L, Helmert S, Michalski F, Werth S et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation: Results from the Dresden NOAC Registry. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016;115(05):939–49. DOI: 10.1160/TH15-10-0840
78. Camm AJ, Amarencu P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2016;37(14):1145–53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv466
79. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(6):523–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1504327

Поступила 12.04.19 (Received 12.04.19)

Кукава Н. Г.<sup>1</sup>, Шахнович Р. М.<sup>1,2</sup>, Осьмак Г. Ж.<sup>3</sup>, Баулина Н. М.<sup>3</sup>, Матвеева Н. А.<sup>3</sup>, Фаворова О. О.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## УЧАСТИЕ МИКРОРНК В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, микроРНК, инфаркт миокарда.

Ссылка для цитирования: Кукава Н. Г., Шахнович Р. М., Осьмак Г. Ж., Баулина Н. М., Матвеева Н. А., Фаворова О. О. Участие микроРНК в развитии ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2019;59(10):78–87.

### РЕЗЮМЕ

Атерогенез – сложный процесс, в котором участвуют разные типы клеток и регуляторных молекул. Открытые в конце XX века молекулы микроРНК служат важными регуляторами ряда патофизиологических процессов, вовлеченных в атерогенез. В обзоре рассматриваются данные об участии различных микроРНК в развитии атеросклероза и его основных клинических проявлений и обсуждается возможность использования микроРНК в качестве диагностических маркеров этих заболеваний.

Kukava N. G.<sup>1</sup>, Shakhnovich R. M.<sup>1,2</sup>, Osmak G. Zh.<sup>3</sup>, Baulina N. M.<sup>3</sup>, Matveeva N. A.<sup>3</sup>, Favorova O. O.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institute of Clinical Cardiology named after A. L. Myasnikov of National Cardiology Research Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Medical Academy of Continuing Education Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Institute of Experimental Cardiology of National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

## THE ROLE OF MICRORNA IN THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Keywords: ischemic heart disease; atherosclerosis; microRNA; myocardial infarction.

For citation: Kukava N. G., Shakhnovich R. M., Osmak G. Zh., Baulina N. M., Matveeva N. A., Favorova O. O. The Role of microRNA in the Development of Ischemic Heart Disease. *Kardiologiia*. 2019;59(10):78–87.

### SUMMARY

Coronary artery disease is the most clinically significant manifestation of atherosclerosis and the main cause of morbidity and mortality around the world. Atherogenesis is a complex process, involving various types of cells and regulatory molecules. MicroRNA molecules were discovered at the end of the 20<sup>th</sup> century, and nowadays are the important regulators of several pathophysiological processes of atherogenesis. The review examines data on the participation of various microRNAs in the development of atherosclerosis and its main clinical manifestations and discusses the possibility of using microRNAs as diagnostic markers for these diseases.

Information about the corresponding author: Kukava Nino G. – PhD. E-mail: kukava\_nino88@mail.ru

В последние годы широко изучаются эпигенетические процессы, участвующие в регуляции функции сердечно-сосудистой системы, к числу которых относят и регуляторную роль микроРНК [1]. Одним из важнейших результатов исследований структуры генома стал вывод о том, что более 80% генома имеет определенную биологическую функцию, не связанную напрямую с кодированием белков и в основном направленную на регуляцию экспрессии белок-кодирующих генов. Среди выявленных функциональных элементов наиболее представлены гены,

кодирующие различные типы регуляторных РНК, в том числе микроРНК.

МикроРНК – это короткие, размером от 19 до 24 нуклеотидов, одноцепочечные молекулы РНК. Их физиологическая роль заключается в контроле экспрессии генов на посттранскрипционном уровне за счет специфического связывания с 3'-нетранслируемой областью матричных РНК (мРНК) – своих мишеней, что приводит к последующей деградации этих мРНК и/или блокированию процесса их трансляции. Таким образом, микроРНК функциони-

руют как специфические регуляторы синтеза соответствующих белков, кодируемых мРНК-мишенями [2]. Первая микроРНК (*lin-4*) была идентифицирована у нематоды *Caenorhabditis elegans* в 1993 г., однако только после открытия у нематоды в 2000 г. второй микроРНК (*let-7*) начался активный поиск микроРНК у различных организмов, показавший их наличие у позвоночных, беспозвоночных и растений [3], а также у некоторых вирусов [4].

Количество генов, кодирующих микроРНК у высших организмов, до конца не установлено. Эволюционно родственные микроРНК объединены в 239 различных семейств, члены которых имеют высокоомологичные последовательности и некоторые общие мишени [5]. На их долю приходится немногим более 1% от всего генома человека [6]. Информация об обнаруженных микроРНК хранится в ряде баз данных, среди которых курируемая база miRBase занимает основное место. По данным 22-го релиза этой базы обнаружено 48860 зрелых микроРНК у 271 вида, 2654 зрелых микроРНК идентифицировано в организме человека [7].

Исследование взаимодействий микроРНК и их мРНК-мишеней позволяет глубже понять принципы регуляции многих процессов в организме. Как правило, под контролем определенной микроРНК находится несколько ключевых звеньев различных сигнальных путей, поэтому изменение в уровне экспрессии этой микроРНК приводит к изменению состояния более одного сигнального каскада, что отражается на функционировании клетки. При этом ключевые элементы сигнальных каскадов обычно регулируются многими микроРНК, что усложняет структуру регуляторных сетей в целом [8].

Доказана важная роль молекул микроРНК в становлении и поддержании гомеостаза биологических систем в норме, а также участие во многих патологических процессах. Уровни экспрессии конкретных микроРНК различаются между собой, будучи обусловленными как типом клеток, так и их состоянием, зависящим, наряду с другими факторами, от наличия и характера патологических процессов. Поэтому уровень отдельной микроРНК в биологических образцах может служить высокочувствительным маркером того или иного заболевания и использоваться в его диагностике. Показано, что изменение экспрессии или функционирования ряда микроРНК сопряжено с развитием многих болезней человека, включая сердечно-сосудистые (ССЗ), онкологические, инфекционные, нейродегенеративные и аутоиммунные заболевания [9–11].

Развитие методов выделения и определения микроРНК позволило выявлять эти молекулы не только в клетках, но и в различных биологических жидкостях (так называемые циркулирующие микроРНК). P.S. Mitchell и соавт. впервые показали, что микроРНК, в отличие от мРНК, стабильны в крови. Стабильность циркулирующих микроРНК объясняется тем, что они могут существо-

вать в виде молекулярных комплексов с белками, например, с РНК-связывающим белком Ago-2, липопротеинами или находиться внутри везикул [12]. МикроРНК в крови или плазме используются в качестве высокочувствительных маркеров при диагностике широкого спектра онкологических [13] и аутоиммунных заболеваний [14], а также ССЗ [15]. Недавние обзоры специально посвящены роли циркулирующих микроРНК как маркеров различных ССЗ: хронической сердечной недостаточности [16], нарушений ритма сердца [17], атеросклероза [18] и его основных клинических проявлений, таких как ишемический инсульт [19] и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [20].

Настоящий обзор посвящен участию микроРНК в развитии одного из основных клинических проявлений атеросклероза – ИБС и использованию микроРНК в диагностике и стратификации риска развития этого заболевания.

### **Роль микроРНК в развитии атерогенеза как основного механизма ИБС**

В последние годы активно изучается роль микроРНК во многих процессах, имеющих отношение к атерогенезу, включая метаболизм липопротеинов, дисфункцию эндотелия, активацию моноцитов и тромбоцитов, функционирование клеток гладкой мускулатуры.

#### **Липидный обмен**

В ряде исследований показана важная роль микроРНК в липидном обмене [21]. Гепатоспецифичные микроРНК регулируют метаболизм липопротеинов в печени. Из них в печеночной ткани наиболее представлена микроРНК-122: она составляет около 70% всех гепатоспецифичных микроРНК. Для нее впервые показана вовлеченность в регуляцию метаболизма липопротеинов [22]. В экспериментальных исследованиях при ингибировании микроРНК-122 наблюдали 30% снижение содержания холестерина в плазме крови [23].

Показано также участие в липидном обмене семейства микроРНК-30. МикроРНК-30с взаимодействует с 3'-концевой нетранслируемой областью мРНК, которая кодирует микросомальный белок, переносящий триглицериды (microsomal triglyceride transfer protein, МТР), и индуцирует ее деградацию; это приводит к уменьшению активности МТР и секреции аполипопротеина В, входящего в состав липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Таким образом, эта микроРНК регулирует биосинтез и секрецию липопротеинов, благоприятно влияя на липидный обмен. J. Soh и соавт. предлагают использовать микроРНК-30с в качестве новой терапевтической мишени с целью улучшения липидного обмена [24].

В исследовании K. Yang и соавт. показано, что микроРНК-146а снижает уровень внутриклеточного накопления липидов, связанный с окисленными ЛНП [25].

Важным регулятором метаболизма липопротеинов высокой плотности (ЛВП) является микроРНК-33. Эта микроРНК регулирует синтез холестерина и жирных кислот [26], а также экспрессию некоторых белков-переносчиков, связанных с метаболизмом ЛВП [27]. Ингибирование микроРНК-33 с помощью микроРНК-33а/б, антисмыслового олигонуклеотида (искусственно синтезированного олигонуклеотида, комплементарного этой микроРНК), в эксперименте на приматах привело к увеличению уровня ЛВП на 40% и снижению уровня липопротеинов очень низкой плотности на 50% [28].

Не менее важную роль в регуляции гомеостаза холестерина и метаболизма липидов играет микроРНК-148а, снижая экспрессию рецепторов ЛНП. Ингибирование этой микроРНК приводит к увеличению клиренса ЛНП и повышению концентрации ЛВП [29].

### Дисфункция эндотелия

МикроРНК в качестве внутри- и межклеточных сигнальных молекул воздействуют на процессы в эндотелиальных клетках. Многие микроРНК, такие как микроРНК-126, микроРНК-31, микроРНК-17-3р, участвуют в регуляции воспаления в сосудистой стенке, контролируют экспрессию молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1, E-SEL на эндотелиальных клетках [30]. Атеропротективным свойством обладает микроРНК-126, наиболее широко представленная в эндотелиальных клетках. Она участвует в ангиогенезе и репарации эндотелиальных клеток [31, 32]. На мышинных моделях было показано, что экспериментальная доставка микроvesикул с микро-РНК-126 приводит к ограничению прогрессирования атеросклероза за счет активации SCA-1 (stem cell antigen-1) – позитивных предшественников стволовых кроветворных клеток, что обеспечивает стабилизацию атеросклеротической бляшки [33]. Кроме того, как отмечалось ранее, микроРНК-126 ингибирует экспрессию молекул клеточной адгезии, играющих важную роль в развитии атеросклероза [34]. А. Schober и соавт. показали, что микроРНК-126-5р предотвращает атеросклеротическое поражение путем подавления трансляции в эндотелиальных клетках трансмембранного белка DLK1 (protein delta homolog-1, гомолог-1 белка-дельта), который функционирует как регулятор клеточного роста [35].

Ряд исследований указывает на участие микроРНК-21 в дисфункции эндотелия. В артериях в условиях обычного ламинарного потока задействован целый ряд механизмов, обеспечивающих нормальное функционирование эндотелия и препятствующих атерогенезу. Так, напряжение сдвига на эндотелии приводит к выделению оксида азота (NO), что вызывает расширение сосудов. Известно, что локальное нарушение внутрисосудистой гемодинамики индуцирует изменения, запускающие атерогенез. В ряде исследований показана связь экспрессии микроРНК-21 и напряжения

сдвига на эндотелии. Низкое напряжение сдвига активирует микроРНК-21 в культуре эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVECs, human umbilical vein endothelial cells), что приводит к подавлению  $\alpha$ -рецепторов активатора пролиферации пероксисом (PPAR- $\alpha$ ) [25]. Известно, что PPAR- $\alpha$  способствует подавлению различных механизмов воспаления. При этом уменьшается продукция провоспалительных цитокинов, происходит подавление провоспалительной активности эндотелия, тормозятся адгезия и миграция моноклеарных клеток (МНК) в субэндотелий.

МикроРНК-92а, микроРНК-19а и микроРНК-663 также связаны с напряжением сдвига на эндотелии. Увеличение напряжения сдвига приводит к подавлению экспрессии микроРНК-92а, усиливает экспрессию eNOS [36] и, соответственно, синтез оксида азота (NO). Мишенями микроРНК-92а являются мРНК факторов транскрипции Klf2 и Klf4 (Kruppel-like factors), которые обладают антипролиферативной активностью при патологических состояниях, приводящих к изменениям напряжения сдвига на эндотелии, таких как тромбоз, рестеноз или атеросклероз [37]. В некоторых экспериментальных исследованиях блокада микроРНК-92а *in vivo* с помощью антисмыслового олигонуклеотида приводила к снижению воспалительной активности в эндотелии, а также способствовала уменьшению размеров и стабилизации атеросклеротических бляшек [38].

Установлено, что микроРНК-146а выполняет важную роль в дестабилизации атеросклеротических бляшек и развитии острого коронарного синдрома (ОКС). Этот эффект частично обусловлен активацией транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, в результате чего повышается уровень провоспалительных цитокинов [39]. Активация NF- $\kappa$ B также приводит к экспрессии микроРНК-155, которая подобно микроРНК-92а снижает уровень продукции eNOS [40].

### Регуляция ангиогенеза

МикроРНК принимают активное участие в регуляции ангиогенеза. По направленности действия микроРНК могут быть разделены на проангиогенные микроРНК, запускающие ангиогенез, и антиангиогенные микроРНК, подавляющие его. К проангиогенным микроРНК относится микроРНК-126, ген которой расположен в области 9q34.3, кодирующей EGFL7 (epidermal growth factor like domain multiple 7) [41, 42]) – уникальный ангиогенный фактор, экспрессирующийся эндотелиальными клетками [43]. Экспериментальное удаление эндотелиальной микроРНК-126 вызывает целый ряд патологических изменений, в частности, повышение проницаемости сосудов, геморрагии, эмболические осложнения в связи с нарушением целостности эндотелия, нарушения пролиферации и миграции клеток сосудистой стенки и ангиогенеза. Активность микроРНК-126 связывают со стимуляцией факторов роста VEGF и FGF, кото-

рые обеспечивают проангиогенные эффекты и играют важную роль в развитии коллатеральных сосудов, в том числе при ишемии миокарда [44]. В то же время, согласно данным [45], микроРНК-126 может оказывать и антиангиогенное действие, например, в глазу и в ряде опухолей.

К проангиогенным также относят микроРНК, входящие в кластер микроРНК-17-92, который включает 7 микроРНК: микроРНК-17-5p, микроРНК-17-3p, микроРНК-18a, микроРНК-19a, микроРНК-20a, микроРНК-19-b-1 и РНК-92-1 [46]. МикроРНК этой группы регулируют ангиогенез путем подавления трансляции антиангиогенного фактора тромбоспондина-1 (TSP-1) и фактора роста соединительной ткани (CTGF) [46].

В исследованиях в условиях гипоксии показано проангиогенное действие микроРНК-210 и ее участие в регуляции миграции эндотелиальных клеток [47], в том числе в опытах *in vitro* на культуре эндотелиальных клеток человека [48]. К проангиогенным также относят микроРНК-15b, микроРНК-16, микроРНК-20 a/b, которые воздействуют на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF); их экспрессия уменьшается при гипоксемии [49]. МикроРНК-221 относится к антиангиогенным микроРНК, она блокирует пролиферацию эндотелиальных клеток и ангиогенез. МикроРНК-221 связывается с 3'-нетранслируемой областью мРНК *c-Kit* и таким образом снижает продукцию белка *c-Kit* (CD117), который является важным звеном в регулировании ангиогенеза и восстановлении сосудистой стенки [50].

### Активация гладкомышечных клеток (ГМК)

МикроРНК-143 и -45, гены которых расположены внутри общего гена-хозяина (*host gene*, HG) – гена длинной некодирующей РНК MIR143HG [51], являются основными регуляторами функциональной активности ГМК [52]. МикроРНК-143/145 выделяются эндотелием в составе микровезикул и доставляются к ГМК, где проявляют свое атеропротективное действие; оно заключается в подавлении трансляции белка *Klf4*, что способствует дифференцировке ГМК [53]. Снижение экспрессии микроРНК-143/145 приводит к увеличению пролиферативной активности ГМК [52, 54]. МикроРНК-221 и микроРНК-222 способствуют пролиферации, миграции и ингибированию апоптоза ГМК [55, 56]. Предполагают, что данные микроРНК могут быть использованы как терапевтические мишени для предотвращения образования [57] и разрыва атеросклеротической бляшки или рестеноза внутри стента [58].

В исследовании Р. С. Tsai и соавт. показано достоверное снижение уровня циркулирующей микроРНК-221 в плазме у больных ишемическим инсультом (n=167) и атеросклерозом брахиоцефальных артерий (n=66) по сравнению со здоровыми индивидами (n=177). Авторы предполагают, что эта микроРНК может быть использована в качестве маркера названных заболеваний [59].

### Активация моноцитов

Одним из важных механизмов атеросклероза является захват модифицированных ЛНП макрофагами артериальной стенки, накопление в макрофагах холестерина и их трансформация в пенистые клетки. Эти макрофаги служат источником провоспалительных медиаторов, в том числе цитокинов и хемокинов, которые активируют другие иммунные клетки, запуская каскад воспалительных реакций [60]. МикроРНК могут влиять на эти ключевые процессы. При атеросклеротическом поражении отмечается повышенная экспрессия микроРНК-155 – одного из ключевых регуляторов воспаления. Исследование, проведенное на мышах с дефицитом ApoE, показало, что микроРНК-155 участвует в активации макрофагов, связываясь с мРНК транскрипционного фактора *Bcl6* (*B-cell lymphoma 6 protein*), который в свою очередь ингибирует NFκB. На основании этих данных был сделан вывод, что микроРНК-155 способствует усилению провоспалительной активности макрофагов [61].

Другой точки зрения придерживаются Y. Wei и соавт., которые предположили стадийноспецифическую роль микроРНК-155 в развитии атеросклероза [62]. Согласно их концепции, на ранних стадиях атеросклероза микроРНК-155 может приводить к торможению пролиферации макрофагов путем подавления трансляции рецепторов колониестимулирующего фактора-1, а при выраженном атеросклерозе способствует снижению эфферозитоза (своевременный фагоцитоз апоптотных клеток) за счет подавления трансляции белка *Bcl6*. В другом исследовании показано, что дефицит микроРНК-155 приводит к замедлению процесса атеросклероза путем снижения провоспалительной активности макрофагов [63].

МикроРНК-457b, связываясь с мРНК *LPL* в макрофагах, ингибирует накопление липидов и подавляет высвобождение провоспалительных цитокинов [64].

Есть все основания полагать, что дальнейшие исследования расширят число микроРНК, для которых показано вовлечение в различные процессы, имеющие отношение к атерогенезу. Однако накопленных к настоящему времени сведений оказалось достаточно, чтобы использовать микроРНК для разработки методов диагностики и стратификации риска при ИБС.

### Использование микроРНК в диагностике и стратификации риска развития ИБС

Важное направление в изучении микроРНК – поиск возможности их использования в качестве диагностических и прогностических маркеров. Как уже отмечалось, сравнение уровней экспрессии отдельных микроРНК в норме и при патологии проводят или в клетках организма, где они функционируют, или в крови (циркулирующие микроРНК), куда они выходят и далее могут переноситься

в другие клетки [65]. При различных патологических процессах уровни отдельных микроРНК изменяются, и такие дифференциально экспрессирующиеся микроРНК могут служить маркерами того или иного заболевания [66]. Ниже представлены данные о возможном использовании микроРНК как маркеров основных форм ИБС.

### **МикроРНК и хроническая форма ИБС**

В одном из первых исследований, в котором анализировали уровни микроРНК у больных со стабильной ИБС, было показано, что у них были снижены по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы уровни микроРНК, экспрессирующихся в эндотелиальных клетках (микроРНК-126, микроРНК-17, микроРНК-92а), ГМК (микроРНК-145) и моноцитах (микроРНК-155). В то же время в кардиомиоцитах была увеличена экспрессия микроРНК-133 и микроРНК-208а [67]. В другом исследовании у больных с ангиографически подтвержденным диагнозом ИБС по сравнению со здоровыми лицами отмечалась сниженная экспрессия следующих микроРНК: микроРНК-19а, микроРНК-484, микроРНК-155, микроРНК-222, микроРНК-145, микроРНК-29а, микроРНК-378, микроРНК-342, микроРНК-181d, микроРНК-150, микроРНК-30е-5р в цельной крови. Однако при сравнении экспрессии этих 11 семейств микроРНК в группе больных ИБС с лицами, имеющими, по крайней мере, два фактора риска развития ИБС, но без атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронарографии, различий в уровне экспрессии микроРНК не обнаружено. Это позволило авторам сделать предположение, что данные микроРНК могут быть ассоциированы с субклиническим атеросклерозом [68].

В исследовании, проведенном в Японии, выявлена повышенная экспрессия микроРНК-146а в плазме крови в группе из 66 больных ИБС по сравнению со здоровыми лицами. Было также отмечено снижение экспрессии микроРНК-146а/б на фоне терапии статинами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина в течение 12 мес [69]. В исследовании Н. Гао и соавт., в котором приняли участие 167 больных ИБС, выявлена сниженная экспрессия микроРНК-145 [70]. В другое исследование были включены 255 больных с гиперлипидемией, как с ИБС, так и без ИБС, и 100 здоровых лиц с нормальными показателями липидного состава крови. Уровни микроРНК-122 и микроРНК-370 были повышены у больных с гиперлипидемией по сравнению с группой контроля. Отмечалась прямая корреляция между уровнем микроРНК-122 и микроРНК-370 и тяжестью поражения коронарных артерий [71]. Напротив, другие авторы не выявили различий по экспрессии следующих микроРНК: 126 [72], 33а/б [71], 1, 16, 122, 208б, 375, 499 [73] у больных ИБС по сравнению со здоровыми лицами. На фоне этих про-

тиворечивых данных S. S. Wang и соавт. провели мета-анализ для 239 микроРНК, ассоциированных с ИБС, и подтвердили дифференциальную экспрессию 48 микроРНК, из которых микроРНК-122-5р и микроРНК-133а-3р обладали самой высокой диагностической ценностью [20].

### **МикроРНК и нестабильная стенокардия (НС)**

До настоящего времени проведено несколько исследований, в которых анализировалась экспрессия микроРНК у больных с НС. В исследовании Т. Zeller и соавт. была выявлена ассоциация уровней 8 микроРНК с НС. Авторами был предложен комбинированный маркер НС, включающий микроРНК-132, микроРНК-150 и микроРНК-186, который показал высокую диагностическую значимость (AUC=0,91; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,84 до 0,98) [74]. В исследовании G. Zhu и соавт. была выявлена сниженная экспрессия микроРНК-155 как в плазме, так и в МНК у больных с НС и ИМ по сравнению с группой контроля. Была показана прямая корреляция уровня микроРНК-155 в плазме крови с ее экспрессией в МНК. Трехсосудистое поражение коронарных артерий достоверно чаще встречалось у больных со сниженной экспрессией микроРНК-155 [75]. В исследовании Y. D'Alessandra и соавт. анализировали экспрессию 367 микроРНК у больных со стабильной ИБС (n=34) и НС (n=19) по сравнению с лицами без ССЗ, сопоставимых пола и возраста (n=20). При ROC-анализе был показан хороший диагностический потенциал (AUC  $\geq$ 0,85) комбинированного маркера, включающего микроРНК-1, -126 и -483-5р для группы больных со стабильной ИБС, и комбинированного маркера, включающего микроРНК-1, -126 и -133а, для больных с НС [76]. В недавней работе по исследованию циркулирующих микроРНК показано понижение уровней микроРНК-1202, микроРНК-1207-5р и микроРНК-1225-5р и повышение уровня микроРНК-3162-3р в плазме больных с НС, причем микроРНК-3162-3р продемонстрировала наивысшую диагностическую значимость: AUC = 0,79 (95% ДИ от 0,675 до 0,905) [77].

### **МикроРНК и инфаркт миокарда (ИМ)**

В ряде исследований изучали микроРНК в качестве возможных маркеров повреждения миокарда. По некоторым данным, кардиоспецифичные микроРНК, в том числе микроРНК-208б, обнаруживаются в циркулирующей крови через 3 ч от начала ИМ и персистируют более 90 дней [78, 79]. В некоторых исследованиях наблюдали значительное повышение уровня микроРНК-208б и микроРНК-499 при ИМ и прямую корреляцию экспрессии этих микроРНК с уровнем тропонина Т [80]. Например, в исследовании Y. Devaux и соавт. выявлено повышение уровней циркулирующих микроРНК-208б и микроРНК-499 у больных с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) по сравнению с ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST). Полученные результаты корре-



ОСШ



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

ЮБИЛЕЙНЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
**КОНГРЕСС**  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ  
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



МОСКВА

06-07.12.2019

Генеральный спонсор



Главные спонсоры



лировали с уровнем высокочувствительного тропонина Т в плазме крови через 1 ч после появления боли в грудной клетке, и их диагностическое значение было сопоставимо с тропониновым тестом [81]. Однако в другом исследовании с большим числом больных (n=224) диагностическая ценность микроРНК-208b, микроРНК-466 и микроРНК-320a была значительно ниже, чем тропонина I или тропонина Т [82]. Еще в двух исследованиях изменения уровня циркулирующей микроРНК-499 при ИМ не обнаружено [70, 83]. В работе Y. Devaux и соавт. у больных с острой болью в грудной клетке (n=1155) при поступлении в стационар анализировали уровни 6 циркулирующих микроРНК (микроРНК-133a, микроРНК-208b, микроРНК-223, микроРНК-320a, микроРНК-451 и микроРНК-499). В дальнейшем у 224 больных был диагностирован ИМ. Из всех исследованных микроРНК только микроРНК-208b обладала высокой диагностической точностью для ИМ, однако не выявлено ее преимущество по сравнению с высокочувствительным тропонином Т [82]. Мы подтвердили данные об изменении уровней микроРНК-208b в плазме крови у больных ИМ и обнаружили еще одну ИМ-ассоциированную микроРНК, микроРНК-375, сопоставимую по диагностической ценности с микроРНК-208b [84]. В исследовании, в котором приняли участие 16 больных с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) по сравнению с больными (n=27) с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST), было выявлено почти четырехкратное повышение уровня циркулирующей микроРНК-134 ( $p < 0,025$ ) в группе ОКСпST [73]. В другом исследовании, в которое были включены 110 больных с ИМ и 110 здоровых лиц, было обнаружено повышение уровня циркулирующих микроРНК-486 и микроРНК-150, особенно у больных с ОКСбпST [85]. В проспективном исследовании у 444 больных с ОКС при поступлении в стационар оценивали уровни микроРНК-1, -133a, -133b, -208a и -499. У больных с ИМ отмечался более высокий уровень микроРНК-1, микроРНК-133a и микроРНК-208b по сравнению с таковым у больных с НС. Оценивали также связь между уровнем микроРНК и прогнозом у больных через 6 мес наблюдения. При однофакторном анализе микроРНК-133a и микроРНК-208b были ассоциированы с риском смерти. Однако при многофакторном анализе, когда учитывался уровень высокочувствительного тропонина, независимая прогностическая ценность для этих микроРНК была потеряна [83]. В исследовании Y. Devaux и соавт., в котором в течение 30-дневного наблюдения из 1155 больных с острой болью в грудной клетке умерли 102 (9%), уровень циркулирующей микроРНК-208b был выше у умерших больных по сравнению с выжившими [82]. В исследованиях, в которых анализировали прогностическое значение микроРНК-499 [82, 83, 86], микроРНК-93 [87, 88] и микроРНК-451 [82, 83], не выявлено разницы в экспрессии этих микроРНК у выживших и умерших больных.

М. Jaguszewski и соавт. изучали значение микроРНК в дифференциальной диагностике синдрома Такоцубо и ОКСпST. Было выявлено, что экспрессия микроРНК-16, микроРНК-26a и let-7f была значительно выше у больных с синдромом Такоцубо по сравнению с больными с ОКСпST. В то же время уровень кардиоспецифичных микроРНК-1 и микроРНК-133a был выше у больных с ОКСпST по сравнению с больными с синдромом Такоцубо [89].

В настоящее время исследуют роль микроРНК в регуляции ремоделирования сердца после перенесенного ИМ. В работе Y. Devaux и соавт. было показано прогностическое значение 4 микроРНК в оценке сократимости левого желудочка у больных с ИМ. Пониженный уровень микроРНК-150 или микроРНК-101 и повышенный уровень микроРНК-16 или микроРНК-27a были ассоциированы со снижением общей сократимости левого желудочка по данным эхокардиографии через 6 мес после перенесенного ИМ [90].

Помимо изучения ассоциации с ИМ уровней экспрессии микроРНК исследуют ассоциацию носительства полиморфных вариантов генов микроРНК с ИМ, что также может указывать на вовлеченность микроРНК в развитие патологии. Такие данные получены для представителей европеоидной расы [91, 92], включая русских [93], и для азиатских популяций [94, 95].

## Заключение

Результаты последних исследований свидетельствуют о вовлечении микроРНК в развитие ишемической болезни сердца, однако данные о дифференциальной экспрессии отдельных микроРНК весьма противоречивы. Идентификация микроРНК, ассоциированных с инфарктом миокарда, представляет большой интерес и потенциально может существенным образом повлиять на диагностику и лечение этого заболевания. Использование микроРНК в клинической медицине в качестве диагностических и прогностических биомаркеров является предметом широкого изучения, но весьма далеко от практической реализации. Пока не созданы диагностические панели, основанные на оценке уровней циркулирующих микроРНК, которые были бы более чувствительны, специфичны и экономически выгодны, чем существующие на данный момент маркеры. Использование микроРНК в качестве терапевтической мишени также пока не реализовано, хотя исследования возможности применения антисмысловых олигонуклеотидов, миметиков и ингибиторов микроРНК как лекарственных препаратов ведутся широко во всем мире [96–98].

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Работа поддержана грантом РФФ № №16-14-10251.*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Samanta S, Balasubramanian S, Rajasingh S, Patel U, Dhanasekaran A, Dawn B et al. MicroRNA: A new therapeutic strategy for cardiovascular diseases. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2016;26(5):407–19. DOI: 10.1016/j.tcm.2016.02.004
- Rebane A, Akdis CA. MicroRNAs: Essential players in the regulation of inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;132(1):15–26. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.04.011
- Zhao Y, Cong L, Lukiw WJ. Plant and Animal microRNAs (miRNAs) and Their Potential for Inter-kingdom Communication. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2018;38(1):133–40. DOI: 10.1007/s10571-017-0547-4
- Cardin S-E, Borchert GM. Viral MicroRNAs, Host MicroRNAs Regulating Viruses, and Bacterial MicroRNA-Like RNAs. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*. 2017;1617:39–56. DOI: 10.1007/978-1-4939-7046-9\_3
- Gregory RI, Chendrimada TP, Shiekhattar R. MicroRNA biogenesis: isolation and characterization of the microprocessor complex. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*. 2006;342:33–47. DOI: 10.1385/1-59745-123-1:33
- Friedman RC, Farh KK-H, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Research*. 2008;19(1):92–105. DOI: 10.1101/gr.082701.108
- Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Research*. 2019;47(D1):D155–62. DOI: 10.1093/nar/gky1141
- Ainiding G, Kawano Y, Sato S, Isobe N, Matsushita T, Yoshimura S et al. Interleukin 2 receptor  $\alpha$  chain gene polymorphisms and risks of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in southern Japanese. *Journal of the Neurological Sciences*. 2014;337(1–2):147–50. DOI: 10.1016/j.jns.2013.11.037
- Cai X. Human microRNAs are processed from capped, polyadenylated transcripts that can also function as mRNAs. *RNA*. 2004;10(12):1957–66. DOI: 10.1261/rna.7135204
- Bracken CP, Scott HS, Goodall GJ. A network-biology perspective of microRNA function and dysfunction in cancer. *Nature Reviews Genetics*. 2016;17(12):719–32. DOI: 10.1038/nrg.2016.134
- Rhead B, Shao X, Graves JS, Chitnis T, Waldman AT, Lotze T et al. miRNA contributions to pediatric-onset multiple sclerosis inferred from GWAS. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2019;6(6):1053–61. DOI: 10.1002/acn3.786
- Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nature Cell Biology*. 2007;9(6):654–9. DOI: 10.1038/ncb1596
- Ghai V, Lee I, Wang K. Circulating miRNAs as Tumor Biomarkers. Elsevier. -2019. -P. 191–196. ISBN: 978-0-12-811785-9. DOI: 10.1016/B978-0-12-811785-9.00013-2. In: *Oncogenomics Elsevier*;
- Baulina NM, Kulakova OG, Favorova OO. MicroRNAs: The Role in Autoimmune Inflammation. *Acta Naturae*. 2016;8(1):21–33. PMID: 27099782
- Navickas R, Gal D, Laucevičius A, Tapauskaitė A, Zdanytė M, Holvoet P. Identifying circulating microRNAs as biomarkers of cardiovascular disease: a systematic review. *Cardiovascular Research*. 2016;111(4):322–37. DOI: 10.1093/cvr/cvw174
- Shah P, Bristow MR, Port JD. MicroRNAs in Heart Failure, Cardiac Transplantation, and Myocardial Recovery: Biomarkers with Therapeutic Potential. *Current Heart Failure Reports*. 2017;14(6):454–64. DOI: 10.1007/s11897-017-0362-8
- Silva AMG da, Araújo JNG de, Freitas RCC de, Silbiger VN. Circulating MicroRNAs as Potential Biomarkers of Atrial Fibrillation. *BioMed Research International*. 2017;2017:7804763. DOI: 10.1155/2017/7804763
- Kumar S, Williams D, Sur S, Wang J-Y, Jo H. Role of flow-sensitive microRNAs and long noncoding RNAs in vascular dysfunction and atherosclerosis. *Vascular Pharmacology*. 2019;114:76–92. DOI: 10.1016/j.vph.2018.10.001
- Eyileten C, Wicik Z, De Rosa S, Mirowska-Guzel D, Soplinska A, Indolfi C et al. MicroRNAs as Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Ischemic Stroke – A Comprehensive Review and Bioinformatic Analysis. *Cells*. 2018;7(12):249. DOI: 10.3390/cells7120249
- Wang S-S, Wu L-J, Li J-J-H, Xiao H-B, He Y, Yan Y-X. A meta-analysis of dysregulated miRNAs in coronary heart disease. *Life Sciences*. 2018;215:170–81. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.11.016
- Long J-K, Dai W, Zheng Y-W, Zhao S-P. miR-122 promotes hepatic lipogenesis via inhibiting the LKB1/AMPK pathway by targeting Sirt1 in non-alcoholic fatty liver disease. *Molecular Medicine*. 2019;25(1):26. DOI: 10.1186/s10020-019-0085-2
- Esau C, Davis S, Murray SF, Yu XX, Pandey SK, Pear M et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting. *Cell Metabolism*. 2006;3(2):87–98. DOI: 10.1016/j.cmet.2006.01.005
- Elmén J, Lindow M, Schütz S, Lawrence M, Petri A, Obad S et al. LNA-mediated microRNA silencing in non-human primates. *Nature*. 2008;452(7189):896–9. DOI: 10.1038/nature06783
- Soh J, Iqbal J, Queiroz J, Fernandez-Hernando C, Hussain MM. MicroRNA-30c reduces hyperlipidemia and atherosclerosis in mice by decreasing lipid synthesis and lipoprotein secretion. *Nature Medicine*. 2013;19(7):892–900. DOI: 10.1038/nm.3200
- Yang K, He YS, Wang XQ, Lu L, Chen QJ, Liu J et al. MiR-146a inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced lipid accumulation and inflammatory response via targeting toll-like receptor 4. *FEBS Letters*. 2011;585(6):854–60. DOI: 10.1016/j.febslet.2011.02.009
- Rottiers V, Najafi-Shoushtari SH, Kristo F, Gurumurthy S, Zhong L, Li Y et al. MicroRNAs in Metabolism and Metabolic Diseases. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. 2011;76:225–33. DOI: 10.1101/sqb.2011.76.011049
- Cho Y, Baldán A. Quest for new biomarkers in atherosclerosis. *Missouri Medicine*. 2013;110(4):325–30. PMID: 24003651
- Rayner KJ, Esau CC, Hussain FN, McDaniel AL, Marshall SM, van Gils JM et al. Inhibition of miR-33a/b in non-human primates raises plasma HDL and lowers VLDL triglycerides. *Nature*. 2011;478(7369):404–7. DOI: 10.1038/nature10486
- Zhang X, Price NL, Fernández-Hernando C. Non-coding RNAs in lipid metabolism. *Vascular Pharmacology*. 2019;114:93–102. DOI: 10.1016/j.vph.2018.06.011
- Staszal T, Zapala B, Polus A, Sadakierska-Chudy A, Kieć-Wilk B, Stępień E et al. Role of microRNAs in endothelial cell pathophysiology. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2011;121(10):361–6. PMID: 21946298
- Urbich C, Kuehnbacher A, Dimmeler S. Role of microRNAs in vascular diseases, inflammation, and angiogenesis. *Cardiovascular Research*. 2008;79(4):581–8. DOI: 10.1093/cvr/cvn156
- Kuhnert F, Mancuso MR, Hampton J, Stankunas K, Asano T, Chen C-Z et al. Attribution of vascular phenotypes of the murine *Egfl7* locus to the microRNA miR-126. *Development*. 2008;135(24):3989–93. DOI: 10.1242/dev.029736
- Zernecke A, Bidzhekov K, Noels H, Shagdarsuren E, Gan L, Denecke B et al. Delivery of MicroRNA-126 by Apoptotic Bodies Induces CXCL12-Dependent Vascular Protection. *Science Signaling*. 2009;2(100):ra81–ra81. DOI: 10.1126/scisignal.2000610
- Harris TA, Yamakuchi M, Ferlito M, Mendell JT, Lowenstein CJ. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(5):1516–21. DOI: 10.1073/pnas.0707493105
- Schober A, Nazari-Jahantigh M, Wei Y, Bidzhekov K, Gremse F, Grommes J et al. MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing *Dlk1*. *Nature Medicine*. 2014;20(4):368–76. DOI: 10.1038/nm.3487
- Wu W, Xiao H, Laguna-Fernandez A, Villarreal G, Wang K-C, Geary GG et al. Flow-Dependent Regulation of Krüppel-Like Factor 2 Is Mediated by MicroRNA-92a. *Circulation*. 2011;124(5):633–41. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.005108

37. Fang Y, Davies PF. Site-Specific MicroRNA-92a Regulation of Krüppel-Like Factors 4 and 2 in Atherosusceptible Endothelium. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2012;32(4):979–87. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.244053
38. Loyer X, Potteaux S, Vion A-C, Guérin CL, Boulkroun S, Rautou P-E et al. Inhibition of MicroRNA-92a Prevents Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis in Mice. *Circulation Research*. 2014;114(3):434–43. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302213
39. Guo M, Mao X, Ji Q, Lang M, Li S, Peng Y et al. miR-146a in PBMCs modulates Th1 function in patients with acute coronary syndrome. *Immunology and Cell Biology*. 2010;88(5):555–64. DOI: 10.1038/icb.2010.16
40. Indolfi C, Iaconetti C, Gareri C, Polimeni A, De Rosa S. Non-coding RNAs in vascular remodeling and restenosis. *Vascular Pharmacology*. 2019;114:49–63. DOI: 10.1016/j.vph.2018.10.006
41. Wu F, Yang Z, Li G. Role of specific microRNAs for endothelial function and angiogenesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009;386(4):549–53. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.06.075
42. Bonauer A, Carmona G, Iwasaki M, Mione M, Koyanagi M, Fischer A et al. MicroRNA-92a Controls Angiogenesis and Functional Recovery of Ischemic Tissues in Mice. *Science*. 2009;324(5935):1710–3. DOI: 10.1126/science.1174381
43. Nichol D, Stuhlmann H. EGFL7: a unique angiogenic signaling factor in vascular development and disease. *Blood*. 2012;119(6):1345–52. DOI: 10.1182/blood-2011-10-322446
44. Fish JE, Santoro MM, Morton SU, Yu S, Yeh R-F, Wythe JD et al. miR-126 Regulates Angiogenic Signaling and Vascular Integrity. *Developmental Cell*. 2008;15(2):272–84. DOI: 10.1016/j.devcel.2008.07.008
45. Tomasetti M, Re M, Monaco F, Gaetani S, Rubini C, Bertini A et al. MiR-126 in intestinal-type sinonasal adenocarcinomas: exosomal transfer of MiR-126 promotes anti-tumour responses. *BMC Cancer*. 2018;18(1):896. DOI: 10.1186/s12885-018-4801-z
46. Lu Y, Thomson JM, Wong HYF, Hammond SM, Hogan BLM. Transgenic over-expression of the microRNA miR-17-92 cluster promotes proliferation and inhibits differentiation of lung epithelial progenitor cells. *Developmental Biology*. 2007;310(2):442–53. DOI: 10.1016/j.ydbio.2007.08.007
47. Fasanaro P, Greco S, Lorenzi M, Pescatori M, Brioschi M, Kulshreshtha R et al. An Integrated Approach for Experimental Target Identification of Hypoxia-induced miR-210. *Journal of Biological Chemistry*. 2009;284(50):35134–43. DOI: 10.1074/jbc.M109.052779
48. Ma X, Wang J, Li J, Ma C, Chen S, Lei W et al. Loading MiR-210 in Endothelial Progenitor Cells Derived Exosomes Boosts Their Beneficial Effects on Hypoxia/Reoxygenation-Injured Human Endothelial Cells via Protecting Mitochondrial Function. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018;46(2):664–75. DOI: 10.1159/000488635
49. Haver VG, Slart RHJA, Zeebregts CJ, Peppelenbosch MP, Tio RA. Rupture of Vulnerable Atherosclerotic Plaques: MicroRNAs Conducting the Orchestra? *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2010;20(2):65–71. DOI: 10.1016/j.tcm.2010.04.002
50. Li Y, Song Y-H, Li F, Yang T, Lu YW, Geng Y-J. microRNA-221 regulates high glucose-induced endothelial dysfunction. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009;381(1):81–3. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.02.013
51. Vacante F, Denby L, Sluimer JC, Baker AH. The function of miR-143, miR-145 and the MiR-143 host gene in cardiovascular development and disease. *Vascular Pharmacology*. 2019;112:24–30. DOI: 10.1016/j.vph.2018.11.006
52. Cordes KR, Sheehy NT, White MP, Berry EC, Morton SU, Muth AN et al. miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity. *Nature*. 2009;460(7256):705–10. DOI: 10.1038/nature08195
53. Rader DJ, Parmacek MS. Secreted miRNAs suppress atherogenesis. *Nature Cell Biology*. 2012;14(3):233–5. DOI: 10.1038/ncb2452
54. Wei Y, Nazari-Jahantigh M, Neth P, Weber C, Schober A. MicroRNA-126, -145, and -155: A Therapeutic Triad in Atherosclerosis? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013;33(3):449–54. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300279
55. Liu X, Cheng Y, Yang J, Xu L, Zhang C. Cell-specific effects of miR-221/222 in vessels: Molecular mechanism and therapeutic application. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2012;52(1):245–55. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.11.008
56. Zhu N, Zhang D, Chen S, Liu X, Lin L, Huang X et al. Endothelial enriched microRNAs regulate angiotensin II-induced endothelial inflammation and migration. *Atherosclerosis*. 2011;215(2):286–93. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.024
57. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta N et al. MicroRNA-145 Targeted Therapy Reduces Atherosclerosis. *Circulation*. 2012;126(11\_suppl\_1):S81–90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084186
58. O’Sullivan JF, Martin K, Caplice NM. Microribonucleic Acids for Prevention of Plaque Rupture and In-Stent Restenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(4):383–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.029
59. Tsai P-C, Liao Y-C, Wang Y-S, Lin H-F, Lin R-T, Juo S-HH. Serum microRNA-21 and microRNA-221 as Potential Biomarkers for Cerebrovascular Disease. *Journal of Vascular Research*. 2013;50(4):346–54. DOI: 10.1159/000351767
60. Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nature Reviews Immunology*. 2013;13(10):709–21. DOI: 10.1038/nri3520
61. Nazari-Jahantigh M, Wei Y, Noels H, Akhtar S, Zhou Z, Koenen RR et al. MicroRNA-155 promotes atherosclerosis by repressing Bcl6 in macrophages. *Journal of Clinical Investigation*. 2012;122(11):4190–202. DOI: 10.1172/JCI61716
62. Wei Y, Zhu M, Corbalán-Campos J, Heyll K, Weber C, Schober A. Regulation of Csf1r and Bcl6 in Macrophages Mediates the Stage-Specific Effects of MicroRNA-155 on Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015;35(4):796–803. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304723
63. Du F, Yu F, Wang Y, Hui Y, Carnevale K, Fu M et al. MicroRNA-155 Deficiency Results in Decreased Macrophage Inflammation and Attenuated Atherogenesis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014;34(4):759–67. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302701
64. Tian G-P, Chen W-J, He P-P, Tang S-L, Zhao G-J, Lv Y-C et al. MicroRNA-467b targets LPL gene in RAW 264.7 macrophages and attenuates lipid accumulation and proinflammatory cytokine secretion. *Biochimie*. 2012;94(12):2749–55. DOI: 10.1016/j.biochi.2012.08.018
65. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(30):10513–8. DOI: 10.1073/pnas.0804549105
66. Turchinovich A, Weiz L, Burwinkel B. Extracellular miRNAs: the mystery of their origin and function. *Trends in Biochemical Sciences*. 2012;37(11):460–5. DOI: 10.1016/j.tibs.2012.08.003
67. Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, Schwietz T, Fischer A, Liebetrau C et al. Circulating MicroRNAs in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation Research*. 2010;107(5):677–84. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.215566
68. Weber M, Baker MB, Patel RS, Quyyumi AA, Bao G, Searles CD. MicroRNA Expression Profile in CAD Patients and the Impact of ACEI/ARB. *Cardiology Research and Practice*. 2011;2011:1–5. DOI: 10.4061/2011/532915
69. Takahashi Y, Satoh M, Minami Y, Tabuchi T, Itoh T, Nakamura M. Expression of miR-146a/b is associated with the Toll-like receptor 4 signal in coronary artery disease: effect of renin-angiotensin system blockade and statins on miRNA-146a/b and Toll-like receptor 4 levels. *Clinical Science*. 2010;119(9):395–405. DOI: 10.1042/CS20100003

70. Gao H, Guddeti RR, Matsuzawa Y, Liu L-P, Su L-X, Guo D et al. Plasma Levels of microRNA-145 Are Associated with Severity of Coronary Artery Disease. *PLOS ONE*. 2015;10(5):e0123477. DOI: 10.1371/journal.pone.0123477
71. Gao W, He H-W, Wang Z-M, Zhao H, Lian X-Q, Wang Y-S et al. Plasma levels of lipometabolism-related miR-122 and miR-370 are increased in patients with hyperlipidemia and associated with coronary artery disease. *Lipids in Health and Disease*. 2012;11(1):55. DOI: 10.1186/1476-511X-11-55
72. Sun X, Zhang M, Sanagawa A, Mori C, Ito S, Iwaki S et al. Circulating microRNA-126 in patients with coronary artery disease: correlation with LDL cholesterol. *Thrombosis Journal*. 2012;10(1):16. DOI: 10.1186/1477-9560-10-16
73. Gacoń J, Kablak-Ziembicka A, Stępień E, Enguita FJ, Karch I, Derlaga B et al. Decision-making microRNAs (miR-124, -133a/b, -34a and -134) in patients with occluded target vessel in acute coronary syndrome. *Kardiologia Polska*. 2016;74(3):280–8. DOI: 10.5603/KP.a2015.0174
74. Zeller T, Keller T, Ojeda F, Reichlin T, Twerenbold R, Tzikas S et al. Assessment of microRNAs in patients with unstable angina pectoris. *European Heart Journal*. 2014;35(31):2106–14. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu151
75. Zhu G, Yang L, Guo R, Liu H, Shi Y, Ye J et al. microRNA-155 is inversely associated with severity of coronary stenotic lesions calculated by the Gensini score. *Coronary Artery Disease*. 2014;25(4):304–10. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000088
76. D'Alessandra Y, Carena MC, Spazzafumo L, Martinelli F, Bassetti B, Devanna P et al. Diagnostic Potential of Plasmatic MicroRNA Signatures in Stable and Unstable Angina. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e80345. DOI: 10.1371/journal.pone.0080345
77. Cui Y, Song J, Li S, Lee C, Zhang F, Chen H. Plasmatic MicroRNA Signatures in Elderly People with Stable and Unstable Angina. *International Heart Journal*. 2018;59(1):43–50. DOI: 10.1536/ihj.17-063
78. D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F, Straino S, Di Carlo A, Brambilla PG et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2010;31(22):2765–73. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq167
79. Zile MR, Mehurg SM, Arroyo JE, Stroud RE, DeSantis SM, Spinale FG. Relationship Between the Temporal Profile of Plasma microRNA and Left Ventricular Remodeling in Patients After Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2011;4(6):614–9. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.959841
80. Corsten MF, Dennert R, Jochems S, Kuznetsova T, Devaux Y, Hofstra L et al. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 Reflect Myocardial Damage in Cardiovascular Disease. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2010;3(6):499–506. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.110.957415
81. Devaux Y, Vausort M, Goretti E, Nazarov PV, Azuaje F, Gilson G et al. Use of Circulating MicroRNAs to Diagnose Acute Myocardial Infarction. *Clinical Chemistry*. 2012;58(3):559–67. DOI: 10.1373/clinchem.2011.173823
82. Devaux Y, Mueller M, Haaf P, Goretti E, Twerenbold R, Zangrando J et al. Diagnostic and prognostic value of circulating microRNAs in patients with acute chest pain. *Journal of Internal Medicine*. 2015;277(2):260–71. DOI: 10.1111/joim.12183
83. Widera C, Gupta SK, Lorenzen JM, Bang C, Bauersachs J, Bethmann K et al. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2011;51(5):872–5. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.07.011
84. Baulina N, Osmak G, Kiselev I, Matveeva N, Kukava N, Shakhnovich R et al. NGS-identified circulating miR-375 as a potential regulating component of myocardial infarction associated network. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2018;121:173–9. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.07.129
85. Zhang R, Lan C, Pei H, Duan G, Huang L, Li L. Expression of circulating miR-486 and miR-150 in patients with acute myocardial infarction. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2015;15(1):51. DOI: 10.1186/s12872-015-0042-0
86. Goretti E, Vausort M, Wagner DR, Devaux Y. Association between circulating microRNAs, cardiovascular risk factors and outcome in patients with acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(4):4548–50. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.06.092
87. Matsumoto S, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Mizuno H, Shimizu M et al. A subset of circulating microRNAs are predictive for cardiac death after discharge for acute myocardial infarction. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2012;427(2):280–4. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.09.039
88. Zampetaki A, Willeit P, Tilling L, Drozdov I, Prokopi M, Renard J-M et al. Prospective Study on Circulating MicroRNAs and Risk of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(4):290–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.056
89. Jaguszewski M, Osipova J, Ghadri J-R, Napp LC, Widera C, Franke J et al. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2014;35(15):999–1006. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz392
90. Devaux Y, Vausort M, McCann GP, Kelly D, Collignon O, Ng LL et al. A Panel of 4 microRNAs Facilitates the Prediction of Left Ventricular Contractility after Acute Myocardial Infarction. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e70644. DOI: 10.1371/journal.pone.0070644
91. Ghaffarzadeh M, Ghaedi H, Alipoor B, Omrani MD, Kazerouni F, Shanaki M et al. Association of miR-149 (RS2292832) Variant with the Risk of Coronary Artery Disease. *Journal of Medical Biochemistry*. 2017;36(3):251–8. DOI: 10.1515/jomb-2017-0005
92. Osei ET, Florez-Sampedro L, Tasena H, Faiz A, Noordhoek JA, Timens W et al. miR-146a-5p plays an essential role in the aberrant epithelial–fibroblast cross-talk in COPD. *European Respiratory Journal*. 2017;49(5):1602538. DOI: 10.1183/13993003.02538-2016
93. Osmak G.J., Matveeva N.A., Titov B.V., Favorova O.O. The Myocardial Infarction Associated Variant in the MIR196A2 Gene and Presumable Signaling Pathways to Involve miR-196a2 in the Pathological Phenotype. *Molecular Biology*. 2018;52(6):1006–13. [Russian: Осьмак Г.Ж., Матвеева Н.А., Титов Б.В., Фаворова О.О. Связь полиморфизма гена MIR196A2 с инфарктом миокарда и возможное вовлечение микроРНК miR-196a2 в сигнальные пути, участвующие в формировании патологического фенотипа. Молекулярная биология. 2018;52(6):1006-13]. DOI: 10.1134/S0026898418060149
94. Guo R, Feng Z, Yang Y, Xu H, Zhang J, Guo K et al. Association of a MiR-499 SNP and risk of congenital heart disease in a Chinese population. *Cellular and Molecular Biology (Noisy-Le-Grand, France)*. 2018;64(10):108–12. PMID: 30084801
95. Yu K, Ji Y, Wang H, Xuan QK, Li BB, Xiao JJ et al. Association of miR-196a2, miR-27a, and miR-499 polymorphisms with isolated congenital heart disease in a Chinese population. *Genetics and Molecular Research*. 2016;15(4):48929. DOI: 10.4238/gmr15048929
96. Wang W, Xu Z, Zhu X, Chang X. Mining the potential therapeutic targets for coronary artery disease by bioinformatics analysis. *Molecular Medicine Reports*. 2018;18(6):5069–75. DOI: 10.3892/mmr.2018.9551
97. Mearns BM. Phase III trial of mipomersen in heterozygous FH. *Nature Reviews Cardiology*. 2012;9(12):674–674. DOI: 10.1038/nrcardio.2012.151
98. Xue X, Shi X, Dong H, You S, Cao H, Wang K et al. Delivery of microRNA-1 inhibitor by dendrimer-based nanovector: An early targeting therapy for myocardial infarction in mice. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2018;14(2):619–31. DOI: 10.1016/j.nano.2017.12.004

Поступила 30.03.19 (Received 30.03.19)

Вайчулис И. А., Шапошник И. И.

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

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ВЫЯВЛЕНИЮ ЭНДОКРИННЫХ ГИПЕРТЕНЗИЙ

Ключевые слова: эндокринные гипертензии, тесты для скрининга, дифференциальная диагностика.

Ссылка для цитирования: Вайчулис И. А., Шапошник И. И. Основные положения международных рекомендаций по выявлению эндокринных гипертензий. *Кардиология*. 2019;59(10):88–96.

### РЕЗЮМЕ

В 2017 г. было опубликовано Научное заявление Эндокринологического общества по вопросам скрининга вторичных эндокринных гипертензий. В разработке данного документа принимали участие эксперты различных медицинских учреждений Америки, Европы и Австралии. В данной статье представлены основные положения Научного заявления в виде краткого алгоритма действий клинициста для своевременного выявления вторичной эндокринной гипертензии и рационального направления пациента для проведения подтверждающих исследований.

Полный текст Научного заявления на английском языке содержится в статье Young WF Jr, Calhoun DA, Lenders JW, Stowasser M, Textor SC. Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*. 2017;38(2):103–122.

URL: <https://academic.oup.com/edrv/article/38/2/103/3104343>

Vaychulis I. A., Shaposhnik I. I.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

## THE MAIN PROVISIONS OF THE INTERNATIONAL RECOMMENDATIONS ON DETECTION OF ENDOCRINE HYPERTENSION

Keywords: endocrine hypertension; case-detection testing; differential diagnosis.

For citation: Vaychulis I. A., Shaposhnik I. I. The Main Provisions of the International Recommendations on Detection of Endocrine Hypertension. *Kardiologiya*. 2019;59(10):88–96.

### SUMMARY

In 2017 the Endocrine Society issued the Scientific Statement “Screening for Endocrine Hypertension”. This document was developed by experts from different medical institutions of USA, Europe and Australia. Herein we present the main provisions of this Statement in the form of brief algorithm for the clinicians’ actions for timely detection of secondary endocrine hypertension and rational referral of the patient for confirmational testing.

The full text of the Scientific Statement in English is contained in the article. Young WF Jr, Calhoun DA, Lenders JW, Stowasser M, Textor SC. Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*. 2017; 38 (2):103–122.

URL: <https://academic.oup.com/edrv/article/38/2/103/3104343>

Information about the corresponding author: Vaychulis Irina A. – PhD, associate professor. E-mail: [ivaychulis@mail.ru](mailto:ivaychulis@mail.ru)

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослых в США достигает 28,6% [1]. В большинстве случаев АГ является первичной (или эссенциальной), однако около 15% больных АГ имеют вторичную гипертензию. Среди взрослых лиц моложе 40 лет распространенность вторичной гипертензии (в том числе эндокринной) составляет примерно 30% [2].

Правильно поставленный диагноз эндокринной АГ дает клиницистам возможность применять хирургические методы лечения либо использовать специфическую фармакотерапию для достижения оптимального контроля артериального давления (АД) [3]. АГ может быть началь-

ным проявлением не менее 15 эндокринных заболеваний (табл. 1). Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) является наиболее частым эндокринным нарушением, которое следует исключать у пациентов с АГ, а недиагностированная феохромоцитома ассоциирована с высокой частотой угрожающих осложнений жизни [4, 5].

Сложность для практикующих врачей могут представлять вопросы – когда и какие диагностические тесты необходимо провести для исключения эндокринных заболеваний, одним из первых симптомов которых может быть повышение АД. В данной статье представлен краткий обзор различных форм эндокринных АГ, при этом

**Таблица 1. Эндокринные причины АГ**

|   |   |
|---|---|
| <b>Адренозависимая АГ</b>   |   |
| 1.  | Феохромоцитома и симпатическая параганглиома  |
| 2.  | Первичный гиперальдостеронизм   |
| 3.  | Гипердезоксикортикостеронизм <ul style="list-style-type: none"> <li>а) врожденная гиперплазия коры надпочечников                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• дефицит 11<math>\beta</math>-гидроксилазы</li> <li>• дефицит 17<math>\alpha</math>-гидроксилазы</li> </ul> </li> <li>б) дезоксикортикостеронпродуцирующая опухоль</li> <li>в) первичная резистентность к кортизолу</li> </ul> |
| 4.  | Синдром Кушинга   |
| <b>Мнимый избыток минералокортикоидов (дефицит 11<math>\beta</math>-гидроксистероиддегидрогеназы)</b> |   |
| 1.  | Врожденный (генетический)   |
| 2.  | Приобретенный <ul style="list-style-type: none"> <li>а) связанный с употреблением лакрицы (корня солодки) или карбеноксолона</li> <li>б) связанный с синдромом Кушинга</li> </ul>   |
| <b>Паратгормонзависимая АГ</b>  |   |
| 1.  | Гиперпаратиреоз   |
| <b>Гипофиззависимые АГ</b>  |   |
| 1.  | Акромегалия   |
| 2.  | АКТГ-зависимый синдром Кушинга (болезнь Кушинга)  |
| <b>Вторичный гиперальдостеронизм</b>  |   |
| 1.  | Реноваскулярная АГ  |
| <b>Тиреоидзависимые АГ</b>  |   |
| 1.  | Гипертиреоз   |
| 2.  | Гипотиреоз  |
| <b>Комплексная (полиэтиологичная) АГ</b>  |   |
| 1.  | Синдром обструктивного апноэ во сне   |

АГ – артериальная гипертензия;  
АКТГ – адренкортикотропный гормон.

особое внимание обращено на распространенность, клинические признаки, требующие проведения специального обследования, и доступные современные методы диагностики для выявления эндокринных причин АГ. Важное практическое значение имеют разделы, посвященные условиям проведения анализов, интерпретации полученных результатов.

### **Феохромоцитома и параганглиома (Ф/ПГЛ)**

Это редкие нейроэндокринные хромаффинно-клеточные опухоли, продуцирующие катехоламины, которые развиваются из мозговой ткани надпочечников (80–85%) или из паравerteбральных ганглиев симпатической цепочки (15–20%). Гораздо реже встречаются Ф/ПГЛ иной вненадпочечниковой локализации: грудная и брюшная полость (менее 2%), шея (менее 0,1%). Распространенность Ф/ПГЛ в общей популяции чрезвычайно низкая (1,5–1,6 на 10 тыс. человек). Этот показатель несколько увеличивается среди лиц с АГ (20–60 на 10 тыс. человек). Следует отметить, что Ф/ПГЛ часто остаются недиагностированными, так как на аутопсии они выявляются в 5 случаях на 10 тыс. вскрытий.

Существует 2 биохимических типа катехоламинпродуцирующих опухолей – адренергические и норадренергические. Адренергические опухоли локализируются в мозговом веществе надпочечника. Норадренергические опухоли могут локализоваться в надпочечнике либо вне надпочечника.

Норадренергические опухоли чаще ассоциируются с мутациями гипоксического сигнального пути (синдром Гиппель–Линдау, мутации сукцинатдегидрогеназы).

Адренергические опухоли чаще ассоциируются с мутациями киназного сигнального пути (синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа, нейрофиброматоз 1-го типа).

Клинически адренергические опухоли проявляются пароксизмальными симптомами чаще, чем норадренергические [6].

Типичным проявлением Ф/ПГЛ служит классическая триада – пульсирующая головная боль, профузная потливость и сердцебиение в виде пароксизмов различной частоты от нескольких минут до часа с последующим полным восстановлением. Пароксизмы возникают спонтанно или под влиянием провоцирующих факторов, таких как наркоз, мочеиспускание, прием лекарственных препаратов (в том числе  $\beta$ -адреноблокаторы, кортикостероиды, трициклические антидепрессанты). Кризовые подъемы АД в сочетании с лежащими в основе выбросами катехоламинов являются причиной высокой распространенности сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, острая сердечная недостаточность) у больных с Ф/ПГЛ [7].

У одного из каждых 10 пациентов отмечается бессимптомное течение. Эта бессимптомная подгруппа значительно больше среди лиц со случайно выявленными образованиями в надпочечнике или среди лиц с семейными случаями заболевания.

### **Кому следует проводить скрининг?**

Обычный скрининг для исключения Ф/ПГЛ у всех больных с вновь выявленной АГ экономически неэффективен и поэтому не рекомендуется. Врачи должны рассматривать любые пароксизмальные симптомы как «красный флаг». Даже минимальное клиническое подозрение на Ф/ПГЛ требует незамедлительного биохимического исследования, независимо от уровня АД (табл. 2).

### **Диагностические тесты**

В большинстве случаев биохимические исследования должны предшествовать применению визуализирующих методик. Первым биохимическим тестом для исключения/подтверждения Ф/ПГЛ должно быть определение свободных метанефринов в плазме крови или фракционированных метанефринов в суточной моче. В связи

**Таблица 2.** Показания к биохимическому тестированию для исключения/подтверждения феохромоцитомы или симпатической параганглиомы

|   |   |
|---|---|
| 1 | Признаки повышенной секреции катехоламинов (пароксизмальные симптомы), независимо от степени подъема АД |
| 2 | Парадоксальный ответ АД на лекарственные препараты, анестезию или хирургическое вмешательство           |
| 3 | Резистентная гипертония   |
| 4 | Случайно выявленные образования надпочечников   |
| 5 | Феохромоцитома/параганглиома в анамнезе у пациента или у членов семьи                                   |
| 6 | Наличие признаков, характерных для наследственных синдромов, включающих феохромоцитому                  |

АД – артериальное давление.

с очень высокой чувствительностью данных тестов получение нормальных значений позволяет с большой надежностью исключить Ф/ПГЛ. Повышенный уровень фракционированных метанефринов не является полностью специфичным для Ф/ПГЛ и поэтому не всегда служит доказательством ее наличия.

Другие доступные биохимические тесты, такие как определение катехоламинов в плазме или моче, концентрации ванилилиндральной кислоты и хромогранина А в моче, имеют более низкую диагностическую ценность.

Клиницисты должны соблюдать ряд условий при назначении лабораторного исследования. Рекомендуется производить забор крови через катетер после 30-минутного отдыха в положении лежа. При определении метанефринов плазмы кровь следует брать в пробирки с гепарином или этилендиаминтетрауксусной кислотой и немедленно помещать на лед для предотвращения оксидативной дегра-

дации. При определении фракционированных метанефринов в суточной моче лаборанты должны использовать контейнеры без добавок. Перед хранением и транспортировкой в образцы мочи добавляют кислоту для поддержания рН 4,0 до момента доставки в лабораторию. Врачи должны подробно инструктировать пациента о правилах сбора суточной мочи. Следует помнить, что ряд лекарственных препаратов может стать источником ложноположительных результатов по причине аналитических помех или фармакофизиологического влияния (табл. 3). Жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией является более специфичной и имеет меньше аналитических погрешностей, связанных с лекарственными препаратами, по сравнению с методом электрохимического анализа [8].

### Интерпретация результатов теста

Результат анализа свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов суточной мочи в пределах нормы у пациента с «подозрительными» клиническими симптомами при условии правильного забора крови или сбора мочи позволяет врачу исключить Ф/ПГЛ. В отсутствие симптомов у пациентов, являющихся носителями предрасполагающих генов, один нормальный результат теста полностью не исключает данное заболевание. У таких лиц рекомендуется повторный анализ через некоторое время.

Уровень свободных метанефринов плазмы, превышающий верхнюю границу референсного интервала более чем в 3 раза, или концентрация фракционированных метанефринов суточной мочи, превышающая верхнюю границу референсного интервала более чем в 2 раза, с большой надеж-

**Таблица 3.** Лекарственные препараты, применение которых может привести к ложноположительным результатам биохимических анализов для выявления феохромоцитомы/параганглиомы\*

| Препарат                       | Плазма крови  |            | Моча          |            |
|--------------------------------|---------------|------------|---------------|------------|
|                                | норметанефрин | метанефрин | норметанефрин | метанефрин |
| Трициклические антидепрессанты | ↑↑            | –          | ↑↑            | –          |
| Антипсихотические средства     | ↑↑            | –          | ↑↑            | –          |
| Буспирон                       | ↑             | ↑↑         | ↑             | ↑↑         |
| Ингибиторы моноаминоксидазы    | ↑↑            | ↑↑         | ↑↑            | ↑↑         |
| Симпатомиметики                | ↑             | ↑          | ↑             | ↑          |
| Кокаин                         | ↑↑            | ↑          | ↑↑            | ↑          |
| Леводопа                       | ↑             | ↑          | ↑↑            | ↑          |
| Феноксбензамин                 | ↑↑            | –          | ↑↑            | –          |
| Ацетаминофен                   | ↑↑            | –          | ↑↑            | –          |
| Лабеталол                      | –             | –          | ↑↑            | ↑↑         |
| Соталол                        | –             | –          | ↑↑            | ↑↑         |
| Альфа-метилдопа                | ↑↑            | –          | ↑↑            | –          |
| Сульфасалазин                  | ↑↑            | –          | ↑↑            | –          |

\* – вероятность получения ложноположительных результатов зависит от методики проведения анализа.

↑ – умеренное повышение; ↑↑ – значительное повышение; «–» – без изменений.

ностью позволяют подтвердить диагноз Ф/ПГА. В таких случаях риск ложноположительного результата очень низок, поэтому клиницисты должны направить такого пациента на визуализирующие и генетические обследования.

Не рекомендуется проводить биохимическое тестирование на Ф/ПГА больным, находящимся в критическом состоянии. У пациентов с незначительным повышением уровня свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов в суточной моче врачи должны в первую очередь исключать состояния с повышенной симпатической активностью.

Частой причиной небольшого повышения уровня метанефринов в плазме крови является забор крови у пациента в положении сидя, без предшествующего отдыха. Перед проведением анализа отменяют лекарственные препараты, которые могут дать ложноположительные результаты (см. табл. 3). Если отмена препаратов невозможна, анализ назначается независимо от их приема, но интерпретация результатов проводится с особой осторожностью.

### **Первичный гиперальдостеронизм (ПГА)**

При ПГА чрезмерная нерегулируемая продукция альдостерона приводит к повышению реабсорбции натрия через амилоридчувствительные эпителиальные натриевые каналы в дистальном нефроне. Следствием являются АГ и супрессия ренин-ангиотензиновой системы. Потеря с мочой калия и ионов водорода в обмен на натрий может приводить к гипокалиемии и метаболическому ацидозу.

#### **Распространенность**

ПГА служит причиной АГ у 15–10% пациентов с АГ [9], большинство из которых имеют нормальный уровень калия в плазме крови. Среди лиц с резистентной АГ распространенность ПГА составляет примерно 20% [10].

АГ развивается у большинства пациентов с ПГА, может быть умеренной или тяжелой, но редко носит злокачественный характер. При скрининге родственников с семейным ПГА I и II типов выявляются совершенно разные фенотипы, включая лиц с нормальным АД, что согласуется с наличием доклинической фазы в развитии ПГА. Гипокалиемия определяется менее чем у 25% больных с диагностированным ПГА [4]. У пациентов с нормальными уровнями калия в плазме крови клиника неотличима от эссенциальной АГ до тех пор, пока врач не проведет исследование уровней альдостерона и ренина. Развитие гипокалиемии может ассоциироваться с никтурией, полиурией, мышечной слабостью, судорогами, парестезиями, сердцебиением.

#### **Кому проводить скрининг?**

Врачи должны проводить исследование для исключения ПГА у большинства пациентов с АГ. Такой подход отчасти обусловлен тем, что АГ при ПГА хорошо поддается специ-

фическому лечению, направленному на уменьшение избыточной продукции альдостерона. Односторонняя лапароскопическая адреналэктомия у пациентов с односторонней формой ПГА может привести к полной нормализации АД в 50–60% случаев и существенно улучшить течение АГ у остальных. Доказано, что избыток альдостерона при ПГА вызывает прямое поражение (воспаление, ремоделирование, фиброз) тканей сердца, сосудов и почек, а также индуцирует побочные метаболические эффекты через механизмы, которые по крайней мере частично независимы от его действия на АД. В результате частота развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ПГА превышает таковую у больных с эссенциальной АГ, имеющих сопоставимые уровни АД. Важно отметить, что «избыточная» сердечно-сосудистая заболеваемость обратимо снижается после лечения, и это убедительно доказывает необходимость ранней диагностики ПГА [11, 12].

Рекомендуется активное выявление ПГА у пациентов из группы высокого риска (в группах больных с относительно высокой распространенностью ПГА). К ним относятся следующие пациенты [4]: со стойкой АГ  $\geq 150/100$  мм рт. ст.; с АГ  $>140/90$  мм рт. ст., резистентной к 3 традиционным антигипертензивным препаратам, включая диуретики; с АГ, которая контролируется с помощью 4 препаратов; с АГ и спонтанной или индуцированной диуретиками гипокалиемией; с АГ и выявленным образованием в надпочечнике; с АГ и синдромом обструктивного апноэ сна; с АГ, имеющей семейный анамнез (АГ в молодом возрасте у родственников, цереброваскулярные осложнения в возрасте моложе 40 лет); близкие родственники пациента с подтвержденным ПГА, имеющие АГ.

#### **Диагностические тесты**

Гипокалиемия встречается лишь примерно у 20% пациентов, поэтому определение концентрации калия в плазме не обладает достаточной чувствительностью как тест для скрининга. В то же время у больных с наличием гипокалиемии (особенно возникающей без провокации приемом диуретиков) уровень калия плазмы является ценным лабораторным показателем для диагностики ПГА.

Самым надежным тестом для скрининга в настоящее время является определение альдостерон-ренинового соотношения (АРС); данный показатель более специфичен, чем ренин (который обычно снижен при ПГА), и более чувствителен, чем калий плазмы. Существует вероятность получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов, которые возможны по следующим причинам [13]: гипокалиемия может быть ассоциирована с ложноотрицательным АРС; ложноположительные результаты возможны у женщин до наступления менопаузы в лютеиновую фазу, у женщин, принимающих эстрогенсодержащие контрацептивы (только в случае, если определяется

Таблица 4. Пороговые значения АРС для диагностики ПГА в зависимости от метода определения альдостерона, ренина и единиц измерения, предлагаемые разными исследователями

| Показатель           | Активность ренина плазмы, нг/мл/ч    | Активность ренина плазмы, пмоль/л/мин | Прямой ренин (прямая концентрация ренина), мЕД/л | Прямой ренин (прямая концентрация ренина), нг/л |
|----------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--|---|
| Альдостерон, нг/дл*  | 20–40 и более                        | 1,6–3,1 и более                       | 2,4–4,9 и более**                                | 3,8–7,7 и более                                 |
| Альдостерон, пмоль/л | 750–1000 и более<br>550–1100 и более | 60–80 и более                         | 91–122 и более<br>66–135 и более                 | 144–192 и более<br>105–210 и более              |

\* – 1 нг/дл=10 пг/мл=27,7 пмоль/л. При определении альдостерона в пг/мл и прямой концентрации ренина в мкМЕд/мл (технология LIAISON DiaSorin) в качестве порогового диагностического значения АРС рекомендуется использовать 12 пг/мл: мкМЕд/мл (пг/мкМЕд). \*\* – В недавних исследованиях, проведенных с использованием прямого ренина, определенного с помощью хемилюминесцентного иммунного анализа, предлагаются более низкие пороговые значения АРС – от 1,12 до 3,7 нг/дл: мЕД/л.

прямая активная концентрация ренина, а не активность ренина); ложноположительные результаты могут быть получены у пациентов с нарушением функции почек, у пациентов преклонного возраста и при семейной гиперкалиемической АГ; ложноположительные результаты могут вызывать β-адреноблокаторы, α-метилдопа, клонидин, нестероидные противовоспалительные средства, которые подавляют ренин; ложноотрицательные результаты АРС могут быть следствием стимуляции секреции ренина следующими факторами:

- ограничение употребления поваренной соли;
- сопутствующая злокачественная или реноваскулярная АГ;
- беременность (высокий уровень прогестерона);
- лечение диуретиками (в том числе спиронолактоном), антагонистами кальция (дигидропиридиновые препараты), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II; лечение антидепрессантами группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина также может снижать АРС.

Перед определением АРС клиницисты должны отметить пациенту диуретики за 4 нед до проведения анализа, а также другие указанные препараты, влияющие на данный показатель, за 2 нед (предпочтительнее за 4 нед) до проведения анализа. С целью контроля АД назначаются другие препараты, такие как верапамил замедленного высвобождения (в сочетании с гидралазином или без него), празозин. При невозможности отмены препаратов необходимо учитывать их потенциальное влияние на АРС.

Перед проведением анализа не следует ограничивать употребление поваренной соли. Учитывая влияние положения тела и времени суток на результат анализа, рекомендуется производить забор крови в положении сидя, в середине утра. До этого 2–4 ч пациент должен находиться в вертикальном положении (сидеть, стоять, ходить), что максимально повышает чувствительность теста. Непосредственно перед забором крови пациент должен находиться в покое (в положении сидя) в течение 5–15 мин [4, 13].

Диагностические значения АРС зависят от определяемых показателей (прямая концентрация ренина или активность ренина плазмы), методики определения, единиц

измерения и других факторов. Пороговые значения АРС, предлагаемые различными исследователями, являются предметом дискуссий [4, 14, 15]. Несмотря на различные референсные интервалы и точки разделения, принятые в разных лабораториях и клиниках (табл. 4), выявление уровня альдостерона более 10 нг/дл в сочетании с активностью ренина плазмы менее 1 нг/мл/ч служит поводом для проведения подтверждающего исследования.

Клиницисты должны рассматривать АРС как тест для скрининга и повторять его (иногда несколько раз, если условия проведения анализа, в том числе отмена препаратов, не были соблюдены должным образом). Для исключения артефактов забор крови должен отвечать следующим требованиям:

- осуществляется шприцевым методом (вакутейнером нежелательно);
- избегать сжатия кулака;
- набирать кровь не ранее чем через 5 с после снятия жгута;
- проводить сепарацию плазмы не позднее 30 мин после забора крови;
- перед центрифугированием держать пробирку при комнатной температуре (а не на льду, так как холодовой режим увеличивает активность ренина плазмы); после центрифугирования плазменный компонент подвергнуть быстрой заморозке [4].

### Другие варианты гиперпродукции или гиперэффекта минералокортикоидов

В табл. 5 перечислены состояния, ассоциированные с избытком минералокортикоидов (МК) – дезоксикортикостерона (ДОК) или кортизола [16, 17]. Такие заболевания необходимо исключать при выявлении низких уровней альдостерона и ренина у пациентов с АГ и гипокалиемией. Многие из указанных причин носят врожденный характер и обычно диагностируются в детском возрасте. Однако частичные дефекты ферментов могут вызывать АГ у взрослых. Для подтверждения диагноза редких синдромов применяют генетическое тестирование.

В табл. 6 представлены изменения лабораторных тестов, позволяющие дифференцировать указанные синдромы.

Таблица 5. Другие состояния, ассоциированные с избытком минералокортикоидов

| Причины (заболевания)   | Характеристика*   |
|---|---|
| <b>1. ВГКН – 2 формы</b>  |   |
| А. Дефицит 11β-гидроксилазы.<br>Составляет примерно 5% всех случаев ВГКН.<br>Распространенность данного нарушения среди лиц с белым цветом кожи составляет 1 на 100 тыс. человек  | Дети, подростки и молодые пациенты с АГ, спонтанной гипокалиемией в сочетании с акне, гирсутизмом и другими признаками вирилизации у девочек/девушек; преждевременным половым созреванием у мальчиков   |
| Б. Дефицит 17α-гидроксилазы – очень редкая причина ВГКН.<br>Распространенность менее 1 на 1000 тыс. живорожденных детей   | Дети, подростки и молодые пациенты с АГ, спонтанной гипокалиемией. Сочетание с первичной аменореей или псевдогермафродитизмом должно вызывать наибольшее подозрение на такую генетическую мутацию   |
| <b>2. ДОК-продуцирующая опухоль</b>   |   |
| «Чистые» ДОК-продуцирующие опухоли встречаются крайне редко. Некоторые из таких опухолей, помимо ДОК, секреторируют андрогены и эстрогены. Часто достигают больших размеров   | Пациенты с АГ, спонтанной гипокалиемией, особенно в сочетании с признаками вирилизации у женщин и феминизации у мужчин  |
| <b>3. Первичная резистентность к кортизолу</b>  |   |
| Причиной этого редкого семейного синдрома является генетический дефект глюкокортикоидного рецептора и стероид-рецепторного комплекса  | Пациенты (особенно дети) с АГ, гипокалиемическим алкалозом  |
| <b>4. Синдром мнимого избытка минералокортикоидов</b>   |   |
| Возникает в результате нарушения активности микросомального фермента HSD11B2, который в норме инактивирует кортизол в почках. Врожденные формы являются редкими аутосомно-рецессивными нарушениями. В литературе описано менее 50 подтвержденных случаев. Приобретенный синдром обусловлен фармакологическим подавлением фермента глицирризиновой кислотой (действующее вещество корня солодки) | Дети с АГ, гипокалиемией, полиурией, полидипсией, низкой массой тела при рождении, медленным ростом и задержкой развития (врожденный синдром).<br>Взрослые пациенты с АГ и гипокалиемией.<br>Необходим тщательный сбор анамнеза (употребление продуктов или препаратов, содержащих корень солодки)  |
| <b>5. Синдром Лидлла</b>  |   |
| Причиной синдрома Лидлла является аутосомно-доминантная мутация β- или γ-субъединицы амилоридчувствительного эпителиального натриевого канала.<br>Чрезвычайно редкий синдром – во всем мире насчитывается менее 30 семей с таким нарушением   | Дети и взрослые пациенты с АГ, спонтанной гипокалиемией. Семейный анамнез АГ в сочетании с гипокалиемией увеличивает вероятность синдрома Лидлла.<br>Характерно отчетливое улучшение течения АГ на фоне применения амилорида или триамтерена в сочетании с ограничением употребления поваренной соли; отсутствие эффекта спиронолактона и дексаметазона; нормальное отношение кортизол/кортизон в суточной моче |

\* – для всех указанных синдромов характерны низкие уровни ренина и альдостерона. ВГКН – врожденная гиперплазия коры надпочечников; ДОК – дезоксикортикостерон; АГ – артериальная гипертензия.

Таблица 6. Результаты лабораторных показателей функции надпочечников у пациентов с альдостероннезависимым избытком минералокортикоидов\*

| Показатель                           | Кортизол в суточной моче | Соотношение кортизол/кортизон в моче | ДОК** | 11-дезоксикортизол | Андростендион | ДГЭА-с |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|-------|--------------------|---------------|--------|
| Дефицит 11β-гидроксилазы             | ↓                        | –                                    | ↑↑↑   | ↑↑↑                | ↑↑↑           | ↑↑↑    |
| Дефицит 17α-гидроксилазы*            | ↓                        | –                                    | ↑     | ↑                  | ↓             | ↓      |
| ДОК-продуцирующая опухоль            | –                        | –                                    | ↑↑↑   | –                  | –             | –      |
| Первичная резистентность к кортизолу | ↑↑                       | –                                    | ↑     | ↑                  | ↑             | ↑      |
| Синдром мнимого избытка МК           | ↑↑↑↑**                   | ↑↑↑↑                                 | ↑     | –                  | –             | –      |

\* – у всех пациентов выявляются низкие или неопределяемые уровни альдостерона и ренина. Для подтверждения диагноза применяют генетическое тестирование. ↑ – минимальное повышение; ↑↑ – умеренное повышение; ↑↑↑ – значительное повышение; ↑↑↑↑ – резко выраженное повышение; «–» – нет изменений. МК – минералокортикоиды; ДОК – дезоксикортикостерон; ДГЭА-с – дегидроэпиандростендион-сульфат. 1 – характерно снижение уровня 17-ОН-прогестерона; \*\* – суточная экскреция кортизола с мочой резко повышена, если мнимый избыток минералокортикоидов обусловлен тяжелым синдромом Кушинга (например, при синдроме эктопической секреции адренокортикотропного гормона).

## Вторичный гиперальдостеронизм (ВГА) и реноваскулярная гипертензия (РВГ)

Причиной стеноза почечных артерий (ПА) почти в 85% случаев являются атеросклероз или некоторые формы фибромускулярной дисплазии (примерно 15%). Популяционные исследования показывают, что 6,8% лиц старше 65 лет имеют стеноз ПА с уменьшением более 60% просвета сосуда [18]. Предполагается, что 1–5% больных с АГ могут иметь компонент РВГ. В табл. 7 детализированы клинические состояния, требующие проведения диагностических исследований для выявления и подтверждения РВГ.

### Кому необходимо проводить скрининг?

Возможность эффективной медикаментозной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в настоящее время позволяет обходиться без эндоскопической или хирургической реваскуляризации. К настоящему времени не выявлено дополнительных преимуществ от реваскуляризации с помощью стентов при атеросклеротическом стенозе ПА. Следовательно, можно ограничить скрининг для выявления РВГ лишь теми случаями, когда медикаментозная терапия неэффективна, либо риск развития сердечной или почечной

Таблица 7. Клинические состояния, ассоциированные с реноваскулярным заболеванием

|   |   |
|---|---|
| 1 | Развитие АГ в возрасте моложе 30 лет  |
| 2 | Прогрессирующая, резистентная, злокачественная АГ   |
| 3 | Ухудшение функции почек (увеличение уровня креатинина на 30% и более по сравнению с исходным) в ответ на применение ингибиторов АПФ или БРА |
| 4 | Впервые возникшая АГ после 50 лет (вероятность атеросклеротического стеноза почечных артерий)   |
| 5 | Асимметрия почек (разница в размерах более 1,5 см) в сочетании с необъяснимым снижением функции почек                                       |
| 6 | Внезапный отек легких   |

АГ – артериальная гипертензия; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

недостаточности требует экстренного восстановления кровотока (см. табл. 7).

Ультразвуковая доплерография ПА с измерением пиковой систолической скорости кровотока обладает чувствительностью более 85% и специфичностью 92% для атеросклеротического поражения с сужением просвета более 60% [18]. Для данного метода характерны ложноотрицательные результаты, зависящие от специалиста, проводящего исследование, и технических причин.

Таблица 8. Другие эндокринные заболевания, одним из проявлений которых может быть АГ (начало)

| Причина (заболевание), распространенность  | Типичные клинические признаки (в каких случаях проводить обследование)   | Диагностические тесты первого ряда   |
|--|--|--|
| <b>Синдром Кушинга</b><br>В 85% случаев причиной эндогенного синдрома Кушинга является избыточная секреция АКТГ опухолью гипофиза («болезнь Кушинга»). Эктопические АКТГ-секретирующие опухоли и АКТГ-независимые формы (например, аденомы надпочечника, карциномы надпочечника и узелковая гиперплазия коры надпочечника) обуславливают 15% случаев эндогенного гиперкортицизма.<br>АГ наблюдается у 75–80% пациентов с синдромом Кушинга | <ul style="list-style-type: none"> <li>• прибавка массы тела с формированием центрального ожирения (тонкие конечности)</li> <li>• округлость и покраснение лица</li> <li>• отложение жира в надключичных и дорзоцервикальных областях</li> <li>• беспричинное (спонтанное) появление синяков</li> <li>• истончение кожи по типу «сигаретной бумаги»</li> <li>• уменьшение толщины подкожно-жировой складки</li> <li>• плохое заживление ран,</li> <li>• багровые стрии (шире 1 см)</li> <li>• слабость проксимальной мускулатуры</li> <li>• эмоциональные и когнитивные расстройства</li> <li>• гирсутизм, гиперандрогения</li> <li>• дисменорея</li> <li>• АГ, остеопения и остеопороз</li> <li>• нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет, гиперлипидемия</li> <li>• оппортунистические или грибковые инфекции</li> </ul> | Супрессивный тест с 1 мг дексаметазона; кортизол в суточной моче; кортизол в слюне поздно вечером  |
| <b>Гипертиреоз</b><br>Распространенность достигает 0,5–1%, среди лиц пожилого возраста варьирует от 0,4 до 2,0%, чаще встречается у женщин.<br>Систолическая АГ достоверно чаще наблюдается у пациентов с клинически проявляющимся (явным) гипертиреозом, чем у лиц с эутиреозом в возрасте от 20 до 50 лет  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• тахикардия</li> <li>• повышенный сердечный выброс и ударный объем</li> <li>• снижение периферического сосудистого сопротивления</li> <li>• повышение систолического и пульсового АД</li> </ul> <p><b>Наиболее яркими клиническими проявлениями могут быть:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• снижение массы тела (несмотря на повышенный аппетит)</li> <li>• плохая переносимость жары</li> <li>• мышечная слабость и потливость</li> <li>• у пациентов с диффузным токсическим зобом на первый план могут выходить симптомы, связанные с офтальмопатией</li> </ul>  | Определение сниженной концентрации ТТГ и повышения свободного тироксина в крови.<br>После клинического и биохимического подтверждения гипертиреоза обычно проводят визуализирующие исследования и определение тиреоидных антител для установления причины тиреотоксикоза |

Компьютерно-топографическая ангиография обладает чувствительностью более 90% и специфичностью 97%, что сопоставимо с аналогичными показателями катетеризационной ангиографии и магнитно-резонансной ангиографии высокого разрешения. Недостатками данных методов являются высокая стоимость и потенциальная токсичность, связанная с применением йодоконтрастных веществ и гадолиния.

Таблица 8. Другие эндокринные заболевания, одним из проявлений которых может быть АГ (окончание)

| Причина (заболевание), распространенность   | Типичные клинические признаки (в каких случаях проводить обследование)  | Диагностические тесты первого ряда  |
|---|---|---|
| <b>Гипотиреоз</b><br>Распространенность субклинического гипотиреоза варьирует от 4,3% до 8,5%, явного – от 0,3 до 0,4%.<br>Частота АГ (обычно диастолической) при гипотиреозе возрастает в 3 раза и обуславливает до 1% всех случаев диастолической АГ в общей популяции  | <b>Клиническая картина гипотиреоза зависит от степени выраженности дефицита тиреоидных гормонов и скорости снижения их образования.</b><br>Для пациентов с явным гипотиреозом характерны: <ul style="list-style-type: none"> <li>• сонливость, ухудшение умственной деятельности</li> <li>• медленная речь</li> <li>• зябкость</li> <li>• одышка при физической нагрузке</li> <li>• запоры</li> <li>• сухость и выпадение волос,</li> <li>• отеки лица и век</li> <li>• утолщение языка</li> <li>• снижение тембра голоса</li> <li>• брадикардия и диастолическая АГ</li> <li>• снижение сердечного выброса</li> </ul>  | Определение уровней ТТГ и свободного тироксина. При первичном гипотиреозе концентрация ТТГ в сыворотке крови превышает верхний референсный предел, а уровень свободного тироксина в крови меньше нижнего предела референсного диапазона. При центральном гипотиреозе, обусловленном дисфункцией гипофиза или гипоталамуса, уровни ТТГ и тироксина снижены |
| <b>Гиперкальциемия и первичный гиперпаратиреоз</b><br>Распространенность первичного гиперпаратиреоза составляет 0,2% среди женщин и 0,09% среди мужчин.<br>Частота АГ у пациентов с первичным гиперпаратиреозом варьирует от 10 до 60%  | Большинство пациентов не предъявляют жалоб.<br>Возможны симптомы, связанные с хронической гиперкальциемией: полиурия, полидипсия, запоры, остеопороз, нефролитиаз, язвенная болезнь, АГ   | Определение повышенного уровня паратгормона в сыворотке крови и суточной экскреции кальция с мочой  |
| <b>Акромегалия</b><br>Акромегалия – редкое заболевание с распространенностью от 40 до 70 случаев на 1 млн населения   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• утолщение кистей, стоп, мягких тканей</li> <li>• прогрессирующее нарушение прикуса</li> <li>• развитие дегенеративной артропатии</li> <li>• снижение тембра голоса</li> <li>• чрезмерная потливость и повышенная жирность кожи</li> <li>• периневральная гипертрофия, приводящая к сдавлению нерва (например, туннельный синдром карпального канала)</li> <li>• кардиальные нарушения</li> <li>• АГ (возникает у 20–40% больных с акромегалией)</li> </ul>   | Определение повышенного уровня инсулиноподобного фактора роста-1  |
| <b>Обструктивное апноэ сна (ОАС)</b><br>Примерно у 20% взрослых имеется ОАС легкой степени (индекс апноэ/гипопноэ от 5 до 14 в час). У одного из 15 наблюдается ОАС умеренной или тяжелой степени (индекс апноэ/гипопноэ $\geq 15$ в час). ОАС в 2–3 раза чаще встречается у мужчин, распространенность ОАС у женщин увеличивается после менопаузы.<br>Распространенность данного синдрома среди лиц с ожирением достигает 60–89%. Кроме того, ОАС ассоциирован с сахарным диабетом 2-го типа. Среди лиц старше 65 лет распространенность ОАС достигает 65%, что в 2–3 раза чаще, чем в группе от 30 до 64 лет.<br>Около 50% лиц с ОАС имеют АГ, а 30–40% больных АГ имеют ОАС. Среди пациентов с резистентной АГ распространенность ОАС достигает 70–90% | <ul style="list-style-type: none"> <li>• храп во сне (особенно громкий, который мешает окружающим)</li> <li>• эпизоды остановки или прерывистого дыхания во сне</li> <li>• выраженная сонливость в дневное время</li> <li>• прерывистый сон с частыми просыпаниями с ощущением удушья</li> <li>• никтурия</li> <li>• сухость во рту и/или головные боли по утрам</li> <li>• утомляемость днем</li> <li>• когнитивные нарушения, включающие снижение памяти и/или трудности концентрации внимания</li> <li>• симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни</li> </ul> <p>Физическое обследование может быть малоинформативным. ОАС наиболее вероятен у лиц с ожирением (индекс массы тела <math>\geq 30</math> кг/м<sup>2</sup>), более старшего возраста (старше 65 лет), с окружностью шеи более 43 см (для мужчин), более 37 см (для женщин), у лиц, имеющих зубочелюстные аномалии (ретрогнатия или микрогнатия)</p> | Полисомнография   |

АГ – артериальная гипертензия; АКТГ – адренокортикотропный гормон; АД – артериальное давление; ТТГ – тиреотропный гормон.

### Исследование эндокринной функции

Для диагностики ВГА в клинике используют активность ренина плазмы, концентрацию альдостерона и прямое определение ренина в плазме. Однако эти показатели неспецифичны и во многом зависят от условий проведения анализа, в том числе от баланса натрия и медикаментозной терапии [12].

### Другие эндокринные заболевания, ассоциированные с АГ

АГ может служить одним из клинических симптомов целого ряда других эндокринных заболеваний, перечисленных в табл. 8 [19–23].

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Roccella EJ, Sorlie P. The Burden of Adult Hypertension in the United States 1999 to 2000: A Rising Tide. *Hypertension*. 2004;44(4):398–404. DOI: 10.1161/01.HYP.0000142248.54761.56
- Camelli S, Bobrie G, Postel-Vinay N, Azizi M, Plouin PF, Amar L. LB01.11: Prevalence of secondary hypertension in young hypertensive adults. *Journal of Hypertension*. 2015;33(Suppl 1):e47. DOI: 10.1097/01.hjh.0000467473.21331.70
- O'Shea PM, Griffin TP, Fitzgibbon M. Hypertension: The role of biochemistry in the diagnosis and management. *Clinica Chimica Acta*. 2017;465:131–43. DOI: 10.1016/j.cca.2016.12.014
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(5):1889–916. DOI: 10.1210/jc.2015-4061
- Thomas RM. Endocrine hypertension: An overview on the current etiopathogenesis and management options. *World Journal of Hypertension*. 2015;5(2):14–27. DOI: 10.5494/wjh.v5.i2.14
- Eisenhofer G, Pacak K, Huynh T-T, Qin N, Bratslavsky G, Linehan WM et al. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in pheochromocytoma. *Endocrine Related Cancer*. 2010;18(1):97–111. DOI: 10.1677/ERC-10-0211
- Stolk RF, Bakx C, Mulder J, Timmers HJLM, Lenders JWM. Is the Excess Cardiovascular Morbidity in Pheochromocytoma Related to Blood Pressure or to Catecholamines? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(3):1100–6. DOI: 10.1210/jc.2012-3669
- Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SKG, Murad MH et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(6):1915–42. DOI: 10.1210/jc.2014-1498
- Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C et al. A Prospective Study of the Prevalence of Primary Aldosteronism in 1,125 Hypertensive Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(11):2293–300. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.059
- Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*. 2002;40(6):892–6. DOI: 10.1161/01.hyp.0000040261.30455.b6
- Catena C. Cardiovascular Outcomes in Patients With Primary Aldosteronism After Treatment. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168(1):80–5. DOI: 10.1001/archinternmed.2007.33
- Reincke M, Fischer E, Gerum S, Merkle K, Schulz S, Pallauf A et al. Observational Study Mortality in Treated Primary Aldosteronism: The German Conn's Registry. *Hypertension*. 2012;60(3):618–24. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197111
- Stowasser M, Ahmed A, Pimenta E, Taylor P, Gordon R. Factors Affecting the Aldosterone/Renin Ratio. *Hormone and Metabolic Research*. 2012;44(3):170–6. DOI: 10.1055/s-0031-1295460
- Yang J, Shen J, Fuller PJ. Diagnosing endocrine hypertension: a practical approach: Diagnosing endocrine hypertension. *Nephrology*. 2017;22(9):663–77. DOI: 10.1111/nep.13078
- Goncharov N.P., Katsia G.V., Kolesnikova G.S. Key hormones in endocrinology and methods of their detection. -М.: Adamant; 229 p. [Russian: Гончаров Н.П., Кацья Г.В., Колесникова Г.С. Ключевые гормоны в эндокринологии и методы их определения. - М: АдамантЪ, 2014. – 229с]. ISBN 978-5-86103-147-9
- Melcescu E, Phillips J, Moll G, Subauste J, Koch C. 11Beta-Hydroxylase Deficiency and Other Syndromes of Mineralocorticoid Excess as a Rare Cause of Endocrine Hypertension. *Hormone and Metabolic Research*. 2012;44(12):867–78. DOI: 10.1055/s-0032-1321851
- Charmandari E, Kino T, Chrousos GP. Primary Generalized Familial and Sporadic Glucocorticoid Resistance (Chrousos Syndrome) and Hypersensitivity. In: *Endocrine Development* Maghnie M, Loche S, Cappa M, Ghizzoni L, Lorini R, editors -Basel: S. KARGER AG;
- Zachrisson K, Herlitz H, Lönn L, Falkenberg M, Eklöf H. Duplex ultrasound for identifying renal artery stenosis: direct criteria re-evaluated. *Acta Radiologica*. 2017;58(2):176–82. DOI: 10.1177/0284185116641345
- Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(5):1526–40. DOI: 10.1210/jc.2008-0125
- Arapova S.D., Astafieva L.I., Babarina M.B., Belaya J.E. et al. *Clinical Neuroendocrinology*. edited by Dedov I.I. -М.: UP Print; 343 p. [Russian: Арапова С.Д., Астафьева Л.И., Бабарина М.Б., Белая Ж.Е. и др. Клиническая нейроэндокринология. под ред. Дедова И. И. – М.: УП Принт, 2011. – 343с]. ISBN 978-5-91487-024-6
- Berg C, Petersenn S, Lahner H, Herrmann BL, Buchfelder M, Droste M et al. Cardiovascular Risk Factors in Patients with Uncontrolled and Long-Term Acromegaly: Comparison with Matched Data from the General Population and the Effect of Disease Control. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(8):3648–56. DOI: 10.1210/jc.2009-2570
- Prisant LM, Gujral JS, Mulloy AL. Hyperthyroidism: A Secondary Cause of Isolated Systolic Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2006;8(8):596–9. DOI: 10.1111/j.1524-6175.2006.05180.x
- Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimaraes GM, Salles GF. Prevalence and Associated Factors of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Resistant Hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2014;27(8):1069–78. DOI: 10.1093/ajh/hpu023

### Заключение

Приведенные положения носят рекомендательный характер. Вопросы назначения, выбора, интерпретации диагностических тестов решаются индивидуально, в зависимости от возможности и эффективности специфического лечения в каждой конкретной клинической ситуации.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.12.18 (Received 28.12.18)

# Роксера®

розувастатин

5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг



## Верный курс на снижение СС риска

ПРОДЛЕВАЯ  
МОЛОДОСТЬ  
сосудов



90  
таблеток



90  
таблеток



90  
таблеток



90  
таблеток

**Показания к применению:**\* Первичная гиперхолестеринемия или смешанная дислипидемия. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия. Гипертриглицеридемия. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете. Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, артериальной реваскуляризации).

\* Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Роксера®

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, корп. 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. e-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

