



PMJ.  
МЕДИЦИНСКОЕ  
ОБОЗРЕНИЕ  
Russian Medical Inquiry

---

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

---

ТЕМА НОМЕРА  
**Кардиология**  
**Ангиология**

MAIN TOPIC  
**CARDIOLOGY**  
**ANGIOLOGY**



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**  
**Каприн А.Д., академик РАН**  
**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Алексеева Людмила Ивановна**, д.м.н., профессор, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

**Алексеев Борис Яковлевич**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Балязин Виктор Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Баранова Анча**, профессор, Университет Джорджа Мейсона, Фэрфакс, США

**Беляев Алексей Михайлович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Вербовой Андрей Феликсович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

**Винник Юрий Семенович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

**Гиляревский Сергей Руджерович**, д.м.н., профессор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Губергриц Наталья Борисовна**, профессор, Многопрофильная Клиника Into-Sana, Одесса, Украина

**Давтян Тигран Камоевич**, д.б.н., профессор, Rhea Pharma, Ереван, Армения

**Доброхотова Юлия Эдуардовна**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Емельянов Александр Викторович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Заплатников Константин**, д.м.н., Центр ядерной медицины и радиологии, Нюрнберг, Германия

**Калюжин Олег Витальевич**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

**Бабенко Алина Юрьевна**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Баткаев Эдуард Алексеевич**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

**Визель Александр Андреевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

**Верткин Аркадий Львович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Восканян Сергей Эдуардович**, д.м.н., профессор, Центр хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

**Гаврилова Светлана Ивановна**, д.м.н., профессор, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия

**Гамидов Сафар Израилович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Горелов Александр Васильевич**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

**Драпкина Оксана Михайловна**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва, Россия

**Каратеев Андрей Евгеньевич**, д.м.н., ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

**Кит Олег Иванович**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Козлов Иван Генрихович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

**Кульчавеня Екатерина Валерьевна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, Новосибирск, Россия

**Лукушкина Елена Федоровна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

**Ненашева Наталья Михайловна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Овчинников Андрей Юрьевич**, д.м.н., профессор ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Пивоварова-Рамич Ольга**, д.м.н., Немецкий институт питания Потсдам-Ребрюке, Нутеталь, Германия

**Рудович Наталья**, профессор, Больница Бюлах, Бюлах, Швейцария

**Синякова Любовь Александровна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Снарская Елена Сергеевна**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Терещенко Сергей Николаевич**, д.м.н., профессор, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Фазылов Вильдан Хайруллаевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

**Федоскова Татьяна Германовна**, д.м.н., ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Шемеровский Константин Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

**Кунельская Наталья Леонидовна**, д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва, Россия

**Маев Игорь Вениаминович**, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Малли Юдит**, профессор, Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

**Недогода Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

**Окулов Алексей Борисович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Руднов Владимир Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

**Спирин Николай Николаевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

**Ткачева Ольга Николаевна**, д.м.н., профессор, ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Хак Сайед Атигул**, профессор, Медицинский университет Bangabandhu Sheikh Mujib, Дакка, Бангладеш

**Цветко Иван**, д.м.н., Университетская больница Merkur, Загреб, Хорватия

**Элой Андерсон**, профессор, Медицинская школа Нью-Джерси, Ньюарк, США

**Юренева Светлана Владимировна**, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

**РМЖ.  
Медицинское обозрение**

Т.4, № 7, 2020

**Учредитель**

ООО «Русский Медицинский Журнал»

**Издатель и редакция**

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8  
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55  
Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru  
URL: http://www.rmj.ru

**главный редактор**

А.Д. Каприн

**шеф-редактор**

Ю.Е. Ефремова

**медицинские редакторы**Ж.Г. Оганезова  
М.В. Челюканова**редактор-корректор**

В.Н. Калинина

**директор по развитию**

А.М. Шутая

**коммерческий директор**

О.В. Филатова

**отдел рекламы**

М.М. Андрианова

**дизайн**Д.Б. Баранов  
В.В. Рочев**отдел распространения**М.В. Казаков  
Е.В. Федорова  
Е.А. Шинтяпина**техническая поддержка  
и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

**Отпечатано: ООО «Вива-Стар»**

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электровзводская, д. 20, стр. 3  
Тираж 50 000 экз. Заказ № 284551

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору  
в сфере связи, информационных технологий и массовых  
коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации

«РМЖ (Русский Медицинский Журнал).  
Медицинское обозрение»

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,  
в связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации,  
причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает  
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без  
письменного разрешения редакции не допускается

Свободная цена

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных  
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2018 – 0,378

**Дата выхода в свет**

30.10.2020

# Содержание

## КАРДИОЛОГИЯ

главный редактор раздела д.м.н. В.В. Кашталап

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Роль полиморфизма гена  $\beta$ -1-адренорецепторов  
в развитии дилатационной кардиомиопатии**  
О.О. Кузнецова, С.Ю. Никулина, А.А. Чернова,  
В.Н. Максимов, Г.В. Матюшин ..... 394

**Взаимосвязь тяжести поражения коронарных артерий  
и экспрессии ST2 у больных с сердечной недостаточностью**  
Е.В. Гракова, К.В. Копьева, А.Т. Тепляков, М.В. Солдатенко ..... 399

**Варианты течения хронической сердечной недостаточности  
у больных с сердечно-сосудистой патологией. Фокус на пациентов  
с сохраненной фракцией выброса левого желудочка**  
Ю.Н. Еремина, Ю.Н. Федулаев, В.В. Ломайчиков,  
Н.Г. Артамонова, С.Э. Араkelов ..... 406

**Некоторые особенности клинической картины  
ишемической болезни сердца и качества жизни  
пациентов при депрессивных расстройствах**  
Т.Г. Нонка, Е.В. Лебедева, А.Н. Репин ..... 412

**Как повысить эффективность комбинированной терапии  
артериальной гипертензии у больных с сопутствующей  
хронической обструктивной болезнью легких?**  
Н.Ю. Григорьева, М.О. Самолюк, Т.В. Шешина,  
Н.Б. Королева, Т.В. Королева ..... 418

### ОБЗОРЫ

**Микроваскулярная стенокардия: патогенез,  
клиника, диагностика и принципы терапии**  
Е.Н. Шматова, Ю.И. Гринштейн ..... 425

### КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

**Прогнозирование неблагоприятных  
сердечно-сосудистых событий в постинфарктном  
периоде с учетом приверженности лечению**  
Е.А. Кужелева, В.А. Федюнина, В.А. Александренко,  
М.Ю. Кондратьев, В.Д. Аптекарь, А.А. Гарганеева ..... 431

**Интенсификация липидснижающей терапии у пациентов  
с тяжелыми нарушениями липидного обмена в условиях  
специализированных липидных центров.  
Возможности применения эволюмаба**  
О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап, Н.В. Федорова, Д.Ю. Седых,  
И.А. Урванцева, А.С. Воробьев ..... 437

## АНГИОЛОГИЯ

главный редактор раздела профессор М.Р. Кузнецов

**Комплексное лечение пациентов с хронической ишемией,  
угрожающей потерей конечности: все ли возможности  
антикоагулянтной терапии нами используются?**  
И.И. Кательницкий, В.В. Дарвин, А.А. Зорькин ..... 445

**Блеббинг плазматической мембраны лимфоцитов  
у пациентов с атеросклерозом магистральных артерий  
и ишемической формой синдрома диабетической стопы**  
С.С. Дунавская, А.Т. Хачатрян, В.В. Деулина ..... 452

**Антиагреганты в комплексной медикаментозной  
поддержке при синдроме диабетической стопы**  
К.А. Корейба ..... 457

**Этапное хирургическое лечение пациента  
с аневризмами брюшной аорты и внутренней  
сонной артерии**  
А.Р. Гилемханов, В.В. Плечев, В.Ш. Ишметов,  
И.М. Гилемханова, Р.В. Халитова, Н.А. Гарифуллина ..... 463

## EDITOR-IN-CHIEF

**Andrei D. Kaprin**, Academician of the Russian Academy of Sciences,  
P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

## EDITORIAL BOARD

**Lyudmila I. Alekseeva**, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

**Boris Ya. Alekseev**, Professor, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

**Viktor A. Balyazin**, Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Ancha Baranova**, Professor, George Mason University, Fairfax, USA

**Aleksei M. Belyaev**, Professor, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation

**Andrei F. Verbovoi**, Professor, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

**Yurii S. Vinnik**, Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetskii, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Sergei R. Gilyarevskii**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Natal'ya B. Gubergrits**, Professor, Multidisciplinary clinic In-to-Sana, Odessa, Ukraine

**Tigran K. Davtyan**, Professor, Rhea Pharma, Yerevan, Armenia

**Yulia E. Dobrokhotova**, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr V. Emel'yanov**, Professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

**Konstantin Zaplatnikov**, PhD, Nuclear medicine thyroid center, Nuernberg, Germany

**Oleg V. Kalyuzhin**, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

**Ivan G. Kozlov**, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

**Ekaterina V. Kul'chavenya**, Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Elena F. Lukushkina**, Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Natal'ya M. Nenashaeva**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Andrei Y. Ovchinnikov**, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Olga Ramich (Pivovarova)**, PhD, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal, Germany

**Natalia Rudovich**, Professor, Department of Internal Medicine, Spital Bülach, Bülach, Switzerland

**Lyubov' A. Sinyakova**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Elena S. Snarskaya**, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

**Sergei N. Tereshchenko**, Professor, Scientific Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Moscow, Russian Federation

**Vil'dan Kh. Fazylov**, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

**Tat'yana G. Fedoskova**, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

**Konstantin A. Shemerovskii**, Professor, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

## SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

**Alina Yu. Babenko**, Professor, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

**Eduard A. Batkaev**, Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr A. Vizel'**, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

**Arkadii L. Verfkin**, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Sergei E. Voskanyan**, Professor, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

**Svetlana I. Gavrilova**, Professor, Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

**Safar I. Gamidov**, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr V. Gorelov**, Corresponding Member of RAS, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

**Oksana M. Drapkina**, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

**Andrei E. Karateev**, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

**Oleg I. Kit**, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Natal'ya L. Kunel'skaya**, Professor, L.I. Sverzhvsky Scientific Research Clinical Institute for Otorinolaryngology, Moscow, Russian Federation

**Igor' V. Maev**, Academician of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Judit Mally**, Professor, Institute of Neurorehabilitation, Sopron, Hungary

**Sergei V. Nedogoda**, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

**Aleksei B. Okulov**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Vladimir A. Rudnov**, Professor, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

**Nikolai N. Spirin**, Professor, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

**Ol'ga N. Tkacheva**, Professor, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

**Syed Atiqul Haq**, Professor, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh

**Ivan Cvjetko**, PhD, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

**Jean Anderson Eloy**, Professor, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, USA

**Svetlana V. Yureneva**, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

**Russian  
Medical Inquiry**

T.4, № 7, 2020

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

**Publisher and Editorial Office**

LLC «Meditsina-Inform»

8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation

Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://www.rusmedreview.com/>**Editor-in-chief**

Andrei D. Kaprin

**Executive Editor**

Yuliya E. Efremova

**Scientific Editors**

Janna G. Oganezova

Marina V. Chelyukanova

**Proof-reader**

Vita N. Kalinina

**Director of Development**

Alexandra M. Shutaya

**Commercial director**

Olga V. Filatova

**Publicity department**

Maya M. Andrianova

**Design**

Dmitry B. Baranov

Vladimir V. Rochev

**Distribution**

Mikhail V. Kazakov

Elena A. Shintyapina

Elena V. Fedorova

**Technical support  
and Internet version**

Konstantin V. Bogomazov

**Printed: LLC «Viva-Star»**

Address: 20-3, Electrozavodskaya str.,

Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 50,000 copies. Order № 284551

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service

for Supervision of Communications,

Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)

on August 3, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law  
No. 436-FZ «On Protection of Children from Information  
Harmful to Their Health and Development»  
do not apply to this journal.

The editorial office is not responsible  
for the content of advertising materials.

Published articles are not returned and are  
the property of the editorial office.

The opinion of the editorial office does  
not always coincide with the views of the authors.  
Full or partial reprinting of materials without the written  
permission of the editorial office is not allowed.

Open price

**Date of issue:**

October 30, 2020

# Contents

**CARDIOLOGY**

Chief Editor of the Issue — professor Vasillii V. Kashtalap

**ORIGINAL RESEARCH**

- $\beta$ -1-adrenoreceptor gene polymorphism role  
in the development of dilated cardiomyopathy**  
*O.O. Kuznetsova, S.Yu. Nikulina, A.A. Chernova,  
V.N. Maximov, G.V. Matyushin* ..... 394
- Association between the severity of coronary artery disease  
and ST2 expression in patients with heart failure**  
*E.V. Grakova, K.V. Kopyeva, A.T. Teplyakov, M.V. Soldatenko* ..... 399
- Variants of chronic heart failure course in patients  
with cardiovascular pathology. Focus on patients  
with preserved left ventricular ejection fraction**  
*Yu.N. Eremina, Yu.N. Fedulayev, V.V. Lomaichikov,  
N.G. Artamonova, S.E. Arakelov* ..... 406
- Clinical picture patterns of coronary heart disease  
and the life quality of patients with depressive disorders**  
*T.G. Nonka, E.V. Lebedeva, A.N. Repin* ..... 412
- How to improve the effectiveness of combination therapy  
of arterial hypertension in patients with concomitant  
chronic obstructive pulmonary disease?**  
*N.Yu. Grigorieva, M.O. Samolyuk, T.V. Sheshina,  
N.B. Koroleva, T.V. Koroleva* ..... 418

**REVIEW ARTICLES**

- Microvascular angina: pathogenesis,  
clinical picture, diagnosis and therapy tactics**  
*E.N. Shmatova, Yu.I. Grinshtein* ..... 425

**CLINICAL PRACTICE**

- Prediction of adverse cardiovascular events  
in the post-infarction period, taking into account  
treatment compliance**  
*E.A. Kuzheleva, V.A. Fedyunina, V.A. Alexandrenko,  
M.Yu. Kondratiev, V.D. Aptekar, A.A. Garganeeva* ..... 431
- Intensification of lipid-lowering therapy in patients  
with severe lipid metabolism disorders in specialized  
lipid control centers. Possibilities of using evolocumab**  
*O.L. Barbarash, V.V. Kashtalap, N.V. Fedorova,  
D.Yu. Sedykh, I.A. Urvantseva, A.S. Vorobiev* ..... 437

**ANGIOLOGY**

Chief Editor of the Issue — professor Maksim R. Kuznetsov

- Comprehensive treatment of patients with chronic  
limb-threatening ischaemia: are we using  
all the possibilities of anticoagulant therapy?**  
*I.I. Katelnitsky, V.V. Darvin, A.A. Zorkin* ..... 445
- Lymphocyte plasma membrane blebbing in patients  
with atherosclerosis of the main arteries and ischemic  
diabetic foot**  
*S.S. Dunaevskaya, A.T. Khachatryan, V.V. Deulina* ..... 452
- Antiplatelet agents in complex medication  
therapy in diabetic foot disease**  
*K.A. Koreyba* ..... 457
- Step surgical treatment of a patient with abdominal  
aortic and internal carotid artery aneurysms**  
*A.R. Gilemkanov, V.V. Plechev, V.Sh. Ishmetov,  
I.M. Gilemkanova, R.V. Khalitova, N.A. Garifullina* ..... 463

## Дорогие коллеги!

Позвольте предложить вашему вниманию новый тематический номер «РМЖ. Медицинское обозрение», посвященный актуальным вопросам кардиологии и ангиологии. В разделе кардиологии фокус внимания авторов сосредоточен на различных вопросах соматической и кардиоваскулярной коморбидности у пациентов высокого и очень высокого риска, включая современные возможности медикаментозной терапии при данных состояниях.

В статье Н.Ю. Григорьевой и соавт. актуализированы данные доказательной медицины и реальной клинической практики, касающиеся коморбидных пациентов с артериальной гипертензией и обструктивной болезнью легких. Комбинированная антигипертензивная терапия с применением азилсартана и хлорталидона предлагается как оптимальный выбор для ведения таких пациентов.

В статье Ю.Н. Ереминой и соавт. обозначена сложная проблема подбора лекарственной терапии пациентов с кардиоваскулярной патологией и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Представлены возможности антигипертензивной терапии, в частности применение некоторых ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в целях улучшения качества жизни и снижения риска повторных госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности.

Важным аспектом улучшения прогноза у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, имеющих в качестве коморбидности наследственные формы семейной гиперхолестеринемии, является более активное применение в реальной клинической практике ингибиторов PCSK9 — об этом говорится в статье, анализирующей опыт работы двух липидных центров (Кемерово и Сургут), выполненной под руководством члена-корреспондента РАН О.Л. Барбараш в рамках поискового научного исследования.

В статьях ведущих российских экспертов-кардиологов представлены: новейшие дискуссионные вопросы диагностики и лечения микрососудистой стенокардии (руководитель авторской группы — ведущий специалист по стенокардии на фоне нестенозирующего атеросклероза Ю.И. Гринштейн); инновационные подходы к оценке и управлению риском повторных сердечно-сосудистых событий в течение долговременного наблюдения пациентов, перенесших инфаркт миокарда, по данным крупного Регистра острого инфаркта миокарда г. Томска (руководитель регистра и признанный специалист по сердечной недостаточности и заболеваниям миокарда А.А. Гарганеева).

Важными аспектами ведения пациентов с очень высоким риском, нацеленного на эффективное повышение качества жизни, приверженности назначенной терапии и выживаемости, являются своевременная оценка и медикаментозная профилактика очень распространенной коморбидной кардиоваскулярной патологии — депрессивных расстройств. Этому вопросу посвящено оригинальное исследование, выполненное под руководством известного российского специалиста по психосоматике в кардиологии А.Н. Репина.

Авторские коллективы из Томска (под руководством признанных специалистов по сердечной недостаточности А.Т. Теплякова и Е.В. Граковой) и Красноярска (под руководством ярких представителей всемирно известной красноярской школы кардиогенетики С.Ю. Никулиной и А.А. Черновой) представили очень интересные и перспективные в отношении трансляции в реальную клиническую практику результаты фундаментальных молекулярно-генетических исследований у пациентов с кардиомиопатиями.

Коллеги! Очень надеюсь, что новый номер «РМЖ. Медицинское обозрение» будет интересен вам, послужит расширению знаний о фундаментальных основах медицины и поможет в оптимизации лечебно-диагностических подходов в вашей клинической практике. Авторы статей надеются на обратную связь и ждут от вас вопросов, которые можно задать на сайте журнала или по электронной почте.



Главный редактор номера  
заведующий отделом клинической кардиологии НИИ КПССЗ,  
профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой  
хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России  
**Василий Васильевич Кашталап**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-394-398

## Роль полиморфизма гена $\beta$ -1-адренорецепторов в развитии дилатационной кардиомиопатии

О.О. Кузнецова<sup>1,2</sup>, С.Ю. Никулина<sup>1</sup>, А.А. Чернова<sup>1</sup>, В.Н. Максимов<sup>3</sup>, Г.В. Матюшин<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия<sup>2</sup>ФГБУ «ФЦ ССХ» Минздрава России, Красноярск, Россия<sup>3</sup>НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** выявить закономерности развития идиопатической дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и дилатации миокарда ишемического генеза (ДМ ИГ), исследуя полиморфный вариант rs 1801252 (Ser49Gly) гена ADRB1.

**Материал и методы:** обследована когорта из 221 пациента (средний возраст 55,30±9,69 года). Всем респондентам проводился стандартный набор лабораторных, инструментальных обследований, в т. ч. коронароангиография. В первую группу были определены 111 пациентов с ДКМП идиопатического генеза, из них 99 (89,2%) мужчин, у которых были исключены вероятные факторы развития дилатации полостей сердца. Во вторую группу вошли 110 пациентов с ДМ ИГ, из них 100 (91,5%) мужчин, у которых имелись достоверные признаки ишемической болезни сердца. В группу контроля вошел 221 человек (средний возраст 53,6±4,8 года) без признаков заболеваний сердечно-сосудистой системы. У всех пациентов и в группе контроля проводилось молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции полиморфизма rs 1801252 (Ser49Gly) гена ADRB1.

**Результаты исследования:** среди пациентов с ДКМП обою пола носителями распространенного гомозиготного генотипа A145A являлись 70,3%, гетерозиготного генотипа A145G — 27,0%, редкого гомозиготного генотипа G145G — 2,7%. В группе контроля также преобладали пациенты — носители гомозиготного генотипа по распространенному аллелю A145A — 71,9%. Носителей гетерозиготного генотипа A145G было 25,3%, а гомозиготного генотипа G145G по редкому аллелю — 2,7%. В результате анализа распределения частоты генотипов полиморфного локуса rs 1801252 (Ser49Gly) гена ADRB1 у пациентов с ДКМП и у лиц группы контроля различия не установлены. В группе пациентов с ДМ ИГ частота распространенного гомозиготного генотипа A145A составила 68,2%, меньше было пациентов с гетерозиготным генотипом A145G — 29,1%, а редкий гомозиготный генотип G145G выявлен в 2,7% случаев. В группе пациентов с ДМ ИГ не выявлено ассоциации с полиморфизмом rs 1801252 (Ser49Gly) гена ADRB1, так как результаты сравнения с данными лиц контрольной группы не показали статистически значимых различий. В то же время выявлены отличия по частоте аллелей полиморфного локуса rs1801252 (Ser49Gly) гена ADRB1: у больных мужчин с ДКМП и ДМ ИГ аллель 145A встречался статистически значимо чаще ( $p=0,0001$ ), чем в группе контроля.

**Заключение:** полученные данные позволяют предположить, что носительство аллеля 145A гена ADRB1 может служить дополнительным фактором риска развития дилатации миокарда.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дилатационная кардиомиопатия, дилатация миокарда ишемического генеза, генетический полиморфизм, ген  $\beta$ -1-адренорецептора, сердечная недостаточность, генетическая предрасположенность.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Кузнецова О.О., Никулина С.Ю., Чернова А.А. и др. Роль полиморфизма гена  $\beta$ -1-адренорецепторов в развитии дилатационной кардиомиопатии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(7):394–398. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-394-398.

## $\beta$ -1-adrenoreceptor gene polymorphism role in the development of dilated cardiomyopathy

O.O. Kuznetsova<sup>1,2</sup>, S.Yu. Nikulina<sup>1</sup>, A.A. Chernova<sup>1</sup>, V.N. Maximov<sup>3</sup>, G.V. Matyushin<sup>1</sup><sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation<sup>2</sup>Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, Russian Federation<sup>3</sup>Institute of Internal and Preventive Medicine, the branch of Federal Publicly Funded Scientific Institution Federal Research Center of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim:** to identify patterns of development of idiopathic dilated cardiomyopathy (IDC) and ischemic cardiomyopathy (ICM) by studying the rs 1801252 (Ser49Gly) polymorphic variant of the ADRB1 gene.

**Patients and Methods:** a cohort of 221 patients (mean age — 55.30±9.69 years) was examined. All respondents underwent a standard set of laboratory and instrumental examinations, including coronary angiography. The first group included 111 patients with IDC, 99 of them (89.2%) were men, who were excluded from probable factors of dilated cardiomyopathy. The second group included 110 patients with IDC, including 100 (91.5%) men who had reliable signs of CHD. The control group included 221 people (mean age — 53.6±4.8 years) without signs of cardiovascular diseases. A molecular genetic study of the rs 1801252 (Ser49Gly) polymorphism of the ADRB1 gene was performed in all patients and in the control group.

**Results:** among patients with IDC of both gender, 70.3% were carriers of the common homozygous A145A genotype, 27.0% of the heterozygous A145G genotype, and 2.7% of the rare homozygous G145G genotype. In the control group, there was also a predominant number of patients who carried the homozygous genotype for the common A145A allele — 71.9%. Carriers of the heterozygous A145G genotype were 25.3%, and the homozygous G145G genotype for a rare allele — 2.7%. The analysis of the genotypes frequency distribution of the polymorphic locus rs 1801252 (Ser49Gly) of the *ADRB1* gene in patients with IDC and in the control group showed no differences. In the group of patients with ICM, the frequency of the common homozygous A145A genotype was 68.2%, there were fewer patients with the heterozygous A145G genotype — 29.1%, and the rare homozygous G145G genotype was detected in 2.7% of cases. There was no association with the ICM 1801252 (Ser49Gly) polymorphism of the *ADRB1* gene in the group of patients with ICM, since the results of comparison with the control group data showed no statistically significant differences. At the same time, there were differences in the frequency of alleles of the polymorphic locus rs1801252 (Ser49Gly) of the *ADRB1* gene: in male patients with IDC and ICM, the 145A allele was statistically significantly more common ( $p=0.0001$ ) than in the control group.

**Conclusion:** the data obtained suggest that the carrier of the 145A allele of the *ADRB1* gene may serve as an additional risk factor for the development of dilated cardiomyopathy.

**KEYWORDS:** dilated cardiomyopathy, ischemic cardiomyopathy, genetic polymorphism,  $\beta$ -1-adrenergic receptor gene, heart failure, genetic predisposition.

**FOR CITATION:** Kuznetsova O.O., Nikulina S.Yu., Chernova A.A. et al.  $\beta$ -1-adrenoreceptor gene polymorphism role in the development of dilated cardiomyopathy. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(7):394–398. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-394-398.

## ВВЕДЕНИЕ

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — редкое заболевание сердца, характеризующееся дилатацией левого желудочка и систолической дисфункцией, приводящими к сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти [1]. По данным литературы, встречаемость ДКМП колеблется от 5 до 10 случаев на 100 тыс. населения [2, 3]. Дилатационная кардиомиопатия относится к наследственным заболеваниям сердца, которые в значительной степени обусловлены моногенными нарушениями. Понимание молекулярной патологии наследственных заболеваний сердца значительно улучшилось с достижениями в области молекулярной генетики, и генетическое тестирование становится все более доступным как часть диагностических и прогностических инструментов [4].

В настоящее время, несмотря на то что несколько состояний были идентифицированы как причины развития ДКМП (вирусные инфекции, аутоиммунные расстройства), большое количество случаев классифицируются как идиопатические [5]. Недавние исследования показывают, что почти в 60% случаев данная патология является наследственной. Технологические достижения в области генетического анализа выявили более 60 генов, связанных с этим заболеванием. Все эти гены кодируют широкий спектр белков миоцитов, главным образом саркомерных и десмосомных, но физиопатологические пути еще не полностью раскрыты [6]. Одним из таких генов является ген  $\beta$ -1-адренорецепторов *ADRB1*. Этот ген локализован на коротком плече 10-й хромосомы — 10q24-q26. Ген составляет 1434 bp, и в его структуре отсутствуют интроны. Этот ген кодирует белок, состоящий из 477 аминокислот [3].

Доказано, что у пациентов с сердечной недостаточностью полиморфизм гена *ADRB1* с заменой аминокислот в позиции 49 ассоциирован с выживаемостью. Проводились исследования по влиянию полиморфизма одного нуклеотида (ПОН) на застойную сердечную недостаточность (ЗСН). При исследовании 49-го кодона гена *ADRB1* было сделано предположение, что полиморфный аллель Gly49 связан с ДКМП, однако в ходе другого исследования подтвердить это не удалось [7, 8]. В другой работе показано, что частота госпитализаций и уровень смертности среди пациентов с ЗСН при наличии полиморфного аллеля Gly49 ниже, чем при наличии аллеля Ser49 [9]. Было высказано предположение, что Gly49 принимает участие в защитном действии на миокард при ЗСН [7]. При проведении исследования в японской популяции зависимости между полиморфизмом гена и ЗСН не выявлено [10].

В одном из исследований проводилось определение связи гена *ADRB1* Ser49Gly (rs1801252) и Arg389Gly (rs1801253) с восстановлением фракции выброса левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью. Установлено, что гомозиготные по полиморфизму гена *ADRB1* Ser 49Ser пациенты имели достоверно большую вероятность восстановления фракции левого желудочка, чем носители Gly49 [11].

Принимая во внимание, что *ADRB1* являются основными регуляторами сердечного ритма, можно предположить, что специфические ПОН гена *ADRB1* оказывают клинически значимое влияние на частоту сердечных сокращений (ЧСС). В популяциях Японии и Китая полиморфизм гетерозиготного генотипа (Ser49Gly) влиял на сердечный ритм в покое независимо от других факторов. У пациентов с гомозиготным генотипом (Gly49) наблюдается снижение ЧСС на 5 в минуту по сравнению с этим показателем у пациентов с гомозиготным генотипом (Ser49) [12].

*ADRB1* напрямую влияют на сердечный выброс и способность переносить физическую нагрузку. При определении способности переносить физическую нагрузку у пациентов с идиопатической или ишемической кардиомиопатией было выявлено, что пациенты, гомозиготные по полиморфному аллелю Gly389, были значительно слабее, чем пациенты с аллелем Arg389. У пациентов с ЗСН, которые ожидали пересадку сердца, при наличии полиморфного аллеля Arg389 наблюдалось значительное увеличение потребления кислорода и периода физической активности, чем у пациентов с полиморфным аллелем Gly389 [13].

Таким образом, есть основания предполагать, что, зная особенности полиморфизма гена *ADRB1* при кардиомиопатиях различного генеза, можно будет повлиять на предотвращение риска внезапной сердечной смерти при своевременной диагностике данной патологии.

**Цель исследования:** выявить закономерности развития идиопатической ДКМП и дилатации миокарда ишемического генеза (ДМ ИГ), исследуя полиморфный вариант rs1801252 (Ser49Gly) гена *ADRB1*.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование, в которое включены пациенты женского и мужского пола, старше 18 лет, жители Красноярского края. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Обследован 221 пациент с ДКМП и ДМ ИГ. Средний возраст больных составил 55,30±9,69 года (от 20–70 лет). Пациентов с ДКМП было 111 человек, из них 99 (89,2%) мужчин. Средний возраст больных с ДКМП составил 51,73±9,74 года.

Группу пациентов с ДМ ИГ составили 110 человек, из них 100 (91,5%) мужчин. Средний возраст больных данной группы составил 58,68±8,38 года.

В контрольную группу включен 221 человек (199 мужчин; средний возраст 53,6±4,8 года), не имевших, по данным обследования, признаков сердечно-сосудистых заболеваний.

Всем обследуемым проводился стандартный набор лабораторных, инструментальных исследований, в т. ч. коронароангиография. При подозрении на миокардит проводилась магнитно-резонансная томография сердца. Первая группа пациентов была сформирована с учетом отсутствия возможных причин развития дилатации полостей сердца. Пациенты с проявлениями ИБС были отнесены во вторую группу.

Всем пациентам был проведен молекулярно-генетический анализ с целью выявления носительства генотипов полиморфизма rs 1801252 (Ser49Gly) гена *ADRB1*. С помощью метода фенолхлороформной экстракции выделяли структуру ДНК. Методом полимеразной цепной реакции проводили генотипирование полиморфизма rs 1801252 (Ser49Gly) гена *ADRB1* с последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов [14].

Также при анализе показателей частоты аллелей и генотипов гена *ADRB1* мы использовали так называемую «сверхдоминантную модель», т. е. объединенное сравнение двух гомозиготных генотипов с гетерозиготным. Мы сравнивали частоту генотипов AG и суммарную частоту генотипов AA и GG в основных группах (пациенты с ДКМП и ДМ ИГ) и группе контроля.

Для статистической обработки данных использовали пакет статистических программ Statistica v. 7.0. Используя критерий  $\chi^2$ , проводили оценку значимости межгрупповых различий и соответствия частоты генотипов закону

Харди — Вайнберга в исследуемой выборке. По отношению шансов (ОШ) и его 95% доверительному интервалу (ДИ) рассчитывали силу ассоциаций генотипических характеристик исследуемых генов с риском возникновения неблагоприятного исхода. При ОШ=1 подтверждалось отсутствие ассоциаций, при ОШ>1 — положительная связь аллеля или генотипа с заболеванием, при ОШ<1 — отрицательная связь аллеля или генотипа с заболеванием.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределение частоты встречаемости генотипов среди пациентов с ДКМП обоего пола было следующим: 70,3% пациентов — носители распространенного гомозиготного генотипа A145A; 27,0% — носители гетерозиготного генотипа A145G; 2,7% — носители редкого гомозиготного генотипа G145G. В группе контроля преобладали носители гомозиготного генотипа по распространенному аллелю A145A — 71,9%. Меньше было носителей гетерозиготного генотипа A145G — 25,3% и еще меньше (2,7%) — носителей гомозиготного генотипа G145G по редкому аллелю. Анализ распределения частоты генотипов полиморфного локуса rs 1801252 (Ser49Gly) гена *ADRB1* не показал различий между пациентами с ДКМП и группой здоровых лиц.

Количество больных ДКМП мужчин — носителей распространенного гомозиготного генотипа A145A составило 69,7%, носителей гетерозиготного генотипа A145G — 28,3%, а носителей редкого гомозиготного генотипа G145G — 2,0%. В группе контроля также преобладали мужчины — носители гомозиготного генотипа по распространенному аллелю A145A — 72,9% (табл. 1).

Не выявлено достоверных отличий по полиморфным аллельным вариантам rs1801252 (Ser49Gly) гена *ADRB1* между мужчинами с ДКМП и мужчинами контрольной группы. В то же время при сравнении частоты аллелей полиморфного локуса rs1801252 (Ser49Gly) гена *ADRB1* установлено, что аллель 145A у мужчин с ДКМП встречался статистически значимо чаще, чем у мужчин в группе контроля — 83,8% против 59,3% ( $p=0,0001$ ).

**Таблица 1.** Встречаемость генотипов и аллелей полиморфизма rs1801252 (Ser49Gly) гена *ADRB1* среди мужчин с ДКМП и мужчин контрольной группы

**Table 1.** Incidence of genotypes and alleles of the rs1801252 (Ser49Gly) polymorphism of the *ADRB1* gene among men with IDC and men in the control group

Полиморфный аллельный вариант Polymorphic allelic variant	ДКМП / IDC (n=99)			Контроль / Control group (n=199)			p
	Абс. / Abs.	%	±m	Абс. / Abs.	%	±m	
A145A	69	69,7	4,6	145	72,9	3,2	0,567
A145G	28	28,3	4,5	49	24,6	3,1	0,497
G145G	2	2,0	1,4	5	2,5	1,1	0,792
<b>Итого / Total</b>	99	100,0	-	199	100,0	-	-
<b>Аллель 145A / Allele 145A</b>	166	83,8	2,6	236	59,3	2,5	0,0001
<b>Аллель 145G / Allele 145G</b>	32	16,2	2,6	162	40,7	2,5	
<b>Итого / Total</b>	198	100,0	-	398	100,0	-	
<b>ОШ [95% ДИ] / Odds ratio [95% confidence interval] 3,561 [2,321-5,463]</b>							
A145A	69	69,7	4,6	145	72,9	3,2	0,567
A145G + G145G	30	30,3	4,6	54	27,1	3,2	
<b>Итого / Total</b>	99	100,0	-	199	100,0	-	
<b>ОШ [95% ДИ] / Odds ratio [95% confidence interval] 0,857 [0,504-1,456]</b>							

**Таблица 2.** Встречаемость генотипов и аллелей полиморфизма rs1801252 (Ser49Gly) гена *ADRB1* среди мужчин с ДМ ИГ и мужчин контрольной группы**Table 2.** Incidence of genotypes and alleles of the rs1801252 (Ser49Gly) polymorphism of the *ADRB1* gene among men with ICM and men in the control group

Полиморфный аллельный вариант Polymorphic allelic variant	ДМ ИГ / ICM (n=100)			Контроль / Control group (n=199)			p
	Абс.	%	±m	Абс.	%	±m	
A145A	67	67,0	4,7	145	72,9	3,2	0,293
A145G	30	30,0	4,6	49	24,6	3,1	0,321
G145G	3	3,0	1,7	5	2,5	1,1	0,806
<b>Итого / Total</b>	100	100,0	-	199	100,0	-	-
<b>Аллель 145A / Allele 145A</b>	164	82,0	2,7	236	59,3	2,5	0,0001
<b>Аллель 145G / Allele 145G</b>	36	18,0	2,7	162	40,7	2,5	
<b>Итого / Total</b>	200	100,0	-	398	100,0	-	
<b>ОШ [95% ДИ] / Odds ratio [95% confidence interval] 3,127 [2,070-4,725]</b>							
A145A	67	67,0	4,7	145	72,9	3,2	0,293
A145G + G145G	33	33,0	4,7	54	27,1	3,2	
<b>Итого / Total</b>	100	100,0	-	199	100,0	-	
<b>ОШ [95% ДИ] / Odds ratio [95% confidence interval] 0,756 [0,449-1,273]</b>							

Среди пациентов с ДМ ИГ в целом носителями распространенного гомозиготного генотипа A145A были 68,2%, носителями гетерозиготного генотипа A145G — 29,1%, а носителями редкого гомозиготного генотипа G145G — 2,7%. В контрольной группе количество носителей соответствующих генотипов составило 71,9, 25,3 и 2,7% соответственно. В группе пациентов с ДМ ИГ не выявлено ассоциации с полиморфизмом rs1801252 (Ser49Gly) гена *ADRB1*, так как результаты сравнения с данными лиц контрольной группы были статистически незначимы.

Среди мужчин с ДМ ИГ показатели частоты генотипов распределились следующим образом (табл. 2). Количество мужчин — носителей распространенного гомозиготного генотипа A145A составило 67,0%, гетерозиготного генотипа A145G — 30,0%, редкого гомозиготного генотипа G145G — 3,0%. В контрольной группе количество мужчин — носителей соответствующих генотипов составило 72,9, 24,6 и 2,5% соответственно. У пациентов с ДМ ИГ мужского пола не выявлено ассоциации с полиморфизмом rs1801252 (Ser49Gly) гена *ADRB1*.

При сравнении частоты аллелей полиморфного локуса rs1801252 (Ser49Gly) гена *ADRB1* установлено, что аллель 145A у мужчин с ДМ ИГ встречался статистически значимо чаще, чем у здоровых мужчин контрольной группы (82,0% против 59,3%;  $p=0,0001$ ).

Достоверных различий по полиморфным аллельным вариантам rs1801252 (Ser49Gly) гена *ADRB1* между женщинами с ДКМП и ДМ ИГ и женщинами контрольной группы получено не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе при исследовании полиморфизма rs 1801252 (Ser49Gly) гена *ADRB1* не выявлено значимых различий по частоте генотипов у пациентов с ДКМП и ДМ ИГ и лиц контрольной группы. Однако выявлены различия по частоте аллеля полиморфного локуса rs1801252 (Ser49Gly) гена *ADRB1* между больными и лицами контрольной группы: у больных мужчин с ДКМП и ДМ ИГ

аллель 145A встречался статистически значимо чаще, чем в группе контроля. Учитывая, что данные получены при анализе показателей частоты встречаемости аллелей у мужчин с ДКМП и ДМ ИГ, мы предполагаем, что носительство аллеля 145A гена *ADRB1* может служить дополнительным фактором риска развития дилатации миокарда наряду с другими факторами риска. Для подтверждения наших выводов требуется исследование с большим размером выборки больных с дилатацией миокарда.

Биологический смысл использования «сверхдоминантной» модели в нашем исследовании предполагает, что для изменения риска развития кардиомиопатий различного генеза у мужчин достаточно хотя бы одного вариантного аллеля, в нашем случае — аллеля A145. В доступной нам литературе не встретились работы, подтверждающие ассоциацию полиморфизма гена *ADRB1* с дилатацией миокарда ишемического генеза и ее идиопатическим вариантом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие генетических особенностей разных популяций определяет важность их изучения. Проведение молекулярно-генетического исследования предикторов наследственной предрасположенности к кардиомиопатиям является актуальным и перспективным. Кардиологи должны будут научиться интегрировать эти новые знания в диагностические протоколы, чтобы улучшить ведение семей с наследственными кардиомиопатиями, в частности обсуждать с пациентами и их семьями генетические аспекты этих заболеваний, включая риск передачи болезни в семье. Для этого необходимо базовое понимание принципов генетического консультирования, которое должно будет помочь пациентам преодолеть психологические, социальные, профессиональные, этические и юридические последствия генетического заболевания.

Данные проведенного нами молекулярно-генетического исследования больных с кардиомиопатиями различного генеза могут стать вкладом в мировые базы данных по полногеномным исследованиям и анализа патофизиологических механизмов развития дилатации миокарда.

## Литература/References

- Quarta G., Papadakis M., Di Donna P. et al. Grey zones in cardiomyopathies: defining boundaries between genetic and iatrogenic disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(2):102–112. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.175.
- Барт Б.Я., Бенеvская В.Ф. Дилатационная кардиомиопатия в практике терапевта и кардиолога (лекция). *Терапевтический архив.* 2004;79(1):12–17.  
[Bart B.Y., Benevskaya V.F. Dilated cardiomyopathy in therapeutic and cardiological practice (lecture). *Therapeutic archive.* 2004;79(1):12–17 (in Russ.).]
- Sugrue D.D., Rodeheffer R.J., Codd M.B. et al. The clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy. A population-based study. *Ann Intern Med.* 1992;117(2):117–123. DOI: 10.7326/0003-4819-117-2-117.
- Muir A.R., Menown I.B. Genetic biomarkers in cardiovascular disease. *Biomark Med.* 2013;7(4):497–499. DOI: 10.2217/bmm.13.82.
- Startari U., Taylor M.R., Sinagra G. et al. Dilated cardiomyopathy: etiology, clinical criteria for diagnosis and screening of the familial form. *Ital Heart J Suppl.* 2002;3(4):378–385.
- Perez-Serra A., Toro R., Sarquella-Brugada G. et al. Genetic basis of dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2016;224:461–472. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.09.068.
- Podlowski S., Wenzel K., Luther H.P. et al. Beta1-adrenoceptor gene variations: a role in idiopathic dilated cardiomyopathy? *J Mol Med (Berl).* 2000;78(2):87–93. DOI: 10.1007/s001090000080.
- Small K., McGraw D., Liggett S. Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003;43:381–411. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.135823.
- Börjesson M., Magnusson Y., Hjalmarson A. et al. A novel polymorphism in the gene coding for the beta — adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2000;21(22):1853–1858. DOI: 10.1053/euhj.1999.1994.
- Nonen S., Okamoto H., Akino M. et al. No positive association between adrenergic receptor variants of alpha2cDel322–325, beta1Ser49, beta1Arg389 and the risk for heart failure in the Japanese population. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60(4):414–417. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02447.x.
- Luzum J.A., English J.D., Ahmad U.S. et al. Association of Genetic Polymorphisms in the Beta-1 Adrenergic Receptor with Recovery of Left Ventricular Ejection Fraction in Patients with Heart Failure. *J Cardiovasc Transl Res.* 2019;12(4):280–289. DOI: 10.1007/s12265-019-09866-5.
- Ranade K., Jorgenson E., Sheu W.H. et al. A polymorphism in the beta1 adrenergic receptor is associated with resting heart rate. *Am J Hum Genet.* 2002;70(4):935–942. DOI: 10.1086/339621.
- Sandilands A.J., Parameshwar J., Large S. et al. Confirmation of a role for the 389R>G beta-1 adrenoceptor polymorphism on exercise capacity in heart failure. *Heart.* 2005;91(12):1613–1614. DOI: 10.1136/hrt.2004.047282.
- Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф. и др. Ассоциация полиморфных вариантов гена ADRB1 с сократительной дисфункцией миокарда и адренореактивностью эритроцитов у пациентов с нарушениями ритма. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(7):47–52. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-7-47-52.  
[Afanasyev S.A., Rebrova T. Yu., Muslimova E.F. et al. Association of polymorphic variants of ADRB1 gene with contractile myocardial dysfunction and erythrocyte adrenergic reactivity in patients with rhythm disorders. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(7):47–52 (in Russ.).] DOI: 10.15829/1560-4071-2019-7-47-52.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Кузнецова Оксана Олеговна** — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики ИПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-кардиолог ФГБУ «ФЦ ССХ» Минздрава России; 660020, Россия, г. Красноярск, ул. Караульная, д. 45; ORCID iD 0000-0003-2247-4242.

**Никулина Светлана Юрьевна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 1, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0002-6968-7627.

**Чернова Анна Александровна** — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2977-1792.

**Максимов Владимир Николаевич** — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний; НИИТ-ПМ — филиал ИЦиГ СО РАН; 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; ORCID iD 0000-0002-7165-4496.

**Матюшин Геннадий Васильевич** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0002-0150-6092.

**Контактная информация:** Кузнецова Оксана Олеговна, e-mail: Isachenko102@inbox.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 14.07.2020, поступила после рецензирования 28.07.2020, принята в печать 11.08.2020.**

## ABOUT THE AUTHORS:

**Oksana O. Kuznetsova** — *Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Cardiology, Functional, Clinical and Laboratory Diagnosis of the Institute of Continuing Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. Voino-Yasenetsky: 1, Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; cardiologist, Federal Center for Cardiovascular Surgery: 45, Karaulnaya str., Krasnoyarsk, 660020, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2247-4242.*

**Svetlana Yu. Nikulina** — *Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases No. 1, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. Voino-Yasenetsky: 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6968-7627.*

**Anna A. Chernova** — *Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases No. 1, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. Voino-Yasenetsky: 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2977-1792.*

**Vladimir N. Maximov** — *Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Research of Therapeutic Diseases; Institute of Internal and Preventive Medicine, the branch of Federal Publicly Funded Scientific Institution Federal Research Center of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences: 175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7165-4496.*

**Gennady V. Matyushin** — *Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiology, Functional and Clinical Laboratory Diagnostics, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. Voino-Yasenetsky: 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 630022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0150-6092.*

**Contact information:** Oksana O. Kuznetsova, e-mail: Isachenko102@inbox.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 14.07.2020, revised 28.07.2020, accepted 11.08.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-399-405

## Взаимосвязь тяжести поражения коронарных артерий и экспрессии ST2 у больных с сердечной недостаточностью

Е.В. Гракова, К.В. Копьева, А.Т. Тепляков, М.В. Солдатенко

НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить взаимосвязь растворимого ST2 (sST2) с тяжестью атеросклеротического поражения коронарного русла у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и проанализировать изменения уровней sST2 и параметров ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) в течение 12 мес. в зависимости от полноты реваскуляризации миокарда (РМ).

**Материал и методы:** обследовано 118 больных (16,1% женщин, средний возраст 62,5 [57; 68] года) со стабильной ИБС с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ 60 [46; 64] % и ХСН I–III функционального класса по NYHA. Всем пациентам была выполнена РМ, в зависимости от полноты которой они ретроспективно были разделены на 2 группы: 1-ю группу (n=75) составили больные с полной РМ, 2-ю группу (n=43) — с неполной РМ. Определение сывороточных уровней sST2 проводили с помощью иммуноферментного анализа до РМ и через 12 мес.

**Результаты исследования:** уровень sST2 у пациентов с односудистым поражением коронарного русла составил 29,92 [22,43; 32,68] нг/мл и был на 21% ниже (p=0,002), чем у больных с поражением двух и более коронарных артерий (КА) — 37,87 [37,87; 51,82] нг/мл. В течение 12 мес. наблюдения частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) в 1-й группе составила 18,7%, во 2-й — 46,5% (p=0,001). Через 12 мес. наблюдения в 1-й группе уровень sST2 снизился на 33,6% (p=0,0001), с 30,51 [26,38; 37,06] до 20,27 [16,56; 27,11] нг/мл, тогда как во 2-й группе наблюдалась лишь тенденция к снижению уровня данного биомаркера, составившему 6,9%. Во 2-й группе через 12 мес. наблюдения была выявлена тенденция к повышению ФВ ЛЖ, которая увеличилась всего на 2,4%, а также тенденция к увеличению конечного систолического размера (КСР), который вырос на 5,4%. В группе же пациентов с полной РМ возрастание ФВ ЛЖ было значимым (p=0,001) — на 13,6%, с 54,0 [42,0; 63,0] до 62,5 [49,0; 64,0]%, а КСР снизился на 3%, конечный систолический объем — на 4,6%.

**Заключение:** уровень sST2 может быть использован в качестве диагностического маркера для оценки тяжести атеросклеротического поражения КА у пациентов с ХСН. Выполнение полной РМ у больных стабильной ИБС с ХСН имеет преимущество по сравнению с неполной РМ, приводя к обратимому ремоделированию ЛЖ, снижению уровней sST2 и, как следствие, частоты неблагоприятных СССР в течение 12-месячного наблюдательного периода.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** коронарный атеросклероз, растворимый ST2, реваскуляризация миокарда, сердечная недостаточность, прогноз, ремоделирование левого желудочка.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Гракова Е.В., Копьева К.В., Тепляков А.Т., Солдатенко М.В. Взаимосвязь тяжести поражения коронарных артерий и экспрессии ST у больных с сердечной недостаточностью. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(7):399–405. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-399-405.

## Association between the severity of coronary artery disease and ST2 expression in patients with heart failure

E.V. Grakova, K.V. Kopyeva, A.T. Teplyakov, M.V. Soldatenko

Research Institute of Cardiology at the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim:** to study the association between ST2 (sST2) and severity of coronary artery lesion in patients with chronic heart failure (CHF), and to analyze changes in sST2 levels and left ventricle (LV) remodeling indicators depending on complete or incomplete myocardial revascularization (MR) after the 12-month follow-up period.

**Patients and Methods:** a total of 118 patients (16.1% women, mean age of 62.5 [57; 68] years) with stable coronary heart disease (CHD) with LV ejection fraction 60% [46; 64] and CHF of NYHA functional class I–III were enrolled in the study. All patients underwent MR. Depending on the completeness of the performed MR, all patients were retrospectively divided into 2 groups: group 1 (n=75) consisted of patients with complete MR, group 2 (n=43) — with incomplete MR. Serum levels of sST2 were measured using an enzyme immunoassay before MR and after the 12-month follow-up period.

**Results:** the sST2 level in patients with single vessel coronary artery disease was 29.92 [22.43; 32.68] ng/ml and was 21% lower (p=0.002) than in patients with two or more coronary arteries (CA) — 37.87 [37.87; 51.82] ng/ml. During 12-month follow-up, the incidence of adverse cardiovascular events (CVE) in group 1 was 18.7%, in group 2—46.5% (p=0.001). After 12-month follow-up, the level of sST2 in group 1 decreased by 33.6% (p=0.0001) (from 30.51 [26.38; 37.06] to 20.27 [16.56; 27.11] ng/ml), while in group 2 there was only a tendency to decrease in the level of this biomarker, which was 6.9%. In group 2, after 12-month follow-up, there was a tendency to increase in the LV EF, which increased by only 2.4%, as well as a tendency to increase in the end-systolic dimension (ESD), which increased by 5.4%. In the group of patients with complete MR, the increase in the LV EF was significant (p=0.001) — by 13.6% (from 54.0 [42.0; 63.0] to 62.5 [49.0; 64.0]%), and the ESD decreased by 3%, the final ESV — by 4.6%.

**Conclusion:** the sST2 level can be used as a diagnostic marker for assessing the severity of atherosclerotic CA lesion in patients with CHF. Performing complete MR in patients with stable CHD with CHF has a predominance over incomplete MR, leading to reversed LV remodeling, a decrease in sST2 levels and, as a result, the incidence of adverse CVE during the 12-month follow-up.

**KEYWORDS:** coronary atherosclerosis, soluble ST2, myocardial revascularization, heart failure, prognosis, left ventricular remodeling.  
**FOR CITATION:** Grakova E.V., Kopieva K.V., Teplyakov A.T., Soldatenko M.V. Association between the severity of coronary artery disease and ST expression in patients with heart failure. Russian Medical Inquiry. 2020;4(7):399–405. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-399-405.

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи, достигнутые в изучении патогенеза, особенностей течения, клинических проявлений и методов лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), она остается значимой проблемой общественного здравоохранения, а одной из ее основных этиологических причин развития является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. Главной причиной развития ИБС считается коронарный атеросклероз, а ревазуляризация миокарда (РМ) остается одним из основных патогенетических подходов, обеспечивающих сохранение жизни пациентов, улучшение ее качества и отдаленного прогноза заболевания [2].

ИБС является наиболее частой причиной развития ХСН, приводя к дезадаптивному ремоделированию сердца и клинически неблагоприятному исходу [3, 4], причем прогрессирующая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), ухудшение симптомов и развитие жизнеугрожающих аритмий у большинства пациентов с ИБС, страдающих ХСН, наблюдается несмотря на оптимальную медикаментозную терапию и технологически усовершенствованное лечение [5]. В дальнейшем это приводит к комплексным структурным и функциональным нарушениям кардиомиоцитов и межклеточного матрикса, что способствует увеличению полости ЛЖ и его дисфункции (дезадаптивное ремоделирование).

Другой причиной дезадаптивного ремоделирования ЛЖ при ИБС является возрастание миокардиального стресса, который развивается вследствие нарушения микроциркуляции на фоне гемодинамически значимого поражения коронарных артерий (КА) [6]. Считается, что миокардиальный стресс отражает истинную гемодинамическую нагрузку на сердечную мышцу и повышается, несмотря на увеличение массы миокарда ЛЖ, а значит, у данной категории больных без выполнения оптимальной РМ сохраняется повышенный риск дальнейшего развития дезадаптивного ремоделирования ЛЖ и, как следствие, прогрессирование ХСН [6].

Растворимый ST2 (sST2) является одним из основных биомаркеров, сигнализирующих о наличии и тяжести неблагоприятного ремоделирования сердца и фиброза ткани, которые возникают при инфаркте миокарда, остром коронарном синдроме или прогрессировании ХСН [7, 8]. Вместе с тем в доступной литературе недостаточно работ о значимости sST2 в оценке ремоделирования миокарда у пациентов со стабильной ИБС и ХСН, перенесших РМ, а также его значимости в оценке тяжести поражения коронарного русла у больных ИБС.

Целями исследования являлись изучение взаимосвязи уровня sST2 с тяжестью атеросклеротического поражения коронарного русла у пациентов с ХСН и анализ изменений уровней sST2 и параметров ремоделирования ЛЖ в течение 12 мес. наблюдения после РМ в зависимости от полноты выполненного вмешательства.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Все пациенты дали письменное информированное согласие.

**Критерии включения:** 1) больные ИБС с компенсированной после подбора адекватной терапии ХСН; 2) планируемая коронарная ревазуляризация. **Критерии исключения:** 1) высокая артериальная гипертензия: артериальное давление >180/110 мм рт. ст.; 2) систолическая артериальная гипотония <80 мм рт. ст.; 3) атриовентрикулярная блокада 3-й степени; синдром слабости синусового узла; 4) массивная тромбоэмболия легочной артерии с высокой легочной гипертензией; 5) срок менее 6 мес. после перенесенных острых коронарных или цереброваскулярных событий; 6) декомпенсированный сахарный диабет 2 типа, сопутствующая ИБС; 7) тяжелое течение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких; 8) тяжелая печеночная или почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI <30 мл/мин/м<sup>2</sup>); 9) недостаточность митрального, трикуспидального или аортального клапанов 3-й степени и выше.

Всем включенным в исследование пациентам проводили тест 6-минутной ходьбы (ТШХ); определяли содержание sST2 в сыворотке в условиях *in vitro* методом иммуноферментного анализа до РМ и через 12 мес. проспективного наблюдения с использованием коммерческого набора фирмы Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay. Концентрацию NT-proBNP определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора Biomedica (Австрия).

Неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (ССС), которые регистрировали в течение 12 мес. наблюдения, считали: смерть по сердечно-сосудистым причинам, прогрессирование ХСН на I и более функциональный класс (ФК) (по результатам ТШХ), прогрессирование коронарного атеросклероза, развитие коронарного атеросклероза *de novo*, рестеноз стента/шунта, повторное эндоваскулярное или хирургическое вмешательство, развитие желудочковой экстрасистолии IV и V градаций по Lown, фибрилляцию предсердий.

Обследовано 118 больных (16,1% женщин, средний возраст 62,5 [57; 68] года) со стабильной ИБС с ФВ ЛЖ 60 [46; 64] % и ХСН I–III ФК по NYHA. Стаж ИБС составлял 5 [2; 11] лет. Инфаркт миокарда (ИМ) давностью более 6 мес. перенесли 63,5% больных, из них повторный — 13,6%, Q-образующий ИМ — 30,5%. Всем пациентам была выполнена РМ: 30,6% пациентов имплантировали по одному стенту; 34,7% — по 2 стента, 12,7% — по 3 стента. В 22% случаев многососудистого поражения (≥3 КА) выполнено аортокоронарное шунтирование. Критерием полноты выполненной РМ считали отсутствие стенозов более 70% в КА после операции.

Ретроспективно все пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу (n=75) вошли пациенты с полной РМ, во 2-ю группу (n=43) — с неполной РМ.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программ Statistica 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Количественные данные представляли в виде медианы (Me) и квартильного интервала [25-й и 75-й процентиля], качественные данные — в виде процентов и абсолютных значений. Для анализа качественных признаков исполь-

**Таблица 1.** Клинико-демографическая и лабораторная характеристика пациентов**Table 1.** Clinical, demographic and laboratory characteristics of patients

Показатель Parameter	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	p
Возраст, лет / Age, years	65 [56; 68]	62 [57,5; 69]	0,948
Муж./жен. / Male / female	66 (88,0%) / 11 (12,0%)	35 (81,4%) / 8 (18,6%)	0,409
<b>Функциональный класс ХСН по NYHA</b> NYHA functional class of chronic heart failure			
I	4 (5,3%)	1 (2,3%)	0,342
II	35 (46,7%)	25 (58,1%)	0,335
III	36 (48,0%)	17 (39,5%)	0,138
<b>Функциональный класс стенокардии напряжения</b> Functional class of angina of effort			
II	27 (36,0%)	7 (16,3%)	0,352
III	48 (64,0%)	36 (83,7%)	0,948
<b>Постинфарктный кардиосклероз</b> Post-infarction atherosclerosis	47 (62,7%)	28 (65,1%)	0,599
<b>Q-ИМ в анамнезе</b> History of Q-myocardial infarction	21 (28,0%)	15 (34,9%)	0,245
<b>РМ в анамнезе</b> History of myocardial revascularization	24 (32,0%)	16 (37,2%)	0,089
<b>Нарушение ритма сердца</b> Cardiac rhythm disturbance	17 (22,7%)	12 (27,9%)	0,122
<b>Сахарный диабет 2 типа</b> Type 2 diabetes mellitus	10 (13,3%)	5 (11,6%)	0,636
<b>Нарушение толерантности к глюкозе</b> Impaired glucose tolerance	8 (10,7%)	3 (7,0%)	0,175
<b>Курение</b> Smoking	14 (18,7%)	8 (18,6%)	0,563
<b>Глюкоза, ммоль/л</b> Glucose, mmol/L	4,80 [4,60; 6,70]	4,65 [4,25; 6,45]	0,135
<b>NT-proBNP, пг/мл</b> NT-proBNP, pg/ml	189,21 [124,46; 580,79]	173,58 [126,64; 455,77]	0,454

**Таблица 2.** Частота приема препаратов для лечения ИБС и ХСН**Table 2.** Frequency of drug intake for the treatment of coronary heart disease and chronic heart failure

Группа препаратов Group of preparations	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	p
<b>β-адреноблокаторы</b> beta-blockers	56 (74,7%)	36 (83,7%)	0,707
<b>Ингибиторы ангиотензинпре- вращающего фермента</b> Angiotensin converting enzyme inhibitors	46 (39,0%)	35 (81,4%)	0,828
<b>Блокаторы рецепторов ангиотензина II</b> Angiotensin II receptor blockers	25 (21,2%)	8 (18,6%)	0,549
<b>Диуретики</b> Diuretics	13 (11,0%)	8 (18,6%)	0,211
<b>Антагонисты минералокортикоидов</b> Mineralocorticoid receptor antagonists	9 (12,0%)	3 (7,0%)	0,183
<b>Антиаритмики</b> Antiarrhythmic agents	13 (17,3%)	6 (13,9%)	0,882
<b>Статины</b> Statins	71 (94,7%)	39 (90,7%)	0,773
<b>Антагонисты кальциевых рецепторов</b> Calcium receptor antagonist	19 (25,3%)	12 (27,9%)	0,748

Терапия, принимаемая пациентами, соответствовала российским и европейским рекомендациям по лечению ИБС и ХСН [9] (табл. 2).

По результатам коронароангиографии у 26 (22,2%) пациентов диагностировали однососудистое поражение, у 30 (25,4%) — двухсосудистое, у 62 (52,4%) пациентов было поражено три и более КА (табл. 3). По частоте атеросклеротического поражения КА и степени поражения коронарного русла группы не различались.

Уровень sST2 у пациентов с однососудистым поражением коронарного русла составил 29,92 [22,43; 32,68] нг/мл и был на 21% ( $p=0,002$ ) ниже, чем у больных с поражением двух и более КА, — 37,87 [37,87; 51,82] нг/мл. При этом между уровнем sST2 и количеством пораженных артерий установлена положительная корреляционная взаимосвязь слабой силы ( $r=0,286$ ,  $p=0,023$ ). Анализ корреляционной взаимосвязи лабораторных показателей с концентрацией sST2 также позволил выявить слабую положительную корреляционную связь с повышенным уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ( $r=0,301$ ,  $p=0,045$ ) и общего холестерина ( $r=0,251$ ,  $p=0,003$ ) и отрицательную — с величиной ФВ ЛЖ ( $r=-0,301$ ,  $p=0,004$ ) (рис. 1).

В течение 12 мес. наблюдения среди всех обследованных пациентов ( $n=118$ ) рецидивы стенокардии возникли у 14 (11,9%) больных, необходимость в повторной реваскуляризации в результате рестенозов стентов/шунтов — в 6 (5,1%) случаях и прогрессирования коронарного атеросклероза — в 8 (1,7%) случаях, в 12 (10,2%) случаях выполнено плановое этапное стентирование коронарных артерий, в 1 (0,8%) случае диагностирован рестеноз шун-

зовали таблицы сопряженности с расчетом критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для поиска взаимосвязей между переменными применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена ( $r$ ). Сравнение частоты неблагоприятных событий в группах проводили путем построения кривых Каплана — Майера, для сравнения двух кривых использовали логранговый критерий.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По основным клинико-демографическим и лабораторным характеристикам исходно группы статистически значимо не различались (табл. 1 и 4).

**Таблица 3.** Ангиографическая характеристика пациентов  
**Table 3.** Angiographic characteristics of patients

Показатель Parameter	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	p
Устьевое поражение левой КА Ostial stenosis of the left coronary artery (CA)	2 (2,7%)	1 (2,3%)	0,783
Количество больных с хронической окклюзией КА Number of patients with chronic coronary occlusion	13 (17,3%)	8 (18,6%)	0,136
<b>Частота поражения КА:</b> Incidence of coronary lesion:			
<b>стеноз передней нисходящей артерии</b> stenosis of the anterior descending artery	34 (45,3%)	23 (53,5%)	0,054
<b>стеноз правой КА</b> stenosis of the right CA	23 (30,7%)	14 (32,6%)	0,879
<b>стеноз огибающей артерии</b> stenosis of the circumflex artery	17 (22,7%)	7 (16,3%)	0,076
<b>стеноз I диагональной артерии</b> stenosis of the first diagonal branch	11 (14,6%)	8 (18,6%)	0,143
<b>стеноз ветви тупого края</b> stenosis of the blunt edge branch	6 (8,0%)	3 (7,0%)	0,765
Количество стенозированных КА Number of stenotic CA	2 [2,0; 4,0]	2 [2,0; 3,0]	0,998
Количество пациентов, которым выполнено АКШ Number of patients who underwent CABG	17 (22,7%)	9 (20,9%)	0,876
Количество пациентов, которым имплантировали стенты Number of patients who had stent implantation	58 (77,3%)	34 (79,1%)	0,765
Однососудистое поражение КА Single vessel CA lesion	12 (16,0%)	8 (18,6%)	0,657
Двухсосудистое поражение КА Two-vessel CA lesion	23 (30,7%)	13 (30,2%)	0,764
Поражение трех КА и более Lesion of three CA or more	40 (53,3%)	22 (51,2%)	0,170
<b>Тяжесть поражения коронарного русла (SYNTAX)</b> Severity of the coronary lesion (SYNTAX)			
<22 баллов / <22 points	22 (29,3%)	12 (27,9%)	0,542
23–32 балла / 23–32 points	35 (46,7%)	22 (51,2%)	0,476
>33 баллов / >33 points	18 (24,0%)	9 (20,9%)	0,256

Примечание. АКШ — аортокоронарное шунтирование.

Note. CABG — coronary artery bypass grafting.

та без выполнения повторной реваскуляризации (по техническим причинам), еще в 1 (0,8%) — ИМ без подъема ST, прогрессирование ХСН (по результатам ТШХ) зарегистрировано в 6 (5,1%) случаях, возникновение фибрилляции предсердий — в 4 (4,6%) и жизнеугрожающих аритмий — в 2 (3,4%).

Всего зарегистрировано 2 (1,7%) смертельных исхода: в первом случае — вследствие острого Q-ИМ через 11 мес. после реваскуляризации, во втором — через 1 мес. после коронарного шунтирования по причине прогрессирования ХСН. В течение 12 мес. наблюдения частота неблагоприятных ССС зарегистрирована в 14 (18,7%) случаях в 1-й группе и в 20 (46,5%) — во 2-й (p=0,001) (рис. 2).

Исходно не было выявлено значимых различий между уровнем sST2 и эхокардиографическими параметрами ремоделирования ЛЖ (см. табл. 4). Через 12 мес. наблюдения в 1-й группе в среднем уровень sST2 снизился на 33,6% (p=0,0001), с 30,51 [26,38; 37,06] до 20,27 [16,56; 27,11] нг/мл, тогда как во 2-й группе снижение уровня этого маркера было незначительным — с 31,97 [27,18; 38,48] до 29,76 [25,47; 35,68] нг/мл (см. табл. 4).

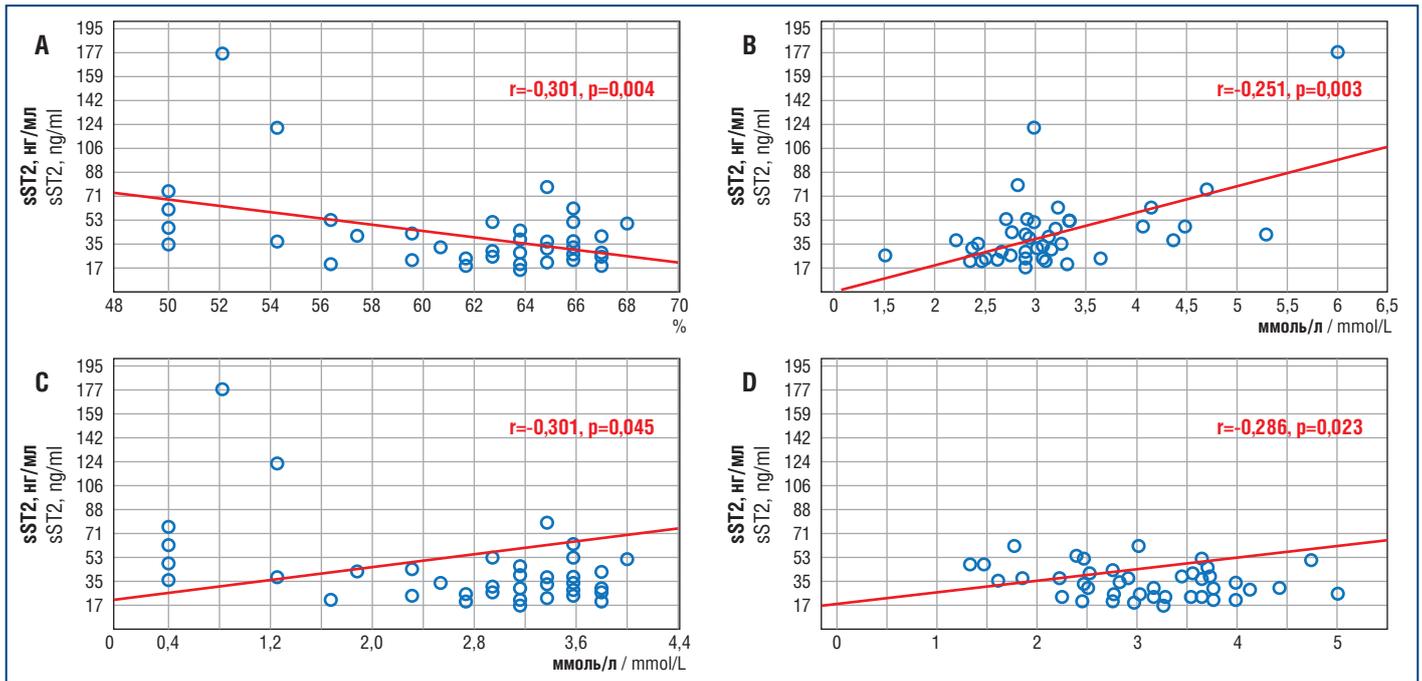
Выявлено, что у пациентов 2-й группы через 12 мес. наблюдения имела место лишь тенденция к повышению ФВ ЛЖ, на 2,4%, — с 53,0 [41,5; 63,0] до 54,3 [41,0; 62,0] %, и тенденция к увеличению КСР, который вырос на 5,4%. В группе же пациентов с полной РМ значение ФВ ЛЖ значимо (p=0,001) выросло — на 13,6%, с 54,0 [42,0; 63,0] до 62,5 [49,0; 64,0] %, а КСР снизился на 3%, КСО — на 4,6% (см. табл. 4).

При анализе показателей липидного спектра в начале исследования и через 12 мес. проспективного наблюдения между 1-й и 2-й группами не было выявлено статистически значимых различий. Показано, что через 12 мес. после РМ отмечалась достаточно высокая приверженность холестеринснижающей терапии, но достижение целевых значений ЛПНП было на сравнительно низком уровне. Наиболее вероятной причиной этого являлся низкодозовый режим гиполипидемической терапии, назначаемой врачами поликлинического звена, — аторвастатин 20 мг и розувастатин 10 мг.

## Обсуждение

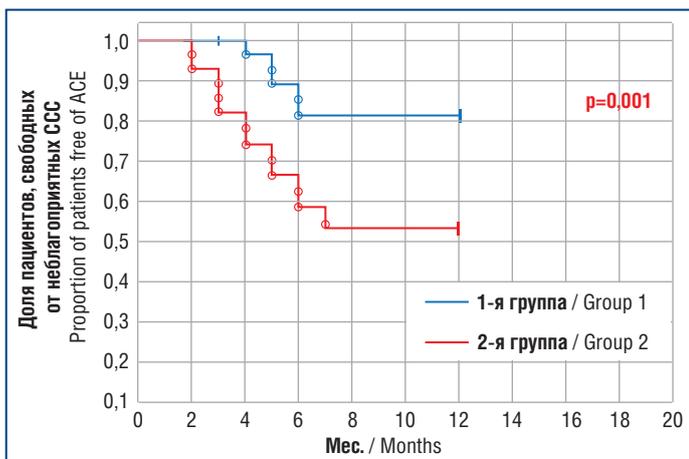
Накопление знаний о влиянии sST2 на сердечно-сосудистую систему привело к тому, что оценка уровней sST2 в сыроворотке крови рассматривается как новый маркер ССС и клинических состояний, прежде всего, связанных с сердечной недостаточностью [10, 11]. Полученные нами ранее результаты также позволили отнести sST2 к одному из важных биомаркеров прогнозирования отдаленных неблагоприятных кардиоваскулярных исходов у пациентов с ХСН ишемического генеза вне зависимости от ФВ ЛЖ в дополнение к традиционным факторам риска [12]. В частности, в настоящее время sST2 активно изучается у больных ИБС ввиду его высокой потенциальной прогностической значимости и многообещающей перспективы использования в качестве компонента биомаркер-управляемой терапии [13, 14].

В данном исследовании не было выявлено корреляционных взаимосвязей между концентрацией растворимой изоформы ST2 и скоростью клубочковой фильтрации, уровнем глюкозы, стажем ИБС, курением, возрастом, полом и наличием фибрилляции предсердий у больных ИБС с ХСН. Однако установлена положительная значимая взаимосвязь (p<0,05) sST2 с уровнем общего холестерина и ЛПНП, тяжестью поражения коронарного русла и отрицательная — с ФВ ЛЖ. Установлено, что уровень sST2 у пациентов с однососудистым поражением коронарного русла был на 21% ниже (p=0,002), чем у больных с поражением двух и более КА. Данные нашего исследования не противоречат результатам исследования S. Demyanets et al. [15], включавшего 373



**Рис. 1.** Корреляционный анализ уровня sST2 с ФВ ЛЖ (А), содержанием общего холестерина (В), ЛПНП (С), числом пораженных КА (D)

**Fig. 1.** Correlation analysis of sST2 level with left ventricular ejection fraction (A), total cholesterol (B), low-density lipoproteins (C), number of coronary artery lesions (D)



**Рис. 2.** Частота наступления неблагоприятных ССС в зависимости от полноты выполнения реваскуляризации (кривые Каплана — Майера)

**Fig. 2.** Incidence adverse cardiovascular events (ACE) occurrence depending on the completeness of revascularization (Kaplan–Meier curves)

пациентов с ИБС, в котором также не было найдено связи уровня sST2 с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как пол, возраст, гиперлипидемия, уровень артериального давления, курение и др. При этом значимые различия между концентрациями sST2 у больных ИБС и контрольной группой с ангиографически подтвержденным отсутствием атеросклеротического поражения коронарного русла не выявлены [15]. Напротив, в исследовании А. Tsapaki et al. [16] установлена взаимосвязь между полиморфизмами дистальной части гена *ST2* и тяжестью поражения коронарного русла. Таким образом, данные о роли sST2 в развитии атеросклероза КА довольно противоречивы и их явно недостаточно, в связи с чем требуется дальнейшее

ее изучение. Анализ полученных нами данных позволяет заключить, что уровень растворимого ST2 в покое в сыворотке крови больных ИБС с ХСН взаимосвязан с тяжестью поражения коронарного русла, что также позволяет использовать его в качестве неинвазивного маркера для определения степени атеросклеротического поражения КА.

Определение оптимального подхода к реваскуляризации, предусматривающего культурный и социальный аспекты, нередко требует сотрудничества кардиологов и кардиохирургов, а при необходимости и участия других консультирующих специалистов [17]. Решение о предпочтении медикаментозного лечения, чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования должно основываться на расчете риска и пользы, ожидаемого улучшения качества и продления жизни, удлинения периода без инфаркта или повторной реваскуляризации [17]. При этом адекватная РМ увеличивает качество и продолжительность жизни, снижает риск дальнейшего развития и прогрессирования ХСН и ремоделирования сердца. Так, по полученным нами данным через 12 мес. наблюдения в группе больных, которым была выполнена полная РМ, уровень sST2 снизился на 33,6% ( $p = 0,0001$ ), тогда как в группе с неполной РМ наблюдалась лишь тенденция к снижению уровня данного биомаркера, составившему 6,9%. Улучшение перфузии миокарда после РМ привело к улучшению его сократительной способности, что обеспечило значимое увеличение ФВ ЛЖ ( $p = 0,001$ ) на 13,6%, а также к снижению КСР на 3% и КСО — на 4,6% в группе пациентов с полной РМ. У пациентов же 2-й группы через 12 мес. наблюдения выявлена лишь тенденция к росту ФВ ЛЖ.

Нет сомнений, что адекватная РМ должна применяться в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией, обеспечивающей достижение целевых уровней общего холестерина, ЛПНП, эффективного контроля гликемического профиля у больных с нарушениями углеводного обмена и коррекцией других факторов риска.

**Таблица 4.** Лабораторная и эхокардиографическая характеристика пациентов исходно и через 12 мес. проспективного наблюдения**Table 4.** Laboratory and echocardiographic characteristics of patients at baseline and after 12 months of prospective follow-up

Показатель Parameter	Исходно / Baseline				Через 12 мес. / After 12 months				$\Delta_1, \%$	$\Delta_2, \%$
	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	$\Delta, \%$	$p$	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	$\Delta, \%$	$p$		
sST2, нг/мл sST2, ng/ml	30,51 [26,38; 37,06]	31,97 [27,18; 38,48]	+4,6	0,435	20,27 [16,56; 27,11]	29,76 [25,47; 35,68]	+31,8	0,001	-33,5*	-2,2
ФВ ЛЖ, % LV EF, %	54,0 [42,0; 63,0]	53,0 [41,5; 63,0]	-1,8	0,388	62,5 [49,0; 64,0]	54,3 [41,0; 62,0]	+2,4	0,012	+13,6*	+2,4
КСР, мм ESD, mm	33,0 [31,0; 34,0]	35,0 [33,0; 42,0]	+5,7	0,632	32,0 [31,0; 33,2]	37,0 [33,0; 44,0]	+13,5	0,043	-3	+5,4
КДР, мм EDD, mm	50,0 [48,0; 51,0]	52,0 [50,0; 55,0]	+3,8	0,138	49,0 [45,0; 51,0]	52,0 [50,0; 57,0]	+5,8	0,065	-2	0
КСО, мл ESV, ml	49,0 [45,5; 83,2]	49,3 [43,0; 82,0]	+4,1	0,220	47,0 [42,3; 85,5]	49,0 [43,0; 87,0]	-0,6	0,876	-4,6	-0,6
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	4,60 [3,80; 5,90]	4,44 [3,54; 5,36]	-3,5	0,221	4,26 [3,54; 5,06]	4,42 [3,73; 4,89]	+3,6	0,752	-7,4	-0,5
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	1,64 [1,24; 1,86]	1,56 [1,11; 2,06]	-4,9	0,21	1,24 [1,0; 1,91]	1,64 [1,08; 2,42]	+24,3	0,221	-24,4	+4,9
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/L	2,53 [2,13; 3,82]	2,44 [2,03; 3,34]	-3,6	0,367	2,22 [1,74; 2,96]	2,43 [2,12; 2,90]	+8,6	0,982	-3,9	-0,4
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/L	1,05 [0,90; 1,26]	1,06 [0,90; 1,19]	+0,9	0,996	1,10 [0,93; 1,42]	1,12 [0,88; 1,27]	+1,8	0,471	+4,5	+5,4
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/м <sup>2</sup> Glomerular filtration rate, ml/min/m <sup>2</sup>	75,5 [64,0; 86,0]	72,0 [62,0; 88,5]	-4,6	0,462	73,0 [62,0; 87,0]	71,5 [63,0; 85,5]	-2,1	0,453	-3,3	-0,7

**Примечание.** КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер; КСО — конечный систолический объем, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка,  $p$  — межгрупповые различия,  $\Delta_1, \Delta_2$  — разница между исходным показателем и показателем через 12 мес. в 1-й и 2-й группе соответственно, \*  $p < 0,05$ .

**Note.** EDD — end diastolic dimension, ESD — end systolic dimension; ESV — end systolic volume, HDL — high-density lipoproteins, LDL — low-density lipoproteins, LV EF — left ventricular ejection fraction,  $p$  — intergroup differences,  $\Delta_1, \Delta_2$  — difference between indicators at the baseline and after 12 months in group 1 and group 2, respectively, \*  $p < 0,05$ .

Однако выполнение адекватной РМ у больных стабильной ИБС не всегда возможно: стентирования КА — в связи с анатомическими особенностями коронарного русла, а коронарного шунтирования — из-за сопутствующей коморбидной патологии и других причин. В связи с этим в ведении таких больных крайне важно максимально оптимизировать медикаментозную терапию, так как неполная реваскуляризация, как было показано, приводит лишь к тенденции снижения уровней sST2, а значит, пациенты остаются в группе высокого риска развития неблагоприятных ССС. Ранее мы изучили воздействие различных групп лекарственных препаратов на уровень sST2 и не обнаружили влияния ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, диуретических препаратов, статинов в низкодозовом режиме на уровень ST2 [18]. К сожалению, среди включенных в данное исследование больных целевые уровни ЛПНП были достигнуты лишь в небольшом числе случаев (12%), несмотря на высокую приверженность терапии.

При этом терапия  $\beta$ -адреноблокаторами оказалась эффективной в отношении снижения уровней sST2. Абсолютное преимущество высоких доз  $\beta$ -адреноблокаторов —  $\geq 100$  мг/сут в перерасчете на метопролола сукцинат — отмечалось у пациентов с ST2  $> 35$  нг/мл не только в снижении уровня продукции маркера, но и в увеличении

ФВ ЛЖ, уменьшении конечного диастолического объема и конечного систолического размера [19]. Поэтому назначение оптимальных доз  $\beta$ -адреноблокаторов больным с неполной РМ будет наиболее предпочтительным, что дополнительно приведет к снижению уровней sST2 и частоты неблагоприятных ССС.

Данное исследование является одноцентровым с периодом наблюдения 12 мес. Необходимо проведение крупных многоцентровых исследований с включением большего числа больных и более длительным периодом проспективного наблюдения для уточнения роли полноты реваскуляризации на течение ХСН, уровень sST2 и развитие неблагоприятных ССС в отдаленном периоде.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что уровень sST2 может быть использован в качестве диагностического маркера для оценки тяжести атеросклеротического поражения КА у пациентов с ХСН. Выполнение полной РМ у пациентов со стабильной ИБС и ХСН имеет большее преимущество по сравнению с неполной РМ, приводя к обратимому ремоделированию ЛЖ, снижению уровня sST2 и, как следствие, частоты неблагоприятных ССС в течение 12-месячного периода наблюдения.

## Литература/References

1. Ageev Ф.Т., Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения. РМЖ. 2000;15-16:622-626. [Ageev F.T., Skvortsov A.A., Mareev V. Yu., Belenkov Yu.N. Heart failure associated with coronary heart disease: some issues of epidemiology, pathogenesis and treatment. Russian medical journal. 2000;15-16:622-626 (in Russ.).]
2. Ibrahimov F., Yilmaz Y., Ismayilov I. et al. Comparing 5-year outcomes of aorta-coronary bypass surgery and percutaneous coronary intervention performed with new-generation drug-eluting stents in non-diabetic patients with multivessel acute coronary syndrome patients and intermediate syntax score. Medeni Med J. 2020;35(2):121-127. DOI: 10.5222/MMJ.2020.80270.
3. Kuwahara F., Kai H., Tokuda K. et al. Hypertensive myocardial fibrosis and diastolic dysfunction: another model of inflammation? Hypertension. 2004;43:739-745. DOI: 10.1161/01.HYP.0000118584.33350.7d.
4. Castro-Diehl C., Song R.J., Mitchell G.F. et al. Association of subclinical atherosclerosis with echocardiographic indices of cardiac remodeling: The Framingham Study. PLoS ONE. 2020;15 (5): e0233321. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233321>.
5. Glezeva N., Baugh J.A. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. Heart Fail Rev. 2014;19(5):681-694. DOI: 10.1007/s10741-013-9405-8.
6. Dorsa Pontes H.B., Viera Pontes J.C.D., de Azevedo Neto E. et al. Cardiac remodeling: General aspects and mechanisms. Curr Res Cardiol. 2016;3(3):79-82. DOI: 10.4172/2368-0512.1000073.
7. Rehman S.U., Mueller T., Januzzi J.L. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. J Am Coll Cardiol. 2008;52(18):1458-1465. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.042.
8. Shah R.V., Januzzi J.L. ST2: a novel remodeling biomarker in acute and chronic heart failure. Curr Heart Fail Rep. 2010;7(1):9-14. DOI: 10.1007/s11897-010-0005-9.
9. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. 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). Eur Heart J. 2016;37(27):2129-2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
10. Ky B., French B., Levy W.C. et al. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure. Circ Heart Fail. 2012;5(2):183-190.
11. Manzano-Fernandez S., Mueller T., Pascual-Figal D. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as a predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. Am J Cardiol. 2011;107(2):259-267. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.09.011.
12. Гракова Е.В., Копьева К.В., Тепляков А.Т. и др. Возможности клинического применения нового биомаркера ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза: тест с физической нагрузкой. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(4):12-18. [Grakova E.V., Kopyeva K.V., Teplyakov A.T. et al. Clinical use of the new biomarker ST2 in patients with chronic heart failure of ischemic genesis: an exercise test. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(4):12-18 (in Russ.).] DOI: 10.15829/1728-8800-2019-4-12-18.
13. Aimo A., Migliorini P., Vergaro G. et al. The IL-33/ST2 pathway, inflammation and atherosclerosis: Trigger and target? Int J Cardiol. 2018;267:188-192. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.05.0564.
14. Sharim J., Daniels L.B. Soluble ST2 and Soluble Markers of Fibrosis: Emerging Roles for Prognosis and Guiding Therapy. Curr Cardiol Rep. 2020;22(6):41. DOI: 10.1007/s11886-020-01288-z.
15. Demyanets S., Speidl W.S., Tentzeris I. et al. Soluble ST2 and interleukin-33 levels in coronary artery disease: relation to disease activity and adverse outcome. PLoS ONE. 2014;9(4):e95055. DOI: 10.1371/journal.pone.0095055.
16. Tzavaki A., Zaravinos A., Apostolakis S. et al. Genetic variability of the distal promoter of the ST2 gene is associated with angiographic severity of coronary artery disease. J Thromb Thrombolysis. 2010;30(3):365-371. DOI: 10.1007/s11239-010-0496-y.
17. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014;35(37):2541-2619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278.

18. Копьева К.В., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Солдатенко М.В. Является ли ST2 терапевтической мишенью для статинов у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью? Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6(S4):27. [Kopeva K.V., Teplyakov A.T., Grakova E.V., Soldatenko M.V. Is ST2 a therapeutic target for statins in coronary artery disease patients with chronic heart failure? Complex problems of cardiovascular diseases. 2017;6(S4):27 (in Russ.).]
19. Gaggin H.K., Motiwala S., Bhardwaj A. et al. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and  $\beta$ -blocker therapy in chronic heart failure. Circ Heart Fail. 2013;6(6):1206-1213. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000457.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Гракова Елена Викторовна** — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения патологии миокарда НИИ кардиологии, Томский НИМЦ; 634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а; ORCID iD 0000-0003-4019-3735.

**Копьева Кристина Васильевна** — лаборант-исследователь отделения патологии миокарда НИИ кардиологии, Томский НИМЦ; 634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а; ORCID iD 0000-0002-2285-6438.

**Тепляков Александр Трофимович** — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИИ кардиологии, Томский НИМЦ; 634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а; ORCID iD 0000-0003-0721-0038.

**Солдатенко Михаил Владимирович** — к.м.н., научный сотрудник отделения функциональной диагностики НИИ кардиологии, Томский НИМЦ; 634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а; ORCID iD 0000-0002-9886-0695.

**Контактная информация:** Гракова Елена Викторовна, e-mail: [vgelen1970@gmail.com](mailto:vgelen1970@gmail.com). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 17.08.2020, поступила после рецензирования 31.08.2020, принята в печать 14.09.2020.

## ABOUT THE AUTHORS:

**Elena V. Grakova** — Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Myocardial Pathology, Research Institute of Cardiology at the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences: 111A, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4019-3735.

**Kristina V. Kopyeva** — Research Assistant of the Department of Myocardial Pathology, Research Institute of Cardiology at the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences: 111A, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2285-6438.

**Alexander T. Teplyakov** — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Research Institute of Cardiology at the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences: 111A, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0721-0038.

**Mikhail V. Soldatenko** — Cand. of Sci. (Med.), Research Associate of the Department of Functional Diagnostics, Research Institute of Cardiology at the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences: 111A, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9886-0695.

**Contact information:** Elena V. Grakova, e-mail: [vgelen1970@gmail.com](mailto:vgelen1970@gmail.com). **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 17.08.2020, revised 31.08.2020, accepted 14.09.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-406-411

## Варианты течения хронической сердечной недостаточности у больных с сердечно-сосудистой патологией. Фокус на пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Ю.Н. Еремина<sup>1</sup>, Ю.Н. Федулаев<sup>1</sup>, В.В. Ломайчиков<sup>1</sup>, Н.Г. Артамонова<sup>1</sup>, С.Э. Аракелов<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ «ГКБ № 13 ДЗМ», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить внедряемость в практическую медицину рекомендаций ведущих научных сообществ по ведению больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

**Материал и методы:** проведен ретроспективный анализ записей из 274 историй болезни пациентов обоего пола старше 18 лет с сердечно-сосудистой патологией, АГ и/или ишемической болезнью сердца, госпитализированных в стационар г. Москвы в 2019 г. Для исследования отобрано 89 историй болезни пациентов. Анализовали частоту возникновения и особенности течения ХСН, оценивали объем применения методов диагностики ХСН и соответствие лечения ХСН принципам, отраженным в действующих рекомендациях по ХСН.

**Результаты исследования:** в исследование включено 89 пациентов, 28 мужчин и 61 женщина, средний возраст которых составил  $59 \pm 16$  и  $70 \pm 10$  лет соответственно. ХСН диагностирована у 62 (70%) пациентов. При этом ХСН в сочетании с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (ХСНнФВ) отмечена у 7 (11%), с промежуточными показателями ФВ ЛЖ (ХСНпФВ) — у 3 (5%), с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСнсФВ) — у 52 (84%). Основным методом подтверждения ХСН была двухмерная эхокардиография с доплеровским анализом. Коморбидность наблюдалась у 89% больных с ХСН. Провести полноценный анализ приверженности лечению, назначенному согласно утвержденным национальным клиническим рекомендациям, не представлялось возможным ввиду малочисленности группы пациентов с ХСНнФВ.

**Заключение:** на современном этапе для верификации диагноза и систолической, и диастолической ХСН необходимо расширение объема диагностических мероприятий, отраженных в современных национальных рекомендациях, а также дальнейшее изучение заболевания и определение стратегий лечения больных с ХСнсФВ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, фракция выброса, коморбидность, рекомендации.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Еремина Ю.Н., Федулаев Ю.Н., Ломайчиков В.В. и др. Варианты течения хронической сердечной недостаточности у больных с сердечно-сосудистой патологией. Фокус на пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(7):406–411. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-406-411.

## Variants of chronic heart failure course in patients with cardiovascular pathology. Focus on patients with preserved left ventricular ejection fraction

Yu.N. Eremina<sup>1</sup>, Yu.N. Fedulayev<sup>1</sup>, V.V. Lomaichikov<sup>1</sup>, N.G. Artamonova<sup>1</sup>, S.E. Arakelov<sup>2</sup><sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>City Clinical Hospital No.13 of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim:** to assess the application of leading scientific communities' recommendations for the patient management with chronic heart failure (CHF) in practical medicine.

**Patients and Methods:** a retrospective analysis of 274 case records of patients (both sexes, over 18 years of age) with cardiovascular pathology, arterial hypertension and/or CHD, hospitalized in a Moscow hospital in 2019, was performed. 89 cases were selected for the study. The incidence and patterns of CHF course were analyzed; the scope of methods usage for diagnosing CHF and the treatment compliance of CHF with the principles reflected in the current recommendations for CHF was evaluated.

**Results:** the study included 89 patients, 28 men and 61 women, with an average age of  $59 \pm 16$  and  $70 \pm 10$  years, respectively. CHF was diagnosed in 62 (70%) patients. At the same time, CHF in combination with a low left ventricular ejection fraction (LVEF) was observed in 7 (11%), with intermediate LVEF indicators — in 3 (5%), and with preserved LVEF — in 52 (84%). The main method for confirming CHF was two-dimensional echocardiography with Doppler ultrasound. Comorbidity was observed in 89% of patients with CHF. It was not possible to conduct the complete analysis of treatment compliance, prescribed in accordance with approved national clinical guidelines due to the small number of patients with CHF.

**Conclusion:** at present, it is necessary to expand the scope of diagnostic measures reflected in current national guidelines, as well as to further study the disease and determine treatment tactics for patients with CHF to verify both systolic and diastolic CHF.

**KEYWORDS:** *chronic heart failure, arterial hypertension, coronary heart disease, ejection fraction, comorbidity, recommendations.*

**FOR CITATION:** *Eremina Yu.N., Fedulayev Yu.N., Lomaichikov V.V. et al. Variants of chronic heart failure course in patients with cardiovascular pathology. Focus on patients with preserved left ventricular ejection fraction. Russian Medical Inquiry. 2020;4(7):406–411. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-406-411.*

## ВВЕДЕНИЕ

Необходимость строгого контроля за течением хронической сердечной недостаточности (ХСН) возрастает ввиду увеличения среднего возраста населения, частой встречаемости коморбидности и сердечно-сосудистой патологии, недостаточной терапии — все это приводит к росту частоты развития ХСН. Об этом свидетельствует исследование ЭПОХА: за последние два десятилетия в России значительно увеличилось число больных ХСН с 4,9% до 8,5% в общей структуре заболеваемости [1]. В абсолютных цифрах с 1998 г. это число увеличилось с 7,18 млн до 12,35 млн человек [1]. По результатам эпидемиологических исследований наиболее частыми заболеваниями, приводящими к сердечной недостаточности как в России, так и в странах Европы и в США являются артериальная гипертензия (АГ) в 95,5% случаев и ишемическая болезнь сердца (ИБС) в 69,7% случаев.

Активное выявление такого неблагоприятного исхода, как ХСН, у данной категории больных должно становиться рутинной необходимостью с учетом того, что уровень общей смертности пациентов с ХСН очень высокий и составляет 6%, что выше популяционной смертности в 10 раз (отношение шансов 10,1;  $p < 0,0001$ ). Целесообразно более широкое внедрение в клиническую практику современных методов подтверждения диагноза и применение ранних маркеров диагностики заболевания, отраженных в современных национальных клинических рекомендациях. При постановке диагноза совокупность данных должна включать симптомы и, обязательно, доказательства поражения сердца. Для этого проводятся исследования: рентгенография грудной клетки (класс рекомендаций IIА, уровень доказательности С), ЭКГ (I, С), биохимический анализ крови (I, С), развернутый общий анализ крови (I, С), измерение содержания натрийуретических гормонов (BNP или NT-proBNP) (IIА С), ЭхоКГ (I, С). В зависимости от исходного заболевания, приведшего к развитию ХСН, в спорных и сложных для подтверждения диагноза ХСН случаях рекомендуется дополнительное обследование: томография (магнитно-резонансная, компьютерная, позитронно-эмиссионная), сцинтиграфия, биопсия сердца, инвазивное измерение гемодинамики, коронарная ангиография. При этом данные только какого-либо одного лабораторно-инструментального исследования недостаточны для постановки диагноза ХСН.

**Цель исследования:** оценить внедряемость в практическую медицину методов диагностики и лечения, представленных в современных рекомендациях ведущих научных сообществ по ведению больных ХСН.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ записей в 274 историях болезни пациентов обоего пола старше 18 лет с сердечно-сосудистой патологией: АГ (код по МКБ-10: I11) и/или хронической ИБС (МКБ-10: I25), госпитализированных в стационар г. Москвы в 2019 г. После скрининга, с учетом критериев исключения для анализа было отобрано 89 историй болезни.

Критериями исключения были указанные в историях болезни пациентов нестабильная гемодинамика, в первую очередь характерная для острой сердечной недостаточности (инфаркт миокарда, пароксизмальная тахикардия, расслоение аорты, тяжелые пороки сердца, гипертрофическая кардиомиопатия, опухоли, миокардит, эндокардит), а также тромбоэмболия легочной артерии, тяжелые инфекционные заболевания (сепсис, пневмония), инсульт, хирургические вмешательства, тяжелое обострение бронхиальной астмы и/или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), тяжелые анемии при уровне гемоглобина менее 70 г/л, тяжелая почечная недостаточность при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по формуле СКД-ЕПГ, гипотиреоз, гипертиреоз, феохромоцитомы, а также злоупотребление алкоголем и наркотиками.

В задачи исследования входили:

- ♦ анализ частоты возникновения и особенности течения ХСН у больных АГ и стабильной ИБС — основными причинами развития сердечной недостаточности;
- ♦ оценка объема применяемых методов диагностики систолической и диастолической ХСН в данном лечебном учреждении;
- ♦ оценка лечения пациентов с ХСН в стационаре согласно принципам, отраженным в действующих рекомендациях по ХСН.

Анализ данных проводили с использованием пакета статистических программ Excel 7.0, IBM SPSS Statistics 20. Для количественных показателей рассчитывали среднее арифметическое значение (mean), стандартное отклонение (SD). Качественные переменные описаны абсолютными (n) и относительными значениями (%).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с указанными критериями включения в исследование проанализированы данные историй болезни 89 пациентов, 28 мужчин и 61 женщины. Средний возраст мужчин составил 59±16 лет, женщин — 70±10 лет. При поступлении основным диагнозом у 38 больных была АГ, у 51 — ИБС. ХСН была диагностирована у 62 (70%) пациентов.

Среди всех пациентов с ХСН низкая фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (ХСНнФВ) отмечена у 7 (11%), с промежуточными показателями ФВ ЛЖ (ХСНпФВ) — у 3 (5%), с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСнсФВ) — у 52 (84%). Фракцию выброса определяли по данным ЭхоКГ. При показателях ниже 39% ее расценивали как низкую, в интервале от 40% до 49% — как промежуточную, 50% и более — как сохраненную.

Алгоритм подтверждения диагноза ХСН включал: сбор анамнеза, физикальный осмотр, ЭКГ, рентгенографию и ЭхоКГ, при этом методом расчета ФВ ЛЖ в 36% случаев было правило Симпсона, в остальных 64% — правило Teichholz. Признаки ХСН отмечались в 29 (32,6%) случаях. Истории болезни 5 (8%) пациентов содержали указание на наличие ХСН в анамнезе. Изменения на ЭКГ были неспецифичны и характеризовали основное сердечно-сосудистое заболевание. При рентгенографии признаки застойных явлений выявлены только у 12 (19,4%) больных. Осно-

вополагающим критерием для подтверждения ХСН была двухмерная ЭхоКГ с доплеровским анализом.

Уровень гормонов щитовидной железы определяли только у пациентов с указанием на соответствующее заболевание в анамнезе. Анализ на натрийуретические пептиды не проводился. Не использовались такие методы подтверждения диагноза, как стресс-тест, томография (магнитно-резонансная, компьютерная, позитронно-эмиссионная), сцинтиграфия, биопсия сердца, инвазивная оценка гемодинамики.

По результатам проведенного в стационаре обследования установлено, что 89% больных ХСН, включенных в анализ, характеризовались коморбидностью. У 7 пациентов с ХСНпФВ высокому артериальному давлению сопутствовала ИБС, в анамнезе отмечен инфаркт миокарда, у большинства имелась постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП).

У 3 пациентов с ХСНпФВ отмечалась АГ: у одного — изолированная без сопутствующей патологии; у второго — с инсультом пятилетней давности; у третьего — с постоянной формой ФП, хронической болезнью почек (ХБП; СКФ 58 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) и ХОБЛ.

В группе пациентов с ХСНсФВ (n=52) изолированная АГ имела место только у 6 пациентов, у остальных присутствовало от 1 до 7 сопутствующих заболеваний: у 18 (35%) пациентов АГ сопровождалась цереброваскулярной болезнью, при этом 7 пациентов из 18 перенесли мозговой инсульт различной давности; ХБП отмечалась у 13 (25%) пациентов; ИБС — также у 13 (23%); постоянная форма ФП — у 10 (19%); инфаркт миокарда в анамнезе — у 9 (16%); обструктивные заболевания легких — у 6 (2%); 3 пациента с бронхиальной астмой и 3 — с ХОБЛ; сахарный диабет (СД) — у 10 (18%). Реже (от 4% до 9%) у больных данной категории отмечены: ожирение (n=5), анемия (n=2), заболевания желудочно-кишечного тракта (n=5), щитовидной железы (эутиреоз) (n=5), в анамнезе онкологические заболевания (n=5) с применением лучевой терапии и химиотерапии.

Провести полноценный анализ приверженности лечению, назначенному согласно утвержденным национальным клиническим рекомендациям, не представлялось возможным ввиду малочисленности группы пациентов с ХСНпФВ (n=7). Тем не менее можно отметить некоторые особенности. Двое из 7 больных амбулаторно никакой лекарственной терапии не получали, остальные 5 амбулаторно принимали рекомендованные лекарственные препараты, при госпитализации только 3 из них продолжали получать эти же препараты, 2 другим и еще 2 пациентам, ранее не получавшим лечения, терапия ХСН была назначена заново/впервые. При этом 6 пациентам были назначены препараты с уровнем доказательности IA — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или сартаны, β-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Однако половина из этих пациентов получали дозы, превышающие указанные в рекомендациях стартовые дозы. Три пациента получали в комбинации с ингибитором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы не рекомендованный β-адреноблокатор метопролол тартрат, для которого не показано положительного влияния на течение ХСНпФВ. Лекарственные препараты (или их комбинации), способные нанести вред пациентам с симптомной (II–IV функционального класса (ФК) по NYHA) систолической ХСН: глитазоны, НПВС, дилтиазем/верапамил, комбинация сартанов с АПФ и антагонисты минералокортикоидных рецепторов — не использовались.

В данном ретроспективном анализе особое внимание обращают на себя многочисленные случаи ХСНсФВ в общем количестве больных ХСН — 52 (84%) случая против 7 (11%) случаев ХСНпФВ. Как свидетельствуют данные литературы, в общей структуре ХСН распространенность ХСНпФВ также демонстрирует довольно высокие показатели — от 25% до 70%. Например, в Регистре ОССН 2012 г. ХСНсФВ диагностируется у 47% больных, по данным И.В. Фомина, к 2016 г. доля пациентов с ХСНсФВ выросла до 53%; по данным российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН, среди женщин с ХСН частота случаев ХСНсФВ достигает 68%; согласно последнему отечественному регистру обращаемости в поликлиники ХСНсФВ диагностируется в 78% случаев. Рост распространенности ХСНсФВ, вероятно, обусловлен расширившимися диагностическими возможностями, увеличением длительности жизни за счет достижений в области коррекции сердечно-сосудистых заболеваний, старением населения. Для пациентов с ХСНсФВ характерны снижение толерантности к физической нагрузке, качества жизни, частые госпитализации [1, 2], причем риск повторных госпитализаций в течение первых 6 мес. после выписки из стационара превышает 50% [3]. Кроме того, показатели смертности в течение года на фоне современной терапии среди больных с ХСНпФВ сравнимы с таковыми у больных с ХСНпФВ и ХСНсФВ — 8,8, 7,6 и 6,3% соответственно [4].

Течение ХСНсФВ изучается довольно длительное время. Тем не менее достоверные доказательства влияния известных лекарственных средств на патогенетические механизмы развития заболевания и предотвращение смертности у больных с ФВ ЛЖ >40% до сих пор не получены. К сожалению, в настоящее время основополагающей информации по ведению больных с ХСНсФВ недостаточно. Крупных рандомизированных исследований с участием именно этой категории пациентов не проводилось, когортные исследования демонстрируют противоречивые результаты, указывая лишь на тенденции улучшения ситуации.

Несмотря на сходную с ХСНпФВ клиническую картину, ХСНсФВ имеет в своей основе другие патогенетические изменения миокарда, которые развиваются под влиянием различных исходных заболеваний. К ним относятся: хроническая перегрузка сердца объемом при анемии или ХБП; нарушение взаимодействия и повышение жесткости ЛЖ и артерий при АГ или ожирении; дисфункция левого предсердия, как правило, на фоне ФП; правожелудочковая сердечная недостаточность и/или легочная гипертензия, концентрическое ремоделирование; эндотелиальная дисфункция со снижением образования оксида азота; диастолическая дисфункция ЛЖ, связанная с физической нагрузкой, и др. Ультроструктурные особенности миокарда характеризуются увеличением плотности миофибрилл и увеличением диаметра кардиомиоцитов, так же как и их напряжения в покое, за счет большего количества жестких изоформ макромолекулярного тайтина; большей чувствительностью кардиомиоцитов к кальцию. Вследствие дисбаланса металлопротеиназ и их ингибиторов снижаются процессы деградации внеклеточного матрикса, при этом увеличивается содержание коллагена и снижается содержание эластина. Отмечается влияние провоспалительных цитокинов. Дефицит циклического гуанозинмонофосфата, протеинкиназы G и аденозинтрифосфата снижает энергообеспечение процесса расслабления, а при ХСНсФВ диабетического генеза еще и конечные продукты необра-

тимого гликирования оказывают дополнительное отрицательное влияние.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития ХСНсФВ, довольно разнородны и клинически сопровождаются различными сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями: АГ, ИБС, легочной гипертензией, констриктивными поражениями миокарда/перикарда. Кроме того, наблюдаются не сердечно-сосудистые заболевания: СД, ХБП, анемия, дефицит железа, ХОБЛ и ожирение. Таким образом, большее количество госпитализаций и смертельных случаев в этой когорте, в отличие от пациентов с ХСНнФВ, обусловлено не только декомпенсацией, но и не сердечно-сосудистыми причинами [5].

В настоящее время для ведения больных с ХСНсФВ нет алгоритмов с высоким уровнем доказанности и рекомендованности, поэтому из доступных целей лечения возможными представляются предотвращение госпитализаций и улучшение симптомов и самочувствия. Пациентов с симптомами ХСН необходимо полностью обследовать для выявления причин их состояния, которые могут быть как сердечного, так и не сердечного генеза. И для лечения использовать лекарственные средства, показанные в каждом конкретном случае, например при АГ и гипертрофии ЛЖ, ИБС, СД, ожирении, ХБП и т. д.

*Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.* Данные препараты пока не доказали своей способности улучшать прогноз у больных с разнообразной коморбидностью и ФВ ЛЖ >40%. Клинические исследования (MIS-CHF, ПИРАНЬЯ, ФАСОН, РЕР-CHF) и метаанализы по применению иАПФ демонстрируют улучшение функционального статуса и уменьшение риска обострений. При применении иАПФ улучшается релаксация и растяжимость миокарда, снижается выраженность гипертрофии ЛЖ и его фиброза, за счет гипотензивного действия улучшается диастолическая функция [6]. Поэтому их применение у таких больных вполне оправдано и должно быть рекомендовано всем пациентам данной категории (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности В). Необходимо придерживаться тактики более тщательной, чем при ХСНнФВ, титровать дозу, так как снижение преднагрузки и гипотония могут привести к клиническому ухудшению. Стартовые дозы иАПФ должны быть на 50–75% ниже рекомендуемых при ХСНнФВ.

*Антагонисты рецепторов 1-го типа ангиотензина II.* Данные препараты не имеют доказанной способности улучшать прогноз. Так, в исследовании I-PRESERVE ирбесартан не снижал число госпитализаций и обострений, не уменьшал смертность, тогда как в работе CHARM-preserved кандесартан снижал частоту госпитализаций (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В) и уменьшал смертность на 14% (статистически незначимо). По антифибротическому действию, уменьшению гипертрофии ЛЖ, коррекции диастолических расстройств сартаны, как и иАПФ, проявляют значительную эффективность [7]. Соответственно, кандесартан можно считать наиболее предпочтительным из всех сартанов при непереносимости иАПФ у таких больных при ФВ >40% (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности В).

*Антагонисты рецепторов ангиотензина/неприлизина (АРНИ).* Использование данных препаратов у больных с ХСНсФВ обосновано кардиопротективным действием, в частности опосредованным блокадой неприлизина повышением количества циклического гуанозинмонофосфата и улучшением релаксации миокарда. В рандомизи-

рованном клиническом исследовании (РКИ) PARAMOUNT (685 пациентов с ХСН II–IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ >45%) сакубитрил/валсартан в отличие от валсартана обеспечивал существенное снижение уровня предшественника мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP через 12 нед., однако данный эффект уменьшался через 36 нед. терапии ( $p=0,2$ ). Также было показано уменьшение объема левого предсердия и ФК ХСН, показатели диастолической функции ЛЖ не менялись [8, 9]. Изучение АРНИ продолжается в исследовании PARAGON-YF.

*β-адреноблокаторы.* Эти препараты не доказали способности улучшать прогноз. Они могут применяться у больных ХСН с ФВ ЛЖ >40% ввиду своей способности снижать жесткость и гипертрофию ЛЖ, уменьшая частоту сердечных сокращений (ЧСС), увеличивать время диастолического наполнения (исследование SWEDIC) (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности С) [10]. Однако целевой уровень ЧСС для данной категории больных на настоящее время не определен, что требует осторожного применения β-адреноблокаторов, так как чрезмерное снижение ЧСС может сопровождаться патогенетическим и клиническим ухудшением [11]. Анализ исследования SENIORS ( $n=2135$ , 56% пациентов с ФВ ЛЖ >35%) недостоверно продемонстрировал способность небиволола снижать риск госпитализаций (1%) и смерти (14–16%) у больных с ФВ ЛЖ >35% (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности С). В РКИ ELANDD небиволол не улучшал качество жизни и переносимость физических нагрузок. Клиническое исследование БЕЗЕ (препарат беталок ЗОК;  $n=1032$ ) продемонстрировало снижение тяжести течения декомпенсации и ФК ХСН [12].

*Антагонисты минералокортикоидных рецепторов.* В РКИ ALDO-DHF (420 больных с ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ ) прием спиронолактона (по 25 мг/сут) привел к улучшению диастолической функции, оцениваемой по соотношению E/e', изменению индекса массы миокарда ЛЖ и снижению концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в крови, снижению артериального давления. Однако прием спиронолактона по сравнению с приемом плацебо не повышал переносимость физических нагрузок, не влиял на ФК или качество жизни. Прием спиронолактона был безопасен и не сопровождался развитием тяжелых побочных эффектов. В РКИ TOPCAT ( $n=3445$ ) применение спиронолактона 28 мг у больных с ХСНсФВ по сравнению с применением плацебо не показало статистически значимого снижения комбинированного показателя смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, остановки кровообращения с успешной реанимацией и частоты госпитализаций по поводу утяжеления ХСН. Однако в группе спиронолактона по сравнению с группой плацебо отмечено статистически значимое снижение частоты госпитализаций, обусловленных утяжелением ХСН. Таким образом, антагонисты минералокортикоидных рецепторов могут быть назначены пациентам с ХСН и ФВ ЛЖ >40% (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности В) как антифибротические препараты для снижения числа госпитализаций по поводу ХСН.

*Диуретики.* Могут быть назначены в случае задержки жидкости в организме, но их следует использовать с осторожностью, чтобы не вызвать чрезмерное снижение преднагрузки на ЛЖ и падение сердечного выброса (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности С). Более целесообразно применение с диуретической целью торасемида вследствие меньшего калийуретического действия и наличия антифибротического

эффекта на миокард. Клинические исследования по влиянию на течение ХСНсФВ не проводились.

**Дигоксин.** Исследование DIG (n=6800; 988 пациентов с ФВ ЛЖ >45%) показало, что дигоксин не снижает смертность, связанную с ХСН, но снижает количество госпитализаций по поводу ХСН на 30%, однако по поводу нестабильной стенокардии — увеличивает [13].

**Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК).** В качестве одной из важных причин развития диастолической дисфункции и ХСНсФВ рассматривается медленное выведение ионов кальция из саркоплазмы кардиомиоцитов. Уровень внутриклеточного кальция контролируется ранолазиновыми рецепторами и кальциевой помпой SERCA. Доклинические и клинические исследования, проведенные с применением БМКК, демонстрируют положительные результаты при ХСНсФВ: верапамил улучшал диастолу, дилтиазем (РКИ MDPIT, n=1232; все пациенты после инфаркта миокарда) в подгруппе с ФВ ЛЖ >40% показал увеличение выживаемости больных по сравнению с подгруппой плацебо [14]; верапамил (РКИ DAVIT-II, пациенты в подостром периоде инфаркта миокарда) у больных с достаточной сократительной способностью сердца достоверно уменьшал общую смертность и число повторного инфаркта миокарда: 9% в группе верапамила против 16% в контрольной группе [15]. Преимущественно дигидропиридиновые БМКК целесообразно использовать на фоне основной терапии ХСНсФВ для дополнительного контроля АД, снижения давления в легочной артерии и клапанной регургитации (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В). Больным с ХСНсФВ (ФВ ЛЖ >50%) назначение верапамила и дилтиазема для снижения ЧСС возможно при отсутствии выраженной ХСН, проявляющейся, например, задержкой жидкости (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности С).

**Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины).** Статины обладают потенциальным положительным действием на течение ХСНсФВ благодаря плеiotропным эффектам: противовоспалительному, усилению синтеза оксида азота, снижению оксидативного стресса, влиянию на ремоделирование и, опосредованно, на диастолическую функцию сердца. Эти данные подтверждаются рядом когортных работ, проведенных в последнее время [16–18]. К сожалению, крупные клинические исследования (CORONA, GISSI-HF, PEARL, ASCOT-LLA) с применением различных статинов не были ориентированы на изучение течения ХСНсФВ [19–24].

Безусловно, требуется дальнейшее изучение проблемы ведения больных с ХСНсФВ, поиск новых лекарственных средств, способных значимо изменить сложившуюся ситуацию в лучшую сторону [25].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современных условиях (старение населения, увеличение доли коморбидных пациентов) распространенность ХСН среди больных АГ и ИБС показывает рост. По результатам представленного исследования распространенность ХСН составила 70%. Полноценно решить задачи, поставленные в рамках настоящего исследования, в частности оценить лечение пациентов с ХСН в стационаре согласно принципам, отраженным в действующих рекомендациях по ХСН, к сожалению, не удалось. Причиной этому стало выявление довольно большого числа (84%) пациентов с ХСНсФВ, в то время как клинические рекомендации по лечению ориентированы прежде всего на пациентов с ХСНнФВ. Это, в свою очередь,

требует расширения объема диагностических мероприятий в соответствии с рекомендациями (в рамках настоящего исследования основным методом диагностики была двухмерная ЭхоКГ с доплеровским анализом), а также дальнейшего изучения заболевания и определения стратегий лечения больных с ХСНсФВ.

## Литература/References

1. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129–2200.
2. Dunlay S.M., Roger V.L., Redfield M.M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:591–602. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.65.
3. Steinberg B.A., Zhao X., Heidenreich P.A. et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation.* 2012;126(1):65–67. DOI:10.1161/circulationaha.111.080770.
4. Chioncel O., Lainscak M., Seferovic P.M. et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure LongTerm Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1574–1585. DOI: 10.1002/ehfj.813.
5. Nanayakkara S., Patel H.C., Kaye D.M. Hospitalisation in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Clin Med Insights Cardiol.* 2018;12:1179546817751609. DOI: 10.1177/1179546817751609.
6. Philbin E., Rocco Th. The utility on angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Am Heart J.* 1997; 134:188F195.
7. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J. et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2456–2467. DOI: 10.1056/NEJMoa0805450.
8. Solomon S.D., Zile M., Pieske B. et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9851):1387–1395. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6.
9. Теплова Н.В., Евсиков Е.М. Блокатор ангиотензиновых рецепторов валсартан (диован) в клинической практике. *РМЖ.* 2005;14(13):944–948. [Teplova N.V., Evsikov E.M. Angiotensin receptor blocker valsartan (diovan) in clinical practice. *RMJ.* 2005;14(13):944–948 (in Russ.).]
10. Doughty R., Rodgers A., Sharpe N. et al. Effects of beta-blockers therapy on mortality in patients with heart failure: a systematic overview of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 1997;18(4):560–565.
11. Теплова Н.В., Евсиков Е.М., Теплова Н.Н. Применение β-адреноблокатора бисопролола (Конкор) в кардиологической практике. *РМЖ.* 2005;19:1293. [Teplova N.V., Evsikov E.M., Teplova N.N. Use of β-blocker bisoprolol (Concor) in cardiological practice. *RMJ.* 2005;19:1293 (in Russ.).]
12. Теплова Н.В., Теплова Н.Н. Применение β-адреноблокатора бисопролола в кардиологической практике. *РМЖ.* 2009;18:1205–1208. [Teplova N.V., Evsikov E.M., Teplova N.N. Use of β-blocker bisoprolol (Concor) in cardiological practice. *RMJ.* 2005;19:1293 (in Russ.).]
13. Ahmed A., Rich M.W., Fleg J.L. et al. Effects of Digoxin on Morbidity and Mortality in Diastolic Heart Failure. The Ancillary Digitalis Investigation Group Trial. *Circulation.* 2006;114:397–403.
14. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1988;319:385–392.
15. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. The effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction. (The Danish Verapamil Infarction Trial II — DAVIT II). *Am J Cardiol.* 1990;66:331–401.
16. Voora D., Shah S.H., Spasojevic I. et al. The SLC01B1\*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1609–1616. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.053.
17. Alehagen U., Benson L., Edner M. et al. Association Between Use of Statins and Mortality in Patients With Heart Failure and Ejection Fraction of ≥50. *Circ Heart Fail.* 2015;8:862–870.

18. Nochioka K., Sakata Y., Miyata S. et al. Prognostic impact of statin use in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ. J.* 2015;79(3):574–582. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0865.
19. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios. et al.; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2248–2261. DOI: 10.1056/NEJMoa0706201.
20. Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R. et al.; GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9645):1231–1239. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61240-4.
21. Takano H., Mizuma H., Kuwabara Y. et al. On behalf of the PEARL Study Investigators Effects of Pitavastatin in Japanese Patients With Chronic Heart Failure. The Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). *Circ J.* 2013;77(4):917–925.
22. Gupta A., Thompson D., Whitehouse A. et al.; ASCOT Investigators. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet.* 2017;389(10088):2473–2481. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31075-9.
23. Теплова Н.В. Вазилип в лечении атеросклероза и гиперлипидемии. *PMЖ.* 2005;13(2):94–96. [Teplova N.V. Vasilip in the treatment of atherosclerosis and hyperlipidemia. *RMJ.* 2005;13(2):94–96 (in Russ.).]
24. Gumanova N.G., Teplova N.V., Ryabchenko A.U., Denisov E.N. Serum nitrate and nitrite levels in patients with hypertension and ischemic stroke depend on diet: a multicenter study. *Clinical Biochemistry.* 2015;48(1–2):29–32. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.10.010.
25. Putilina M.V., Teplova N.V., Dvornikov A.S. Certain Aspects of Drug Therapy for Older Patients. *EC Psychology and Psychiatry.* 2020;9(6):89–99.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Еремина Юлия Николаевна** — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0001-6319-4170.

**Федулаев Юрий Николаевич** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии педиатрического факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0003-4040-2971.

**Ломайчиков Валерий Валерьевич** — ассистент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0002-9363-9131.

**Артамонова Надежда Геннадьевна** — ассистент кафедры клинической фармакологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0002-1154-6215.

**Араkelов Сергей Эрнестович** — д.м.н., главный врач, ГБУЗ «ГКБ № 13 ДЗМ», 111539, Россия, г. Москва, ул. Велозаводская, д.1/1; ORCID iD 0000-0003-3911-8543.

**Контактная информация:** Еремина Юлия Николаевна, e-mail: ereminaun@list.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 14.08.2020, поступила после рецензирования 28.08.2020, принята в печать 11.09.2020.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Yulia N. Eremina** — *Cand. of Sci. (Med.)*, Associate Professor of the Department of Clinical pharmacology of the Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6319-4170.

**Yuriy N. Fedulayev** — *Dr. of Sci. (Med.)*, Professor, Head of the Department of Intermediate Level Therapy of the Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4040-2971.

**Valery V. Lomaichikov** — Assistant Professor of the Department of Intermediate Level Therapy of the Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9363-9131.

**Nadezhda G. Artamonova** — Assistant Professor of the Department of Clinical Pharmacology of the Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1154-6215.

**Sergey E. Arakelov** — *Dr. of Sci. (Med.)*, Chief Medical Officer, City Clinical Hospital No.13 of Moscow Healthcare Department: 1/1, Velozavodskaya str., Moscow, 111539, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3911-8543.

**Contact information:** Yulia N. Eremina, e-mail: ereminaun@list.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 14.08.2020, revised 28.08.2020, accepted 11.09.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-412-417

# Некоторые особенности клинической картины ишемической болезни сердца и качества жизни пациентов при депрессивных расстройствах

Т.Г. Нонка<sup>1</sup>, Е.В. Лебедева<sup>1,2</sup>, А.Н. Репин<sup>1</sup><sup>1</sup>НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия<sup>2</sup>НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томск, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** выявить особенности клинического течения ишемической болезни сердца (ИБС) и качества жизни при наличии у больных коморбидных депрессивных расстройств (ДР).

**Материал и методы:** проведено открытое клиническое контролируемое исследование методом параллельного сравнения. Обследовано 93 больных с ИБС (стенокардия напряжения II–III функционального класса), у 59 из которых имелись ДР (1-я группа), а у 34 — отсутствовали (2-я группа). Оценивали наличие и уровень депрессии, тревоги, социальной адаптации с помощью шкал тревоги и депрессии (HADS), депрессии Бека (BDI), тревоги Шихана (ShARS), социальной адаптации (Bosc), толерантность к физической нагрузке (тест 6-минутной ходьбы, велоэргометрия), вариабельность ритма сердца (BPC) при проведении холтеровского мониторинга.

**Результаты исследования:** у пациентов с ДР в сравнении с пациентами без ДР выявлены: повышенный уровень депрессии (по HADS —  $8,8 \pm 2,4$  балла против  $4,8 \pm 1,9$  балла,  $p=0,000001$ ; по BDI —  $21,2 \pm 4,4$  балла против  $16,0 \pm 5,1$  балла,  $p=0,0000003$ ) и тревоги (по HADS —  $9 \pm 3,2$  балла против  $5,5 \pm 2,8$  балла,  $p=0,000002$ ; по Шихану —  $37,3 \pm 19,2$  балла против  $22,1 \pm 2,8$  балла,  $p=0,0006$ ); более низкий уровень социального функционирования (по Bosc —  $33,4 \pm 6,4$  балла против  $36,5 \pm 6,6$  балла,  $p=0,03$ ); большее количество ангинозных приступов ( $8 [6; 12]$  против  $6 [4; 7]$ ,  $p=0,0005$ ) и большая потребность в нитроглицерине в течение недели ( $3,6 \pm 4,8$  таблетки против  $1,6 \pm 2,3$  таблетки,  $p=0,0005$ ); снижение толерантности к физической нагрузке (по велоэргометрии —  $52,8 \pm 26,8$  Вт против  $69 \pm 30,4$  Вт,  $p=0,03$ ; по тесту 6-минутной ходьбы —  $375,7 \pm 128,9$  м против  $410 \pm 100,3$  м,  $p=0,09$ ), снижение параметров BPC:  $pNN50\%$  ( $5,2 \pm 4,8$  против  $8,8 \pm 7,5$ ,  $p=0,03$ ),  $SDANN$  ( $81,3 \pm 22,4$  мс против  $91 \pm 16,9$  мс,  $p=0,04$ ),  $SDNNindx$  ( $46 [36; 56]$  мс против  $55 [48; 66]$  мс,  $p=0,005$ ),  $rMSSD$  ( $29 [23; 38]$  мс против  $33 [29; 41]$  мс,  $p=0,04$ ),  $SDNN$  ( $98,2 \pm 24,7$  мс против  $112 \pm 20$  мс,  $p=0,01$ ).

**Заключение:** для больных ИБС в сочетании с ДР характерны повышенный уровень тревоги, более низкое качество жизни, ухудшение клинического течения коронарной болезни, что требует своевременной диагностики и коррекции расстройств психики.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** депрессивные расстройства, вариабельность ритма сердца, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, качество жизни, стенокардия напряжения.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Нонка Т.Г., Лебедева Е.В., Репин А.Н. Некоторые особенности клинической картины ишемической болезни сердца и качества жизни пациентов при депрессивных расстройствах. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(7):412–417. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-412-417.

## Clinical picture patterns of coronary heart disease and the life quality of patients with depressive disorders

T.G. Nonka<sup>1</sup>, E.V. Lebedeva<sup>1,2</sup>, A.N. Repin<sup>1</sup><sup>1</sup>Research Institute of Cardiology at the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation<sup>2</sup>Mental Health Research Institute Clinic at the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to identify the patterns of coronary heart disease (CHD) clinical course and life quality of patients with comorbid depressive disorders (DD).

**Patients and Methods:** an open-label clinical controlled study was conducted using a parallel comparison method. 93 patients with CHD (angina pectoris of the functional class II–III) were examined, 59 of them had DD (group 1), and 34 had no DD (group 2). The presence and level of depression, anxiety, and social adaptation were assessed using Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Beck Depression Inventory (BDI), Sheehan Anxiety Rating Scale (ShARS), social adaptation (Bosc), exercise tolerance (6-minute walk test, bicycle ergometry), and heart rate variability (HRV) during Holter monitoring.

**Results:** patients with DD versus patients without DD showed the following indications: increased levels of depression (HADS —  $8.8 \pm 2.4$  points vs.  $4.8 \pm 1.9$  points,  $p=0.000001$ ; BDI —  $21.2 \pm 4.4$  points vs.  $16.0 \pm 5.1$  points,  $p=0.0000003$ ) and anxiety (HADS —  $9 \pm 3.2$  points vs.  $5.5 \pm 2.8$  points,  $p=0.000002$ ; ShARS —  $37.3 \pm 19.2$  points vs.  $22.1 \pm 2.8$  points,  $p=0.0006$ ); a lower level of social functioning (Bosc —  $33.4 \pm 6.4$  points vs.  $36.5 \pm 6.6$  points,  $p=0.03$ ); a greater number of anginal episodes ( $8 [6; 12]$  vs.  $6 [4; 7]$ ,  $p=0.0005$ ) and a greater need for nitroglycerin during the week ( $3.6 \pm 4.8$  tablets vs.  $1.6 \pm 2.3$  tablets,  $p=0.0005$ ); reduced exercise tolerance (according to bicycle

ergometry —  $52.8 \pm 26.8$  W vs.  $69 \pm 30.4$  W,  $p=0.03$ ; 6-minute walk test —  $375.7 \pm 128.9$  m vs.  $410 \pm 100.3$  m,  $p=0.09$ ), HRV parameters reduction:  $pNN50\%$  ( $5.2 \pm 4.8$  vs.  $8.8 \pm 7.5$ ,  $p=0.03$ ),  $SDANN$  ( $81.3 \pm 22.4$  ms vs.  $91 \pm 16.9$  ms,  $p=0.04$ ),  $SDNN\text{indx}$  ( $46$  [36; 56] ms vs.  $55$  [48; 66] ms,  $p=0.005$ ),  $rMSSD$  ( $29$  [23; 38] ms vs.  $33$  [29; 41] ms,  $p=0.04$ ),  $SDNN$  ( $98.2 \pm 24.7$  MS vs.  $112 \pm 20$  MS,  $p=0.01$ ).

**Conclusion:** patients with CHD in combination with DD were characterized by an increased level of anxiety, a lower life quality, and a worsening of the coronary disease clinical course, which requires timely diagnosis and correction of mental disorders.

**KEYWORDS:** depressive disorders, heart rate variability, coronary heart disease, myocardial infarction, life quality, angina of effort.

**FOR CITATION:** Nonka T.G., Lebedeva E.V., Repin A.N. Clinical picture patterns of coronary heart disease and the life quality of patients with depressive disorders. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(7):412–417. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-412-417.

## ВВЕДЕНИЕ

Депрессивные расстройства (ДР) все чаще встречаются как в общей популяции (страдают более 350 млн человек), так и среди больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно с ишемической болезнью сердца (ИБС). ВОЗ прогнозирует, что к 2030 г. ИБС и ДР станут ведущими причинами инвалидности и нетрудоспособности в цивилизованных странах мира. Распространенность ДР на популяционном уровне колеблется от 2,5% до 10% [1, 2]. Депрессия является фактором риска развития коронарной болезни, негативно влияет на течение сердечно-сосудистых заболеваний, а также выступает значимым предиктором неблагоприятного прогноза у данной категории больных [3]. ДР повышают частоту появления ИБС в 1,5 раза независимо от соматических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Исследование Whitehall II показало, что чем более выражены симптомы депрессии, тем выше риск развития ИБС [5]. Также существует и прямая зависимость между выраженностью депрессии и риском смерти у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [6–10]. ДР ухудшает клиническую картину ИБС в виде утяжеления класса стенокардии, снижения толерантности к физической нагрузке [9, 11]. Так как ДР своевременно не диагностируются и не лечатся, пациенты чаще обращаются за амбулаторно-поликлинической помощью и госпитализируются [11]. В связи с утяжелением стенокардии, а также множественным жалоб некоронарогенного характера у пациентов снижено качество жизни. Так, у больных ИБС в послеоперационном периоде на фоне ДР отмечается дополнительное снижение функциональных возможностей [12].

Негативное влияние ДР на течение ИБС обусловлено поведенческими и физиологическими механизмами. На фоне депрессии наблюдается дисфункция в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, тиреоидной, иммунной системах организма, нарушение активности серотониновых, мелатониновых и дофаминовых рецепторов. Один из наиболее важных механизмов влияния ДР на прогноз коронарной болезни — активация симпатoadrenalовой системы повышает риск развития жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма [3, 5, 8, 13–15]. Депрессия существенно изменяет поведение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и снижает качество жизни: больные плохо выполняют рекомендации по соблюдению диеты и режима лечения, отказу от курения, увеличению физической активности, ограничению алкоголя, неохотно придерживаются здорового образа жизни [16–19].

Очень часто ДР сопровождаются тревогой. Тревога ассоциируется с повышением риска ИБС примерно на 41%, других сердечно-сосудистых заболеваний — на 52% [20, 21], а также увеличивает риск фатальных сердечно-сосудистых событий [22] и снижает социальное функционирование больных [23].

Таким образом, не вызывает сомнений необходимость своевременной диагностики аффективных расстройств у больных ИБС. Также необходимо изучение одного из важнейших механизмов влияния ДР на ИБС — вегетативной дисфункции. Именно дисбаланс в симпатoadrenalовой системе больного с коморбидной патологией может predispose к развитию желудочковых аритмий и существенно повлиять на прогноз заболевания.

**Цель исследования:** выявить особенности клинического течения ИБС, в частности вариабельности ритма сердца (ВРС), оценить качество жизни больных на фоне ДР в отдаленном периоде после инфаркта миокарда.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе отделения кардиологии проведено открытое клиническое контролируемое исследование методом параллельного сравнения. Обследовано 93 пациента со стенокардией напряжения II–III функционального класса, перенесших инфаркт миокарда более 6 мес. назад. Больные дали письменное согласие на проведение тестирований, консультацию психиатра, обследование.

При поступлении проводилось тестирование с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), шкалы самооценки депрессии Бека (BDI), шкалы тревоги Шихана. Качество жизни оценивали по шкале социальной адаптации (Bosc). При отклонении результатов тестирования от нормальных значений и при выявлении тревоги, снижения настроения, нарушения сна пациентов консультировал психиатр на базе кардиологического отделения. Психиатр определял ДР, их тяжесть, необходимость коррекции. В исследование были включены больные с депрессией средней степени тяжести. Пациентов распределили по группам: в 1-ю группу вошли 59 больных ИБС с ДР, во 2-ю группу — 34 больных ИБС без ДР.

Особенности клинической картины ИБС оценивали по жалобам (частота приступов стенокардии в неделю, частота купирования ангинозных приступов нитроглицерином под язык в неделю), толерантности к физической нагрузке (проведение велоэргометрии, теста 6-минутной ходьбы). Кроме того, с помощью суточного мониторинга электрокардиограммы по Холтеру определяли показатели ВРС: процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс, —  $pNN50$ ; стандартное отклонение интервала RR —  $SDNN$ ; корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными RR-интервалами —  $rMSSD$ ; стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты —  $SDANN$ ; среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам —  $SDNN\text{index}$ . ВРС определяли только на синусовом ритме.

В 1-й группе было 56 (95%) мужчин и 3 (5%) женщины, их средний возраст составил  $57,6 \pm 6,7$  года; во 2-й группе — соответственно 31 (91%) мужчина и 3 (9%) женщины,  $57,5 \pm 7,4$  года ( $p > 0,5$ ). По клинико-anamnestическим данным группы статистически значимо не различались ( $p > 0,05$ ; табл. 1).

По распределению пациентов в соответствии с функциональным классом стенокардии группы пациентов с ДР и без ДР не различались: с классом II — 46 (78%) и 27 (79%) человек ( $p = 0,9$ ), с классом III — 13 (22%) и 7 (21%) соответственно ( $p = 0,9$ ). Пациенты получали стандартную терапию по поводу ИБС и артериальной гипертензии, в результате чего достигнуты целевые значения артериального давления и пульса.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica for Windows v. 10.0. Данные представлены в виде  $M \pm SD$ ,  $n$  (%),  $Me$  [25%; 75%]. Нормальность распределения фактических данных проверяли с использованием критерия Шапиро — Уилка, статистическую значимость различий — с помощью критерия Манна — Уитни и  $t$ -критерия. Для сравнения двух зависимых выборок по какому-либо признаку использовали  $t$ -критерий Стьюдента (при нормальном распределении выборки) и критерий Вилкоксона (при ненормальном распределении выборки). Анализ таблиц сопряженности и критерий  $\chi^2$  Пирсона применяли для проверки достоверности различий качественных переменных. Взаимосвязи между переменными выявляли с помощью коэффициентов корреляции: при соответствии нормальному закону распределения —  $R$  Пирсона, при несоответствии нормальному закону распределения или балльных оценках —  $R$  Спирмена; значению  $0,5 > R > 0$  соответствовала слабая взаимосвязь,  $0,75 > R \geq 0,5$  — средняя взаимосвязь,  $R \geq 0,75$  — сильная взаимосвязь. Статистически значимым считали результат при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты тестирования психометрическими шкалами представлены в таблице 2.

При обработке тестов у больных с верифицированным диагнозом ДР наблюдался более высокий уровень депрессии. Кроме того, в группе пациентов с ДР отмечен повышенный уровень тревоги как по HADS, так и по шкале Шихана, что еще в большей мере ухудшает течение ИБС. По данным Bosc, у пациентов с ДР обнаружен более низкий уровень социального функционирования (преимущественно в семейном и профессиональном аспектах), что расценивается как затрудненная социальная адаптация.

Группы больных были сопоставимы по функциональному классу стенокардии напряжения, однако у пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы значительно чаще развивались ангинозные приступы в течение недели (8 [6; 12] против 6 [4; 7],  $p = 0,0005$ ) и была повышена потребность в нитроглицерине ( $3,6 \pm 4,8$  таблетки против  $1,6 \pm 2,3$  таблетки в неделю,  $p = 0,0005$ ). Также у пациентов с ДР выявлено значимое снижение толерантности к физической нагрузке по данным велоэргометрии ( $52,8 \pm 26,8$  Вт против  $69 \pm 30,4$  Вт,  $p = 0,03$ ) и тенденция к снижению показателей теста 6-минутной ходьбы ( $375,7 \pm 128,9$  м против  $410 \pm 100,3$  м,  $p = 0,09$ ).

Для пациентов с коронарной болезнью в сочетании с ДР характерным оказалось достоверное снижение всех параметров ВРС (табл. 3).

**Таблица 1.** Клинико-anamnestическая характеристика пациентов

**Table 1.** Clinical and anamnestic characteristics of patients

Показатель Parameter	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2
Стаж артериальной гипертензии, мес. Arterial hypertension history, months	84 [24; 156]	90 [36; 132]
Давность ИБС, мес. CHD history, months	54 [23; 96]	24 [12; 84]
Давность инфаркта миокарда, мес. Myocardial infarction history, months	23,5 [8; 96]	24 [7; 72]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> Body mass index, kg / m <sup>2</sup>	$28,6 \pm 4,3$	$28,5 \pm 3,5$
Фракция выброса, % Ejection fraction, %	$60,4 \pm 10,6$	$61,2 \pm 7,7$
Среднесуточное систолическое АД Daily average systolic BP	$120,5 \pm 8,4$	$121,1 \pm 12,4$
Среднесуточное диастолическое АД Daily average diastolic BP	$75,5 \pm 4,9$	$76,5 \pm 8,4$
Средняя частота сердечных сокращений в сутки, в 1 мин Daily average heart rate per minute	$67,8 \pm 8,7$	$64,4 \pm 4,9$
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	$5,4 \pm 1,3$	$5,5 \pm 1,6$

Примечание. АД — артериальное давление.

Note. BP — blood pressure.

**Таблица 2.** Данные тестирования психометрическими шкалами

**Table 2.** Psychometric scale testing data

Шкала Scale	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	$p$
HADS, баллов / HADS, points: депрессия / depression тревога / anxiety	$8,8 \pm 2,4$ $9,0 \pm 3,2$	$4,8 \pm 1,9$ $5,5 \pm 2,8$	0,000001 0,000002
Шихана, баллов / ShARS, points	$37,3 \pm 19,2$	$22,1 \pm 2,8$	0,0006
BDI, баллов / BDI, points	$21,2 \pm 4,4$	$16,0 \pm 5,1$	0,0000003
Bosc, баллов / Bosc, points	$33,4 \pm 6,4$	$36,5 \pm 6,6$	0,03

Мы провели корреляционный анализ исследованных нами параметров. Установлена достоверная сильная отрицательная связь между социальной адаптацией и уровнем общего холестерина ( $R = -0,96$ ), частотой ангинозных приступов в неделю ( $R = -0,9$ ), потребностью в нитроглицерине в неделю ( $R = -0,96$ ), между уровнем депрессии (HADS) и SDNNindx ( $R = -0,9$ ), rMSSD ( $R = -0,98$ ); уровнем тревоги (HADS) и SDANN ( $R = -0,88$ ), SDNN ( $R = -0,92$ ), SDNNindx ( $R = -0,88$ ). Таким образом, выявлена закономерность: чем ниже адаптационные возможности пациента, тем выше уровень холестерина, чаще возникают приступы стенокардии и наблюдается большая потребность в нитроглицерине. Чем выше уровень депрессии и тревоги, тем ниже параметры ВРС, а соответственно, ухудшается течение коронарной болезни.

Таблица 3. Показатели ВРС

Table 3. Heart rate variability indicators

Показатель Parameter	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	p
pNN50, %	5,2±4,8	8,8±7,5	0,03
SDNN, мс	98,2±24,7	112±20	0,01
SDANN, мс	81,3±22,4	91±16,9	0,04
rMSSD, мс	29 [23; 38]	33 [29; 41]	0,04
SDNNindx, мс	46 [36; 56]	55 [48; 66]	0,005

**Примечание.** pNN50 — процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс; rMSSD — корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными RR-интервалами, SDANN — стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты, SDNN — стандартное отклонение интервала RR, SDNNindex — среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам.

**Note.** pNN50 — percentage of consecutive intervals that differ from each other by more than 50 ms; rMSSD — root mean square of standard deviation between adjacent normal R-R intervals; SDANN — standard deviation of the 5 minute average R-R intervals; SDNN — standard deviation of normal to normal R-R intervals, SDNNindex — standard deviations of all the R-R intervals for each 5 min segment.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты крупных исследований MONICA, INTERHEART, ENRICH, SADHART показали значимость депрессии в качестве предиктора сердечно-сосудистых катастроф [24–27]. Большинство крупных исследований включали больных с острым инфарктом миокарда. Мы оценили особенности клинической картины ИБС у стабильных больных в отдаленном периоде после инфаркта миокарда (давностью более 6 мес.) на фоне ДР. По анамнезу сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующей терапии группы были сопоставимы. Выявление ДР и степени их тяжести в значительной степени облегчается при использовании психометрических шкал и тестов. Во многих работах для скрининга депрессивных расстройств применяются стандартизированные опросники, наиболее популярные из них: PHQ-9, BDI, HADS [28]. Мы в своей работе использовали наиболее известные и распространенные шкалы BDI, HADS, Шихана, для оценки качества жизни — Bosc. Их применение позволяет минимизировать затраты времени врача на обследование, при этом интерпретация результатов обследования не требует специальных знаний. По результатам тестирования и, в дальнейшем, консультации психиатра верифицирован диагноз: ДР средней степени тяжести. Повышенный уровень тревоги, подтвержденный как по HADS, так и по шкале Шихана, у пациентов с ДР приводит к снижению социального функционирования, что подтверждено тестированием по Bosc. Таким образом, у больных ИБС в сочетании с ДР отмечается снижение качества жизни, в первую очередь в профессиональной и семейной сферах.

Исходно пациенты не отличались по функциональному классу стенокардии напряжения. Однако больные с ДР значительно чаще жаловались на боли в области сердца и чаще купировали их нитроглицерином. Возможно, пациенты с ДР еще и преувеличивали тяжесть и серьезность симптомов основного заболевания. Конечно же, частые жалобы ухудшают и качество жизни больных, что приводит

к изменению образа жизни, иногда и к потере социального статуса. По данным корреляционного анализа отмечена закономерность: чем ниже адаптационные возможности пациента, тем выше уровень холестерина (вероятно, пациент хуже выполняет рекомендации по диете), чаще возникают ангинозные боли и, соответственно, используется нитроглицерин. В результате учащаются повторные обращения в поликлинику и стационар, что повышает затраты на лечение таких пациентов. Это говорит о необходимости адекватной социальной поддержки больных с коморбидной патологией (ИБС и ДР) для ускорения стабилизации состояния и повышения качества жизни. Ухудшение клинической картины ИБС на фоне ДР также подтверждено снижением толерантности к физической нагрузке по данным велоэргометрии. Кроме того, пациенты проходили значительно меньшее расстояние при выполнении теста 6-минутной ходьбы. Таким образом, мы подтвердили результаты ранее проведенных исследований о негативном влиянии ДР на течение ИБС [3, 6, 7, 11, 17, 18].

Аффективные расстройства сопровождаются изменением нервных и гормональных реакций, приводящих к нарушению функционирования вегетативной нервной системы. Гиперсимпатикотония способствует возникновению нарушений ритма сердца, что в значительной степени ухудшает прогноз больных ИБС [3, 6, 8, 13–15]. Так, в исследовании ENRICH у 311 пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда и страдающих ДР, отмечалось значительное снижение ВРС [24]. Очень важно изучение такого патофизиологического механизма, как вегетативная дисфункция у больных ИБС в сочетании с ДР, в отдаленном периоде после инфаркта миокарда. Мы оценили наличие вегетативной дисфункции, используя временной метод анализа ВРС по данным холтеровского мониторинга. Нами было обнаружено, что у больных коронарной болезнью на фоне ДР значительно снижены все параметры ВРС (pNN50%, SDNN, SDANN, rMSSD, SDNNindx), что является прогностически неблагоприятным фактором, определяющим риск внезапной коронарной смерти и прогрессирование ИБС (вследствие возникновения желудочковых аритмий). Кроме того, корреляционный анализ показал, что чем выше уровень депрессии и тревоги, тем ниже показатели ВРС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных ИБС в сочетании с ДР отмечается значительное ухудшение клинического течения ИБС в виде частых приступов стенокардии, повышенной потребности в приеме нитроглицерина, снижения толерантности к физической нагрузке (при проведении нагрузочных проб) и ВРС, что значительно ухудшает качество жизни данной категории больных. Сниженная ВРС говорит о вегетативной дисфункции и может ухудшить прогноз сердечно-сосудистой патологии ввиду высокого риска развития тяжелых нарушений ритма сердца.

Полученные данные определяют необходимость своевременного распознавания ДР с использованием современных психометрических шкал. Также целесообразно всем больным ИБС в сочетании с ДР проводить анализ ВРС по данным холтеровского мониторинга для оценки прогноза заболевания. Выявление ДР в отдаленном периоде после инфаркта миокарда требует раннего назначения антидепрессантов и пристального наблюдения таких пациентов совместно кардиологом и психиатром.

## Литература

1. Khandaker G.M., Zuber V., Rees J.M.B. et al. Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: findings from a large UK general population-based cohort. *Mol Psychiatry*. 2020;25(7):1477–1486. DOI: 10.1038/s41380-019-0395-3.
2. Patel H., Mazur W., Williams K.A., Kalra D.K. Myocardial viability-State of the art: Is it still relevant and how to best assess it with imaging? *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(1):24–37. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.07.001.
3. Погосова Г.В. Депрессия — фактор развития ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти: 10 лет научного поиска. *Кардиология*. 2012;52(12):4–11.
4. Gan Y., Gong Y., Tong X. et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*. 2014;14:371. DOI: 10.1186/s12888-014-0371-z.
5. Brunner E.J., Shipley M.J., Britton A.R. et al. Depressive disorder, coronary heart disease, and stroke: dose-response and reverse causation effects in the Whitehall II cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(3):340–346. DOI: 10.1177/2047487314520785.
6. Лебедева Е.В., Нонка Т.Г., Репин А.Н. и др. Современная психокордиология. Томск: Интегральный переплет; 2019.
7. Пушкарев Г.С., Кузнецов В.А., Фишер Я.А. и др. Влияние депрессивной симптоматики на риск смерти от всех причин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших сердечную ресинхронизирующую терапию. *Кардиология*. 2019;59(1):5–11. DOI: 10.18087/cardio.2019.1.10211.
8. Смудевич А.Б. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. 4-е изд. М.: Медицинское информационное агентство; 2015.
9. Leung Y.W., Flora D.B., Gravelly S. et al. The impact of premorbid and postmorbid depression onset on mortality and cardiac morbidity among patients with coronary heart disease: meta-analysis. *Psychosom Med*. 2012;74(8):786–801. DOI: 10.1097/PSY.0b013e31826ddbbed.
10. Shah A.J., Veledar E., Hong Y. et al. Depression and history of attempted suicide as risk factors for heart disease mortality in young individuals. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(11):1135–1142. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.125.
11. Лебедева Е.В., Счастный Е.Д., Симуткин Г.Г. и др. Клиническая характеристика аффективных расстройств и эффективность антидепрессивной терапии у больных хронической ишемической болезнью сердца. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(4):85–93. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-85-93.
12. Morone N.E., Weiner D.K., Herbeck Belnap B. et al. The impact of pain and depression on recovery after coronary artery bypass grafting. *Psychosom Med*. 2010;72(7):620–625. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181e6df90.
13. Стаценко М.Е., Тыщенко И.А. Патогенез и возможности терапии коморбидной депрессии у пациентов с ишемической болезнью сердца: взгляд кардиолога. *Лекарственный вестник*. 2018;12(1):28–34.
14. Дробижев М.Ю., Овчинников А.А., Кикта С.В. Механизмы действия антидепрессантов и патогенез психических расстройств. В чем соответствия? *Социальная и клиническая психиатрия*. 2017;27(3): 94–101.
15. Дробижев М.Ю., Сердюк О.В., Овчинников А.А. и др. Патогенетический и фармакологический подход при выборе антидепрессантов. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2014;24(2):86–91.
16. Глущенко В.А., Иркиенко Е.К. Депрессия у кардиологических пациентов (обзор литературы). *Медицина: теория и практика*. 2017;1(2):23–27.
17. Гарганеева Н.П., Петрова М.М., Евсюков А.А. и др. Влияние депрессии на течение ишемической болезни сердца и качество жизни пациентов. *Клиническая медицина*. 2014;12:30–37.
18. Чапала Т.В. Исследование депрессии у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Научно-методический электронный журнал «Концепт»*. 2015;28:31–35. (Электронный ресурс). URL: <http://e-koncept.ru/2015/75375.htm>. (дата обращения: 15.08.2020).
19. Крючкова О.Н., Костоюкова Е.А., Ицкова Е.А. и др. Оценка вероятности коморбидной патологии: сердечно-сосудистые заболевания и депрессия. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2016;2:20–26.
20. Emdin C.A., Oudatayo A., Wong C.X. et al. Meta-analysis of anxiety as a risk factor for cardiovascular disease. *Am J Card*. 2016;118(4):511–519. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.05.041.
21. Batelaan N.M., Seldenrijk A., Bot M. et al. Anxiety and new onset of cardiovascular disease: critical review and meta-analysis. *Br J Psych*. 2016;208(3):223–231. DOI: 10.1192/bjp.bp.114.156554.
22. Wang G., Cui J., Wang Y. et al. Anxiety and adverse coronary artery disease outcomes in chinese patients. *Psychosom Med*. 2013;75(6):530–536. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3182984317.
23. Белан И.А., Ложникова Л.Е., Барбухатти К.О. Влияние уровня тревожности на течение ишемической болезни сердца после аортокоронарного шунтирования. *Кардиосомастика*. 2015;1:9–10.
24. Taylor C.B., Youngblood M.E., Catellier D. et al. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *ENRICH trial Arch. Gen. Psychiatry*. 2005;62(7):792–798. DOI: 10.1001/archpsyc.62.7.792.
25. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005;366(9497):1640–1649. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67663-5.
26. Serebruany V.L., Glassman A.H., Malinin A.I. et al. Sertraline Anti Depressant Heart Attack Randomized Trial Study Group. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation*. 2003;108(8):939–944. DOI: 10.1161/01.CIR.0000085163.21752.0A.
27. Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В. Восьмилетнее изучение влияния депрессии на риск возникновения инфаркта миокарда в популяции мужчин 25–64 лет (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ MONICA). *Терапевтический архив*. 2005;9:60–64.
28. Белялов Ф.И. Депрессия, тревога и стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2017;8:104–109. DOI: 10.17116/terarkh2017898104-109.

## References

1. Khandaker G.M., Zuber V., Rees J.M.B. et al. Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: findings from a large UK general population-based cohort. *Mol Psychiatry*. 2020;25(7):1477–1486. DOI:10.1038/s41380-019-0395-3.
2. Patel H., Mazur W., Williams K.A., Kalra D.K. Myocardial viability-State of the art: Is it still relevant and how to best assess it with imaging? *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(1):24–37. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.07.001.
3. Pogossova G.V. Depression — a risk factor for coronary heart disease and a predictor of coronary death: 10 years of scientific research. *Cardiology*. 2012;52(12):4–11 (in Russ.).
4. Gan Y., Gong Y., Tong X. et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*. 2014;14:371. DOI: 10.1186/s12888-014-0371-z.
5. Brunner E.J., Shipley M.J., Britton A.R. et al. Depressive disorder, coronary heart disease, and stroke: dose-response and reverse causation effects in the Whitehall II cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(3):340–346. DOI: 10.1177/2047487314520785.
6. Lebedeva E.V., Nonka T.G., Repin A.N. et al. Modern psychocardiology. Tomsk: Publishing house LLC Integral binding; 2019 (in Russ.).
7. Pushkarev G.S., Kuznetsov V.A., Fisher Y.A. et al. Effect of depressive symptoms on the risk of death from all causes in patients with chronic heart failure who underwent cardiac resynchronization therapy. *Cardiology*. 2019;59(1):5–11 (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2019.1.10211.
8. Smulevich A.B. Depression in mental and somatic diseases. M.: Medical Information Agency; 2015 (in Russ.).
9. Leung Y.W., Flora D.B., Gravelly S. et al. The impact of premorbid and postmorbid depression onset on mortality and cardiac morbidity among patients with coronary heart disease: meta-analysis. *Psychosom Med*. 2012;74(8):786–801. DOI: 10.1097/PSY.0b013e31826ddbbed.
10. Shah A.J., Veledar E., Hong Y. et al. Depression and history of attempted suicide as risk factors for heart disease mortality in young individuals. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(11):1135–1142. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.125.
11. Lebedeva E.V., Schastny E.D., Simutkin G.G. et al. Clinical characteristics of affective disorders and the effectiveness of antidepressant therapy in patients with chronic coronary heart disease. *Bulletin of Siberian medicine*. 2018;17(4):85–93 (in Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-85-93.
12. Morone N.E., Weiner D.K., Herbeck Belnap B. et al. The impact of pain and depression on recovery after coronary artery bypass grafting. *Psychosom Med*. 2010;72(7):620–625. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181e6df90.

13. Statsenko M.E., Tyshenko I.A. Pathogenesis and treatment options for comorbid depression in patients with coronary heart disease: a view of a cardiologist. *Medicinal Bulletin*. 2018;12(1):28–34 (in Russ.).
14. Drobizhev M. Yu., Ovchinnikov A.A., Kikta S.V. Mechanisms of action of antidepressants and the pathogenesis of mental disorders. What are the matches? *Social and clinical psychiatry*. 2017;27(3):94–101 (in Russ.).
15. Drobyzhev M. Yu., Serdyuk O.V., Ovchinnikov A.A. et al. Pathogenetic and pharmacological approach when choosing antidepressants. *Social and clinical psychiatry*. 2014;24(2):86–91 (in Russ.).
16. Glushchenko V.A., Irklienko E.K. Depression in cardiac patients (literature review). *Medicine: theory and practice*. 2017;1(2):23–27 (in Russ.).
17. Garganeeva N.P., Petrova M.M., Evsyukov A.A. The influence of depression on the course of coronary heart disease and quality of life. *Clinical medicine*. 2014;12:30–37 (in Russ.).
18. Chapala T.V. Research of depression in patients with coronary heart disease. *Scientific-methodical electronic journal "Concept"*. 2015;28:31–35. (Electronic resource). URL: <http://e-koncept.ru/2015/75375.htm>. (access date: 08.15.2020) (in Russ.).
19. Kryuchkova O.N., Kostyukova E.A., Itskova E.A. et al. Probability assessment of comorbid conditions: cardiovascular diseases and depression. *Ulyanovsk medical and biological journal*. 2016;2:20–26 (in Russ.).
20. Emdin C.A., Odutayo A., Wong C.X. et al. Meta-analysis of anxiety as a risk factor for cardiovascular disease. *Am J Card*. 2016;118(4):511–519. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.05.041.
21. Batelaan N.M., Seldenrijk A., Bot M. et al. Anxiety and new onset of cardiovascular disease: critical review and meta-analysis. *Br J Psych*. 2016;208(3):223–231. DOI: 10.1192/bjp.bp.114.156554.
22. Wang G., Cui J., Wang Y. et al. Anxiety and Adverse Coronary Artery Disease Outcomes in Chinese Patients. *Psychosom Med*. 2013;75(6):530–536. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3182984317.
23. Belan I.A., Lozhnikova L.E., Barbukhatti K.O. Influence of the level of anxiety on the course of coronary heart disease after coronary artery bypass grafting. *Cardiosomatics*. 2015;1:9–10 (in Russ.).
24. Taylor C.B., Youngblood M.E., Catellier D. et al. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. ENRICH trial Arch. Gen. Psychiatry. 2005;62(7):792–798. DOI: 10.1001/archpsyc.62.7.792.
25. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. et al. INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005;366(9497):1640–1649. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67663-5.
26. Serebruany V.L., Glassman A.H., Malinin A.I. et al. Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial Study Group. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation*. 2003;108(8):939–944. DOI: 10.1161/01.CIR.0000085163.21752.0A.
27. Gafarov V.V., Gromova E.A., Gagulin I.V. An eight-year study of the effect of depression on the risk of myocardial infarction in a population of men aged 25–64 years (epidemiological study based on the WHO MONICA program). *Therapeutic archive*. 2005;9:60–64 (in Russ.).
28. Belialov F.I. Depression, anxiety and stress in patients with coronary artery disease. *Therapeutic archive*. 2017;8:104–109 (in Russ.). DOI: 10.17116/terarkh2017898104-109.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Нонка Татьяна Геннадьевна** — к.м.н., научный сотрудник отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии, Томский НИМЦ; 634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а; ORCID iD 0000-0002-7913-3732.

**Репин Алексей Николаевич** — д.м.н., профессор, руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии, Томский НИМЦ; 634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а; ORCID iD 0000-0001-7123-0645.

**Лебедева Елена Владимировна** — к.м.н., научный сотрудник отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии, Томский НИМЦ; 634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а; старший научный сотрудник отделения аффективных состояний НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ; 634014, Россия, г. Томск, ул. Алеутская, д. 4; ORCID iD 0000-0001-6117-6454.

**Контактная информация:** Нонка Татьяна Геннадьевна, e-mail: [ntg@sibmail.com](mailto:ntg@sibmail.com). **Прозрачность финансовой деятельности:** исследование выполнено в рамках государственного задания (бюджетное финансирование в рамках комплексной темы НИР АААА-А15-115123110026-3-0 «Фундаментальные аспекты возникновения и развития социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний; выявление мишеней для диагностики, лечения и улучшения прогноза; механизмы защиты»). **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 11.09.2020, поступила после рецензирования 25.09.2020, принята в печать 09.10.2020.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Tatyana G. Nonka** — *Cand. of Sci. (Med.)*, Research Officer of the Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute of Cardiology at the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences: 111A, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7913-3732.

**Alexey N. Repin** — *Dr. of Sci. (Med.)*, Professor, Head of the Department of General General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute of Cardiology at the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences: 111A, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7123-0645.

**Elena V. Lebedeva** — *Cand. of Sci. (Med.)*, Research Officer at the Department of General General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute of Cardiology at the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences: 111A, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation; Senior Researcher at the Department of Affective Disorders, Mental Health Research Institute Clinic at the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences: 4, Aleutskaya str., Tomsk, 634014, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6117-6454.

**Contact information:** Tatyana G. Nonka, e-mail: [ntg@sibmail.com](mailto:ntg@sibmail.com). **Financial disclosure:** the study was carried out within the framework of the state assignment (budgetary funding within the framework of the complex R&D project No. АААА-А15-115123110026-3-0 "Fundamental aspects of the emergence and development of socially significant cardiovascular diseases; identification of targets for diagnosis, treatment and improvement of prognosis; defense mechanisms"). There is no conflict of interests. Received 11.09.2020, revised 25.09.2020, accepted 09.10.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-418-424

# Как повысить эффективность комбинированной терапии артериальной гипертензии у больных с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких?

Н.Ю. Григорьева<sup>1</sup>, М.О. Самолюк<sup>1</sup>, Т.В. Шешина<sup>1</sup>, Н.Б. Королева<sup>1</sup>, Т.В. Королева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия  
<sup>2</sup>ГБУЗ НО «ГКБ № 5», Нижний Новгород, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** провести сравнительную оценку гипотензивного эффекта, а также влияния на функцию эндотелия, окислительный стресс и давление в легочной артерии хлорталидона и гидрохлортиазида в составе комбинированной антигипертензивной терапии больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

**Материал и методы:** в проспективное исследование включено 66 пациентов, разделенных на две группы. В качестве основной гипотензивной терапии пациентам 1-й группы назначена фиксированная комбинация азилсартана медоксомила 40 мг и хлорталидона 12,5 мг — препарат Эдарби® Кло. Пациенты 2-й группы получали свободную комбинацию азилсартана медоксомила 40 мг (Эдарби®) и гидрохлортиазида 12,5 мг. Всем больным исходно и через 6 мес. лечения проведены суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эходоплерокардиография, проба на эндотелийзависимую вазодилатацию, исследовано перекисное окисление липидов, метаболиты оксида азота и уровень эндотелина-1.

**Результаты исследования:** целевые значения артериального давления (АД) (<130/80 мм рт. ст.) через 1 мес. исследования были достигнуты у 91% больных 1-й группы и у 51,5% — 2-й группы. Через 6 мес. лечения целевых значений АД достигли все пациенты в обеих группах, однако во 2-й группе пришлось увеличить дозу гидрохлортиазида до 25 мг. По данным СМАД через 6 мес. лечения у больных 1-й группы отмечено уменьшение утреннего систолического АД на 7,0±2,1% и диастолического АД на 10±7,3%. Также отмечен рост числа больных с суточным профилем *dirreg* до 78,8%. У больных 2-й группы через 6 мес. лечения отмечено уменьшение утреннего систолического АД на 6,3±5,9% и диастолического АД на 4,8±4,6%. Наблюдался рост числа пациентов с суточным профилем *dirreg* до 36,4%. Через 6 мес. лечения более выраженное улучшение лабораторных показателей, характеризующих эндотелиальную дисфункцию и окислительный стресс, отмечалось в 1-й группе. Статистически значимые результаты при сравнении 1-й и 2-й групп получены для триеновых конъюгатов, NO<sub>2</sub>, S, I<sub>тах</sub>, эндотелина-1.

**Заключение:** терапия больных АГ с сопутствующей ХОБЛ в виде фиксированной комбинации азилсартана медоксомила и хлорталидона по сравнению с терапией свободной комбинацией азилсартана медоксомила с гидрохлортиазидом через 6 мес. лечения оказывает более выраженное антигипертензивное действие, положительно влияя на суточный профиль АД, давление в легочной артерии, функцию эндотелия и процессы перекисного окисления липидов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, дисфункция эндотелия, перекисное окисление липидов, азилсартана медоксомил, хлорталидон.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Григорьева Н.Ю., Самолюк М.О., Шешина Т.В. и др. Как повысить эффективность комбинированной терапии артериальной гипертензии у больных с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких? РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(7):418–424. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-418-424.

## How to improve the effectiveness of combination therapy of arterial hypertension in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease?

N.Yu. Grigorieva<sup>1</sup>, M.O. Samolyuk<sup>1</sup>, T.V. Sheshina<sup>1</sup>, N.B. Koroleva<sup>1</sup>, T.V. Koroleva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 5, Nizhny Novgorod, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to conduct a comparative assessment of the hypotensive effect, as well as the effect on endothelial function, oxidative stress, and pulmonary artery pressure of chlorthalidone and hydrochlorothiazide as part of combined antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension (AH) in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Patients and Methods:** the prospective study included 66 patients divided into two groups. As the main antihypertensive therapy, group 1 was prescribed with a combination of azilsartan medoxomil 40 mg and chlorthalidone 12.5 mg as a fixed combination of Edarbi® CLO. Group 2 received a free combination of azilsartan medoxomil 40 mg (Edarbi®) and hydrochlorothiazide 12.5 mg. All patients underwent 24-hour blood pressure monitoring: (ABPM), echodoppler cardiography, endothelium-dependent vasodilation, lipid peroxidation (LPO), nitric oxide metabolites, and endothelin-1 levels at baseline and after 6 months of treatment.

**Results:** target blood pressure values (<130/80 mm Hg) were achieved in 91% of patients in group 1, and 51.5% in group 2 after 1 month of the study. After 6 months of treatment, all patients in both groups reached the target BP values, but in group 2, the dose of hydrochlorothiazide had to be increased to 25 mg. According to the ABPM data, after 6 months of treatment, group 1 showed a decrease in the morning surge in SBP by  $7.0 \pm 2.1\%$  and DBP by  $10 \pm 7.3\%$ . There was also an increase in the number of patients with the daily profile of «dipper» type to 78.8%. In group 2, there was a decrease in the morning surge in SBP by  $6.3 \pm 5.9\%$  and DBP by  $4.8 \pm 4.6\%$  after 6 months of treatment. There was an increase in the number of patients with the daily profile of «dipper» type to 36.4%. After 6 months of treatment, there was more pronounced improvement in laboratory parameters of group 1 characterizing endothelial dysfunction and oxidative stress. Statistically significant results were obtained for conjugated trienes,  $\text{NO}_2$ , S, I<sub>max</sub>, and endothelin-1 when comparing groups 1 and 2.

**Conclusion:** treatment of AH in patients with concomitant COPD in the form of a fixed combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone versus free combination of azilsartan medoxomil with hydrochlorothiazide has a more pronounced antihypertensive effect, positively affecting the daily BP profile, pulmonary artery pressure, endothelial function and lipid peroxidation processes after 6 months of treatment.

**KEYWORDS:** arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, endothelial dysfunction, lipid peroxidation, azilsartan medoxomil, chlorthalidone.

**FOR CITATION:** Grigorieva N.Yu., Samolyuk M.O., Sheshina T.V. et al. How to improve the effectiveness of combination therapy of arterial hypertension in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease? Russian Medical Inquiry. 2020;4(7):418–424. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-418-424.

## ВВЕДЕНИЕ

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) и окислительный стресс являются важными механизмами формирования и прогрессирования как сердечно-сосудистой, так и бронхолегочной патологии [1, 2]. В частности, это относится к самому распространенному сердечно-сосудистому заболеванию — артериальной гипертензии (АГ), которая в 34,3% случаев сочетается с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [3]. В связи с этим актуальным является изучение изменений состояния функции эндотелия и перекисного окисления липидов (ПОЛ) под воздействием назначенной терапии, а значит, поиск лекарственных препаратов, положительно влияющих не только на гемодинамические изменения, но и патогенетические механизмы прогрессирования данных заболеваний.

Согласно последним европейским и российским клиническим рекомендациям по АГ [4, 5], одним из основных классов антигипертензивных препаратов считаются тиазидные и тиазидоподобные диуретики. Их польза при сопутствующей ХОБЛ обусловлена тем, что они не нарушают вентилиционно-перфузионное отношение в легких, не влияют на тонус легочных сосудов и бронхов. Однако их использование может вызвать ряд побочных эффектов, таких как гипокалиемия, гипомagneмия, гиперурикемия, повышение уровня глюкозы сыворотки крови, изменение липидного состава крови [4, 5]. В связи с этим актуален поиск наиболее эффективных препаратов из этой группы, положительно влияющих как на состояние сосудистой стенки, так и на течение сопутствующей ХОБЛ, при этом обладающих минимальными побочными эффектами.

**Цель исследования:** провести сравнительную оценку гипотензивного эффекта, а также влияния на функцию эндотелия, окислительный стресс и давление в легочной артерии хлорталидона и гидрохлортиазида в составе комбинированной антигипертензивной терапии больных АГ в сочетании с ХОБЛ через 6 мес. лечения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование, включавшее 66 пациентов с АГ и ХОБЛ. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России (протокол № 10 от 25.12.2017).

**Критерии включения:** эссенциальная АГ 1–3-й степени; ХОБЛ I–III стадии по GOLD вне обострения; добровольное информированное согласие на участие в исследовании. **Критерии исключения:** возраст младше 18 лет; вторичная АГ; ишемическая болезнь сердца в анамнезе; хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса и выше III функционального класса; клапанная болезнь сердца с гемодинамически значимыми нарушениями; ХОБЛ в стадии среднетяжелого и тяжелого обострения; тяжелая сопутствующая патология; онкологические заболевания; беременность, лактация; бронхиальная астма; перенесенные острые воспалительные заболевания в течение месяца до начала исследования.

Диагноз АГ ставили на основании критериев согласно рекомендациям по АГ (ESC/ECH 2018, РКО 2020) [4, 5]. Степень АГ определялась по уровню артериального давления (АД), зарегистрированному у пациента до назначения антигипертензивной терапии. Стратификацию риска развития сердечно-сосудистых осложнений осуществляли на основе шкалы SCORE. Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании анамнестических данных, клинической картины заболевания, объективного осмотра и по результатам инструментальных исследований в соответствии с Глобальной инициативой по ХОБЛ (GOLD, 2017, 2020) [6, 7].

Методом свободного конвертирования пациенты были разделены на две группы. В качестве основной гипотензивной терапии пациентам 1-й группы была назначена фиксированная комбинация азилсартана медоксомила 40 мг и хлорталидона 12,5 мг — препарат Эдарби® Кло. Больные 2-й группы получали свободную комбинацию азилсартана медоксомила 40 мг (Эдарби®) и гидрохлортиазида 12,5 мг. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести основной патологии (табл. 1).

Исходно пациенты получали гипотензивную терапию антигипертензивными препаратами различных классов, в т. ч. ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторами, однако целевой уровень АД меньше 130/80 мм рт. ст. согласно европейским рекомендациям 2018 г. и российским рекомендациям 2020 г. по АГ не был достигнут, поэтому эти препараты у всех пациентов были отменены. В терапии ХОБЛ согласно клиническим реко-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Table 1. General characteristics of patients

Показатель Parameter	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	p
Муж./жен. Male/Female	15 (45,5%) / 18 (54,5%)	20 (60,6%) / 13 (39,4%)	0,22
Средний возраст, лет Mean age, years	60 [54; 61]	54 [47; 60]	0,14
Длительность течения АГ, лет AH course, years	6 [4; 7]	6,5 [5; 8]	0,77
Длительность течения ХОБЛ, лет COPD course, years	14 [11; 15]	15 [12; 17]	0,45
Степень АГ AH severity			
1-я / 1st	12 (36,36%)	6 (18,18%)	0,09
2-я / 2nd	19 (57,58%)	26 (78,79%)	
3-я / 3rd	2 (6,06%)	1 (3,03%)	
Индекс курильщика, пачек/лет Smoking index, packs/years	20 [14; 24]	17 [16; 19]	0,61
Стадия ХОБЛ по GOLD COPD stage according to GOLD			
I	15 (45,46%)	15 (45,46%)	0,44
II	8 (24,24%)	7 (21,21%)	
III	10 (30,3%)	11 (33,33%)	
Оценка по шкале САТ CAT rating			
<10	21 (63,64%)	19 (57,57%)	0,16
>10	12 (36,36%)	14 (42,43%)	
Оценка по шкале mMRC mMRC scale			
<2	24 (72,73%)	22 (66,67%)	0,16
>2	9 (27,27%)	11 (33,33%)	
Сердечно-сосудистый риск (шкала SCORE) Cardiovascular risk (SCORE scale)			
умеренный / moderate	4 (12,12%)	7 (21,21%)	0,55
высокий / high	22 (66,67%)	21 (63,64%)	
очень высокий / very high	7 (21,21%)	5 (15,15%)	

мендациям GOLD 2019 г. использовались  $\beta_2$ -агонисты, м-холинолитики, ингаляционные глюкокортикостероиды или комбинация указанных классов бронхолитических препаратов. Терапия была эффективной, все больные находились вне обострения ХОБЛ, поэтому дозы препаратов в ходе исследования не менялись.

Обследование включало сбор жалоб, уточнение анамнеза заболевания и жизни, проведение общесоматического осмотра и комплекс лабораторно-инструментальных исследований.

Лабораторное обследование заключалось в определении уровня продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов (ТК), оснований Шиффа (ОШ)) по методу И.А. Волчегорского (1989), содержания оксида азота (NO) по методу П.П. Голикова (2004), уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы Quantikine ELISA Endotelin-1 (R&D Systems, США) согласно прилагаемой

инструкции, интенсивности свободнорадикального окисления методом индуцированной биохемилюминесценции сыворотки крови по методу Е.И. Кузьминой, А.С. Нелюбиной, М.К. Щенниковой (1983) (S, Imax).

Инструментальные методы исследования включали: суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию (ЭхоДКГ), пробу на эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД), оценку функции внешнего дыхания (ФВД). Оценка АД проводилась посредством СМАД на регистраторе «BPLab МнСДП-2» (Россия) с определением суточного профиля и параметров АД. Исследование ФВД выполнено на аппарате «Cestgraph HI-101» (CHEST, Япония). ЭхоДКГ проведена на ультразвуковом аппарате «GEVIVID 7 Pro» (США) с измерением среднего давления в легочной артерии. Для выявления ЭД проводили ультразвуковое исследование с использованием ультразвукового датчика с высоким разрешением по методу D. Celermajer (1992).

Статистическая обработка выполнена при помощи лицензионной программы Statistica 10.0. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25; Q75]), качественные — в виде абсолютных и относительных показателей. Анализ вида распределения проводили с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходно группы были сопоставимы по уровню систолического АД (САД) ( $p=0,73$ ) и диастолического АД (ДАД) ( $p=0,13$ ). На фоне лечения в обеих группах через 1 мес. выявлено статистически значимое снижение САД ( $p < 0,001$ ; табл. 2).

При межгрупповом сравнении медианных значений САД выявлено, что более значимо САД снизилось в 1-й группе пациентов, получавших лечение азилсартана медоксомилом в сочетании с хлорталидоном, так как к концу 1-го мес. лечения САД в этой группе снизилось на 26 [22,5; 30,5] мм рт. ст., а во 2-й группе — на 16 [11,5; 21,5] мм рт. ст.

По показателю ДАД в каждой группе выявлена аналогичная статистически значимая положительная динамика (см. табл. 2). При межгрупповом сравнении статистически значимой разницы не выявлено ( $p=0,1$ ). В 1-й группе пациентов к концу 1-го мес. лечения среднее ДАД снизилось на 17,5 [14; 20] мм рт. ст., а во 2-й группе — на 11 [9,5; 17] мм рт. ст.

Следует отметить, что целевое АД (меньше 130/80 мм рт. ст.) через 1 мес. исследования было достигнуто у 30 (91%) больных в 1-й группе и у 17 (51,5%) — во 2-й группе.

По результатам СМАД при назначении терапии азилсартана медоксомилом в сочетании с хлорталидоном через 6 мес. лечения показано статистически значимое снижение дневного и ночного САД и ДАД ( $p < 0,001$ ), а также достоверное снижение вариабельности как САД, так и ДАД в дневное и ночное время ( $p < 0,001$ ) и среднего пульсового АД ( $p < 0,001$ ) (табл. 3).

На момент включения в исследование методом СМАД было выявлено 60,6% больных с суточным профилем АД non-dipper, 36,4% — с night-peaker, 3% — с dipper. По прошествии 6 мес. лечения за счет уменьшения числа

**Таблица 2.** Показатели САД и ДАД в процессе наблюдения  
**Table 2.** Indicators of systolic and diastolic BP during follow-up

Показатель Parameter	1-я группа / Group 1			2-я группа / Group 2		
	Исходно Baseline	Через 1 мес. After 1 month	Через 6 мес. After 6 month	Исходно Baseline	Через 1 мес. After 1 month	Через 6 мес. After 6 month
САД, мм рт. ст. Systolic BP, mm Hg	156 [150,5; 160]	130 [124; 134]**	122 [119; 127,5]**	155 [149,5; 165]	139 [133; 144]*	129,5 [124,5; 129,5]**
ДАД, мм рт. ст. Diastolic BP, mm Hg	94 [90,5; 98,5]	77 [75; 80,5]*	72 [70,5; 75]**	90 [87,5; 96]	79 [75,5; 81,5]*	75 [72,5; 78]*

**Примечание.** Здесь и в табл. 3 статистически значимые различия при  $p < 0,001$ : \* — по сравнению с исходным показателем, \*\* — между группами на соответствующем сроке исследования.

**Note.** Here and in table 3 statistically significant differences at  $p < 0,001$ : \* — compared to the baseline indicator, \*\* — between groups at the corresponding study period.

**Таблица 3.** Результаты СМАД  
**Table 3.** Results of 24-hour BP monitoring

Показатель Parameter	1-я группа / Group 1		2-я группа / Group 2	
	Исходно Baseline	Через 6 мес. After 1 month	Исходно Baseline	Через 6 мес. After 6 month
Среднее САД, мм рт. ст. Mean systolic BP, mm Hg				
дневное / daytime	176 [167; 190]	130 [124; 135]**	172 [165; 184]	138 [130; 143]**
ночное / night	130 [128; 140]	114 [115; 128]**	140 [128; 146]	128 [120; 132]**
Среднее ДАД, мм рт. ст. Mean diastolic BP, mm Hg				
дневное / daytime	106 [100; 113]	80 [72; 84]*	100 [97; 110]	82 [76; 86]*
ночное / night	80 [77; 87]	63 [63; 68]**	81 [75; 89]	71 [65; 73]**
Среднее пульсовое давление, мм рт. ст. Mean pulse pressure, mm Hg	61 [57,5; 75]	50 [47; 67]*	64 [61; 67,5]	55,5 [52; 60,5]*

пациентов с недостаточным снижением АД в ночные часы (night-peaker и non-dipper), количество больных с нормальным суточным типом АД (dipper) составило 78,8%. У остальных 21,2% пациентов суточный профиль АД соответствовал типу non-dipper.

Через 6 мес. исследования всем пациентам удалось достичь целевого АД без повышения дозы препарата. У 12 больных, имевших утреннюю гипертензию, через 6 мес. лечения отмечено уменьшение утреннего САД в среднем на  $7,0 \pm 2,1\%$  и ДАД — на  $10 \pm 7,3\%$ .

У всех пациентов, получавших азилсартана медоксомил в сочетании с гидрохлортиазидом, через 6 мес. лечения достигнуты целевые значения АД (см. табл. 3), однако в 4 наблюдениях пришлось увеличить дозу гидрохлортиазида до 25 мг. Исходно пациентов с недостаточным снижением ночного АД (non-dipper) было 63,6%, с повышенным профилем АД (night-peaker) — 36,4%. Через 6 мес. за счет уменьшения числа пациентов с недостаточным снижением АД в ночные часы (night-peaker и non-dipper) количество больных с нормальным суточным типом АД (dipper) составило 36,4%. В 57,6% наблюдений суточный профиль АД соответствовал типу non-dipper, в 6% — night-peaker. У 13 больных, имевших утреннюю гипертензию, через 6 мес. отмечено уменьшение утреннего САД в среднем на  $6,3 \pm 5,9\%$  и ДАД — на  $4,8 \pm 4,6\%$ .

Таким образом, у пациентов, страдающих АГ в сочетании с ХОБЛ, терапия с применением фиксированной комбинации азилсартана медоксомила с хлорталидоном Эдарби® Кло обладает более выраженным антигипертензивным эффектом в отличие от терапии азилсартана медоксоми-

лом с гидрохлортиазидом. Приверженность терапии у пациентов обеих групп была одинаково высокой, так как они находились под наблюдением врача-исследователя, поэтому исключается ее влияние на результаты терапии. Таким образом, разницу в результатах терапии всецело можно связать с разным антигипертензивным эффектом хлорталидона и гидрохлортиазида.

При исследовании показателей ЭД и окислительного стресса были получены следующие результаты (табл. 4). В 1-й группе через 6 мес. лечения достоверная положительная динамика наблюдалась в отношении ДК, ТК,  $NO_2$ , S, I<sub>max</sub>, ОШ, ЭЗВД, ЭТ-1, а во 2-й группе — в отношении ДК, ТК, I<sub>max</sub>, ОШ, ЭЗВД, ЭТ-1. В целом более выраженное улучшение лабораторных показателей, характеризующих ЭД и окислительный стресс, отмечалось в 1-й группе. Статистически значимые результаты при сравнении 1-й и 2-й групп получены для ТК,  $NO_2$ , S, I<sub>max</sub>, ЭТ-1 (см. табл. 4).

При выполнении пробы на ЭЗВД исходно дилатационная реакция плечевой артерии была снижена у всех больных 1-й группы и составила в среднем  $4,9 [4,5; 5,5]\%$ . Через 6 мес. ЭЗВД возросла и составила  $6,6 [5,3; 7,5]\%$  ( $p < 0,001$ ). Во 2-й группе исходно ЭЗВД также была ниже нормы —  $5 [4,7; 5,2]\%$  и достоверно увеличилась к концу лечения до  $5,6 [5,1; 6,4]\%$  ( $p < 0,001$ ). Однако различия ЭЗВД между группами были статистически незначимыми ( $p = 0,14$ ).

Стоит отметить положительное влияние назначенной терапии в виде уменьшения давления в легочной артерии через 6 мес. лечения в обеих группах, однако в 1-й группе достигнутая положительная динамика статистически значимо отличалась от таковой во 2-й группе (рис. 1). По-

**Таблица 4.** Показатели окислительного стресса и функции эндотелия в динамике  
**Table 4.** Indicators of oxidative stress and endothelial function in the follow-up dynamics

Показатель Parameter	1-я группа / Group 1		2-я группа / Group 2		p
	Исходно Baseline	Через 6 мес. After 1 month	Исходно Baseline	Через 6 мес. After 6 month	
ДК, усл. ед. Conjugated diene (CD), units	0,29 [0,24; 0,33]	0,21 [0,19; 0,24]	0,24 [0,19; 0,31]	0,21 [0,15; 0,28]	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,93$
ТК, усл. ед. Conjugated triene (CT), units	0,22 [0,19; 0,27]	0,10 [0,07; 0,11]	0,21 [0,15; 0,32]	0,18 [0,11; 0,22]	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,015$ $p_3 < 0,001$
ОШ, усл. ед. Schiff base (SB), units	35,9 [26,1; 41,4]	24,4 [14,3; 31,3]	36,25 [20,3; 118,0]	32,8 [14,4; 76,8]	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,25$
ОШ/(ДК+ТК) SB/(CD+CT)	78,2 [71,3; 84,5]	98,6 [43,4; 110,6]	89,3 [59,2; 105,4]	106,3 [47,8; 136,6]	$p_1 = 0,09$ $p_2 = 0,17$ $p_3 = 0,72$
ЭЗВД, % Endothelium-dependent vasodilation, %	4,9 [4,5; 5,5]	6,6 [5,3; 7,5]	5 [4,7; 5,2]	5,6 [5,1; 6,4]	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,14$
NO <sub>2</sub> , мкмоль/л NO <sub>2</sub> , μmol/L	34,2 [20,9; 63,3]	52,78 [32,67; 69,0]	25,10 [17,73; 54,3]	24,68 [16,6; 53,9]	$p_1 = 0,033$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
NO <sub>3</sub> , мкмоль/л NO <sub>3</sub> , μmol/L	18,3 [16,2; 44,0]	38,85 [23,5; 65,5]	34,1 [12,7; 41,4]	30,6 [15,8; 44,0]	$p_1 = 0,23$ $p_2 = 0,82$ $p_3 = 0,15$
S, мВ S, mV	2267 [1879; 3086]	1509 [678; 1897]	3169 [3098; 3169]	3086 [2768; 3289]	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,46$ $p_3 < 0,001$
I <sub>max</sub> , мВ I <sub>max</sub> , mV	489 [401; 640]	326 [130; 374]	1049 [755; 1049]	786 [567; 967]	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
I <sub>max</sub> /S	0,23 [0,19; 0,26]	0,22 [0,18; 0,22]	0,3 [0,22; 0,33]	0,25 [0,18; 0,30]	$p_1 = 0,17$ $p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,07$
ЭТ-1, пг/мл Endothelin-1, pg/mL	3,9 [1,44; 8,6]	1,4 [0,9; 2,1]	4,2 [2,19; 10,3]	4,0 [2,6; 6,7]	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

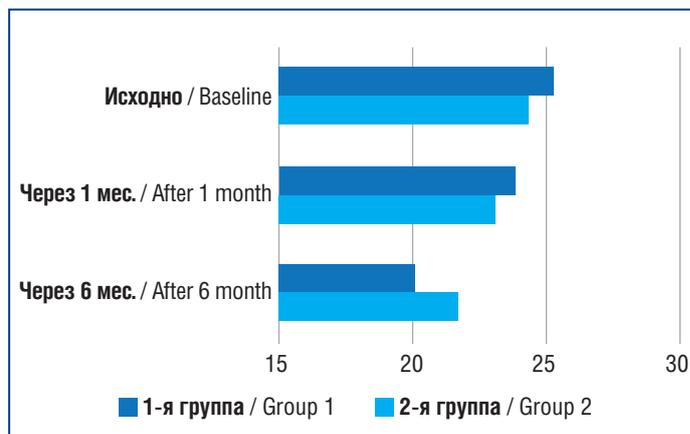
**Примечание.** Статистическая значимость различий:  $p_1$  — между исходным показателем и показателем через 6 мес. в 1-й группе,  $p_2$  — между исходным показателем и показателем через 6 мес. во 2-й группе,  $p_3$  — между 1-й и 2-й группами через 6 мес.

**Note.** Statistical significance of differences:  $p_1$  — between the baseline indicator and the indicator after 6 months in group 1;  $p_2$  — between the baseline indicator and the indicator after 6 months in the group 2;  $p_3$  — between the groups 1 and 2 after 6 months.

лученные результаты связаны, по-видимому, с улучшением функции эндотелия в сосудах малого круга кровообращения на фоне лечения.

При оценке показателей бронхиальной проходимости по данным ФВД отмечалось статистически значимое улучшение показателя ОФВ<sub>1</sub> в обеих группах, однако прирост составил меньше 100 мл, что является клинически незначимым.

Также следует отметить, что комбинация азилсартана медоксомила с хлорталидоном оказалась метаболически нейтральной в отношении электролитов крови, уровня мочевой кислоты и глюкозы сыворотки крови, что говорит о безопасности применения данной комбинации, тогда как при использовании комбинации азилсартана медоксомила с гидрохлортиазидом отмечалось снижение уровня калия с 4,2 [3,9; 4,6] до 3,8 [3,5; 4,3] ммоль/л ( $p=0,003$ ) и увеличение уровня мочевой кислоты с 236 [211; 327] до 304 [267; 367] мкмоль/л ( $p=0,008$ ).



**Рис. 1.** Динамика значений среднего давления в легочной артерии (мм рт. ст.)

**Fig. 1.** Dynamics of mean pulmonary artery pressure (mm Hg)

## ОБСУЖДЕНИЕ

В лечении больных АГ с ХОБЛ оправдано назначение препаратов, не только эффективно снижающих АД, но и отвечающих ряду требований, таких как: адекватный контроль АД в ночные и ранние утренние часы; совместимость препаратов с базисными средствами лечения ХОБЛ; отсутствие эффектов, ухудшающих вентиляцию легких; положительное влияние на гемодинамику малого круга кровообращения; выраженные кардио- и вазопротективные эффекты [3, 8]. Также необходимо, чтобы выбранный препарат влиял на патогенетические механизмы формирования АГ при ХОБЛ.

В основе развития АГ при ХОБЛ лежит раннее формирование ЭД в малом и большом круге кровообращения, повышение симпатической активности с дисбалансом синтеза катехоламинов, оксидативный стресс, хроническое системное воспаление, дисбаланс в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) [9, 10]. Блокаторы РААС, прежде всего блокаторы рецепторов ангиотензина II, являются препаратами выбора при лечении АГ у больных ХОБЛ [3–5]. Хорошо известно их положительное воздействие не только на уровень АД, но и на течение ХОБЛ у указанной категории больных [3, 8]. То же самое можно сказать и про антагонисты кальция, прежде всего амлодипин [4, 5]. Таким образом, комбинация блокатора РААС с антагонистом кальция в этой ситуации выглядит наиболее рациональной. Однако нередко гиперволемический тип кровообращения, гиперсимпатикотония, проявляющаяся тахикардией и нарушениями ритма, наличие побочных эффектов у антагонистов кальция (особенно при использовании высоких доз) не позволяют назначить их в составе комбинированной терапии больных АГ с сопутствующей ХОБЛ. Встает вопрос о комбинированной терапии блокатором РААС и диуретиком. Самым популярным у российских докторов является тиазидный диуретик гидрохлортиазид, несмотря на его хорошо известные побочные эффекты, которые становятся более выраженными при увеличении дозы и присутствуют практически у всех пациентов, получающих препарат в дозе выше 12,5 мг/сут [4, 5].

Не так давно на российском рынке появился принципиально отличный от гидрохлортиазида по фармакокинетическим характеристикам диуретик хлорталидон. К сожалению, в России он отсутствует в чистом виде и представлен только в составе фиксированной комбинации с азилсартана медоксомилом — Эдарби® Кло. В различных рандомизированных клинических исследованиях изучены клинические и фармакологические эффекты гидрохлортиазида и хлорталидона [11, 12]. Также имеются сравнительные исследования комбинированной терапии азилсартана медоксомилом с гидрохлортиазидом или с хлорталидоном, которые демонстрируют преимущество последнего по влиянию на АД и безопасности использования [13, 14]. Однако отсутствуют даже единичные работы, которые выявили бы положительное влияние комбинированной терапии АГ с диуретиком хлорталидоном на показатели ПОЛ и ЭД, тем более у больных с сопутствующей ХОБЛ, когда это особенно важно, так как через окислительный стресс и дисфункцию эндотелия происходит прогрессирование заболеваний.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия АГ у больных с сопутствующей ХОБЛ фиксированной комбинацией азилсартана медоксомила и хлорталидона — препаратом Эдарби® Кло по сравнению с те-

рапией свободной комбинацией азилсартана медоксомила с гидрохлортиазидом через 6 мес. лечения оказывает более выраженное антигипертензивное действие, положительно влияя при этом на суточный профиль АД, давление в легочной артерии, функцию эндотелия и процессы перекисного окисления липидов.

При назначении больным АГ в сочетании с ХОБЛ диуретиков в составе комбинированной терапии предпочтение следует отдавать хлорталидону ввиду его большей антигипертензивной эффективности и положительного влияния на окислительный стресс, функцию эндотелия, давление в легочной артерии вместо традиционно используемого в российской клинической практике гидрохлортиазида.

## Благодарность

Редакция благодарит АО «Нижфарм» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

## Acknowledgment

Editorial Board is grateful to JSC Nizhpharm for the assistance in technical edition of this publication.

## Литература

1. Chrysohoou C., Kollia N., Tousoulis D. The link between depression and atherosclerosis through the pathways of inflammation and endothelium dysfunction. *Maturitas*. 2018;109:1–5. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.12.001.
2. Fischer B.M., Voynow J.A., Ghio A.J. COPD: balancing oxidants and antioxidants. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:261–276. DOI: 10.2147/COPD.S42414.
3. Чазова И.Е., Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным Национального регистра артериальной гипертонии). *Терапевтический архив*. 2019;91(3):4–10. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000110.
4. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39:3021–3104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
5. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;3:149–218. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2017. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2019 (Electronic resource). URL: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com). (access date: 06.02.2020).
8. Кароли Н.А., Ребров А.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертония: сосудистая стенка как орган-мишень у коморбидных больных. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(4):513–518. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-513-518.
9. Tomiyama H., Ishizu T., Kohro R. Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension. *Int J Cardiol*. 2018;253:161–166.
10. Ambrosino L. Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2017;5:877–885. DOI: 10.1007/s11739-017-1690-0.
11. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981–2997. DOI: 10.1001/jama.288.23.2981.

12. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265:3255–3264.
13. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Кулаков В.В. Антигипертензивные эффекты фиксированной комбинации азилсартана медоксомил / хлорталидон у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2017;57(11):12–18. DOI: 10087/cardio.2017.11.10049.
14. Bakris G.L., Sica D., White W.B. et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. *Am J Med*. 2012;125(12):1229.e1–1229.e10. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.05.023.

## References

1. Chrysohoou C., Kollia N., Tousoulis D. The link between depression and atherosclerosis through the pathways of inflammation and endothelium dysfunction. *Maturitas*. 2018;109:1–5. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.12.001.
2. Fischer B.M., Voynow J.A., Ghio A.J. COPD: balancing oxidants and antioxidants. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:261–276. DOI: 10.2147/COPD.S42414.
3. Chazova I.E., Lazareva N.V., Oshchepkova E.V. Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: clinical characteristics and treatment efficacy (according to the national register of arterial hypertension). *Therapeutic Archive (in Russ.)*. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000110.
4. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39:3021–3104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
5. Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;3:149–218 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive

- pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2017. (Electronic resource). URL: www.goldcopd.org (date of access: 06.02.2020).
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2019. (Electronic resource). URL: www.goldcopd.com. (date of access: 06.02.2020).
8. Karoli N.A., Rebrov A.P. Chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: vascular wall as the target organ in comorbid patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):513–518 (in Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-513-518.
9. Tomiyama H., Ishizu T., Kohro R. Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension. *Int J Cardiol*. 2018;253:161–166.
10. Ambrosino L. Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2017;5:877–885. DOI: 10.1007/s11739-017-1690-0.
11. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981–2897.
12. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265:3255–3264.
13. Kobalava Z.D., Villevalde S.V., Kulakov V.V. Antihypertensive efficacy of fixed combination azilsartan medoxomil/chlorthalidone in patients with uncontrolled arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2017;57(11):12–18 (in Russ.). DOI: 10087/cardio.2017.11.10049.
14. Bakris G.L., Sica D., White W.B. et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. *Am J Med*. 2012;125(12):1229.e1–1229.e10. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.05.023.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Григорьева Наталья Юрьевна** — д.м.н., доцент, профессор кафедры, и.о. заведующего кафедрой клинической медицины, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, 603950, Россия, г. Нижний Новгород, просп. Гагарина, д. 23; ORCID iD 0000-0001-6795-7884.

**Самолук Марина Олеговна** — ассистент кафедры клинической медицины, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, 603950, Россия, г. Нижний Новгород, просп. Гагарина, д. 23; ORCID iD 0000-0001-9118-5327.

**Шешина Татьяна Владимировна** — ассистент кафедры клинической медицины, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, 603950, Россия, г. Нижний Новгород, просп. Гагарина, д. 23; ORCID iD 0000-0003-1417-2340.

**Королева Наталья Борисовна** — студентка 5-го курса лечебного факультета, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, 603950, Россия, г. Нижний Новгород, просп. Гагарина, д. 23; ORCID iD 0000-0001-9993-4812.

**Королева Татьяна Викторовна** — заведующая 2-м кардиологическим отделением, ГБУЗ НО «ГКБ № 5», 603005, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Нестерова, д. 34.

**Контактная информация:** Григорьева Наталья Юрьевна, e-mail: grigoreva28@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 06.07.2020, поступила после рецензирования 20.07.2020, принята в печать 03.08.2020.

## ABOUT THE AUTHORS:

**Natalia Yu. Grigorieva** — Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor and Acting Head of the Department of Clinical Medicine, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod: 23, Gagarina str., Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6795-7884.

**Marina O. Samolyuk** — Assistant Professor of the Department of Clinical Medicine, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod: 23, Gagarina str., Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9118-5327.

**Tatiana V. Sheshina** — Assistant Professor of the Department of Clinical Medicine, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod: 23, Gagarina str., Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1417-2340.

**Natalia B. Koroleva** — 5th year student of the Faculty of General Medicine, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod: 23, Gagarina str., Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9993-4812.

**Tatyana V. Koroleva** — Head of the 2nd Department of Cardiology, City Clinical Hospital No. 5: 34, Nesterova str., Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation.

**Contact information:** Natalia Yu. Grigorieva, e-mail: grigoreva28@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. **Received 06.07.2020, revised 20.07.2020, accepted 03.08.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-425-430

## Микроваскулярная стенокардия: патогенез, клиника, диагностика и принципы терапии

Е.Н. Шматова<sup>1,2</sup>, Ю.И. Гринштейн<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия<sup>2</sup>ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России, Красноярск, Россия

### РЕЗЮМЕ

В обзоре литературы представлены современные данные о некоторых механизмах развития, клинике, диагностике и принципах терапии микроваскулярной стенокардии (МВС). Подчеркивается важная роль патологии микроциркуляторного русла в генезе коронарной болезни сердца. Показано, что в основе МВС лежат эндотелиальная дисфункция и ангиоспазм. Представлены критерии распознавания МВС, к ним относятся наличие ишемии миокарда при отсутствии обструктивного поражения коронарных артерий (стеноз коронарной артерии <50% или фракционный резерв кровотока >0,80). Отмечено, что холтеровское мониторирование сердечного ритма неинформативно для достоверной диагностики ишемии миокарда, так как результаты исследования не исключают и не подтверждают наличие ишемической болезни сердца, в т. ч. МВС. Подчеркивается высокая информативность стресс-эхокардиографии и позитронно-эмиссионной томографии в диагностике ишемии миокарда, обусловленной патологией микроваскулярного русла. Рассмотрены принципы медикаментозной терапии больных МВС с применением β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, отмечена невысокая эффективность нитратов. Обсуждается роль препаратов второго ряда, таких как никорандил, ранолазин, триметазидин. Отмечена важная роль статинов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, доказавших свою эффективность при терапии эндотелиальной дисфункции. Дезагреганты, как и статины, являются важной составляющей терапии при МВС.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** микроваскулярная стенокардия, эндovasкулярная дисфункция, диагностика, принципы терапии.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Шматова Е.Н., Гринштейн Ю.И. Микроваскулярная стенокардия: патогенез, клиника, диагностика и принципы терапии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(7):425–430. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-425-430.

## Microvascular angina: pathogenesis, clinical picture, diagnosis and therapy tactics

E.N. Shmatova<sup>1,2</sup>, Yu.I. Grinshtein<sup>2</sup><sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation<sup>2</sup>Federal Siberian Research Clinical Center under FMBA of Russia, Krasnoyarsk, Russian Federation

### ABSTRACT

The literature review presents current data on some mechanisms of development, clinical picture, diagnosis, and therapy tactics of microvascular angina (MA). The important role of microcirculatory pathology in the genesis of coronary heart disease is emphasized. Endothelial dysfunction and angiospasm have been shown to be the basis of MA. The article presents MA detection, including the presence of myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease (coronary artery disease <50% or fractional flow reserve >0.80). It was noted that Holter monitoring was not informative for reliable diagnosis of myocardial ischemia, since the results of the study did not exclude or confirm the presence of coronary heart disease, including MA. Stress echocardiography and positron emission tomography were highly informative in the diagnosis of myocardial ischemia caused by microvascular pathology. The article also considers drug therapy tactics with the use of beta-adrenergic blocking agents and calcium channel blockers for patients with MA and the low efficacy of nitrates. The role of second-line drugs such as Nicorandil, Ranolazine, and Trimetazidine is discussed. The important role of statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors, which have proven to be effective in the treatment of endothelial dysfunction, is emphasized. Disaggregants, like statins, are an important therapy component of MA.

**KEYWORDS:** microvascular angina, endovasular dysfunction, diagnostics, therapy tactics.

**FOR CITATION:** Shmatova E.N., Grinshtein Yu.I. Microvascular angina: pathogenesis, clinical picture, diagnosis and therapy tactics. Russian Medical Inquiry. 2020;4(7):425–430. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-425-430.

### ВВЕДЕНИЕ

Микроваскулярная стенокардия (МВС) — это заболевание сердечно-сосудистой системы, сопровождающееся типичной для стенокардии болью в грудной клетке и электрокардиографическими изменениями, характерными для ишемии миокарда, без поражения эпикардиальных коронарных артерий, по данным ангиографии [1]. МВС характеризует-

ся затяжными болями в области сердца не только во время физической нагрузки и после нее [2], но и в покое, зачастую сопровождается снижением болевого порога и изменением эмоционального статуса больных. Несмотря на то что прогноз при МВС, как правило, благоприятный, стенокардия значительно ухудшает качество жизни больных и представляет существенную нагрузку для системы здравоохранения. Диа-

гностика МВС в реальной клинической практике зачастую основывается на анамнезе и клинических данных, что ведет к ложноположительным либо ложноотрицательным результатам. При коронарографии можно увидеть только эпикардиальные артерии, а оценить состояние микроциркуляторного русла не представляется возможным [3]. Учитывая широкое распространение МВС среди пациентов с болями в сердце, необходимо глубокое изучение данной патологии, ее диагностики и лечения.

## Место МВС в структуре ИБС

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему сохраняют лидирующие позиции в структуре смертности по всему миру [4, 5]. Так, по данным Росстата за 2019 г., смертность от ССЗ составила 633 случая на 100 тыс. населения. Годом ранее этот показатель составлял 622,1 случая на 100 тыс. населения. Ежегодная смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) среди населения России составляет 27%. При этом только 40–50% больных ИБС знают о своем заболевании и получают комплексное лечение. Более чем у половины госпитализированных больных с диагнозом «острый коронарный синдром» при проведении коронароангиографии обнаруживаются неизмененные коронарные артерии, что указывает на иное происхождение ангинозных болей, не исключая МВС [6]. В настоящее время широко признано, что обструктивное поражение эпикардиальных артерий не является единственной причиной ишемии миокарда [7, 8]. В ретроспективном анализе реестра NCDR Cath только у 37,6% пациентов было диагностировано обструктивное поражение эпикардиальных артерий, в то время как у 69% пациентов была подтверждена преходящая ишемия миокарда при проведении неинвазивных диагностических тестов [9]. Следует отметить, что боли в груди при неизмененных коронарных артериях не всегда являются следствием МВС, поэтому для диагностики требуется применение оптических систем с высокой разрешающей способностью.

## Патофизиология коронарной микроваскулярной дисфункции (КМД)

Миокард — это аэробная мышечная ткань, которая нуждается в непрерывном поступлении крови, насыщенной кислородом, для выработки энергии, необходимой для поддержания насосной функции сердца. В базовых условиях работы сердца из артериальной крови можно получить 60–70% необходимого кислорода, поэтому повышенная потребность миокарда в кислороде может быть удовлетворена только путем увеличения коронарного кровотока. Проксимальное коронарное русло состоит из эпикардиальных артерий диаметром от 5 до 0,5 мм и дает начало интрамуральным сосудам. Дистальное коронарное русло представлено преартериолами, артериолами диаметром от 40 до 400 мкм и капиллярами диаметром менее 10 мкм, которые составляют основную систему коронарного кровообращения [10]. В состоянии покоя тонус коронарного микроциркуляторного русла высокий, но диаметр артериол может быстро меняться, реагируя на повышенную потребность миокарда в кислороде и увеличивая коронарный кровоток [11]. Капилляры и вены являются важным компонентом коронарной микроциркуляции, поэтому структурные и функциональные нарушения на данном уровне (например, падение давления крови в капиллярной сети или микроэмболизация) могут стать причиной развития

ишемии миокарда. В зависимости от клинической картины выделяют разные патогенетические механизмы микрососудистой дисфункции (табл. 1) [12].

По мнению А. Fassini et al., воспаление является еще одной потенциально важной причиной развития КМД [13]. Коронарный микрососудистый спазм, первоначально описанный в работе [14], может подобно эпикардиальному спазму вызвать ишемию миокарда при отсутствии повышенных потребностей миокарда в кислороде и инициировать стенокардию покоя. На сегодняшний день нет сомнений в том, что МВС является гетерогенным синдромом, в основе развития которого могут лежать различные патогенетические механизмы. К предполагаемым механизмам КМД относятся измененная регуляция коронарной микроциркуляции вегетативной нервной системой, генерализованные сосудистые нарушения. Так, в одном из крупных исследований Р. Ong et al. [15, 16] в ходе тестирования пациентов на ацетилхолин у каждого четвертого наблюдался микрососудистый спазм, характеризующийся ишемическими изменениями на ЭКГ без видимых изменений диаметра эпикардиальных коронарных артерий. А.Л. Arrebola-Moreno et al. [17] сообщают, что коронарный микрососудистый спазм, вызванный внутрикоронарным введением ацетилхолина, ведет к нарушениям перфузии и сократимости миокарда. В исследовании V.R. Taqueti et al. [18] была обнаружена непосредственная связь КМД с формированием сердечной недо-

**Таблица 1.** Клиническая картина и патогенез КМД  
**Table 1.** Clinical picture and pathogenesis of coronary microvascular dysfunction

Тип Type	Характеристика Characteristics	Причина развития Cause
1	Отсутствует другая подтвержденная патология коронарных артерий, миокарда и клапанов сердца There is no other confirmed pathology of the coronary arteries, myocardium, or heart valves	Дисфункция эндотелия и гладких мышц сосудов; ремоделирование сосудов; уменьшение количества капилляров Dysfunction of the endothelium and vascular smooth muscles; vascular remodeling; decrease in the number of capillaries
2	Патология миокарда и/или клапанов сердца при исключенной обструкции коронарных сосудов Pathology of the myocardium and/or heart valves with excluded coronary occlusion	Те же причины, что и для первого типа, а также увеличение давления внутри миокарда, отек, уменьшение кровотока в диастолу, периваскулярный фиброз The same causes (as for the first type) and increased pressure inside the myocardium, edema, decreased flow to the diastole, perivascular fibrosis
3	Обструктивная болезнь коронарных артерий Obstructive coronary artery disease	Дисфункция эндотелия и гладких мышц сосудов; микроэмболизация; экстрамуральная компрессия Dysfunction of the endothelium and vascular smooth muscles; microembolization; extramural compression
4	Ятрогенное повреждение iatrogenic injury	Реперфузионные нарушения, микроэмболизация после чрескожных вмешательств, осложнения после трансплантации сердца Reperfusion injury, microembolization after percutaneous interventions, complications after heart transplantation

статочности у пациентов с сохраненной фракцией выброса. Однако в большинстве случаев МВС развивается вследствие изолированной КМД [19] — единственного (или преобладающего) механизма, ответственного за развитие приступа стенокардии или асимптомной ишемии миокарда [20].

## Клиническая картина и диагностика МВС

Для МВС характерна триада признаков: 1) типичная стенокардия, обусловленная физической нагрузкой, в сочетании или при отсутствии стенокардии покоя и одышки; 2) наличие признаков ишемии миокарда по данным электрокардиографии (ЭКГ), холтеровского мониторирования (ХМ), стресс-тестов при отсутствии других заболеваний сердечно-сосудистой системы; 3) неизменные или малоизмененные коронарные артерии (стенозы артерий менее 50%) [21]. Приступы стенокардии могут возникать достаточно часто, до нескольких раз в неделю, но при этом иметь стабильный характер. Боли возникают как при физической нагрузке, эмоциональном стрессе, так и в покое и плохо купируются нитратами. Таким образом, МВС является формой хронической стенокардии и по МКБ-10 относится к коду I20.8 «Другие формы стенокардии».

Выделяют 4 клинических критерия, позволяющих заподозрить МВС [22]:

- 1) клиника ишемии миокарда: ангинозные приступы или эквивалентные симптомы (например, одышка) при нагрузке или в покое;
- 2) отсутствие обструкции коронарных артерий: сужение просвета артерий на 50% и менее или фракционный резерв кровотока более 0,8, по данным компьютерной томографии или инвазивной коронароангиографии;
- 3) объективное подтверждение ишемии миокарда (ишемические изменения на ЭКГ в момент приступа); ангинозная боль, ишемические изменения на ЭКГ и/или при эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ), снижение перфузии миокарда при нагрузочных пробах;
- 4) подтверждение микроваскулярных нарушений: резерв коронарного кровотока менее 2,0–2,5 (в зависимости от методики измерения); спазм микрососудов при ацетилхолиновой пробе (ишемические изменения на ЭКГ при отсутствии эпикардимального спазма); увеличение показателей сопротивления микрососудов; замедление коронарного кровотока при сумме баллов по шкале TIMI 25 и более.

При наличии всех 4 критериев диагноз МВС наиболее убедителен. Наличие 1-го и 2-го критериев говорит о возможности МВС, но диагностировать МВС можно, только получив объективные доказательства ишемии миокарда (критерий 3) или нарушения коронарной микрососудистой функции (критерий 4).

Диагностируется ишемия миокарда обычно при проведении нагрузочных тестов (чаще всего используются велоэргометрия (ВЭМ), тредмил-тест и 24-часовое ХМ) путем выявления горизонтальной депрессии сегмента ST более чем на 1 мм от точки J на ЭКГ [23]. Очень важно понимать, что диагноз МВС пациентам с болью в грудной клетке не должен ставиться только методом исключения по результатам коронароангиографии. Необходим комплексный подход с учетом всех неинвазивных и инвазивных методов исследования для верификации ишемии миокарда [24]. Клинические рекомендации предлагают следующий алгоритм подтверждения ишемии миокарда. Диагноз выставляется на основании совокупности жалоб, данных анамнеза (факторов сердечно-со-

судистого риска), выявленной скрытой коронарной недостаточности. При подозрении на стенокардию рекомендуется по характеру боли в грудной клетке, возрасту и полу больного рассчитывать предстеновую вероятность ИБС [25]. Однако в ряде крупных исследований последних лет было показано, что такой подход приводит к существенному завышению риска ИБС и сопровождается назначением необоснованных дополнительных диагностических исследований.

Всем пациентам с подозрением на ИБС первым этапом проводится ЭКГ [26]. При неосложненной ИБС специфические признаки ишемии без нагрузки чаще всего отсутствуют. Единственным достаточно специфическим признаком является появление зубца Q после перенесенного инфаркта миокарда. Изолированные изменения зубца T малоспецифичны и чаще всего не учитываются. При проведении ЭКГ с нагрузкой специфическим признаком ишемии миокарда является горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST глубиной не менее 0,1 мВ, продолжительностью не менее 0,06–0,08 с от точки J в одном и более ЭКГ-отведениях. Признаками вазоспазма служит транзиторный подъем сегмента ST не менее чем на 0,1 мВ в двух и более отведениях [27]. Однако чувствительность метода снижается у пациентов с рубцовыми изменениями на ЭКГ, при внутрижелудочковых блокадах и гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). Хочется отметить, что нагрузочная ЭКГ-проба на велоэргометре или тредмиле неинформативна при полной блокаде левой ножки пучка Гиса, наличии электрокардиостимулятора и синдроме WPW, при которых изменения сегмента ST невозможно интерпретировать. Кроме того, ложноположительные результаты часто обнаруживаются у пациентов с ЭКГ-изменениями в покое вследствие гипертрофии ЛЖ, электролитного дисбаланса, нарушений ритма и проводимости [28].

Всем пациентам с ИБС или подозрением на нее показано проведение ЭхоКГ, которая позволяет оценить систолическую и диастолическую функции ЛЖ, выявить клапанную патологию, исключить гипертрофическую кардиомиопатию, аневризму восходящего отдела аорты, врожденную патологию сердца [22, 26]. Однако при МВС локальные зоны гипокинеза на ЭхоКГ в покое не регистрируются ввиду многочисленности малых зон поражения, но одним из ранних признаков ИБС, а именно микрососудистой дисфункции, может быть нарушенная диастолическая функция ЛЖ [29]. Другими недостатками ЭхоКГ являются низкое качество визуализации базальных сегментов ЛЖ и получение ложноположительных результатов при патологических изменениях в верхушечной области [30]. Наличие у пациента тахикардии/аритмии значительно усложняет интерпретацию результатов ЭхоКГ. Следует отметить, что недостатком всех ультразвуковых методов исследования миокардиального кровотока является зависимость интерпретации от квалификации и опыта специалиста, выполняющего исследование. Чувствительность ЭхоКГ в покое при выявлении ишемии миокарда, по данным разных авторов, составляет 7,5–26,7%. Отсутствие такого признака, как нарушение регионарной и глобальной сократимости у пациентов с МВС, можно объяснить особенностями распространения ишемии, когда она ограничивается отдельными небольшими участками миокарда [31].

Согласно современным европейским и российским рекомендациям ХМ рекомендовано пациентам с болью в грудной клетке и подозрением на аритмию. ХМ в 12 отведениях может быть полезным при подозрении на вазоспастическую стенокардию. Диагностическая ценность данного метода для рутинного обследования больного с подозрением на ише-

мию миокарда невелика. Депрессия сегмента ST на ЭКГ в покое может быть расценена как признак транзиторной ишемии. Однако депрессия сегмента ST не связана с неблагоприятным прогнозом, не дает дополнительной информации по сравнению с нагрузочными тестами и часто даже не подтверждается как признак преходящей ишемии при проведении визуализирующих нагрузочных тестов. Следует отметить, что депрессия сегмента ST на ЭКГ в покое может быть обусловлена гипертрофией ЛЖ. В связи с этим ХМ не может быть использовано для достоверной диагностики ишемии миокарда, так как результаты исследования не исключают и не подтверждают ИБС, в т. ч. МВС [5, 22].

Нагрузочные тесты очень важны для верификации латентных форм ишемии миокарда путем провокации ишемии фармакологической или физической нагрузкой. Варианты нагрузочных проб разнообразны. В ходе их проведения повышается потребность миокарда в кислороде (тредмил-тест, ВЭМ, добутамина проба) или снижается доставка кислорода к миокарду (пробы с дипиридамолом и аденозином) [22, 29].

Тредмил-тест является более физиологичным методом и имеет преимущества перед ВЭМ благодаря возможности дозировать и повышать нагрузку с использованием стандартного протокола Bruce до значений больших, чем при ВЭМ. Достоверным признаком ишемии миокарда при выполнении ВЭМ является горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST на 1 мм и более [5]. Вероятность диагноза ИБС приближается к 90%, если во время нагрузки депрессия сегмента ST ишемического типа достигает 2 мм и более и сопровождается типичным приступом стенокардии. ВЭМ показана только пациентам, способным выполнить адекватную физическую нагрузку на велотренажере. Следовательно, проведение ВЭМ невозможно, если у пациента имеются заболевания суставов или значимый стеноз артерий нижних конечностей. Из-за относительно низкой чувствительности ВЭМ при ИБС ее отрицательный результат также не исключает этого диагноза. Частота ложноположительных результатов достигает 15% [24, 25]. В многочисленных исследованиях сообщается о меньшей чувствительности ВЭМ и большей частоте ложноположительных результатов у женщин по сравнению с мужчинами. Чувствительность и специфичность тредмил-теста и ВЭМ примерно одинаковы. Ложноотрицательные тесты приводят к недооценке симптомов стенокардии.

По сравнению со стресс-нагрузочными ЭКГ-тестами стресс-ЭхоКГ более предпочтительна. Это один из самых информативных и дешевых методов неинвазивной диагностики ишемии миокарда, доказавший свою высокую диагностическую значимость [32]. Данный метод может быть применен с использованием всех стресс-агентов, обладает высокой чувствительностью (80–85%) и специфичностью (84–86%) в диагностике стенозов, превышающих 50%. Широко изучаются возможности радиоизотопных методов в выявлении МВС, но до сих пор они не стали рутинными ввиду их сложности и дороговизны [21].

Важное место в диагностике МВС занимает позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) сердца с проведением нагрузочных проб [33]. По мнению большинства специалистов, ПЭТ сердца в покое малоинформативна. Нарушение миокардиального кровотока возможно выявить только в условиях функциональной нагрузки, позволяющей обнаружить снижение кровотока в участках миокарда, обусловленное эндотелиальной дисфункцией или ангиоспазмом микроваскулярного русла [34]. Распределение радиофармпрепарата на фоне стрессорного воздействия позволяет выявить даже

небольшие участки ЛЖ, в которых отмечается гипоперфузия миокарда. Существуют различные варианты нагрузочных проб: проба с физической нагрузкой на велоэргометре или тредмиле, фармакологическая проба с вазодилататорами, чреспищеводная кардиостимуляция и холоддовая проба. В клинической практике при ПЭТ-перфузионных исследованиях с <sup>13</sup>N-аммонием чаще всего применяется фармакологическая проба с аденозином. Согласно данным литературы ПЭТ с использованием фармакологических нагрузочных проб обладает высокой специфичностью (78–100%) и чувствительностью (87–97%) в диагностике ишемии миокарда [33, 34]. Метод ПЭТ подобно однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) предоставляет информацию о наличии или отсутствии ишемии миокарда, ее локализации и выраженности, рубцовых изменениях. В то же время ПЭТ, в отличие от ОФЭКТ, характеризуется более высоким качеством изображения, обладает уникальными возможностями по расчету кровотока (в мл/мин/г), что позволяет неинвазивно оценивать резерв кровотока и обеспечивает более низкую лучевую нагрузку. Однако ПЭТ в целом меньше используется из-за малой доступности и высокой стоимости. На сегодняшний день проводятся исследования, совмещающие метод ПЭТ с внутривенной фармакологической нагрузкой. В качестве нагрузки используется доступный на фармакологическом рынке радиофармпрепарат аденозинтрифосфат, он хорошо зарекомендовал себя как вазодилататор, имеет короткий период распада, редко вызывает побочные эффекты. Применение добутамина представляется нецелесообразным при МВС, так как ожидаемые эффекты снижения сократимости миокарда вследствие вызываемой им ишемии крайне редки, как и в случае применения стресс-ЭхоКГ [21, 23]. Постановка диагноза вазоспастической стенокардии осуществляется на основании транзиторных ишемических изменений сегмента ST во время приступа стенокардии (характерны подъемы сегмента ST во время приступа). Для исключения вазоспастической стенокардии возможно проведение при коронароангиографии провокации коронарного спазма [35] введением ацетилхолина хлорида [23]. Проба на ангиоспазм считается положительной, если возникают: а) ангинозный приступ; б) ишемические изменения на ЭКГ; в) выраженная вазоконстрикция эпикардиальных артерий [36]. Если проба с ацетилхолином сопровождается болью и ишемическими изменениями на ЭКГ, но нет спазма эпикардиальных артерий, то можно говорить о вазоконстрикции на уровне микроциркуляторного русла.

## Лечение МВС

Лечение МВС включает стандартную терапию ИБС: β-адреноблокаторы, нитраты, антагонисты кальция, статины, дезагреганты, препараты второй линии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), никорандил, ивабрадин, ранолазин, триметазидин), немедикаментозные методы лечения (стимуляция спинного мозга, психотерапия) [37].

Традиционные антиангинальные препараты назначают на первых этапах лечения. Короткодействующие нитраты рекомендуют для купирования ангинозных приступов, но они часто не оказывают эффекта. Так, только менее 50% пациентов отмечали улучшение состояния при использовании сублингвального нитроглицерина. И наоборот, сообщается, что никорандил, открывающий калиевые АТФ-каналы и обладающий нитратоподобным действием, оказывает положительный эффект при МВС [38].

У пациентов с доминирующей симптоматикой стенокардии напряжения рациональной представляется терапия  $\beta$ -адреноблокаторами, которые доказанно устраняют симптомы стенокардии. Это препараты первого выбора, особенно у больных с очевидными признаками повышенной адренергической активности (высокой частотой пульса в покое или при физической нагрузке) [39]. Однако пациентам с микрососудистым или эпикардиальным спазмом следует соблюдать осторожность при использовании  $\beta$ -адреноблокаторов (особенно тех, у которых отсутствуют вазодилатирующие свойства), поскольку эти препараты могут усиливать коронарную вазоконстрикцию, маскируя  $\alpha$ -адренорецепторы в коронарных сосудах [37].

Другим препаратом, снижающим потребность миокарда в кислороде благодаря его урежающим частоту сердечных сокращений эффектам, является ивабрадин [40]. Антагонисты кальция как препараты первой линии показаны в случае variability порога стенокардии напряжения, особенно при ангиоспастическом генезе ишемии миокарда. Пациентам с клиникой МВС и нарушениями липидного обмена показаны статины, которые, как известно, положительно влияют на эндотелиальную функцию. Ингибиторы АПФ улучшают переносимость физической нагрузки и облегчают симптомы стенокардии [41]. Известно положительное влияние ранолозина на эндотелиальную функцию. В работе E. Rayner-Hartley et al. [42] оценивалось влияние ранолозина на качество жизни пациентов с тяжелой рефрактерной стенокардией, вызванной МВС. Пациенты получали ранолозин в дозе 1000 мг/сут совместно с сулодексидом в течение 4 нед. Применение ранолозина позволило улучшить качество жизни и уменьшить количество обращений за медицинской помощью. С целью коррекции эндотелиальной дисфункции также применяется триметазидин, улучшающий метаболизм кардиомиоцитов при ишемии миокарда. В исследовании С.А. Болдуевой и соавт. [43] показана эффективность применения у больных МВС, помимо стандартной антиангинальной терапии, триметазидина с улучшением клинической картины, качества жизни, перфузии миокарда и функции эндотелия.

К сожалению, традиционная терапия МВС не всегда эффективна, качество жизни из-за болевого синдрома остается низким, пациентов часто госпитализируют. Поэтому всем пациентам с МВС необходима активная коррекция традиционных факторов риска, таких как гипертония, сахарный диабет, курение, ожирение, малоподвижный образ жизни, гиперлипидемия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение хотелось бы еще раз отметить, что диагностика МВС довольно сложна, требует от врача решительности в диагностическом поиске. Только правильно проведенное обследование с взвешенной оценкой полученных данных, кропотливый подбор оптимальной медикаментозной терапии с постоянным контролем состояния позволяют рассчитывать на успех лечения.

## Литература/References

1. Cannon R.O. Microvascular angina and the continuing dilemma of chest pain with normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(10):877–885. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.080.
2. Arthur H.M., Campbell P., Harvey P.J. et al. Women, cardiac syndrome X, and microvascular heart disease. *Can J Cardiol.* 2012;(Suppl. 2):42–49. DOI: 10.1016/j.cjca.2011.09.006.

3. Marzilli M., Merz C.N., Boden W.E. et al. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link! *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:951–956. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.082.
4. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics–2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133:447–454. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000366.
5. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2020;41:407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
6. Taqueti V.R., Shaw L.J., Cook N.R. et al. Excess cardiovascular risk in women relative to men referred for coronary angiography is associated with severely impaired coronary flow reserve. *Not Obstructive Disease.* *Circulation.* 2017;135:566–577. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023266.
7. Camici P.G., d'Amati G., Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:48–62. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.160.
8. Patel M.R., Peterson E.D., Dai D. et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med.* 2010;362:886–895. DOI: 10.1056/NEJMoa0907272.
9. Lindahl B., Baron T., Erlinge D. et al. Medical therapy for secondary prevention and longterm outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. *Circulation.* 2017;135:1481–1489. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026336.
10. Tomanek R.J. Structure-Function of the Coronary Hierarchy: Coronary Vasculature. New York: Springer; 2013. DOI: 10.1007/978-1-4614-4887-7\_4.
11. Camici P.G., d'Amati G., Rimoldi O. et al. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:48–62. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.160.
12. Kaski J.-C., Crea F., Gersh B.J., Camici P.G. Reappraisal of ischemic heart disease. Fundamental role of coronary microvascular dysfunction in the pathogenesis of angina pectoris. *Circulation.* 2018;138:1463–1480. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118/031373.
13. Faccini A., Kaski J.C., Camici P.G. et al. Coronary microvascular dysfunction in chronic inflammatory rheumatoid diseases. *Eur Heart J.* 2016;37:1799–1806. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw018.
14. Mohri M., Koyanagi M., Egashira K. et al. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet.* 1998;351:1165–1169. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)07329-7.
15. Ong P., Athanasiadis A., Borgulya G. et al. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries: the ACOVA study (Abnormal Coronary Vasomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:655–662. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.015.
16. Ong P., Athanasiadis A., Borgulya G. et al. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. *Circulation.* 2014;129:1723–1730. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004096.
17. Arrebola-Moreno A.L., Arrebola J.P., Moral-Ruiz A. et al. Coronary microvascular spasm triggers transient ischemic left ventricular diastolic abnormalities in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis.* 2014;236:207–214. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.009.
18. Taqueti V.R., Solomon S.D., Shah A.M. et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2018;39:840–849. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx721.
19. Pries A.R., Badimon L., Bugiardini R. et al. Coronary vascular regulation, re-modelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J.* 2015;36:3134–3146. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv100.
20. Lanza G.A., de Vita A., Kaski J.C. 'Primary' Microvascular Angina: Clinical Characteristics, Pathogenesis and Management. *Interv Cardiol.* 2018;13(3):108–111. DOI:10.15420/icr.2018.15.2.
21. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. М.; 2020. (Электронный ресурс). URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_IBS.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf) (дата обращения: 20.08.2020). [Stable ischemic heart disease. Clinical guidelines. M.; 2020. (Electronic resource). URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_IBS.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf) (access date: 08.20.2020) (in Russ.)].

22. Ong P., Camici P.G., Beltrame J.F. et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol.* 2018;250:16–20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.08.068.
23. Zorach B., Shaw P.W., Bourque J. et al. Quantitative cardiovascular magnetic resonance perfusion imaging identifies reduced flow reserve in microvascular coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018;20(1):14. DOI: 10.1186/s12968-018-0435-1.
24. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Практические рекомендации. Кардиологический вестник. 2015;10(3):3–33. [Karpov Yu.A., Kuharchuk V.V., Lyakishev A. et al. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. *Russian Cardiology Bulletin.* 2015;10(3):3–33 (in Russ.).]
25. Руководство по кардиологии. Под ред. акад. Е.И. Чазова. Т. 2. М.: Практика; 2014. [Guide to Cardiology. ed. E.I. Chazov, ed. T. 2. M.: Praktika Publishing House; 2014 (in Russ.).]
26. Beltrame J.F., Crea F., Kaski J.C. et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J.* 2017;38:2565–2568. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv351.
27. Matsuzawa Y., Guddeti R.R., Kwon T.G. et al. Secondary prevention strategy of cardiovascular disease using endothelial function testing. *Circulation J.* 2015;79(4):685–694. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0068.
28. Сумин А.Н., Корок Е.В., Короткевич А.А. и др. Возможности одноконтрастной эмиссионной томографии в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий. Российский кардиологический журнал. 2017;12(152):14–20. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-12-14-20. [Sumin A.N., Korok E.V., Korotkevich A.A. et al. Single photon emission computed tomography in diagnostics of obstructive lesion in coronary arteries. *Russ J Cardiol.* 2017;12(152):14–20 (in Russ.).] DOI: 10.15829/1560-4071-2017-12-14-20.
29. Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А. и др. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012;4:10–24. [Andreeva N.S., Rebrova O.Y., Zorin N.A. et al. Systems for assessing the reliability of scientific evidence and the soundness of guidelines: comparison and prospects for unification. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2012;4:10–24 (in Russ.).]
30. Gurunathan S., Zacharias K., Akhtar M. et al. Cost-effectiveness of a management strategy based on exercise echocardiography versus exercise electrocardiography in patients presenting with suspected angina during long term follow up: A randomized study. *Int J Cardiol.* 2018;259:1–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.01.112.
31. Ford T.J., Corcoran D., Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. *Heart.* 2018;104(4):284–292. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311446.
32. Panting J.R., Gatehouse P.D., Yang G.Z. et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med.* 2002;346:1948–1953. DOI: 10.1056/NEJMoa012369.
33. Liu A., Wijesurendra R.S., Liu J.M. et al. Diagnosis of microvascular angina using cardiac magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:969–979. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.046.
34. Naresh N.K., Butcher J.T., Lye R.J. et al. Cardiovascular magnetic resonance detects the progression of impaired myocardial perfusion reserve and increased left-ventricular mass in mice fed a high-fat diet. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016;18(1):53. DOI: 10.1186/s12968-016-0273-y.
35. Buxton A., Goldberg S., Hirshfeld J.W. et al. Refractory ergonovine-induced coronary vasospasm: importance of intracoronary nitroglycerin. *Am J Cardiol.* 1980;46(2):329–334. DOI: 10.1016/0002-9149(80)90080-6.
36. Lanza G.A., Crea F., Kaski J.-C. Clinical outcomes in patients with primary stable microvascular angina: is the Jury still out? *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2019;5(4):283–291. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcz029.
37. Zhang X., Li Q., Zhao J. et al. Effects of combination of statin and calcium channel blocker in patients with cardiac syndrome X. *Coron Artery Dis.* 2014;25:40. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000054.
38. Liu A., Wijesurendra R.S., Liu J.M. et al. Gadolinium-free cardiac MR stress T1-Mapping to distinguish epicardial from microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:957–968. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.071.
39. Lanza G.A., Colonna G., Pasceri V., Maseri A. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol.* 1999;84(7):854–A8. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)00450-6.
40. Villiano A., Di Franco A., Nerla R. et al. Effects of ivabradin and ranolasin in patients with microvascular angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2013;112:8–13. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.02.045.
41. Pauly D.F., Johnson B.D., Anderson R.D. et al. In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: a double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J.* 2011;162:678–684. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.07.011.
42. Rayner-Hartley E., Parvand M., Humphries K.H. et al. Ranolazine for Symptomatic Management of Microvascular Angina. *Am J Ther.* 2020;27(2): e151–e158. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000779.
43. Болдуева С.А., Леонова И.А. Эффективность триметазидина и сулодексида у больных с микроваскулярной стенокардией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020;16(3):363–369. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-06-12. [Boldueva S.A., Leonova I.A., Zakharova O.V. Efficacy of Trimetazidine and Sulodexide in Patients with Microvascular Angina. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(3):363–369 (in Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2020-06-12].

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Шматова Евгения Николаевна** — аспирант кафедры терапии института последипломного образования, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1; врач-кардиолог, ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России, 660037, Россия, г. Красноярск, ул. Коломенская, д.26; ORCID iD 0000-0002-3118-0986.

**Гринштейн Юрий Исаевич** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии института последипломного образования, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1; ORCID iD 0000-0002-4621-1618.

**Контактная информация:** Шматова Евгения Николаевна, e-mail: m89535921278.shmatova@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 08.09.2020, поступила после рецензирования 22.09.2020, принята в печать 06.10.2020.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Evgeniya N. Shmatova** — post-graduate student of the Department of Internal Medicine of the Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky: 1, Partisana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; cardiologist, Federal Siberian Research Clinical Center under FMBA of Russia: 26, Kolomenskaya str., Krasnoyarsk, 660037, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3118-0986.

**Yuriy I. Grinshtein** — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine of the Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky: 1, Partisana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4621-1618.

**Contact information:** Evgeniya N. Shmatova, e-mail: m89535921278.shmatova@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests. Received 08.09.2020, revised 22.09.2020, accepted 06.10.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-431-436

## Прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде с учетом приверженности лечению

Е.А. Кужелева, В.А. Федюнина, В.А. Александренко, М.Ю. Кондратьев,  
В.Д. Аптекарь, А.А. Гарганеева

НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** разработать графическую шкалу-рискометр неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) в течение 5 лет постинфарктного периода с учетом приверженности пациентов лечению.

**Материал и методы:** проведен анализ данных проспективного пятилетнего наблюдения за пациентами ( $n=115$ ), выжившими после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и зарегистрированными в базе данных Регистра острого инфаркта миокарда (г. Томск). Анализировались следующие конечные точки: повторный ИМ, госпитализации по поводу обострения ишемической болезни сердца, прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), нарушения ритма сердца.

**Результаты исследования:** в ходе проведенного исследования установлен комплекс факторов, оказывающих значимое влияние на клиническое течение постинфарктного периода. ХСН, диагностированная до развития индексного ИМ, увеличивала шансы неблагоприятного течения постинфарктного периода в 9,5 раза; отсутствие достижения целевых значений систолического артериального давления повышало риск сердечно-сосудистых осложнений в 5 раз; возраст пациента 75 лет и старше увеличивал вероятность неблагоприятного течения постинфарктного периода в 8,5 раза. Предиктором, благоприятно влияющим на течение постинфарктного периода, явился интегральный показатель, равный произведению удельного веса жизненно важных препаратов в общей структуре назначений на степень приверженности лечению. Данный показатель уменьшал риск СССР на 61% на каждую единицу значения, т. е. при максимально высокой приверженности терапии, соответствующей рекомендациям, риск неблагоприятного течения постинфарктного периода снижался в 2,5 раза.

**Заключение:** полученные результаты еще раз подчеркивают важность соблюдения врачебных рекомендаций пациентами, перенесшими ИМ. Предложенная графическая шкала-рискометр может быть использована для прогнозирования развития неблагоприятных СССР в течение 5 лет постинфарктного периода.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистый риск, приверженность лечению, тест Мориски — Грина, прогноз заболевания.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Кужелева Е.А., Федюнина В.А., Александренко В.А. и др. Прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде с учетом приверженности лечению. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(7):431–436. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-431-436.

## Prediction of adverse cardiovascular events in the post-infarction period, taking into account treatment compliance

E.A. Kuzheleva, V.A. Fedyunina, V.A. Alexandrenko, M.Yu. Kondratiev,  
V.D. Aptekar, A.A. Garganeeva

Research Institute of Cardiology at the Tomsk National Research Medical Center  
of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim:** to develop a graphic risk meter scale concerning major adverse cardiovascular events (MACEs) during the 5-year post-infarction period, taking into account patients' compliance to the treatment.

**Patients and Methods:** the analyze was conducted on the data from a prospective five-year follow-up of patients ( $n=115$ ) who experienced a myocardial infarction (MI) and were registered in the database of the Registry of Acute Myocardial Infarction (Tomsk). The following endpoints were analyzed: repeated MI, hospitalization for exacerbation of coronary heart disease, advanced chronic heart failure (CHF), and cardiac arrhythmias.

**Results:** the study identified a set of factors that had a significant impact on the clinical course of the post-infarction period. CHF (diagnosed before the development of index MI) increased the chances of adverse course of post-infarction period in 9.5 times. The lack of achievement of systolic blood pressure target values increased the risk of cardiovascular complications in 5 times. The patients' age of 75 years and older increased the possibility of an adverse postinfarction period course in 8.5 times. The predictor that favorably affected the post-infarction period course was an integral indicator equal to the product of the specific weight of vital drugs (in the general structure of prescriptions) and the treatment compliance degree. This indicator reduced the risk of MACEs by 61% for each unit value, i.e. with the highest possible compliance to therapy that meets the recommendations; an adverse course risk of the post-infarction period decreased by 2.5 times.

**Conclusion:** the results emphasize the importance of compliance with medical recommendations by patients who have experienced MI. The proposed graphic risk meter scale can be used to predict the development of adverse MACEs during the 5-year post-infarction period.

**KEYWORDS:** *coronary heart disease, myocardial infarction, cardiovascular risk, treatment compliance, Morisky-Green test, disease prognosis.*  
**FOR CITATION:** *Kuzheleva E.A., Fedyunina V.A., Alexandrenko V.A. et al. Prediction of adverse cardiovascular events in the post-infarction period, taking into account treatment compliance. Russian Medical Inquiry. 2020;4(7):431–436. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-431-436.*

## ВВЕДЕНИЕ

Развитие острого инфаркта миокарда (ИМ) ежегодно регистрируется более чем у 7 млн человек на нашей планете [1, 2]. При этом согласно данным Всемирной организации здравоохранения уровень летальности в остром периоде заболевания несколько уменьшается с течением времени, преимущественно за счет снижения госпитального компонента [3]. По данным популяционного Регистра острого инфаркта миокарда, функционирующего в г. Томске с 1984 г., госпитальная летальность больных, находящихся в профильном стационаре с возможностью круглосуточного проведения инвазивной диагностики и интервенционных вмешательств, за последние 30 лет уменьшилась приблизительно на 6% (с 15% в 1984 г. до 8,9% в 2016 г.) [4]. Вместе с тем снижение смертности в остром периоде ИМ закономерно приводит к существенному увеличению числа людей, выживших после перенесенной коронарной катастрофы, которые составляют особую социально-медицинскую группу. В постинфарктном периоде сохраняется высокая летальность от ишемической болезни сердца (ИБС), достигая, по данным литературы, 15% в первый год и 35% в течение последующих 5 лет [5–8]. Важно отметить, что, помимо высокой вероятности летального исхода, в когорте постинфарктных больных не менее значимым оказывается и развитие тяжелых, зачастую жизнеугрожающих сердечно-сосудистых событий (ССС), таких как повторный ИМ, прогрессирование коронарной или сердечной недостаточности, возникновение нарушений ритма сердечной деятельности. Указанные события приводят к значительному снижению качества жизни пациентов, а также к повторным госпитализациям и дорогостоящему лечению [9, 10].

Оптимизация лечебно-профилактических мероприятий для пациентов, перенесших ИМ, важна в целях предотвращения неблагоприятных ССС, особенно у пациентов групп риска, нуждающихся в интенсивной медицинской помощи. При этом важно также обеспечить необходимую приверженность пациентов лечению. Согласно данным литературы наиболее доступными предикторами неблагоприятного течения постинфарктного периода являются следующие факторы: сохраняющаяся коронарная недостаточность в виде стенокардии напряжения высокого функционального класса или ишемических изменений сегмента ST при проведении нагрузочных проб; формирование гипертрофии левого желудочка; нарушение систолической и диастолической функции сердца; отсутствие контроля артериального давления и частоты сердечных сокращений; недостижение целевых показателей липидограммы. Существенное влияние оказывают также особенности применяемой медикаментозной терапии, ее соответствие современным рекомендациям [7, 11].

В настоящее время проблема приверженности лечению остается одной из самых актуальных в кардиологии. В ходе многочисленных исследований среди пациентов, перенесших ИМ, выявлена низкая приверженность лечению препаратами с доказанным влиянием на прогноз заболевания [12–15]. Низкая приверженность лекарственной терапии, согласно данным рандомизированных клинических исследований, ассоциирована с повышенным

уровнем смертности больных высокого сердечно-сосудистого риска [16, 17].

Таким образом, поиск предикторов неблагоприятного течения постинфарктного периода является актуальной научной задачей. Высокая изменчивость большинства прогностических факторов дает возможность их коррекции с последующим улучшением течения и прогноза заболевания. Для обеспечения трансляции результатов научных исследований в рутинную клиническую практику предлагается разработка графических шкал-рискометров, позволяющих визуализировать потенциальный риск неблагоприятных событий и возможности его модификации.

**Цель исследования:** разработать графическую шкалу-рискометр неблагоприятных ССС в течение 5 лет постинфарктного периода с учетом приверженности пациентов лечению.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе представлены результаты анализа данных проспективного пятилетнего наблюдения за пациентами, выжившими после перенесенного ИМ ( $n=115$ , медиана времени наблюдения — 4 года и 9 мес.) и зарегистрированными в базе данных Регистра острого инфаркта миокарда (г. Томск). Анализировались следующие конечные точки: повторный ИМ, госпитализации по поводу обострения ИБС, прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) и нарушения ритма сердца. В случае регистрации конечных точек в течение 5 лет после перенесенного ИМ клиническое течение постинфарктного периода считалось неблагоприятным ( $n=71$ ). Группу сравнения составили пациенты без развития указанных ССС в постинфарктном периоде ( $n=44$ ).

Используемый в качестве одного из предикторов неблагоприятного течения постинфарктного периода индекс V (индекс жизненной необходимости) является результатом фармакоэпидемиологического анализа жизненной необходимости назначаемых лекарственных препаратов [18, 19]. В настоящей работе использовался формализованный подход к делению медикаментозных средств на 2 группы по принципу доказанности их влияния на прогноз заболевания у пациентов, перенесших ИМ. Таким образом, индекс V присваивался лекарственным средствам четырех групп: антиагрегантам,  $\beta$ -адреноблокаторам, ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (или блокаторам рецепторов ангиотензина II в случае непереносимости последних), статинам. К группе N были отнесены остальные препараты, применяемые в лечении кардиологических больных: нитраты, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, антикоагулянты, антиаритмические препараты, миокардиальные цитопротекторы.

Для изучения приверженности лечению больных, переживших пятилетний рубеж наблюдения после перенесенного ИМ, использовали тест Мориски — Грина, представляющий собой клиничко-психологическую методику, предназначенную для скринингового выявления недостаточно комплаентных пациентов в клинической практике [20]. Тест состоит из четырех вопросов, оценивающих регулярность соблюдения режима приема препаратов, при этом каждый отрица-

тельный ответ пациента оценивается в 1 балл, положительный — в 0 баллов. Приверженными лечению в настоящем исследовании считались больные, набравшие по результатам теста 3–4 балла. Пациенты, набравшие от 0 до 2 баллов, определялись как не приверженные лечению.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием демоверсии программы SPSS Statistics Desktop, V.22.0 (компания IBM). Критический уровень значимости  $p$  при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. Для построения математической модели прогнозирования и неблагоприятных ССС применяли многофакторный логистический регрессионный анализ (с использованием метода пошагового исключения переменных из модели). В качестве критерия согласия использовали процент правильной классификации, а также оценивали чувствительность и специфичность модели. Общую оценку согласия модели и реальных данных проводили с использованием теста согласия Хосмера — Лемешева. Качество модели оценивали также с помощью ROC-анализа с определением значения площади под ROC-кривой.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемая когорта была представлена преимущественно мужчинами (60%). Средний возраст пациентов составил  $62 \pm 10$  лет. Женщины были старше мужчин приблизительно на 10 лет ( $p=0,001$ ). Перенесенный в прошлом ИМ имелся у 16,5% пациентов, стенокардия напряжения до индексного коронарного события диагностирована у 56% пациентов, гипертоническая болезнь — у 80%. ХСН до индексного коронарного события встречалась у 34% пациентов, сахарный диабет 2 типа — у 22,6%, 46% пациентов курили.

В результате пятилетнего проспективного наблюдения было установлено, что у 20% пациентов развился повторный ИМ, у 41% возникли нарушения ритма или проводимости сердца, 44% пациентов минимум 1 раз были госпитализированы в связи с прогрессированием ИБС, а 31% — в связи с прогрессированием сердечной недостаточности. Интервенционная и/или хирургическая реваскуляризация выполнена у 22% постинфарктных больных.

Для поиска комплекса значимых предикторов развития неблагоприятных ССС в постинфарктном периоде в логистический регрессионный анализ включали все признаки, которые теоретически могли повлиять на клиническое течение постинфарктного периода: демографические показатели, анамнестические данные, коморбидный фон, клиническое течение острого ИМ и тактику ведения в остром периоде, объем поражения коронарного русла, характеристику медикаментозной терапии в острую фазу заболевания и в отдаленном постинфарктном периоде, данные фармакоэпидемиологического анализа, а также степень приверженности пациентов назначенному лечению.

В результате многомерной статистической обработки были определены предикторы неблагоприятного течения постинфарктного периода, которые в совокупности позволяют с точностью до 77% предсказывать высокую вероятность развития неблагоприятных ССС в течение 5 лет после перенесенного ИМ (чувствительность — 84%, специфичность — 66%) [21]. В число таких предикторов вошли: произведение удельного веса жизненно важных препаратов в общей структуре назначений (индекс  $V$ ) на степень приверженности лечению, определяемую по результатам теста Мориски — Грина ( $p=0,04$ ), наличие ХСН до развития острой коронарной катастрофы ( $p=0,001$ ), отсутствие достижения целевых уровней систолического артериального давления через 1 год после ИМ ( $p=0,003$ ), а также возраст 75 лет и старше на момент индексного ИМ ( $p=0,001$ ) (табл. 1).

**Таблица 1.** Результаты логистической регрессии  
**Table 1.** Results of logistic regression

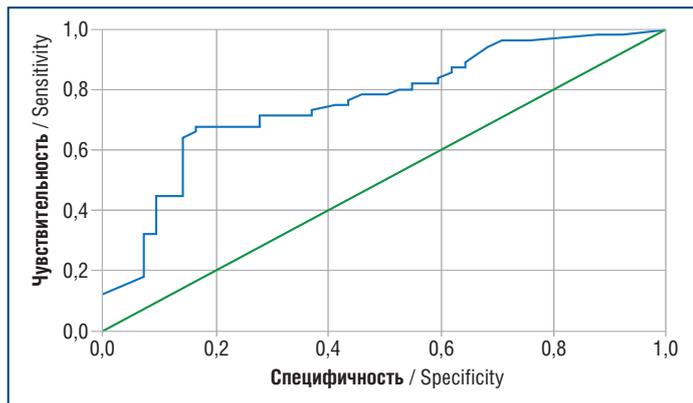
Фактор Factor	Отношение шансов (95% доверительный интервал) Odds ratio / 95% confidence interval	$p$
Произведение результата теста Мориски — Грина на индекс $V$ / Product of the Morisky-Green test result by the index $V$	0,393 (0,322–0,810)	0,04
Наличие ХСН / CHF history	9,651 (3,168–29,397)	0,001
Превышение систолического артериального давления целевых значений Systolic blood pressure exceeding target values	4,968 (1,756–14,054)	0,003
Возраст 75 лет и старше 75 years and older	8,656 (3,244–23,094)	0,001

**Примечание.** Индекс  $V$  — удельный вес жизненно важных препаратов в общей структуре назначений.

**Note.** Index  $V$  — the proportion of vital drugs in the general structure of prescriptions.

Таким образом, наличие ХСН, диагностированной до развития индексного ИМ, увеличивало шансы неблагоприятного течения постинфарктного периода в 9,5 раза. Отсутствие достижения целевых значений систолического артериального давления также неблагоприятно влияло на клиническое течение заболевания, увеличивая риск сердечно-сосудистых осложнений в 5 раз. Возраст пациента 75 лет и старше увеличивал вероятность неблагоприятного течения в 8,5 раза. Из всех вошедших в модель переменных единственным предиктором, благоприятно влияющим на течение постинфарктного периода, явился интегральный показатель, равный произведению удельного веса жизненно важных препаратов в общей структуре назначений на степень приверженности лечению. Этот показатель изменяется в диапазоне от 0 до 4 и, согласно полученным данным, уменьшает риск ССС на 61% на каждую единицу значения, т. е. при максимально высокой приверженности лечению и терапии, соответствующей рекомендациям, риск неблагоприятного течения снижается в 2,5 раза.

Качество математической модели было проверено с использованием ROC-анализа (рис. 1). Полученное значение площади под кривой составило 0,764 (95% доверительный интервал 0,67–0,86,  $p<0,001$ ), что характеризует качество разработанной модели как хорошее. Условная граница, разделяющая больных на 2 группы (с благоприятным и неблагоприятным прогнозируемым течением постинфарктного периода), по результатам анализа ROC-кривой составила 0,6. Посредством математических расчетов на заключительном этапе разработана графическая шкала-рискометр на основании математической модели (рис. 2). Представленная шкала позволяет вычислять риск развития неблагоприятных ССС в постинфарктном периоде при минимальных временных затратах и без использования специальных устройств (калькуляторов, компьютерных программ).



**Рис. 1.** ROC-кривая математической модели прогнозирования неблагоприятных ССС в течение 5 лет после перенесенного ИМ

**Fig. 1.** ROC-curve for predicting major adverse cardiovascular events within 5 years after MI

## ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования на основании популяционного Регистра острого инфаркта миокарда установлен комплекс факторов, оказывающих значимое влияние на клиническое течение постинфарктного периода, включающий известные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, такие как сердечная недостаточность, старческий возраст, отсутствие достижения целевого артериального давления, особенности назначаемой медикаментозной терапии. Вместе с тем в шкалу-рискметр вошел такой показатель, как приверженность лечению, уровень которой определялся по опроснику Мориски — Грина. Таким образом, полученные результаты еще раз подчеркивают важность соблюдения врачебных рекомендаций пациентами, перенесшими ИМ. Согласно данным литературы приверженность лечению пациентов, страдающих хроническими неинфекционными заболеваниями, низкая, зачастую не достигающая 50% [12, 13]. В крупном метаанализе (более 350 тыс. пациентов, страдающих ИБС) приверженность лечению составила только 57% в течение 2 лет наблюдения, при этом приверженность пациентов, перенесших ИМ, была несколько выше и составила 66%, тогда как приверженность пациентов без перенесенной коронарной катастрофы составила 50% [14]. Необходимо отметить, что даже в крупных рандомизированных исследованиях фиксируется недостаточная приверженность пациентов лечению. Так, например, в исследовании CURE 46,2% пациентов прерывали прием клопидогрела в составе двойной антиагрегантной терапии более чем на 5 дней, а каждый пятый участник исследования прекратил прием препарата раньше времени [15].

Вместе с тем взаимосвязь приверженности лечению с клиническим течением ИБС находит свое подтверждение в работах отечественных и зарубежных ученых. В исследовании швейцарских ученых, включающем 4349 больных с ИМ, высокая степень приверженности назначенному лечению была ассоциирована со значимым снижением вероятности смертельного исхода в постинфарктном периоде [22]. Согласно собственным ранее опубликованным данным низкая приверженность лечению пациентов, перенесших ИМ, повышает риск развития повторного ИМ в 3 раза по сравнению с пациентами, приверженными лечению. Кроме этого,

### Для пациентов моложе 75 лет / For patients under 75 years

Индекс V × приверженность, баллов / Index V × compliance, points	Достигнутое САД < 140 мм рт. ст. / Reached SBP <140 mm Hg		Достигнутое САД > 140 мм рт. ст. / Reached SBP >140 mm Hg	
	р<0,6	р≥0,6	р≥0,6	р≥0,6
0-1,54	р<0,6	р≥0,6	р≥0,6	р≥0,6
1,55-2,24	р<0,6	р<0,6	р≥0,6	р≥0,6
2,25-3,89	р<0,6	р<0,6	р<0,6	р≥0,6
3,9-4	р<0,6	р<0,6	р<0,6	р<0,6
	ХСН нет / CHF no	ХСН да / CHF yes	ХСН нет / CHF no	ХСН да / CHF yes

### Для пациентов 75 лет и старше / For patients of 75 years and older

Индекс V × приверженность, баллов / Index V × compliance, points	Достигнутое САД < 140 мм рт. ст. / Reached SBP <140 mm Hg		Достигнутое САД > 140 мм рт. ст. / Reached SBP >140 mm Hg	
	р≥0,6	р≥0,6	р≥0,6	р≥0,6
0-0,9	р≥0,6	р≥0,6	р≥0,6	р≥0,6
1-2,64	р<0,6	р≥0,6	р≥0,6	р≥0,6
2,65-3,29	р<0,6	р<0,6	р≥0,6	р≥0,6
3,3-4	р<0,6	р<0,6	р<0,6	р≥0,6
	ХСН нет / CHF no	ХСН да / CHF yes	ХСН нет / CHF no	ХСН да / CHF yes

**Рис. 2.** Шкала-рискметр для определения вероятности развития неблагоприятных ССС в течение 5 лет постинфарктного периода с учетом приверженности лечению.

САД — систолическое артериальное давление, индекс V — доля жизненно важных препаратов в общей структуре назначений. Красный цвет ячеек соответствует высокому риску развития неблагоприятных ССС в течение 5 лет после перенесенного ИМ

**Fig. 2.** Risk meter scale for determining the probability of major adverse cardiovascular events during the 5-year post-infarction period, taking into account treatment compliance.

SBP — systolic blood pressure, index V — the proportion of vital drugs in the general structure of prescriptions. The red color of the cells corresponds to a high risk of developing adverse MCVE within 5 years after MI

у пациентов, не приверженных лечению, в 2 раза чаще регистрируются различные виды нарушений сердечного ритма [23]. Вместе с тем повлиять на приверженность лечению крайне сложно, так как значительная часть постинфарктных больных ни при каких обстоятельствах не готовы принимать рекомендованные медикаментозные препараты. Для улучшения мотивации больных следует уделять время санитарно-просветительной работе, с предоставлением им информации о заболевании, о методах его лечения, о прогнозе и вероятности развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [24–25]. В этом контексте раскрываются все преимущества предлагаемого способа прогнозирования неблагоприятных ССС с учетом приверженности лечению, так как даже во время амбулаторного приема пациенту может быть наглядно продемонстрировано прогнозируемое улучшение клинического течения ИБС в постинфарктном периоде при повышении приверженности лечению.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совокупность факторов, включающих: произведение удельного веса жизненно важных препаратов в общей структуре назначений (индекс V) на степень приверженности лечению, определяемой по результатам теста Мориски —

Грина; хроническую сердечную недостаточность, диагностированную до развития острой коронарной катастрофы; отсутствие достижения целевых уровней систолического артериального давления через 1 год после ИМ; возраст 75 лет и более на момент индекса ИМ, — позволяет предсказывать развитие неблагоприятных ССС в течение 5 лет постинфарктного периода. При этом для обеспечения максимального удобства и наглядной визуализации прогнозируемого риска может быть использована представленная графическая шкала-рискометр.

### Литература

1. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2018;40(3):237–269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462.
2. Keenan J. Improving adherence to medication for secondary cardiovascular disease prevention. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(3S):29–35. DOI: 10.1177/2047487317708145.
3. WHO. Cardiovascular Diseases (CVDs) Factsheet Media Centre WHO. 2016. (Electronic resource). URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (access date: 08.18.2020).
4. Округин С.А., Кужелева Е.А., Гарганеева А.А. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: эпидемиологический мониторинг острых коронарных катастроф. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(1):76–83. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-76-83.
5. Ощепкова Е.В., Коносова И.Д., Ефремова Ю.Е. О заседании профильной комиссии по кардиологии от 3 июня 2016 г. Кардиологический вестник. 2016;3:4–11.
6. Fokkema M.L., James S.K., Albertsson P. et al. Population trends in percutaneous coronary intervention: 20-year results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(12):1222–1230. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.007.
7. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(38):119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
8. Pedersen F., Butrymovich V., Kelbaek H. et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(20):2101–2108. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.037.
9. Оганов Р.Г., Калинина А.М., Концевая А.В. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;4:4–9. DOI: 10.15829/1728-8800-2011-4-4-9.
10. Bloom D.E., Cafiero E.T., Jane-Llopis E. The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases. *World Economic Forum*; 2011.
11. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41:407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
12. Седых Д.Ю., Петров Г.П., Кашталап В.В. Различия приверженности к терапии у пациентов с первичным и повторным инфарктом миокарда. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(4):15–25. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-15-25.
13. Fernandez-Lazaro C.I., Garcia-Gonzalez J.M., Adams D.P. et al. Adherence to treatment and related factors among patients with chronic conditions in primary care: a cross-sectional study. *BMC Family Practice.* 2019;20:132. DOI: 10.1186/s12875-019-1019-3.
14. Naderi S.H., Bestwick J.P., Wald D.S. Adherence to Drugs That Prevent Cardiovascular Disease: Meta-analysis on 376,162 Patients. *Am J Med.* 2012;125:882–887. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.12.013.
15. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. The Clopidogrel instable angina to prevent recurrent events trial investigators. Effects of Clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *New Eng J Med.* 2001;345:494–502. DOI: 10.1056/NEJMoa010746.
16. Granger B.B., Swedberg K., Ekman I. et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Lancet.* 2005;366:2005–2011. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67760-4.

17. Irvine J. Poor adherence to placebo or amiodarone therapy predicts mortality: results from the CAMIAT study. *Psychosomatic Medicine.* 1999;61:566–575.
18. Воробьев П.А. ABC-, VEN- и частотный анализы в здравоохранении. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2004;3:3–5.
19. Кожанова И.Н., Романова И.С., Хапалюк А.В. и др. Основы фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа использования лекарственных средств при хронических заболеваниях. Учебно-методическое пособие. Минск: БелМАПО; 2006:5–26.
20. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care.* 1986;24(1):67–74.
21. Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Борель К.Н. Способ прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение пяти лет после перенесенного инфаркта миокарда с учетом приверженности пациентов к лечению. Патент RU 2599372 С1. Опубликовано 28.06.2018. Бюл. № 19.
22. Huber C.A., Meyer M.R., Steffel J. et al. Post-myocardial Infarction (MI) Care: Medication Adherence for Secondary Prevention After MI in a Large Real-world Population. *Clinical Therapeutics.* 2019;41(1):107–117. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.11.012.
23. Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Тукиш О.В. Роль приверженности лечению в клиническом течении постинфарктного периода (по данным Регистра острого инфаркта миокарда). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(4):56–64. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-56-64.
24. Кужелева Е.А., Борель К.Н., Гарганеева А.А. Низкая приверженность лечению после перенесенного инфаркта миокарда: причины и способы коррекции с учетом психоэмоционального состояния пациентов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(3):291–295. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-291-295.
25. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Проблема приверженности в современной медицине: возможности решения, влияние на результативность терапии и исходы заболевания. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(4):519–524. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-519-524.

### References

1. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2018;40(3):237–269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462.
2. Keenan J. Improving adherence to medication for secondary cardiovascular disease prevention. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(3S):29–35. DOI: 10.1177/2047487317708145.
3. WHO. Cardiovascular Diseases (CVDs) Factsheet Media Centre WHO. 2016. (Electronic resource). URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (access date: 08.18.2020).
4. Okrugin S.A., Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A. World health organization project "acute myocardial infarction registry": epidemiological monitoring of acute coronary catastrophes. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018;7(1):76–83 (in Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-76-83.
5. Oshchepkova E.V., Konosova I.D., Efremova Yu.E. On the session of the chief cardiologist from subjects of Russian Federation June 3, 2016. *Russian Cardiology Bulletin.* 2016;3:4–11 (in Russ.).
6. Fokkema M.L., James S.K., Albertsson P. et al. Population trends in percutaneous coronary intervention: 20-year results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(12):1222–1230. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.007.
7. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(38):119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
8. Pedersen F., Butrymovich V., Kelbaek H. et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(20):2101–2108. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.037.
9. Oganov R.G., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. Economic burden of cardiovascular disease in the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;10(4):4–9 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2011-4-4-9.
10. Bloom D.E., Cafiero E.T., Jane-Llopis E. The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases. *World Economic Forum*; 2011.

11. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41:407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
12. Sedykh D.Yu., Petrov G.P., Kashtalov V.V. Differences in adherence behaviour patterns in patients with primary and recurrent myocardial infarction. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018;7(4):15–25 (in Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-15-25.
13. Fernandez-Lazaro C.I., García-González J.M., Adams D.P. et al. Adherence to treatment and related factors among patients with chronic conditions in primary care: a cross-sectional study. *BMC Family Practice.* 2019;20:132. DOI: 10.1186/s12875-019-1019-3.
14. Naderi S.H., Bestwick J.P., Wald D.S. Adherence to Drugs That Prevent Cardiovascular Disease: Meta-analysis on 376,162 Patients. *Am J Med.* 2012;125:882–887. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.12.013.
15. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. The Clopidogrel instable angina to prevent recurrent events trial investigators. Effects of Clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *New Eng J Med.* 2001;345:494–502. DOI: 10.1056/NEJMoa010746.
16. Granger B.B., Swedberg K., Ekman I. et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Lancet.* 2005;366:2005–2011. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67760-4.
17. Irvine J. Poor adherence to placebo or amiodarone therapy predicts mortality: results from the CAMIAT study. *Psychosomatic Medicine.* 1999;61:566–575.
18. Vorobiev P.A. ABC-, VEN- and frequency analyzes in healthcare. *Health care Standardization Problems.* 2004;3:3–5 (in Russ.).
19. Kozhanova I.N., Romanova I.S., Khapalyuk A.V. and others. Fundamentals of pharmacoepidemiological and pharmaco-economic analysis of the use of drugs in chronic diseases. Study guide. Minsk: BelMAPO; 2006:5–26 (in Russ.).
20. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care.* 1986;24(1):67–74.
21. Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Borel K.N. Method for prediction of fatal outcome in patients of an elderly and senile age within five years after suffering myocardial infarction Patent RU 2599372 C1. Date of publication: 28.06.2018. *Bull. № 19* (in Russ.).
22. Huber C.A., Meyer M.R., Steffel J. et al. Post-myocardial Infarction (MI) Care: Medication Adherence for Secondary Prevention After MI in a Large Real-world Population. *Clinical Therapeutics.* 2019;41(1):107–117. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.11.012.
23. Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Tukish O.V. The role of treatment adherence after myocardial infarction (according to the acute myocardial infarction registry). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019;8(4):56–64 (in Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-56-64.
24. Kuzheleva E.A., Borel K.N., Garganeeva A.A. Low adherence to treatment after myocardial infarction: causes and ways of adjustment considering psycho-emotional state of patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(3):291–295 (in Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-291-295.
25. Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu. The problem of adherence to the treatment in modern medicine: possibilities of solution, impact on the effectiveness of therapy and disease outcomes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(4):519–524 (in Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-519-524.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Кужелева Елена Андреевна** — к.м.н., научный сотрудник отделения патологии миокарда НИИ кардиологии, Томский НИМЦ; 634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а; ORCID iD 0000-0002-8070-2234.

**Федюнина Вера Александровна** — младший научный сотрудник отделения патологии миокарда НИИ кардиологии, Томский НИМЦ; 634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а.

**Александренко Виктория Анатольевна** — младший научный сотрудник отделения патологии миокарда НИИ кардиологии, Томский НИМЦ; 634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а.

**Кондратьев Михаил Юрьевич** — врач-кардиолог отделения патологии миокарда НИИ кардиологии, Томский НИМЦ; 634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а.

**Аптекарь Владимир Дмитриевич** — д.м.н., заведующий отделением патологии миокарда НИИ кардиологии, Томский НИМЦ; 634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а.

**Гарганеева Алла Анатольевна** — д.м.н., профессор, руководитель отделения патологии миокарда НИИ кардиологии, Томский НИМЦ; 634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а; ORCID iD 0000-0002-9488-6900.

**Контактная информация:** Кужелева Елена Андреевна, e-mail: snigireva1209@rambler.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 14.09.2020, поступила после рецензирования 28.09.2020, принята в печать 12.10.2020.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Elena A. Kuzheleva** — *Cand. of Sci. (Med.)*, Researcher of the Department of Myocardial Pathology, Research Institute of Cardiology at the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences: 111A, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4019-3735.

**Vera A. Fedyunina** — *Junior Researcher of the Department of Myocardial Pathology, Research Institute of Cardiology at the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences: 111A, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation.*

**Victoria A. Alexandrenko** — *Junior Researcher of the Department of Myocardial Pathology, Research Institute of Cardiology at the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences: 111A, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation.*

**Mikhail A. Kondratiev** — *cardiologist of the Department of Myocardial Pathology, Research Institute of Cardiology at the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences: 111A, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation.*

**Vladimir A. Aptekar** — *Dr. of Sci. (Med.)*, Head of the Department of Myocardial Pathology, Research Institute of Cardiology at the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences: 111A, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation.

**Alla A. Garganeeva** — *Dr. of Sci. (Med.)*, Professor, Head of the Department of Myocardial Pathology, Research Institute of Cardiology at the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences: 111A, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9488-6900.

**Contact information:** Elena A. Kuzheleva, e-mail: snigireva1209@rambler.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests. Received 14.09.2020, revised 28.09.2020, accepted 12.10.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-437-444

## Интенсификация липидснижающей терапии у пациентов с тяжелыми нарушениями липидного обмена в условиях специализированных липидных центров. Возможности применения эволокумаба

О.Л. Барбараш<sup>1,2</sup>, В.В. Кашталап<sup>1,2</sup>, Н.В. Федорова<sup>1</sup>, Д.Ю. Седых<sup>1</sup>,  
И.А. Урванцева<sup>3,4</sup>, А.С. Воробьев<sup>3</sup>

<sup>1</sup>НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово, Россия

<sup>3</sup>БУ ВО «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия

<sup>4</sup>ОКД «ЦД и ССХ», Сургут, Россия

### РЕЗЮМЕ

В статье представлены актуальные данные о распространенности в мире и в России дислипидемии как основного фактора сердечно-сосудистого риска развития заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Обозначены проблемы низкой выявляемости дислипидемий в популяции и недостаточной эффективности липидснижающей терапии для достижения целевых значений липидограммы в зависимости от установленного риска. Представлены возможности современной липидснижающей терапии с применением инновационных препаратов — ингибиторов PCSK9 и роль эволокумаба в соответствии с данными доказательной медицины. Показан опыт работы двух липидных центров — в Кемерово и Сургуте с постулированием необходимости расширения сети липидных центров для улучшения подходов к оказанию медицинской помощи пациентам с тяжелыми формами дислипидемий. Обозначены возможности интенсификации липидснижающей терапии в реальной клинической практике на примере пациентов, проходящих лечение в липидном центре г. Кемерово. Продемонстрированы высокая эффективность эволокумаба — снижение атерогенных фракций холестерина на 67% от исходного уровня и высокая безопасность такой терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** нарушения липидного обмена, статины, липидснижающая терапия, семейная гиперхолестеринемия, ингибиторы PCSK9, эволокумаб.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Федорова Н.В. и др. Интенсификация липидснижающей терапии у пациентов с тяжелыми нарушениями липидного обмена в условиях специализированных липидных центров. Возможности применения эволокумаба. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(7):437–444. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-437-444.

## Intensification of lipid-lowering therapy in patients with severe lipid metabolism disorders in specialized lipid control centers. Possibilities of using evolocumab

O.L. Barbarash<sup>1,2</sup>, V.V. Kashtalap<sup>1,2</sup>, N.V. Fedorova<sup>1</sup>, D.Yu. Sedykh<sup>1</sup>,  
I.A. Urvantseva<sup>3,4</sup>, A.S. Vorobiev<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

<sup>3</sup>Surgut State University, Surgut, Russian Federation

<sup>4</sup>Yugra Cardiology and Cardiovascular Surgery Center, Surgut, Russian Federation

### ABSTRACT

The article presents current data on the prevalence of dyslipidemia worldwide and in the Russian Federation as the main cardiovascular risk factor of developing diseases associated with atherosclerosis. The article identifies the problems of low-level detection of dyslipidemia in the population and insufficient efficacy of lipid-lowering therapy to achieve the lipid profile target values depending on the established risk. It also presents the possibilities of modern lipid-lowering therapy with the use of innovative drugs — PCSK9 inhibitors and the use of evolocumab in accordance with evidence-based medicine. Adding that, the article shows the experience of two lipid control centers (in Kemerovo and Surgut) with the postulation of the need to expand the lipid control center chain to improve methods for providing medical care to patients with severe forms of dyslipidemia. The possibilities of intensifying lipid-lowering therapy in real clinical practice are outlined on the example of patients undergoing treatment in the lipid control center of Kemerovo. Evolocumab has been shown to be highly effective: reduction of atherogenic cholesterol fractions by 67% from the baseline and high safety of such therapy.

**KEYWORDS:** lipid metabolism disorders, statins, lipid-lowering therapy, familial hypercholesterolemia, PCSK9 inhibitors, evolocumab.

**FOR CITATION:** Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Fedorova N.V. et al. Intensification of lipid-lowering therapy in patients with severe lipid metabolism disorders in specialized lipid control centers. Possibilities of using evolocumab. Russian Medical Inquiry. 2020;4(7):437–444. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-437-444.

## ВВЕДЕНИЕ

В основе развития таких сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как ишемическая болезнь сердца (ИБС), острое нарушение мозгового кровообращения, периферический атеросклероз, лежат нарушения липидного обмена (НЛО): дислипидемии, гиперхолестеринемии [1]. Согласно данным многоцентрового популяционного исследования INTERHEART именно дислипидемия является наиболее распространенным модифицируемым фактором кардиоваскулярного риска [2]. В Российской Федерации длительное время существовала проблема неизученности фактической распространенности различных НЛО и эффективности холестеринснижающей терапии в реальной клинической практике [3], что в итоге привело к инициации Министерством здравоохранения в 2012 г. крупного многоцентрового эпидемиологического исследования по оценке распространенности ССЗ и их факторов риска в 13 регионах России (ЭССЕ-РФ) [4]. Согласно результатам этого исследования доля трудоспособного населения страны с НЛО составляет в среднем 57,6%, достигая в отдельных регионах 67,6% [5]. В Кемеровской области распространенность НЛО составляет 45,6%, увеличиваясь с возрастом независимо от половой принадлежности [6], что актуализирует потребность в ее активном выявлении и ранней коррекции.

Согласно действующим рекомендациям адекватность снижения сердечно-сосудистого риска на фоне проводимого холестеринснижающего лечения оценивается по достижению целевых значений показателей липидного спектра соответственно стратификации риска развития ССЗ, определяемого персонифицированно для каждого пациента [7]. Однако существует категория больных, имеющих семейную гиперхолестеринемии (СГХС), у которых применение стандартной терапии малоэффективно. При этом СГХС выступает одним из широко распространенных в мире генетических заболеваний [8] и характеризуется повышением уровня общего холестерина (ХС) в 2–2,5 раза по сравнению с нормой за счет Хс липопротеинов низкой плотности (Хс-ЛПНП). При этом у больных с СГХС уровень атерогенного Хс может превышать 4,9 ммоль/л (в норме не более 3 ммоль/л у здоровых взрослых). Опасность заболевания состоит в том, что без лечения у таких пациентов регистрируют раннее агрессивное развитие атеросклероза (3–4-я декада жизни), ранние инфаркты, инсульты, развитие стеноза аорты и внезапную смерть. Причиной СГХС считают мутации и образование дефектов генов рецепторов Хс-ЛПНП (LDLR), а также генов, кодирующих белок-адаптер (LDLRAP или ARH), кодирующих синтез апопротеина-В (апо-В), и гена фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа (PCSK9). Мутации (гомозиготные и гетерозиготные) могут затрагивать один ген или сразу два гена (так называемая двойная гетерозиготность) [7]. Считается, что распространенность гетерозиготной формы СГХС среди представителей европеоидной расы составляет 1:500, гомозиготной формы — 1:1 000 000 [7–9]. По косвенным данным ЭССЕ-РФ, распространенность гетерозиготной формы СГХС в РФ составляет 1:108, гомозиготной формы — 1:300 000 [6, 7]. В большинстве случаев заболевание остается недиагностированным даже в развитых странах Европейского союза. Для выявления пациентов с СГХС используются так называемые голландские критерии (Dutch lipid clinic network criteria, DLCNC) [7, 8].

На сегодняшний день в России нет стандартизированной специализированной сети липидных центров

и/или кабинетов. Имеются отдельные центры на базе крупных клиник и научных центров (Москва, Санкт-Петербург, Новосибирск, Самара, Казань). В Кемерово липидный центр на базе ГБУЗ «КККД» функционирует с сентября 2016 г. В это же время был сформирован липидный центр в Сургуте на базе ОКД «ЦД и ССХ». Оба центра работают в тесном научно-практическом сотрудничестве и применяют единые критерии отбора пациентов на специализированную консультацию. Маршрутизация пациентов в липидном центре г. Кемерово представлена на рисунке 1.

На консультацию в липидный центр направляются следующие пациенты:

- ♦ с высокой гиперхолестеринемией (общий Хс в крови >7,5 ммоль/л, или Хс-ЛПНП >4,9 ммоль/л, или триглицериды >5 ммоль/л), требующей подбора высокодозированной и/или комбинированной терапии липидснижающими препаратами;
- ♦ с ранним анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний и/или реваскуляризации сосудистых бассейнов (до 55 лет), требующих «агрессивной» вторичной профилактики;
- ♦ с подозрением на непереносимость липидснижающей терапии из-за развития побочных эффектов или с ее недостаточной эффективностью.

Относительно таких пациентов обсуждается необходимость включения в холестеринснижающую терапию новых групп лекарственных препаратов, эффективно снижающих проатерогенные показатели липидограммы, например, ингибиторов PCSK9. К таковым относятся: полностью человеческий моноклональный иммуноглобулин G2 (IgG2) эволокумаб (Репата, «Амджен», США) и полностью человеческое моноклональное антитело иммуноглобулин G1 (IgG1) алирокумаб. Эволокумаб селективно и с высокой степенью аффинности связывается с PCSK9 и ингибирует связывание циркулирующей PCSK9 с рецептором ЛПНП (Р-ЛПНП) на поверхности клеток печени, таким образом предотвращая PCSK9-опосредованный распад Р-ЛПНП. В результате повышения экспрессии Р-ЛПНП в печени снижается сывороточная концентрация Хс-ЛПНП.

За два года на консультативный прием липидолога в Кемерово направлен 691 пациент. У 307 (44%) пациентов выявлены тяжелые НЛО, у 233 (34%) из них — с крайне высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и недостижением целевых значений показателей липидограммы. У 33 (4,8%) пациентов диагностирована вероятная и определенная СГХС, у 41 (5,9%) пациента подтверждена непереносимость статинов.

Кардиолог-липидолог, определив, что в результате терапии статинами в максимально переносимой дозировке не достигаются целевые значения показателей липидограммы, обозначенные в национальных рекомендациях (у пациентов очень высокого риска Хс-ЛПНП <1,4 ммоль/л; у пациентов высокого риска Хс-ЛПНП <1,8 ммоль/л) [7], оптимизирует холестерин-снижающую терапию, чаще всего за счет дополнительного назначения эзетимиба в дозе 10 мг (класс рекомендаций I, уровень доказательности В), что может обеспечить дополнительное снижение уровня Хс-ЛПНП на 15–30%. Пациентам высокого и очень высокого риска с повышенным содержанием триглицеридов (1,5–5,6 ммоль/л) на фоне приема статинов показаны фибраты и при недостаточном их эффекте или при непереносимости фибратов —

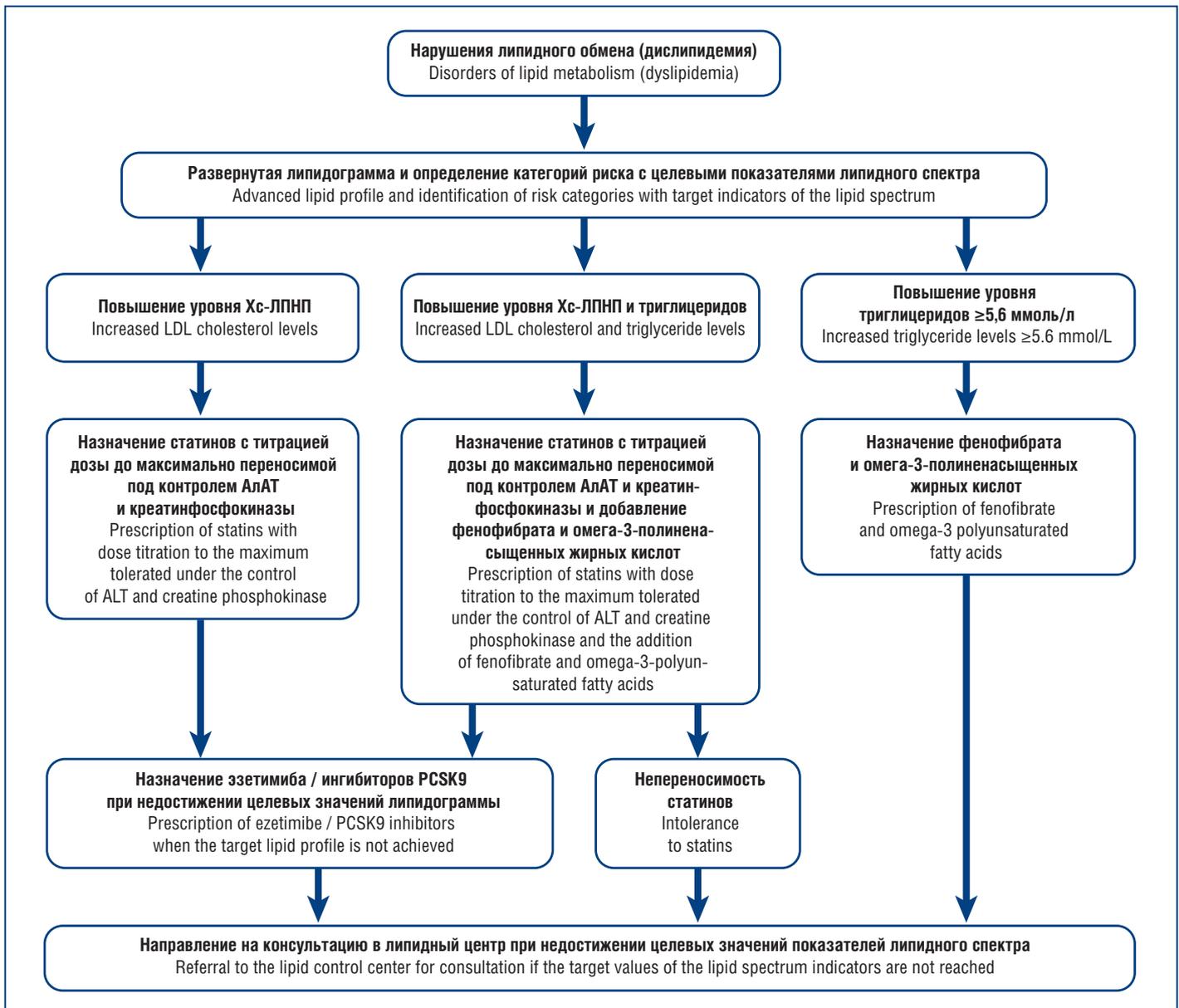


Рис. 1. Маршрутизация пациентов на консультацию в липидный центр

Fig. 1. Routing of patients to the lipid control center for consultation

омега-3 жирные кислоты этиловых эфиров 2 г 2 р./сут (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B).

Если же при высоком или очень высоком сердечно-сосудистом риске не достигаются целевые значения Хс-ЛПНП, должен быть рассмотрен вопрос о назначении ингибиторов PCSK9 (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).

### Данные доказательной медицины по применению ЭВОЛОКУМАБА

Крупное (27 564 пациента, средний возраст — 63 года, 69% больных получали высокоинтенсивную статинотерапию) международное рандомизированное клиническое исследование FOURIER было посвящено оценке эффективности ингибитора PCSK9 эволокумаба (подкожное введение 420 мг 1 р./мес. или 140 мг каждые 2 нед.) в отношении уровня Хс-ЛПНП и сердечно-сосудистых конечных точек у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостижением целевых значений Хс-ЛПНП на фоне

использования статинотерапии и эzetимиба. Было показано, что при дополнительном назначении эволокумаба в активной группе исследования, помимо снижения уровня Хс-ЛПНП на 59% и повышения содержания Хс-ЛПВП на 8,1% [10], уменьшилась частота сердечно-сосудистых конечных точек на 18% (в группе эволокумаба было зарегистрировано 2192 конечные точки, в группе плацебо — 2714) и не увеличивался риск развития сахарного диабета, в т. ч. у пациентов с метаболическим синдромом [11].

При этом 2669 (10%) пациентов достигли значений Хс-ЛПНП менее 0,5 ммоль/л, 8003 (31%) больных — 0,5–1,3 ммоль/л, 3444 (13%) — 1,3–1,8 ммоль/л, 7471 (29%) — 1,8–2,6 ммоль/л и 4395 (17%) — 2,6 ммоль/л и выше. Была выявлена значимая прямая связь между снижением содержания Хс-ЛПНП и уменьшением частоты сердечно-сосудистых событий (связь низких значений Хс-ЛПНП менее 0,2 ммоль/л с меньшей частотой первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, госпитализация по поводу

нестабильной стенокардии, коронарная реваскуляризация миокарда) ( $p=0,0012$ ) и с меньшей частотой вторичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) ( $p=0,0001$ ) [12].

В субанализе исследования FOURIER по оценке эффективности эволокумаба у пациентов с недавно (в течение 12 мес. до включения в исследование,  $n=5711$ ) перенесенным ИМ по сравнению с теми, кто перенес ИМ в более отдаленные сроки ( $n=16\ 609$ ), было выявлено, что в течение трех лет частота конечных точек была закономерно выше при недавно перенесенном ИМ, однако абсолютное снижение риска первичной конечной точки в этой группе на фоне применения эволокумаба составило 3,7% в отличие от 1,1% в группе эволокумаба при отдаленном ИМ [13].

Показательно, что терапия эволокумабом в отношении профилактики инсультов была более эффективной в группе первичной профилактики, чем в группе вторичной профилактики [14]. Так, частота повторных инсультов у пациентов в исследовании FOURIER составила 3,5% в группе эволокумаба и 4% в группе плацебо, тогда как в группе первичной профилактики частота инсультов составила 1% и 1,4% в соответствующих группах [15]. Следует отметить, что эволокумаб в исследовании EBBINGHAUS (Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects) продемонстрировал отсутствие влияния на когнитивную функцию у пациентов ( $n=1204$ ), включенных в исследование FOURIER, в т. ч. в группе пациентов, достигших значений ХС-ЛПНП  $<1$  ммоль/л [16].

В исследовании эффектов эволокумаба у пациентов с острым коронарным синдромом (EVOLocumab for Early Reduction of LDL-cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes, EVOPACS,  $n=308$ ) среднее значение ХС-ЛПНП в группе эволокумаба (высокоинтенсивная терапия статинами и эволокумабом) снизилось с 3,61 до 0,79 ммоль/л к 8-й нед. терапии, в группе плацебо (высокоинтенсивная терапия статинами) — с 3,42 до 2,06 ммоль/л. В группе эволокумаба содержания ХС-ЛПНП  $<1,8$  ммоль/л удалось достигнуть у 95,7% пациентов, в группе плацебо — только у 37,6%. При этом частота нежелательных явлений и сердечно-сосудистых событий в группах была одинаковой, т. е. применение эволокумаба является эффективным и безопасным в раннем госпитальном периоде лечения острого коронарного синдрома [17].

В исследовании GLAGOV у пациентов с ангиографическим подтверждением ишемической болезни сердца на фоне терапии статинами дополнительное назначение эволокумаба сопровождалось значительным снижением (на 0,95%,  $p<0,001$ ) процентного объема атеромы в коронарной артерии, по данным внутрикоронарного ультразвукового исследования, после 76 нед. терапии по сравнению с показателями в группе плацебо [18].

Известно также, что применение эволокумаба сопровождается стабилизацией атеросклеротической бляшки за счет утолщения фиброзной капсулы у пациентов с острым коронарным синдромом [19].

Несмотря на доказанную высокую эффективность и безопасность ингибиторов PCSK9, в реальной клинической практике даже в странах Европейского союза имеется значительное недоиспользование возможностей препаратов этой группы для достижения у большинства пациентов с НЛО с высоким и очень высоким риском целевых значе-

ний показателей липидограммы в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, что связано с социально-экономическим аспектом данной терапии [20].

Задачей функционирования липидных центров является, в частности, повышение доступности современной липидснижающей терапии для пациентов, у которых не удается достичь целевых значений показателей липидограммы на фоне приема статинов [21].

На сегодняшний день практическое использование эволокумаба в России насчитывает единичные случаи. В липидном центре г. Кемерово идет активное накопление данных по использованию ингибиторов PCSK9. Представляем первый собственный опыт применения эволокумаба.

## СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭВОЛОКУМАБА

В проспективное рандомизированное исследование исходно были включены 6 пациентов, из них 5 мужчин, в возрасте  $49 \pm 5,8$  года. Пациенты были госпитализированы для обследования и лечения в кардиологическое отделение НИИ КПССЗ с тяжелыми НЛО. Все пациенты — с вероятным диагнозом СГХС (7 [5; 8] баллов по DLCNC) с очень высоким сердечно-сосудистым риском (табл. 1).

До проведения подкожной инъекции ингибитора PCSK9 эволокумаба у всех пациентов натошак кубитальным катетером забирали венозную кровь для оценки параметров липидограммы (общий Хс, Хс-ЛПНП, Хс-ЛПВП, триглицериды, апо-белки) и проведения других лабораторных исследований (общий анализ крови, глюкоза, печеночные маркеры цитолиза и холестаза, креатинин,

**Таблица 1.** Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с СГХС

**Table 1.** Clinical and anamnestic characteristics of patients with familial hypercholesterolemia

Характеристика Characteristics	Количество пациентов Number of patients
Мужской пол / Male	5 (83,3%)
Высшее образование / Higher education	3 (50,0%)
Работающие / Working	4 (66,7%)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	6 (100,0%)
Стенокардия / Angina pectoris	4 (66,7%)
Постинфарктный кардиосклероз Post-infarction atherosclerosis	3 (50,0%)
Чрескожное коронарное вмешательство Percutaneous coronary intervention	4 (66,7%)
Коронарное шунтирование Coronary artery bypass graft	2 (33,3%)
Сахарный диабет 2 типа Type 2 diabetes mellitus	3 (50,0%)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий Brachiocephalic atherosclerosis	3 (50,0%)
Атеросклероз артерий нижних конечностей Lower extremity atherosclerosis	1 (16,7%)
Наследственность по ИБС / Inherited CHD	2 (33,3%)

коагулограмма). В вечерние часы в первый день госпитализации всем пациентам подкожно вводили эволокумаб. В ранние утренние часы натощак повторно забирали кровь для проведения исследований в том же объеме, что и при поступлении. В этот же день пациентов выписывали на амбулаторный этап лечения. Через 2 нед. проводили повторную госпитализацию с подкожным введением эволокумаба и двукратной оценкой параметров липидограммы и биохимических показателей, характеризующих безопасность применения лекарственного препарата (оценка функции почек, печени, гемостаза, ионного и углеводного обмена).

В рамках первичной госпитализации проводилась эхокардиография с оценкой параметров внутрисердечной гемодинамики. Никто из пациентов не имел тяжелой сердечной недостаточности. Медиана фракции выброса левого желудочка составляла 63,5 [55; 68] %.

Все пациенты получали комбинированную холестеринснижающую терапию статинами в максимально переносимых дозировках (аторвастатин до 80 мг, розувастатин до 40 мг) и эзетимибом (10 мг). Кроме того, пациенты принимали ацетилсалициловую кислоту,  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — по 4 (66,7%) человека, антагонисты кальция — 3 (50%), сартаны — 2 (33,3%) человека, нитраты и диуретики — по 1 (16,7%) человеку.

В исследуемой группе все пациенты успешно прошли две госпитализации для оценки эффективности и безопасности терапии эволокумабом. Исходные значения липидограммы, а также результаты первого введения эволокумаба через 2 нед. после первичной госпитализации представлены в таблице 2.

Уже через 2 нед. после первого введения эволокумаба выявлено значительное снижение индекса атерогенности,

**Таблица 2.** Динамика показателей липидограммы на фоне терапии эволокумабом  
**Table 2.** Tendency of the lipid profile parameters during evolocumab therapy

Показатель Parameter	Первая госпитализация First hospitalization		Вторая госпитализация (через 2 нед.) Second hospitalization (after 2 weeks)		p
	до введения эволокумаба <sub>1</sub> before evolocumab administratio <sub>1</sub>	утром после первого введения эволокумаба <sub>2</sub> the morning after the first administration of evolocumab <sub>2</sub>	до второго введения эволокумаба <sub>3</sub> before the second administration of evolocumab <sub>3</sub>	утром после второго введения эволокумаба <sub>4</sub> the morning after the second administration of evolocumab <sub>4</sub>	
Общий Хс, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	6,7 [6,2; 7,0]	7,0 [5,8; 7,4]	3,4 [3,0; 4,4]	3,4 [2,6; 4,4]	p <sub>1,2</sub> =0,50 p <sub>1,3</sub> =0,03 p <sub>2,4</sub> =0,07 p <sub>3,4</sub> =1,0
Хс-ЛПНП, ммоль/л LDL cholesterol, mmol/L	5,0 [4,2; 5,4]	4,11 [3,2; 5,2]	1,79 [0,96; 2,61]	0,85 [0,4; 1,7]	p <sub>1,2</sub> =0,50 p <sub>1,3</sub> =0,03 p <sub>2,4</sub> =0,07 p <sub>3,4</sub> =0,11
Хс-ЛПВП, ммоль/л HDL cholesterol, mmol/L	1,22 [1,1; 1,36]	1,18 [1,13; 1,22]	1,2 [1,1; 1,3]	1,1 [1,04; 1,39]	p <sub>1,2</sub> =0,50 p <sub>1,3</sub> =0,50 p <sub>2,4</sub> =0,72 p <sub>3,4</sub> =0,07
Хс-ЛПОНП, ммоль/л VLDL cholesterol, mmol/L	0,67 [0,44; 1,43]	0,70 [0,41; 2,1]	0,63 [0,54; 0,85]	1,53 [0,49; 2,32]	p <sub>1,2</sub> =0,72 p <sub>1,3</sub> =0,22 p <sub>2,4</sub> =0,72 p <sub>3,4</sub> =0,27
Триглицериды Triglycerides	1,45 [0,95; 3,12]	1,71 [0,89; 4,78]	1,3 [0,89; 1,86]	3,3 [1,1; 5,1]	p <sub>1,2</sub> =0,69 p <sub>1,3</sub> =0,25 p <sub>2,4</sub> =0,27 p <sub>3,4</sub> =0,27
Индекс атерогенности Atherogenicity index of plasma	5,0 [4,0; 6,4]	5,1 [3,9; 6,4]	2,2 [0,8; 4,9]	2,1 [1,4; 2,85]	p <sub>1,2</sub> =0,59 p <sub>1,3</sub> =0,07 p <sub>2,4</sub> =0,07 p <sub>3,4</sub> =0,72
Апо-А1, г/л APOA1, g/L	1,75 [1,69; 1,80]	2,54 [1,84; 3,2]	1,03 [0,61; 1,52]	0,94 [0,62; 1,39]	p <sub>1,2</sub> =0,27 p <sub>1,3</sub> =0,60 p <sub>2,4</sub> =0,36 p <sub>3,4</sub> =0,72
Апо-В, г/л APOB, g/L	1,59 [0,86; 1,89]	2,04 [1,71; 2,19]	1,03 [0,61; 1,52]	0,94 [0,62; 1,39]	p <sub>1,2</sub> =0,47 p <sub>1,3</sub> =0,21 p <sub>1,3</sub> =0,07 p <sub>3,4</sub> =0,72

**Примечание.** Количественные показатели представлены в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей. Сравнительный статистический анализ выполнен с помощью критерия Манна — Уитни.

**Note.** Quantitative indicators are presented as the median and the 25th and 75th quartiles. Comparative statistical analysis was performed using the Mann–Whitney U test.

снижение уровня Хс-ЛПНП на 67%. Лечение эволокумабом не оказало значимого влияния на лабораторные показатели безопасности (табл. 3).

Таким образом, дополнительное назначение эволокумаба пациентам с НЛЮ высокого и очень высокого риска, получающим максимально переносимую дозу статинов и эзетимиб и не достигающим на этом фоне целевых значений липидограммы, показало свою эффективность — значимое снижение уровня Хс-ЛПНП (на 67% от исходных значений). Для сохранения эффекта необходимо длительное применение препарата. При этом эволокумаб безопасен, не вызывает развития органных дисфункций. Документы всех пациентов, прошедших лечение эволокумабом в липидном центре г. Кемерово, направлены в Министерство здравоохранения Кузбасса для получения адресной региональной помощи. В настоящее время 2 пациента в г. Кемерово получают ингибиторы PCSK9 в рамках адресной помощи. В липидном центре г. Сургута 4 пациента продолжают прием эволокумаба в рамках региональной адресной помощи больным с тяжелыми НЛЮ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лидирующее место среди причин смертности в развитых странах занимают сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с атеросклерозом. Основным фактором риска развития атеросклероза — НЛЮ. Существует категория пациентов с тяжелыми НЛЮ (включая СГХС), у которых стандартная холестеринснижающая терапия оказывается недостаточно эффективной для достижения целевых значений показателей липидограммы. У пациентов высокого и очень высокого риска это ухудшает прогноз из-за увеличения риска развития сердечно-сосудистых событий. В таких случаях методом выбора для интенсификации холестеринснижающей терапии являются новые липидснижающие препараты — ингибиторы PCSK9, например эволокумаб (Репата). Липидные центры могут стать организационной основой маршрутизации пациентов с тяжелыми НЛЮ для повышения доступности современной, эффективной лекарственной терапии.

**Таблица 3.** Динамика лабораторных показателей безопасности терапии  
**Table 3.** Tendency of laboratory indicators concerning therapy safety

Показатель / Parameter	Перед первым введением эволокумаба Before the first administration of evolocumab	Перед вторым введением эволокумаба Before the second administration of evolocumab
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/L	5,5 [5,3; 7,7]	6,3 [4,8; 8,0]
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, mmol/L	104,8 [85; 128]	94,7 [72; 113]
Общий билирубин, ммоль/л / Total bilirubin, mmol/L	14,2 [7,5; 15]	13,4 [8,2; 12,1]
Прямой билирубин, ммоль/л / Direct bilirubin mmol/L	5,97 [4,4; 7,2]	5,8 [3,9; 6,6]
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L	6,1 [5,7; 6,3]	6,0 [5,6; 6,3]
Калий, ммоль/л / Potassium, mmol/L	4,6 [4,2; 5,0]	4,4 [4,3; 4,8]
Натрий, ммоль/л / Sodium, mmol/L	143,2 [140; 149]	142 [139; 144]
Общий белок, г/л / Total protein, g/L	70,7 [68; 74]	69,2 [69; 71]
Аланинаминотрансфераза, Ед/л / Alanine aminotransferase, units/L	40,7 [22; 51]	34,3 [23; 55]
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л / Aspartate aminotransferase, units/L	29,2 [18; 35]	24 [17; 33]
Международное нормализованное отношение / International normalisation ratio	0,95 [0,85; 0,92]	0,98 [0,92; 1,1]
Протромбиновый индекс, % / Prothrombin index, %	106,9 [108; 117]	103,1 [95,1; 109]
Активированное частичное тромбопластиновое время, с Activated partial thromboplastin time, s	27,8 [24,8; 27,5]	27,6 [26; 27,3]
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/L	2,9 [2,7; 3,1]	2,8 [2,1; 3,2]
Тромбиновое время, с / Thrombin time, s	13,9 [13; 14,9]	12,3 [13; 15,6]
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг% Soluble fibrin monomer complexes, mg%	4,2 [3,5; 3,5]	5,1 [3,5; 5,0]
Время фибринолиза, мин / Fibrinolysis time, min	6,4 [6; 7]	6,4 [6,0; 7,0]
Антитромбин III, % / Antithrombin III, %	97,2 [91,7; 102]	102,8 [97; 107,7]

**Примечание.** Количественные показатели представлены в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей. Сравнительный статистический анализ выполнен с помощью критерия Манна — Уитни. Для всех показателей  $p > 0,05$ .

**Note.** Quantitative indicators are presented as the median and the 25th and 75th quartiles. Comparative statistical analysis was performed using the Mann-Whitney U test. For all indicators —  $p > 0.05$ .

## Литература

1. Кардиология: национальное руководство. 2-е изд. Под ред. Е.В. Шляхто. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
2. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) case-control study. *Lancet*. 2004;(364):937–952. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
3. Бойцов С.А. Структура факторов сердечно-сосудистого риска и качество мер их профилактики в первичном звене здравоохранения в России и в европейских странах (по результатам исследования EURIKA). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(1):11–16.
4. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;6:25–34.
5. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
6. Максимов С.А., Индукаева Е.В., Скрипченко А.Е. и др. Распространенность основных факторов сердечно-сосудистого риска в Кемеровской области: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ЭССЕ-РФ». *Медицина в Кузбассе*. 2014;13(3):36–42.
7. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7–42. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
8. Воевода М.И., Шахтштейнер Е.В., Макаренков К.В. и др. Каскадный скрининг семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз*. 2015;4:5–10.
9. Schwartz J., Padmanabhan A., Aqui N. et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher*. 2016;31(3):149–162. DOI: 10.1002/jca.21470.
10. Katsiki N., Athyros V.G., Mikhailidis D.P., Mantzoros C. Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: Shaping the future after the further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk (FOURIER) trial. *Metabolism*. 2017;74:43–46. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.04.007.
11. Deedwania P., Murphy S.A., Scheen A. et al. Efficacy and safety of PCSK9 inhibition with evolocumab in reducing cardiovascular events in patients with metabolic syndrome receiving statin therapy: secondary analysis from the FOURIER randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3151. (Online ahead of print.)
12. Giugliano R.P., Pedersen T.R., Park J.G. et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390(10106):1962–1971. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17) 32290-0.
13. Gencer B., Mach F., Murphy S.A. et al. Efficacy of Evolocumab on cardiovascular outcomes in patients with recent myocardial infarction: a prespecified secondary analysis from the FOURIER trial. *JAMA Cardiol*. 2020;5(8):1–6. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0882.
14. Giugliano R.P., Pedersen T.R., Saver J.L. et al. Stroke prevention with the PCSK9 (proprotein convertase subtilisin-kexin type 9) inhibitor evolocumab added to statin in high-risk patients with stable atherosclerosis. *Stroke*. 2020;51:1546–1554. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027759.
15. Alberts M.J., Thompson P.D. PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) inhibition and stroke prevention: another step forward. *Stroke*. 2020;51(5):1361–1362. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.028567.
16. Gencer B., Mach F., Guo J. et al. Cognition after lowering LDL-cholesterol with evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2283–2293. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.039.
17. Koskinas K.C., Windecker S., Pedrazzini G. et al. Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2452–2462. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.010.
18. Nicholls S.J., Puri R., Anderson T. et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(22):2373–2384. DOI: 10.1001/jama.2016.16951.
19. Yano H., Horinaka S., Ishimitsu T. Effect of evolocumab therapy on coronary fibrous cap thickness assessed by optical coherence tomography in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiol*. 2020;75(3):289–295. DOI: 10.1016/j.jjcc.2019.08.002.
20. Colivicchi F., Massimo Gulizia M., Arca M. et al. Lipid lowering treatment and eligibility for PCSK9 inhibition in post-myocardial infarction patients in Italy: Insights from two contemporary nationwide registries. *Cardiovasc Ther*. 2020;2020:3856242. DOI: 10.1155/2020/3856242.
21. Печерина Т.Б., Хорлампенко А.А., Горбунова Е.В. и др. Клиническое наблюдение пациента с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6(4):155–168. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-155-168.

## References

1. Cardiology: national guidelines. E.B. Shlyakhto, ed. 2nd ed. M.: GEOTAR-Media; 2015 (in Russ.).
2. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) case-control study. *Lancet*. 2004;(364):937–952. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
3. Boytsov S.A. Structure of factors of the cardiovascular risk and the quality of measures for its prophylactics in the primary healthcare chain in Russia and European countries (by results of EURIKA studies). *Cardiovascular Therapy and Prophylactics*. 2012;11(1):11–16 (in Russ.).
4. Scientific Organizing Committee of ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Preventive Medicine*. 2013;6:25–34 (in Russ.).
5. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. Prevalence of infectious diseases' risk factors in the Russian population in 2012–2013. Results of ESS-RF studies. *Cardiovascular Therapy and Prophylactics*. 2014;13(6):4–11 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
6. Maksimov S.A., Indukaeva E.V., Skripchenko A.E. et al. Prevalence of major factors of cardiovascular risk in Kemerovo region: results of multicenter epidemiological research "ECVE-RF". *Medicine in Kuzbass*. 2014;13(3):36–42 (in Russ.).
7. Diagnostic and correction dyslipidemia with prevention and treatment atherosclerosis. Russian recommendations VII version. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;1(38):7–42 (in Russ.). DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
8. Voevoda M.I., Shakhshneider E.V., Makarenkov K.V. Cascade genetic screening for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2015;4:5–10 (in Russ.).
9. Schwartz J., Padmanabhan A., Aqui N. et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher*. 2016;31(3):149–162. DOI: 10.1002/jca.21470.
10. Katsiki N., Athyros V.G., Mikhailidis D.P., Mantzoros C. Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: Shaping the future after the further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk (FOURIER) trial. *Metabolism*. 2017;74:43–46. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.04.007.
11. Deedwania P., Murphy S.A., Scheen A. et al. Efficacy and safety of PCSK9 inhibition with evolocumab in reducing cardiovascular events in patients with metabolic syndrome receiving statin therapy: secondary analysis from the FOURIER randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3151. (Online ahead of print.)
12. Giugliano R.P., Pedersen T.R., Park J.G. et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390(10106):1962–1971. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17) 32290-0.
13. Gencer B., Mach F., Murphy S.A. et al. Efficacy of Evolocumab on cardiovascular outcomes in patients with recent myocardial infarction: a prespecified secondary analysis from the FOURIER trial. *JAMA Cardiol*. 2020;5(8):1–6. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0882.
14. Giugliano R.P., Pedersen T.R., Saver J.L. et al. Stroke prevention with the PCSK9 (proprotein convertase subtilisin-kexin type 9) inhibitor evolocumab added to statin in high-risk patients with stable atherosclerosis. *Stroke*. 2020;51:1546–1554. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027759.

15. Alberts M.J., Thompson P.D. PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) inhibition and stroke prevention: another step forward. *Stroke*. 2020;51(5):1361–1362. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.028567.
16. Gencer B., Mach F., Guo J. et al. Cognition after lowering LDL-cholesterol with evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2283–2293. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.039.
17. Koskinas K.C., Windecker S., Pedrazzini G. et al. Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2452–2462. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.010.
18. Nicholls S.J., Puri R., Anderson T. et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(22):2373–2384. DOI: 10.1001/jama.2016.16951.
19. Yano H., Horinaka S., Ishimitsu T. Effect of evolocumab therapy on coronary fibrous cap thickness assessed by optical coherence tomography in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiol*. 2020;75(3):289–295. DOI: 10.1016/j.jcc.2019.08.002.
20. Colivicchi F., Massimo Gulizia M., Arca M. et al. Lipid lowering treatment and eligibility for PCSK9 inhibition in post-myocardial infarction patients in Italy: Insights from two contemporary nationwide registries. *Cardiovasc Ther*. 2020;2020:3856242. DOI: 10.1155/2020/3856242.
21. Pecherina T.B., Khorlampenko A.A., Gorbunova E.V. et al. Clinical case of a patient with heterozygous family hypercholesterolemia. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(4):155–168 (in Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-155-168.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Барбараш Ольга Леонидовна** — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор НИИ КПССЗ, 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, 650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; ORCID iD 0000-0002-4642-3610.

**Кашталап Василий Васильевич** — д.м.н., доцент, заведующий отделом клинической кардиологии, НИИ КПССЗ, 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, 650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; ORCID iD 0000-0003-3729-616X.

**Федорова Наталья Васильевна** — к.м.н., кардиолог-липидолог, заведующая клинико-диагностическим отделением, НИИ КПССЗ, 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; ORCID iD 0000-0002-3841-8539.

**Седых Дарья Юрьевна** — к.м.н., научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, НИИ КПССЗ, 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; ORCID iD 0000-0001-7058-2008.

**Урванцева Ирина Александровна** — к.м.н., главный врач, ОКД «ЦД и ССХ», 628416, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, д. 69/1; заведующая кафедрой кардиологии медицинского института, БУ ВО «Сургутский государственный университет», 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1; ORCID iD 0000-0002-5545-9826.

**Воробьев Антон Сергеевич** — к.м.н., кардиолог-липидолог, ведущий научный сотрудник научно-образовательного центра, доцент кафедры кардиологии медицинского института, БУ ВО «Сургутский государственный университет», 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1; ORCID iD 0000-0002-4279-7578.

**Контактная информация:** Седых Дарья Юрьевна, e-mail: md-sedih@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** материал для статьи взят из базы данных наблюдательного регистрового исследования стационарного этапа ведения пациентов с тяжелыми нарушениями липидного обмена в рамках выполнения поискового научного исследования НИИ КПССЗ 2020\_419\_23 «Комплексное лечение пациентов с наследственными формами нарушений липидного обмена с применением ЛНП-афереза и медикаментозной терапии», финансируемого Министерством науки и высшего образования Российской Федерации. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 08.09.2020, поступила после рецензирования 22.09.2020, принята в печать 06.10.2020.

### ABOUT THE AUTHORS:

**Olga L. Barbarash** — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Head of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases: 6, Sosnovy Bulvar, Kemerovo, 650002, Russian Federation; Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University: 22A, Voroshilova str., Kemerovo, 650029, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4642-3610.

**Vasily V. Kashtalap** — Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases: 6, Sosnovy Bulvar, Kemerovo, 650002, Russian Federation; Professor of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University: 22A, Voroshilova str., Kemerovo, 650029, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3729-616X.

**Natalia V. Fedorova** — Cand. of Sci. (Med.), cardiologist-lipidologist, Head of the Clinical and Diagnostic Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases: 6, Sosnovy Bulvar, Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3841-8539.

**Darya Yu. Sedykh** — Cand. of Sci. (Med.), researcher of the Laboratory of Cardiovascular Pathology of the Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases: 6, Sosnovy Bulvar, Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7058-2008.

**Irina A. Urvantseva** — Cand. of Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Yugra Cardiology and Cardiovascular Surgery Center: 69/1, Lenina prospect, Surgut, 628416, Russian Federation; Head of the Department of Cardiology of the Medical Institute, Surgut State University: 1, Lenina prospect, Surgut, 628412, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5545-9826.

**Anton S. Vorobyov** — Cand. of Sci. (Med.), cardiologist-lipidologist, Leading Researcher of the Research and Educational Center, Associate Professor of the Department of Cardiology of the Medical Institute, Surgut State University: 1, Lenina prospect, Surgut, 628412, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4279-7578.

**Contact information:** Darya Yu. Sedykh, e-mail: md-sedih@mail.ru. **Financial Disclosure:** the material for the article is taken from the database of an observational registry study on inpatient basis of patient management with severe lipid metabolism disorders as part of an exploratory research at the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases 2020\_419\_23 “Complex treatment of patients with hereditary forms of lipid metabolism disorders using LDL apheresis and drug therapy”, funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation. There is no conflict of interests. Received 08.09.2020, revised 22.09.2020, accepted 06.10.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-445-451

## Комплексное лечение пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности: все ли возможности антикоагулянтной терапии нами используются?

И.И. Кательницкий<sup>1</sup>, В.В. Дарвин<sup>2</sup>, А.А. Зорькин<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия<sup>2</sup>БУ ВО «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение:** медикаментозная коррекция системы гемостаза является одним из важнейших направлений комплексного лечения облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей (ОЗАНК), в т. ч. при хронической ишемии, угрожающей потерей конечности (ХИУПК).

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность применения сулодексид (СД) у пациентов с ОЗАНК при проведении комплексного лечения ХИУПК.

**Материал и методы:** проведено двухцентровое проспективное исследование, в котором из 520 пациентов 318 (211 — с признаками ХИУПК, 107 — без признаков ХИУПК) подверглись реваскуляризирующим вмешательствам, 202 пациента с ХИУПК получали многокомпонентное комплексное консервативное лечение. По 30 пациентов в группах оперированных и 50 пациентов в группе консервативного лечения получали в дополнение к стандартному лечению СД перорально по 2 капсулы 2 р./сут (1000 ЛЕ/сут). До и после лечения оценивали выраженность болевого синдрома, дистанцию безболевого ходьбы, некоторые лабораторные показатели системы гемостаза, а также наличие побочных реакций и осложнений.

**Результаты исследования:** у оперированных больных как с ХИУПК, так и без ХИУПК вне зависимости от применения СД отмечено существенное снижение выраженности болевого синдрома и увеличение дистанции безболевого ходьбы. Применение СД сопровождалось снижением показателей фибриногена, Д-димера, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и ингибитора активатора плазминогена (РАI-1) в подгруппе пациентов с ХИУПК, и показателей фибриногена и РАI-1 в подгруппе пациентов без ХИУПК ( $p < 0,05$ ). У неоперированных больных с ХИУПК применение СД сопровождалось снижением выраженности болевого синдрома и показателей фибриногена, Д-димера, РФМК и РАI-1 ( $p < 0,05$ ), хотя и менее существенным, чем при выполнении реваскуляризации. Побочных реакций и осложнений, связанных с применением СД, не отмечено.

**Выводы:** улучшение клинических и лабораторных показателей в основном определяется эффективностью выполненной реваскуляризации конечности. В комплексном лечении больных ОЗАНК применение СД безопасно и эффективно, что проявляется уменьшением выраженности болевого синдрома, увеличением дистанции безболевого ходьбы и нормализацией некоторых показателей коагулограммы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности, критическая ишемия нижних конечностей, облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, комплексное лечение, сулодексид.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Кательницкий И.И., Дарвин В.В., Зорькин А.А. Комплексное лечение пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности: все ли возможности антикоагулянтной терапии нами используются? РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(7):445–451. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-445-451.

## Comprehensive treatment of patients with chronic limb-threatening ischaemia: are we using all the possibilities of anticoagulant therapy?

I.I. Katelnitsky<sup>1</sup>, V.V. Darvin<sup>2</sup>, A.A. Zorkin<sup>2</sup><sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation<sup>2</sup>Surgut State University, Surgut, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background:** medical correction of the hemostatic system is one of the most important directions for complex treatment of obliterating diseases of lower limbs arteries (ODLLA), including cases of chronic limb-threatening ischaemia (CLTI).

**Aim:** to evaluate the efficacy and safety of the sulodexide use in patients with ODLLA when conducting a comprehensive treatment of CLTI.

**Patients and Methods:** 520 patients underwent two-center prospective study, 318 of whom (211 — with signs of ODLLA, 107 — without signs of CLTI) underwent revascularization interventions, whereas, 202 patients with CLTI received multicomponent complex conservative treatment. In addition to standard treatment, 30 patients who underwent surgery interventions and the group of 50 patients receiving conservative treatment received sulodexide orally in 2 capsules bis in day (1000 LE/day). The severity of the pain syndrome, the distance of pain-free walking, some laboratory indicators of hemostatic system, as well as the presence of adverse events and complications were evaluated before and after treatment.

**Results:** in operated patients with both CLTI and without it, regardless of the sulodexide use, there was a significant decrease in the severity of pain syndrome and an increase in the distance of pain-free walking. Sulodexide use was accompanied by reduced fibrinogen, D-dimer, soluble fibrin monomer complexes (SFMC) and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in the subgroup of patients with CLTI, and indicators of fibrinogen and PAI-1 in the subgroup of patients without CLTI ( $p < 0.05$ ). In non-operated patients with CLTI, sulodexide use was accompanied by a decrease in pain syndrome and indicators of fibrinogen, D-dimer, SFMC, and PAI-1 ( $p < 0.05$ ). However, it was less significant after performed revascularization. There were no adverse events or complications associated with the sulodexide use.

**Conclusions:** improvement of clinical and laboratory parameters was mainly determined by the efficacy of performed limb revascularization. In the complex treatment of patients with ODLLA, the sulodexide use was safe and effective, which was manifested by a decrease in the pain severity, an increase in the distance of pain-free walking and normalization of some coagulogram indicators.

**KEYWORDS:** chronic limb-threatening ischaemia, critical limb ischemia, obliterating diseases of lower limb arteries, complex treatment, sulodexide.

**FOR CITATION:** Katelnitsky I.I., Darvin V.V., Zorkin A.A. Comprehensive treatment of patients with chronic limb-threatening ischaemia: are we using all the possibilities of anticoagulant therapy? *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(7):445–451. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-445-451.

## ВВЕДЕНИЕ

Облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (ОЗАНК) — сосудистая патология, имеющая большую социальную и экономическую значимость [1, 2]. Эти заболевания характеризуются мультифокальным поражением сосудистого русла, носят прогрессирующий характер и приводят к инвалидности и смерти от гангрены конечности или сосудистых катастроф [2–4]. Длительное время для обозначения финальной стадии ОЗАНК применялся термин «критическая ишемия», в последние годы вытесненный более широким в понимании термином «хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности» (ХИУПК) [5].

Многофакторность и многокомпонентность патогенеза ОЗАНК и ХИУПК требуют мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению пациентов с этой патологией [5, 6]. Несмотря на внедрение новых, высокотехнологичных способов лечения ХИУПК, таких как эндоваскулярная и гибридная реваскуляризация, а также применение препаратов для неоваскулогенеза и разработку новых схем комбинированной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, непосредственные и отдаленные результаты лечения нельзя назвать удовлетворительными [4]. Примерно у 30% пациентов с ХИУПК по ряду причин не удается выполнить реваскуляризацию, и это ассоциируется со значительным риском ампутации конечности в ближайшие 5 лет — от 30% [7] до 50% [8] против 8,5–21,2% случаев утраты конечности у больных с восстановленным кровообращением [9]. При этом периоперационная летальность составляет около 30%, а 5-летняя выживаемость не превышает 25–30% [10]. Одним из нерешенных вопросов патогенетической терапии ХИУПК является целенаправленная коррекция нарушений системы гемостаза, во многом определяющих неблагоприятные исходы реваскуляризирующих вмешательств [11, 12]. В настоящее время для лечения ХИУПК предлагаются различные подходы к применению дезагрегантных и антикоагулянтных препаратов, которые часто реализуются в многокомпонентных схемах терапии. Это в значительной степени увеличивает риск осложнений, прежде всего геморрагического характера [5, 6, 11–13].

Для лечения ХИУПК необходимы средства, оказывающие многофакторное воздействие на многие патогенетические процессы: коагуляционный и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, систему фибринолиза, эндотелиальную дисфункцию и т. д., а также обладающие высоким профилем безопасности. Из препаратов комплексного действия при сосудистой патологии используется биологический лекарственный препарат сулодексид (СД), состоящий из есте-

ственной смеси гликозаминогликанов с гепариноподобным действием и дерматансульфата. Считается, что он, в отличие от нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов, индуцирует антитромбиновый механизм без выраженных изменений основных коагуляционных тестов, оказывая также ангиопротективное и фибринолитическое действие [14–16]. Необходимо отметить, что применению СД при сосудистой патологии посвящено значительное количество исследований, но большая часть из них относится к изучению его эффективности при заболеваниях вен [16–18] или при ОЗАНК с ишемией II стадии по Покровскому — Фонтейну [19–21]. В связи с этим оценка результатов использования СД при ОЗАНК, особенно на этапе развития ХИУПК, представляет определенный интерес.

**Цель исследования:** оценить эффективность применения СД в комплексном лечении пациентов с облитерирующими атеросклеротическими поражениями магистральных артерий нижних конечностей при проведении комплексного лечения ХИУПК.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В двухцентровое проспективное исследование включено 520 пациентов с ОЗАНК, которым проводилось комплексное лечение в отделении сосудистой хирургии БУ «Сургутская городская клиническая больница» и клинике госпитальной хирургии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России в период с 2009 по 2019 г. *Критериями включения* в исследование были ОЗАНК атеросклеротического генеза, верифицированные методами традиционной ангиографии и мультиспиральной КТ-ангиографии. Для оценки выраженности ишемических проявлений использовали классификацию Покровского — Фонтейна. Всем пациентам проводили клиническое, лабораторное и инструментальное обследование по единому протоколу.

Реваскуляризирующие вмешательства выполняли с учетом показаний, отраженных в международных и национальных клинических рекомендациях [5, 6], открытым, эндоваскулярным или гибридным способом, в т. ч. в виде многоэтажных реваскуляризаций (с 2015 г. при выполнении таких вмешательств восстановление кровотока проводим в соответствии с ангиосомным принципом). Обязательным компонентом хирургического лечения было выполнение этапных некрэктомий и «малых» ампутаций, при необходимости в сочетании с вакуум-терапией. Базисная периоперационная терапия соответствовала действующим клиническим рекомендациям [6]. *Критериями*

невключения в исследование были: документированный иммунодефицит, медикаментозная иммунодепрессия, неспецифический артериит, технически неудачная попытка реваскуляризации. Под неблагоприятным результатом реваскуляризации понимали прогрессирование ишемии, которая стала причиной ранней высокой ампутации конечности, развитие синдрома полиорганной недостаточности с летальным исходом на этапе госпитализации.

Изначально все пациенты были разделены на 2 группы: 318 из них подверглись различным реваскуляризирующим вмешательствам (группа А), остальные 202 прошли общепринятое [6] многокомпонентное этапное комплексное консервативное лечение (группа В). В группе А 211 больных имели признаки ХИУПК (группа А1), у 107 они отсутствовали (группа А2). Пациенты групп А1 и А2 были сопоставимы по основным клиническим и параклиническим параметрам. Все пациенты группы В имели признаки ХИУПК, отказ от проведения реваскуляризации у них был связан с особенностями течения заболевания (прогрессирование после выполненной ранее реваскуляризации; топографо-анатомические особенности артериальной окклюзии, предполагающие техническую невозможность или крайне высокий риск неудачи реваскуляризирующего вмешательства; фоновая патология, препятствующая выполнению хирургического вмешательства; отказ пациента от оперативного лечения).

По 30 пациентов в группах А1 и А2, а также 50 пациентов группы В дополнительно к базисной терапии [6] получали СД перорально по 2 капсулы 2 р./сут (1000 ЛЕ/сут), они рассматривались в качестве основных подгрупп (СД+). Длительность приема была не менее 30 сут. Пациентов, которым СД не назначали, рассматривали в качестве подгрупп сравнения (СД-). В каждой из групп исходно и в конце курса оценивали выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), показатель дистанции безболевого ходьбы (ДББХ), некоторые лабораторные гемостазиологические показатели (протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, протеины С и S, Д-димеры, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), плазминоген, ингибитор активатора плазминогена (РАI-1), XIIIa-зависимый фибринолиз) [22–24].

Дополнительно оценивали профиль безопасности СД, выявляли неблагоприятные побочные эффекты и оценивали частоту осложнений, в т. ч. геморрагических, связанных с приемом препарата.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием программы Statistica 6.1. При нормальном распределении значимость различий оценивали по t-критерию Стьюдента, при ненормальном распределении использовали непараметрический критерий Манна — Уитни. Различия между показателями считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов составил  $67 \pm 11$  лет, соотношение мужчин и женщин — 12:1. В группе А клинически значимое молатеральное поражение отмечено у 215 пациентов, билатеральное — у 103, в группе В преобладало билатеральное поражение (у 164 пациентов). Многоуровневая окклюзия отмечена у 62 пациентов группы А и у 116 пациентов группы В. У 202 (39%)

пациентов наблюдался мультифокальный характер атеросклеротического поражения с преимущественным вовлечением коронарного и брахиоцефального сосудистых бассейнов. Сахарный диабет как фоновая патология встречался у 274 (52,7%) пациентов.

В группе пациентов с ХИУПК, которым была выполнена реваскуляризация, в срок до 30 сут отмечено существенное, почти трехкратное снижение выраженности болевого синдрома как в подгруппе СД+, так и в подгруппе СД-. Это сопровождалось более чем двукратным повышением величины ДББХ также в обеих подгруппах. Из всех лабораторных показателей системы гемостаза положительная динамика отмечена практически для всех показателей системы свертывания, противосвертывания и фибринолиза (табл. 1). Таким образом, нами установлено, что у пациентов с ХИУПК данные показатели имеют тенденцию к нормализации после реваскуляризации независимо от того, применялся или не применялся СД. Об этом также косвенно свидетельствуют данные ряда исследований [22–24]. Вместе с тем применение СД существенно влияло на выраженность некоторых лабораторных тестов. После лечения подгруппы СД+ и СД- статистически значимо различались по уровням фибриногена, Д-димера, РФМК и РАI-1, что согласуется с имеющимися данными о влиянии препарата на некоторые параметры системы гемостаза [14–16].

Ситуация, схожая с описанной выше, отмечена и в группе пациентов без ХИУПК, которым также было выполнено реваскуляризирующее вмешательство (табл. 2). У них в срок до 30 сут также отмечено существенное снижение выраженности болевого синдрома как при применении, так и без применения СД, при этом снижение интенсивности боли было более значительным, чем в группе А1. Величина ДББХ также в обеих подгруппах существенно выросла, причем больше, чем среди пациентов с ХИУПК (различия статистически значимы,  $p < 0,05$ ). Из лабораторных показателей системы гемостаза положительную динамику имели показатели свертывания, противосвертывания и фибринолиза (как и в группе А1), однако статистически значимо до и после лечения отличались только показатели фибриногена и РАI-1, что мы также связываем с дополнительным применением в комплексной терапии СД [14, 16, 25].

Все значимые клинико-лабораторные показатели в группе пациентов с ХИУПК, которым не проводились реваскуляризирующие вмешательства (группа В; табл. 3), оказались существенно хуже, чем в группах А2 и, особенно, А1 (различия статистически значимы,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о том, что даже проводимая в полном объеме комплексная терапия не может конкурировать с реваскуляризацией. Данное утверждение согласуется с многочисленными исследованиями, лежащими в основе сформированных международных и национальных клинических рекомендаций по лечению пациентов с ХИУПК [4, 6, 7, 13].

Вместе с тем необходимо отметить, что комплексное консервативное лечение как с применением, так и без применения СД положительно сказывалось на состоянии пациентов с ХИУПК и сопровождалось снижением выраженности болевого синдрома, положительными изменениями маркерных тестов системы гемостаза. При этом отмечен существенный вклад СД в увеличение ДББХ, что подтверждается рядом проведенных ранее исследований [14, 15, 18, 20, 21]. Использование в комплексной терапии ХИУПК СД сопровождалось более существенным, чем в подгруппе сравнения, статистически значимым снижением

**Таблица 1.** Показатели клинической и лабораторной эффективности применения СД у больных с ХИУПК (группа А1), подвергнутых реваскуляризации, в послеоперационном периоде (30-е сут)

**Table 1.** Indicators of clinical and laboratory sulodexide (SD) efficacy in patients with CLTI (group A1) who underwent revascularization in the postoperative period (day 30)

Показатель Parameter	До лечения / Before treatment		После лечения / After treatment		p
	Основная подгруппа (СД+) Main subgroup (SD+)	Подгруппа сравнения (СД-) Comparison subgroup (SD-)	Основная подгруппа (СД+) Main subgroup (SD+)	Подгруппа сравнения (СД-) Comparison subgroup (SD-)	
ВАШ, баллов / VAS, score	7,70±0,71*	7,80±0,67	2,4±0,5*	2,60±0,44**	—
ДББХ, м / Pain-free walking distance, m	53±19*	52±18**	127±12*	111±10**	—
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/L	5,90±0,35*	5,70±0,29**	3,9±0,21*	4,30±0,11**	0,05
Антитромбин III, % / Antithrombin III, %	89,70±12,25	90,30±11,11	96,4±8,6	95,90±8,91	—
Протеин С, % / Protein С, %	109,4±16,1	112,0±19,1	140,0±19,5	138,0±19,5	—
Протеин S, % / Protein S, %	88,4±12,0	89,9±10,0	100,8±10,1	96,40±9,18	—
Д-димер, нг/мл / D-dimer, ng/ml	351,1±141,1*	354,0±128,4**	114,4±18,2*	157±17,5**	0,02
РФМК, мг/дл / Soluble fibrin monomer complexes, mg/dL	3,5±2,5*	3,48±1,85**	0,86±0,11*	1,1±0,7**	0,05
Плазминоген, % / Plasminogen, %	114,3±15,7	117,1±14,9	139,2±12,4	127,5±12,4	—
РАI-1, Ед/мл / PAI-1, units/mL	7,90±0,65*	7,80±0,81**	4,4±0,32*	5,20±0,41**	0,05
XIIa-зависимый фибринолиз, мин XIIa-dependent fibrinolysis, min	11,50±4,53	11,8±3,84	6,1±1,99	7,9±1,92	—

**Примечание.** Здесь и в табл. 2, 3: статистическая значимость различий при  $p < 0,05$ : \* — между подгруппами СД+ до и после лечения, \*\* — между подгруппами СД- до и после лечения. p — статистическая значимость различий между подгруппами СД+ и СД- после лечения (исходно эти подгруппы не различались).

**Note.** Here and in table 2 and in table 3 statistical significance of differences at  $p < 0.05$ : \* — between subgroups of SD+ before and after treatment, \*\* — between subgroups of SD- before and after treatment. p — statistical significance of differences between the SD+ and SD- subgroups after treatment (initially, these subgroups did not differ).

**Таблица 2.** Показатели клинической и лабораторной эффективности применения СД у больных без ХИУПК, подвергнутых реваскуляризации (группа А2), в послеоперационном периоде (30-е сут)

**Table 2.** Indicators of clinical and laboratory sulodexide efficacy in patients without CLTI who underwent revascularization (group A2) in the postoperative period (day 30)

Показатель Parameter	До лечения / Before treatment		После лечения / After treatment		p
	Основная подгруппа (СД+) Main subgroup (SD+)	Подгруппа сравнения (СД-) Comparison subgroup (SD-)	Основная подгруппа (СД+) Main subgroup (SD+)	Подгруппа сравнения (СД-) Comparison subgroup (SD-)	
ВАШ, баллов / VAS, score	6,70±0,92*	6,80±0,74**	2,1±0,6*	2,3±0,4**	—
ДББХ, м / Pain-free walking distance, m	125±25*	131±19**	250±22*	235±11**	—
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/L	5,1±0,15*	5,3±0,3**	1,9±0,2*	3,30±0,33**	0,02
Антитромбин III, % / Antithrombin III, %	95,7±17,4	93,3±15,6	106,4±11,6	101,90±9,91	—
Протеин С, % / Protein С, %	115,4±15,1*	111,1±20,1**	156,2±12,5*	144±11,5**	—
Протеин S, % / Protein S, %	92,4±11,0	91,9±11,1	105,8±11,1	102,4±10,2	—
Д-димер, нг/мл / D-dimer, ng/ml	300,1±131,1*	324,0±138,1**	100,4±28,2*	127,0±12,5**	—
РФМК, мг/дл / Soluble fibrin monomer complexes, mg/dL	3,5±2,5*	3,48±1,85**	0,46±0,11*	0,9±0,7**	—
Плазминоген, % / Plasminogen, %	124,2±14,1	127,1±15,1	145,2±11,1	132,5±12,5	—
РАI-1, Ед/мл / PAI-1, units/mL	6,90±0,45*	7,00±0,61**	3,40±0,31*	5,00±0,31**	0,05
XIIa-зависимый фибринолиз, мин XIIa-dependent fibrinolysis, min	10,10±3,43	10,8±2,11	6,10±2,99	6,9±1,72	—

ем: выраженности ишемического болевого синдрома, показателей фибриногена, Д-димера и РФМК, а также РАI-1 периферической крови — все это свидетельствует о снижении выраженности эндотелиальной дисфункции и субклинически протекающего ДВС-синдрома.

Нами не отмечено каких-либо осложнений и побочных реакций, связанных с применением СД, в т. ч. геморра-

гического характера, что подтверждается ранее проведенными исследованиями [14, 15, 20].

Критически оценивая полученные нами данные, считаем, что обнаруженные различия лабораторных показателей системы гемостаза не являются окончательными в связи с относительно небольшим количеством наблюдений, а также ограниченной длительностью курса терапии

**Таблица 3.** Показатели клинической и лабораторной эффективности применения СД у больных при консервативном лечении (группа В; 30-е сут)**Table 3.** Indicators of clinical and laboratory sulodexide efficacy in patients receiving conservative treatment (group B; day 30)

Показатель Parameter	До лечения / Before treatment		После лечения / After treatment		p
	Основная подгруппа (СД+) Main subgroup (SD+)	Подгруппа сравнения (СД-) Comparison subgroup (SD-)	Основная подгруппа (СД+) Main subgroup (SD+)	Подгруппа сравнения (СД-) Comparison subgroup (SD-)	
ВАШ, баллов / VAS, score	7,80±0,75*	7,60±0,77**	4,4±0,37*	5,60±0,54**	0,05
ДББХ, м / Pain-free walking distance, m	50±12*	52±17	72±8*	62±7	—
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/L	5,20±0,25*	5,30±0,22**	4,1±0,21*	4,50±0,11**	0,02
Антитромбин III, % / Antithrombin III, %	90,1±11,02	91,30±9,85	98,4±7,6	95,3±9,91	—
Протеин С, % / Protein C, %	112,4±18,1	118±21,1	138,70±20,75	129±17,4	—
Протеин S, % / Protein S, %	90,1±11,0	91,9±9,9	96,8±9,95	94,4±8,11	—
Д-димер, нг/мл / D-dimer, ng/ml	348,1±144,0*	351,0±118,4**	121,4±29,1*	187,0±30,6**	0,05
РФМК, мг/дл / Soluble fibrin monomer complexes, mg/dL	3,37±2,11*	3,40±1,95**	0,94±0,13*	1,20±0,75**	0,05
Плазминоген, % / Plasminogen, %	117,4±18,6	119±16,4	135,1±13,0	124,5±11,45	—
РАI-1, Ед/мл / PAI-1, units/mL	7,5±0,7*	7,6±0,8**	4,60±0,38*	5,50±0,35**	0,05
XIIa-зависимый фибринолиз, мин XIIa-dependent fibrinolysis, min	10,5±3,3	10,8±2,95	6,60±2,11	8,1±1,95	—

СД. Дальнейшие исследования могут, с учетом выявленных трендов, продемонстрировать более отчетливое влияние СД прежде всего на показатели противосвертывания и фибринолиза, что было бы существенным вкладом как в предотвращение ранних и поздних тромботических осложнений реваскуляризирующих вмешательств, так и в сокращение частоты иных неблагоприятных сосудистых событий — катастроф в бассейнах коронарных и брахиоцефальных сосудов, являющихся конкурентными причинами летального исхода при ХИУПК [4, 6, 7, 11].

## Выводы

1. При ОЗАНК, в т. ч. с ХИУПК, применение СД в комплексном лечении эффективно и безопасно.
2. Положительные клинические и лабораторные изменения при ОЗАНК как с ХИУПК, так и без ХИУПК связаны преимущественно с успешно выполненной реваскуляризацией конечности.
3. У пациентов с ОЗАНК без ХИУПК, которым было выполнено реваскуляризирующее вмешательство, периоперационное применение СД улучшало клинико-лабораторный эффект от комплексного лечения, однако статистически значимые различия подгрупп СД+ и СД- касались только показателей фибриногена и РАI-1.
4. Периоперационное применение СД у пациентов с ОЗАНК и ХИУПК, которым было выполнено реваскуляризирующее вмешательство, сопровождалось более выраженным клинико-лабораторным эффектом при статистически значимых отличиях показателей фибриногена, Д-димера, РФМК и РАI-1.
5. У пациентов с ОЗАНК и ХИУПК, получающих только комплексное консервативное лечение, применение СД сопровождалось статистически значимым снижением выраженности болевого синдрома, изменениями показателей фибриногена, Д-димера, РФМК и РАI-1.

6. Полученные данные могут быть полезны для понимания механизмов нарушений системы гемостаза при ОЗАНК и ХИУПК, а также для совершенствования комплексной медикаментозной терапии этой категории пациентов с целью улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения.

## Литература

1. Абышов Н.С., Абдуллаев А.Г., Закирджавев Э.Д. и др. Результаты комбинированного хирургического лечения больных облитерирующим тромбангиитом и критической ишемией нижних конечностей. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016;(9):45–50. DOI: 10.17116/hirurgia2016945-50.
2. Зудин А.М., Засорина М.А., Орлова М.А. Эпидемиологические аспекты хронической критической ишемии нижних конечностей. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2014;10:91–95.
3. Dua A., Lee C.J. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia. Tech Vasc Interv Radiol. 2016;19(2):91–95. DOI: 10.1053/j.tvir.2016.04.001.
4. Freisinger E., Reinecke H. High amputation rates and mortality — is critical limb ischemia still a losing game? Wasa. 2015;44:325. DOI: 10.1024/0301-1526/a000448.
5. Международные сосудистые рекомендации по лечению хронической ишемии, угрожающей потерей конечности. Под ред. А.В. Ершова и др. М.; 2019.
6. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Российский согласительный документ. М.; 2019.
7. Miyahara T., Suhara M., Nemoto Y. et al. Long-term results of treatment for critical limb ischemia. Ann Vasc Dis. 2015;8:192–197. DOI: 10.3400/avd.oa.15-00074.
8. Prompers L., Schaper N., Apelqvist J. et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: Focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease: The EURODIALE Study. Diabetologia. 2008;51:747–755. DOI: 10.1007/s00125-008-0940-0.
9. Faglia E., Clerici G., Clerissi J. et al. Long-term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia: a population-based cohort study. Diabetes Care. 2009;32:822–827. DOI: 10.2337/dc08-1223.
10. Davies M.G. Critical limb ischemia: cell and molecular therapies for limb salvage. MDCVJ. 2012;8(4):20–27. DOI: 10.14797/mdcj-8-4-20.

11. Дрожжин Е.В., Никитина Ю.В., Сидоркина О.Н., Федоров Д.А. Динамика изменений в фибринолитической системе гемостаза у больных с синдромом критической ишемии нижних конечностей. Современные проблемы науки и образования. 2012. (Электронный ресурс). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=7447> (дата обращения: 28.08.2020).
12. Lüscher T.F., Steffel J. Individualized antithrombotic therapy. *Hamostaseologie*. 2016;36(1):26–32. DOI: 10.5482/HAMO-14-12-0080.
13. Mangiafico R.A., Mangiafico M. Medical treatment of critical limb ischemia: current state and future directions. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9:6:658–676. DOI: 10.2174/157016111797484107.
14. Gaddi A., Galetti C., Iluminati B. et al. Meta analysis of some results of clinical trails of sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *J Int Med Res*. 1996;24:389–406. DOI: 10.1177/030006059602400501.
15. Кузнецов М.Р., Косых И.В., Толстихин В.Ю. и др. Сулодексид в консервативном лечении заболеваний периферических артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015;21(4):45–50.
16. Петриков А.С., Белых В.И., Шойхет Я.Н. Особенности реканализации глубоких вен нижних конечностей у больных с тромбозом при пролонгированном лечении сулодексидом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2015;6:58–64. DOI: 10.17116/hirurgia2015658-64.
17. Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Цыплящук А.В. Современные аспекты эндотелиопротекции в лечении больных с хронической венозной недостаточностью в стадии трофических расстройств. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(4):109–114.
18. Михальский В.В., Горюнов С.В., Семенцова И.А. и др. Сулодексид в комплексной терапии тяжелых форм синдрома диабетической стопы. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2001;7(3):33–36.
19. Коваленко В., Калитко И., Темрезов М. и др. Возможности лечения больных с атеротромботическим поражением артерий нижних конечностей. *Врач*. 2010;3:55–58.
20. Coccheri S., Scondotto G., Agnelli G. et al. Sulodexide in the treatment of intermitten claudication. *Eur Heart J*. 2002;23:1057–1065. DOI: 10.1053/euhj.2001.3033.
21. Gaddi A.V., Capello F., Gheorghe-Fronea O.F. et al. Sulodexide improves pain-free walking distance in patients with lower extremity peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *JRSM Cardiovasc. Dis*. 2020;9:2048004020907002. DOI: 10.1177/2048004020907002.
22. Kleinegris M.C., Cate Ten H., Cate-Hoek A.J. D-dimer as a marker for cardiovascular and arterial thrombotic events in patients with peripheral arterial disease. A systematic review. *Thromb. Haemost.* 2013;110(2):233–243. DOI: 10.1160/TH13-01-0032.
23. Rayt H.S., Merker L., Davies R.S. Coagulation, fibrinolysis, and platelet activation following open surgical or percutaneous angioplasty revascularization for symptomatic lower limb chronic ischemia. *Vasc Endovascular Surg*. 2016;50(3):193–201. DOI: 10.1177/1538574416638759.
24. Park J.K., Bae D.S., Kim Y.H., Shin K.J. Aging, hypercoagulability, and leg necrosis in critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2015;29(2):227–236. DOI: 10.1016/j.avsg.2014.07.033.
25. Raffetto J.D., Calanni F., Mattana P., Khalil R.A. Sulodexide Promotes Arterial Relaxation via Endothelium-Dependent Nitric Oxide-Mediated Pathway. *Biochem Pharmacol*. 2019;166:347–356. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.04.021.
5. International vascular recommendations for the treatment of chronic ischemia threatening the loss of a limb. Ed. A.V. Eroshenko M.; 2019 (in Russ.).
6. National guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities. Russian conciliation document. M.; 2019 (in Russ.).
7. Miyahara T., Suhara M., Nemoto Y. et al. Long-term results of treatment for critical limb ischemia. *Ann Vasc Dis*. 2015;8:192–197. DOI: 10.3400/avd.oa.15-00074.
8. Prompers L., Schaper N., Apelqvist J. et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: Focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease: The EURODIALE Study. *Diabetologia*. 2008;51:747–755. DOI: 10.1007/s00125-008-0940-0.
9. Faglia E., Clerici G., Clerissi J. et al. Long-term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia: a population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2009;32:822–827. DOI: 10.2337/dc08-1223.
10. Davies M.G. Critical limb ischemia: cell and molecular therapies for limb salvage. *MDCVJ*. 2012;8(4):20–27. DOI: 10.14797/mdcj-8-4-20.
11. Drozhzhin E.V., Nikitina Yu.V., Sidorkina O.N., Fedorov D.A. Dynamics of changes in the fibrinolytic system of hemostasis in patients with critical lower limb ischemia syndrome. *Modern problems of science and education*. 2012. (Electronic resource). (in Russ.). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=7447> (access date: 28.08.2020).
12. Lüscher T.F., Steffel J. Individualized antithrombotic therapy. *Hamostaseologie*. 2016;36(1):26–32. DOI: 10.5482/HAMO-14-12-0080.
13. Mangiafico R.A., Mangiafico M. Medical treatment of critical limb ischemia: current state and future directions. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9:6:658–676. DOI: 10.2174/157016111797484107.
14. Gaddi A., Galetti C., Iluminati B. et al. Meta analysis of some results of clinical trails of sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *J Int Med Res*. 1996;24:389–406. DOI: 10.1177/030006059602400501.
15. Kuznetsov M.R., Kosykh I.V., Tolstikhin V.Yu. et al. Sulodexide in conservative treatment of peripheral arterial diseases *Angiology and vascular surgery*. 2015;21(4):45–50 (in Russ.).
16. Petrikov A.S., Belyh V.I., Shojhet Ya.N. Features of Tower extremities' deep veins recanalization in patients with trombosis by using of sulodexide. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2015;6:58–64 (in Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia2015658-64.
17. Stoiko Yu.M., Gudymovich V.G., Tsyplishchuk A.V. Current aspects of endothelial protection in treatment of patients with chronic venous insufficiency at the stage of trophic disorders. *Angiology and vascular surgery*. 2016;22(4):109–114 (in Russ.).
18. Mihalskiy V.V., Goriunov S.V., Semencova I.A. et al. Sulodexide in combined therapy of severe diabetic foot syndrome. *Angiology and vascular surgery*. 2001;7(3):33–36 (in Russ.).
19. Kovalenko V., Kalitko I., Temrezov M. et al. Possibilities of treating patients with atherothrombotic lesions of lower extremity arteries *Vrach*. 2010;3:55–58 (in Russ.).
20. Coccheri S., Scondotto G., Agnelli G. et al. Sulodexide in the treatment of intermitten claudication. *Eur Heart J*. 2002;23:1057–1065. DOI: 10.1053/euhj.2001.3033.
21. Gaddi A.V., Capello F., Gheorghe-Fronea O.F. et al. Sulodexide improves pain-free walking distance in patients with lower extremity peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *JRSM Cardiovasc. Dis*. 2020;9:2048004020907002. DOI: 10.1177/2048004020907002.
22. Kleinegris M.C., Cate Ten H., Cate-Hoek A.J. D-dimer as a marker for cardiovascular and arterial thrombotic events in patients with peripheral arterial disease. A systematic review. *Thromb. Haemost.* 2013;110(2):233–243. DOI: 10.1160/TH13-01-0032.
23. Rayt H.S., Merker L., Davies R.S. Coagulation, fibrinolysis, and platelet activation following open surgical or percutaneous angioplasty revascularization for symptomatic lower limb chronic ischemia. *Vasc Endovascular Surg*. 2016;50(3):193–201. DOI: 10.1177/1538574416638759.
24. Park J.K., Bae D.S., Kim Y.H., Shin K.J. Aging, hypercoagulability, and leg necrosis in critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2015;29(2):227–236. DOI: 10.1016/j.avsg.2014.07.033.
25. Raffetto J.D., Calanni F., Mattana P., Khalil R.A. Sulodexide Promotes Arterial Relaxation via Endothelium-Dependent Nitric Oxide-Mediated Pathway. *Biochem Pharmacol*. 2019;166:347–356. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.04.021.

## References

1. Abyshov N.S., Abdullaev A.G., Zakirdzhaev E.D. et al. The results of combined surgical treatment of thromboangiitis obliterans and critical lower limb ischemia using prolonged epidural analgesia and autohemotherapy with ozone. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2016;(9):45–50 (in Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia2016945-50.
2. Zudin A.M., Zazorina M.A., Orlova M.A. Epidemiology of chronic critical limb ischemia. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2014;(10):91–95 (in Russ.).
3. Dua A., Lee C.J. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2016;19(2):91–95. DOI: 10.1053/tvir.2016.04.001.
4. Freisinger E., Reinecke H. High amputation rates and mortality — is critical limb ischemia still a losing game? *Wasa*. 2015;44:325. DOI: 10.1024/0301-1526/a000448.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Кательницкий Иван Иванович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 1, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д.29; ORCID iD 0000-0001-9913-740X.

**Дарвин Владимир Васильевич** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней медицинского института, БУ ВО «Сургутский государственный университет», 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, д.1; ORCID iD 0000-0002-2506-9798.

**Зорькин Алексей Александрович** — к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской хирургии медицинского института, БУ ВО «Сургутский государственный университет», 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, д.1; ORCID iD 0000-0002-3208-4179.

**Контактная информация:** Зорькин Алексей Александрович, e-mail: az\_99@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 09.09.2020, поступила после рецензирования 23.09.2020, принята в печать 07.10.2020.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Ivan I. Katelnitsky** — Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Surgical Diseases No. 1, Rostov State Medical University: 29, Nakhichevansky lane, Rostov-on-don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9913-740X.

**Vladimir V. Darwin** — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgical Diseases of the Medical Institute, Surgut State University: 1, Lenina prospect, Surgut, 628412, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2506-9798.

**Alexey A. Zorkin** — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Intermediate Level Surgery of the Medical Institute, Surgut State University: 1, Lenina prospect, Surgut, 628412, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3208-4179.

**Contact information:** Alexey A. Zorkin, e-mail: az\_99@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 09.09.2020, revised 23.09.2020, accepted 07.10.2020.

# Блеббинг плазматической мембраны лимфоцитов у пациентов с атеросклерозом магистральных артерий и ишемической формой синдрома диабетической стопы

С.С. Дунаевская, А.Т. Хачатрян, В.В. Деулина

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России,  
Красноярск, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить состояние сосудистого русла и блеббинг плазматической мембраны лимфоцитов при атеросклерозе сосудов нижних конечностей и ишемической форме синдрома диабетической стопы (СДС).

**Материал и методы:** в ходе проспективного исследования было обследовано 75 пациентов (из них 51 (68%) женщина) с ишемической формой СДС и признаками хронического облитерирующего заболевания артерий нижних конечностей. В большинстве (92%) наблюдений ишемическая форма СДС развилась на фоне сахарного диабета 2 типа. Нарушения кровотока соответствовали II–III стадии по классификации Фонтейна – Покровского, язвенные дефекты – 1–2-й степени по классификации PEDIS, без признаков инфицирования и с признаками местного воспаления. Контрольную группу составили 25 здоровых лиц. Оценивали состояние сосудистого русла (методом ультразвуковой доплерографии артерий нижних конечностей) и степень компенсации сахарного диабета (по уровню гликированного гемоглобина), а также состояние мембраны лимфоцитов.

**Результаты исследования:** у 72% пациентов наблюдалась полная окклюзия берцово-стопного сегмента, у 28% – стеноз. Уровень гликированного гемоглобина составил 10,3 [8,5; 14,3]%, что свидетельствовало о недостаточной компенсации нарушений углеводного обмена. Суммарный и терминальный блеббинг составил 30,1 [25,4; 33,2]% и 15,8 [11,8; 18,4]%, что в 3 и 5 раз соответственно превышало показатели контрольной группы. Отмечена высокая положительная корреляция между уровнем гликированного гемоглобина и суммарным ( $rS=0,72$ ;  $p=0,001$ ) и терминальным ( $rS=0,78$ ;  $p=0,001$ ) блеббингом мембраны лимфоцитов.

**Заключение:** учитывая наличие высокой корреляционной связи между показателем гликированного гемоглобина и блеббингом плазматической мембраны лимфоцита, можно использовать повышение уровня гликированного гемоглобина как маркер развития эндотелиальной недостаточности при атеросклерозе сосудов нижних конечностей и ишемической форме СДС. В то же время уровень суммарного и терминального блеббинга можно рассматривать как патогенетический маркер макроангиопатии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет, атеросклероз, ишемия, гемодинамика, блеббинг, гликированный гемоглобин.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Дунаевская С.С., Хачатрян А.Т., Деулина В.В. Блеббинг плазматической мембраны лимфоцитов у пациентов с атеросклерозом магистральных артерий и ишемической формой синдрома диабетической стопы. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(7):452–456. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-452-456.

## Lymphocyte plasma membrane blebbing in patients with atherosclerosis of the main arteries and ischemic diabetic foot

S.S. Dunaevskaya, A.T. Khachatryan, V.V. Deulina

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenyetsky,  
Krasnoyarsk, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to assess the blood flow state and the lymphocyte plasma membrane blebbing in atherosclerosis of the lower limb arteries and the ischemic diabetic foot (IDF).

**Patients and Methods:** 75 patients (51 (68%) of them – women) underwent a prospective study with IDF and signs of chronic obliterating disease of lower limb arteries. In the majority of cases (92%), IDF occurred in the setting of type 2 diabetes mellitus. Blood circulation disorder corresponded to the stage II–III Fontaine–Pokrovsky classification, ulcerative defects – to the PEDIS grade 1–2 without signs of infection and with signs of local inflammation. The control group consisted of 25 healthy patients. Blood flow state (using Doppler ultrasound of the lower limb arteries) and diabetes mellitus compensation degree (by the level of glycated hemoglobin), as well as the lymphocyte membrane state were evaluated.

**Results:** 72% of patients had a total occlusion of tibial and foot segments, 28% – stenosis. The level of glycated hemoglobin was 10.3 [8.5; 14.3]%, which indicated insufficient compensation of carbohydrate metabolism disorders. Total and terminal blebbing was 30.1 [25.4; 33.2]% and 15.8 [11.8; 18.4]%, which was 3 and 5 times higher than the control group, respectively. A high positive correlation was observed between the level of glycated hemoglobin and total ( $rS=0.72$ ;  $p=0.001$ ) and terminal ( $rS=0.78$ ;  $p=0.001$ ) lymphocyte membrane blebbing.

**Conclusion:** given the presence of a high correlation between the indicator of glycated hemoglobin and lymphocyte plasma membrane blebbing, an increase in glycated hemoglobin can be used as a marker for the development of endothelial insufficiency in atherosclerosis of the lower limbs and IDF. At the same time, the level of total and terminal blebbing can be considered as a pathogenetic marker of macroangiopathy.

**KEYWORDS:** *diabetes mellitus, atherosclerosis, ischemia, hemodynamics, blebbing, glycated hemoglobin.*

**FOR CITATION:** *Dunaevskaya S.S., Khachatryan A.T., Deulina V.V. Blebbing of plasma membrane of lymphocytes in patients with atherosclerosis of main arteries and ischemic form of diabetic foot syndrome. Russian Medical Inquiry. 2020;4(7):452–456. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-452-456.*

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность изучения проблемы заболеваний артерий и их осложнений обусловлена высокой распространенностью сосудистых нарушений в мире. Патогенез данной группы заболеваний многогранен, а перечень их видов и характер клинических проявлений очень широк, однако лидирующими остаются атеросклероз сосудов нижних конечностей и сосудистые осложнения сахарного диабета (СД) [1–3].

В 2000 г. распространенность СД в мире составляла 2,8% — это 171 млн человек. Учитывая неуклонный рост заболеваемости, по мнению экспертов, к 2030 г. СД поразит 4,4% населения земного шара — 366 млн человек [4]. У пациентов с СД риск развития незаживающих язв на фоне синдрома диабетической стопы (СДС) составляет 25%, при наличии одного из дополнительных факторов риска, например облитерирующего заболевания сосудов нижних конечностей, риск повышается до 50% [5–7].

Течение СДС, особенно ишемической формы, напрямую зависит от состояния регионарного кровотока, и в частности от уровня и степени поражения артерий нижних конечностей. При неблагоприятном исходе заболевания развиваются трофические нарушения и гангрена нижней конечности, которые зачастую обусловлены гемодинамическими нарушениями магистрального и коллатерального кровотока [8, 9].

Основой патогенеза развития хронической артериальной ишемии служит эндотелиальная дисфункция сосудистой стенки [10, 11]. Оценка степени эндотелиальной недостаточности проводится инструментальными (оценка сужения артерий крупного и среднего калибра [12, 13]) и лабораторными (определение показателей гомоцистеина, гемостаза и блеббинга плазматической мембраны клеток, и в частности лимфоцитов) методами исследования [14, 15].

Исследование эндотелиальной функции, регулирующей динамический баланс констрикторных и релаксирующих факторов, а также ангиопротективных и пролиферативных медиаторов, секретируемых эндотелием, позволяет судить о регионарном кровообращении. Ранее проводились исследования, посвященные изучению эндотелиальной дисфункции при развитии атеросклероза сосудов нижних конечностей. Однако исследований, в которых проводилась бы комплексная оценка эндотелиальной функции при наличии атеросклероза сосудов нижних конечностей и ишемической формы СДС, в доступной литературе нам не встретилось.

**Цель исследования:** оценить состояние сосудистого русла и блеббинг плазматической мембраны лимфоцитов при атеросклерозе магистральных артерий и ишемической форме СДС.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа основана на проспективном анализе 75 пациентов с атеросклерозом сосудов нижних конечностей и ишемической формой СДС, находившихся в хирургическом отделении КГБУЗ «КМКБ № 7» в период 2019–2020 гг. *Критерии включения* в исследование: II–III стадия артериальной ишемии по классификации Фонтейна — Покровского, язвенные дефекты 1–2-й степени по классификации PEDIS.

У всех пациентов были выявлены поверхностные и глубокие язвенные дефекты площадью от 1,5 см<sup>2</sup> до 3 см<sup>2</sup> с локализацией, характерной для ишемической формы СДС. В период рассматриваемой госпитализации реконструктивные операции были не показаны вследствие мультиэтажного поражения артерий.

Мужчин было 24 (32%), женщин — 51 (68%), медиана возраста составила 71 [69; 72] год.

У большинства — 69 (92%) пациентов ишемическая форма СДС развилась на фоне СД 2 типа, у 6 (8%) пациентов — на фоне СД 1 типа. Давность заболевания СД составила 15,4±3,9 (M±σ) года.

В контрольную группу вошли 25 здоровых лиц, сопоставимых с исследуемой группой по возрасту и полу.

Для объективной оценки сохраненного просвета сосудов нижних конечностей всем пациентам выполняли ультразвуковую доплерографию артерий с помощью ультразвукового сканера «ALOKA ALPHA 7 ProSound» (Aloka, Япония) и при невозможности обследования сосуда на всем его протяжении вследствие неравномерного залегания отдельных участков артерий проводили компьютерную ангиографию с помощью мультиспирального 4-срезового компьютерного томографа «Lightspeed Plus» (General Electric, США). Для оценки компенсации СД определяли уровень гликированного гемоглобина методом капиллярного электрофореза на приборе «Capillarys-2 Flex Piercing» (SEBIA, Франция).

Состояние мембраны лимфоцитов оценивали на базе НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Культуру клеток выделяли по стандартной методике посредством центрифугирования периферической крови по градиенту плотности с Lympholyte H CL5010 (Cedarlane Laboratories Limited, Канада). Визуализацию осуществляли методом фазово-контрастной микроскопии на микроскопе «Olympus BX-41». Определяли число лимфоцитов в состоянии начального блеббинга (мелкие везикулы на плазматической мембране, занимающие до 1/3 радиуса клетки), число лимфоцитов в состоянии терминального блеббинга (крупные множественные везикулы плазматической мембраны, занимающие более 1/3 радиуса), а также оценивали суммарный блеббинг — количество клеток в состоянии начального и терминального блеббинга в процентах от общего числа лимфоцитов (не менее 30 полей зрения, при этом подсчет велся на 100 выделенных лимфоцитах).

Базовое консервативное лечение проводили согласно национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей (2013 г.). Инфузионная терапия включала препараты, улучшающие микроциркуляцию, спазмолитики, витамины, никотиновую кислоту, антиагреганты, статины. При отсутствии противопоказаний пациентам назначали физиотерапию. Все пациенты получали гипогликемическую терапию, коррекцию осуществляли совместно с эндокринологом.

Описательная статистика представлена в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей: Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]. Характер распределения полученных величин оценивали на основа-

**Таблица 1.** Результаты ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей

**Table 1.** Results of Doppler ultrasound of lower limb arteries

Сосуд Vessel	Сохраненный просвет артерии, % Preserved arterial lumen, %
Общая бедренная артерия Common femoral artery	62,4 [54,3; 71,8]
Поверхностная бедренная артерия Superficial femoral artery	39,2 [36,4; 54,7]
Глубокая бедренная артерия Deep femoral artery	50,7 [42,4; 64,8]
Подколенная артерия Popliteal artery	36,4 [22,2; 48,6]
Задняя большеберцовая артерия Posterior tibial artery	16,3 [11,4; 24,9]
Передняя большеберцовая артерия Anterior tibial artery	15,4 [10,9; 18,6]

нии теста Шапиро — Уилка. Большинство величин не соответствовали нормальному распределению, поэтому для попарного сравнения применяли непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы считали равным 0,05 ( $p=0,05$ ). Взаимосвязь между признаками и степенью их выраженности исследовали с помощью множественного регрессионного анализа, вычисляли коэффициенты корреляции ( $r_s$ ) Спирмена, Гамма и Кендал-Тау и уровни их значимости.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При оценке проходимости сосудистого русла и функционального состояния кровоснабжаемых тканей выявлено преимущественное поражение артерий голени: задней большеберцовой и передней большеберцовой (табл. 1). Толщина комплекса интима-медиа составила 0,84 [0,82; 0,88] мм.

В исследуемой группе наблюдалось преимущественное поражение сосудов берцового сегмента и стоп, что определяло клиническое течение заболевания. Уменьшение диаметра исследуемых артерий определялось в 72% как окклюзия и в 28% как стеноз.

У части пациентов было диагностировано сужение просвета артерий подколенного и берцового сегментов, в 56% случаев диагностирован стеноз, в 40% случаев — окклюзия (табл. 2).

Для оценки компенсации СД и верификации риска развития макрососудистых осложнений оценивали целевые показатели гликированного гемоглобина, уровень которого составил 10,3 [8,5; 14,3]%.

Характеризуя блеббинг лимфоцитов у больных с ишемической формой СДС, следует отметить, что содержание лимфоцитов в состоянии терминального блеббинга в периферической крови превышало такой же показатель в контрольной группе в 5 раз и составляло 15,8 [11,8; 18,4]% ( $p=0,001$ ). Известно, что терминальный блеббинг является необратимым процессом апоптоза лимфоцитов. Суммарный блеббинг у пациентов с ишемической формой СДС составил 30,1 [25,4; 33,2]% ( $p=0,001$ ), что

**Таблица 2.** Характеристика поражения артерий у пациентов с ишемической формой СДС

**Table 2.** Characteristics of artery lesions in patients with IDF

Характеристика Characteristics	Количество пациентов Number of patients
Стеноз бедренно-подколенного сегмента Femoral-popliteal segment stenosis	39 (52%)
Окклюзия бедренно-подколенного сегмента Femoral-popliteal segment occlusion	12 (16%)
Стеноз подколенно-берцового сегмента Popliteal-tibial segment occlusion	42 (56%)
Окклюзия подколенно-берцового сегмента Popliteal-tibial segment occlusion	30 (40%)
Стеноз берцово-стопного сегмента Tibial and foot segment stenosis	21 (28%)
Окклюзия берцово-стопного сегмента Tibial and foot segment occlusion	54 (72%)

**Таблица 3.** Показатели блеббинга мембраны лимфоцитов у пациентов с ишемической формой СДС

**Table 3.** Indicators of lymphocyte plasma membrane blebbing in patients with IDF

Показатель Parameter	Контрольная группа Control group	Пациенты с ишемической формой СДС Patients with IDF
Начальный блеббинг, % Blebbing onset, %	7,4 [5,2; 8,1]	15,2 [13,1; 17,2]*
Терминальный блеббинг, % Terminal blebbing, %	2,6 [1,1; 3,2]	15,8 [11,8; 18,4]*
Суммарный блеббинг, % Total blebbing, %	10,8 [7,4; 11,7]	30,1 [25,4; 33,2]*

\*  $p=0,001$ .

в 3 раза превышало показатель в контрольной группе. Выявлена высокая положительная корреляция между уровнем гликированного гемоглобина и суммарным ( $r_s=0,72$ ;  $-0,001$ ) и терминальным ( $r_s=0,78$ ;  $p=0,001$ ) блеббингом плазматической мембраны лимфоцитов (табл. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Эндотелиальная дисфункция играет огромную роль в развитии макро- и микроангиопатических осложнений при атеросклерозе сосудов нижних конечностей и СДС [11]. В связи с этим оценка выраженности эндотелиальной дисфункции является актуальной при определении состояния сосудистого русла и прогнозировании течения заболевания.

Наиболее часто для оценки функционального состояния эндотелия определяют содержание оксида азота, растворимой формы молекулы межклеточной адгезии sPЕСАМ-1 и число слущенных эндотелиоцитов и прогениторных клеток [14]. Однако оксид азота является нестойким соединением, и его косвенное определение дает ряд погрешностей.

Иммуноферментный анализ уровня sPECAM-1 имеет высокую стоимость и выполняется на большом числе проб, что затрудняет его проведение при малом количестве обследуемых пациентов. Перспективным исследованием можно считать оценку блеббинга лимфоцитов, формирование микрочастиц различного клеточного происхождения и экспрессию различных рецепторов клетками крови и эндотелиоцитами [6, 12].

Блеббинг лимфоцитов является уникальным иммунологическим процессом. В результате активации лимфоцита вследствие повреждения сосудистой стенки на поверхности мембраны формируются выпячивания вследствие диссоциации белков цитоскелета. При этом формируются и высвобождаются свободные активные мембранные микрочастицы лимфоцитарного происхождения. Доказана важность изучения лимфоцитарных микрочастиц при сосудистой патологии и их влияния на прогрессирование атеросклеротического процесса [15]. Также отмечена роль циркулирующих микрочастиц при формировании сосудистых осложнений СД [10]. Таким образом, блеббинг лимфоцитов как источник формирования активных циркулирующих микрочастиц является патогенетическим маркером нарушения функционального состояния эндотелия.

Неблагоприятное течение ишемической формы СДС на фоне атеросклеротического процесса в большей степени обусловлено развитием и прогрессированием макроангиопатии [7]. Диагностически значимыми факторами при данной патологии являются уровень и степень поражения магистральных сосудов, а также показатели гликированного гемоглобина [8]. Проведя корреляционный анализ между основными показателями блеббинга лимфоцитов и уровнем гликированного гемоглобина, можно предположить, что повышенный уровень суммарного и терминального блеббинга лимфоцитов является чувствительным маркером развития и прогрессирования гипоксии, которая присутствует при ишемической форме СДС. Таким образом, уровень суммарного и терминального блеббинга может служить патогенетическим маркером макроангиопатии при данном заболевании.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования у пациентов с атеросклерозом сосудов нижних конечностей и ишемической формой СДС было зарегистрировано повышение уровня гликированного гемоглобина на фоне увеличения показателей терминального и суммарного блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов. Вероятнее всего развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции было связано с недостаточной компенсацией СД. Учитывая наличие высокой корреляционной связи между показателем гликированного гемоглобина и блеббингом плазматической мембраны лимфоцита, можно использовать повышенный уровень гликированного гемоглобина как маркер развития эндотелиальной недостаточности при атеросклерозе сосудов нижних конечностей и ишемической форме СДС. Возможно, декомпенсация СД приводит к прогрессированию атеросклероза магистральных артерий и СДС и формированию трофических расстройств в области нижних конечностей. Перспективным представляется изучение особенностей изменения показателя блеббинга плазматической мембраны лимфоцита при нормальных показателях гликированного гемоглобина.

## Литература

1. Дибиров М.Д., Киртадзе Д.Г., Терещенко С.А. и др. Улучшение качества жизни пожилых больных с синдромом «диабетическая стопа». Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2006;5(165):89–93.
2. Muhtaroglu S., Barlak Ketil D., Ünlühizarci K. Investigation of ischemia-modified albumin levels and some atherosclerosis-related serum parameters in patients with diabetic foot. *Turk J Med Sci.* 2016;46(1):126–132. DOI: 10.3906/sag-1406-38.
3. Suades R., Padró T., Alonso R. et al. Circulating CD45+/CD3+ lymphocyte-derived microparticles map lipid-rich atherosclerotic plaques in familial hypercholesterolaemia patients. *Thromb Haemost.* 2014;111(1):111–121. DOI: 10.1160/TH13-07-0612.
4. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes — Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1047–1053. DOI: 10.2337/diacare.27.5.1047.
5. Дунаевская С.С., Винник Ю.С. Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания. Бюллетень сибирской медицины. 2017;16(1):108–118. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-1-108-118.
6. Инжутова А.И., Ларионов А.А., Салмина А.Б., Петрова М.М. Молекулярно-клеточные механизмы эндотелиальной дисфункции различного генеза (сообщение 1). Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2010;96(5):85–88.
7. Boulton A.J., Armstrong D.G., Albert S.F. et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: A report of the Task Force of the Foot Care Interest Group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1679–1685. DOI: 10.2337/dc08-9021.
8. Максимов А.В., Гайсина Э.А., Нуретдинов Р.М. Периоперационный контроль эффективности эндоваскулярных реконструкций берцовых артерий при ишемической форме синдрома диабетической стопы. Практическая медицина. 2015;4–1(89):93–96.
9. Alexandru N., Badila E., Weiss E. et al. Vascular complications in diabetes: Microparticles and microparticle associated microRNAs as active players. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;472(1):1–10. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.02.038.
10. Герасимчук П.А., Кисиль П.В., Власенко В.Г., Павлышин А.В. Показатели эндотелиальной дисфункции у больных с синдромом диабетической стопы. Вестник РАМН. 2014;5–6:107–110.
11. Qin D., Zhang L., Chang N. et al. In situ observation of single cell response to acoustic droplet vaporization: Membrane deformation, permeabilization, and blebbing. *Ultrason Sonochem.* 2018;47:141–150. DOI: 10.1016/j.ultrasonch.2018.02.004.
12. Budzyń M., Gryszyńska B., Boruckowski M. et al. The endothelial status reflected by circulating endothelial cells, circulating endothelial progenitor cells and soluble thrombomodulin in patients with mild and resistant hypertension. *Vascul Pharmacol.* 2019;113:77–85. DOI: 10.1016/j.vph.2018.12.005.
13. Jiang L., Lin L., Li R. et al. Dimer conformation of soluble PECAM-1, an endothelial marker. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016;77(PtA):102–108. DOI: 10.1016/j.biocel.2016.06.001.
14. Krishnan S., Nash F., Baker N. et al. Reduction in diabetic amputations over 11 years in a defined UK population: benefits of multidisciplinary team work and continuous prospective audit. *Diabetes Care.* 2008;31(1):99–101. DOI: 10.2337/dc07-1178.
15. Shi Y., Vanhoutte P.M. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes.* 2017;9(5):434–449. DOI: 10.1111/1753-0407.12521.

## References

1. Dibirov M.D., Kirtadze D.G., Tereshchenko S.A. et al. Improving the quality of life of elderly patients with diabetic foot syndrome. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2006;5(165):89–93 (in Russ.).
2. Muhtaroglu S., Barlak Ketil D., Ünlühizarci K. Investigation of ischemia-modified albumin levels and some atherosclerosis-related serum parameters in patients with diabetic foot. *Turk J Med Sci.* 2016;46(1):126–132. DOI: 10.3906/sag-1406-38.
3. Suades R., Padró T., Alonso R. et al. Circulating CD45+/CD3+ lymphocyte-derived microparticles map lipid-rich atherosclerotic plaques in familial hypercholesterolaemia patients. *Thromb Haemost.* 2014;111(1):111–121. DOI: 10.1160/TH13-07-0612.

4. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes — Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047–1053. DOI: 10.2337/diacare.27.5.1047.
5. Dunaevskaya S.S., Vinnik Yu.S. Development of endothelial dysfunction at an obliterating atherosclerosis of vessels of the lower extremities and markers of prediction of a course of a disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(1):108–118 (in Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2017-1-108-118.
6. Ingutova A.I., Larionov A.A., Salmina A.B., Petrova M.M. Molecular and cellular mechanisms of endothelial dysfunction in different pathology. Report 1. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2010;96(5):85–88 (in Russ.).
7. Boulton A.J., Armstrong D.G., Albert S.F. et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: A report of the Task Force of the Foot Care Interest Group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1679–1685. DOI: 10.2337/dc08-9021.
8. Maximov A.V., Gaisina E.A., Nuretdinov R.M. Perioperative efficacy control of endovascular tibial artery reconstructions in ischemic form of diabetic foot. *Practical medicine*. 2015;4–1(89):93–96 (in Russ.).
9. Alexandru N., Badila E., Weiss E. et al. Vascular complications in diabetes: Microparticles and microparticle associated microRNAs as active players. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;472(1):1–10. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.02.038.
10. Gerasimchuk P.A., Kisil P.V., Vlasenko V.G., Pavlyshin A.V. endothelial dysfunction Indicators in patients with diabetic foot syndrome. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;5–6:107–110 (in Russ.).
11. Qin D., Zhang L., Chang N. et al. In situ observation of single cell response to acoustic droplet vaporization: Membrane deformation, permeabilization, and blebbing. *Ultrason Sonochem*. 2018;47:141–150. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2018.02.004.
12. Budzyń M., Gryszczyńska B., Boruckowski M. et al. The endothelial status reflected by circulating endothelial cells, circulating endothelial progenitor cells and soluble thrombomodulin in patients with mild and resistant hypertension. *Vascul Pharmacol*. 2019;113:77–85. DOI: 10.1016/j.vph.2018.12.005.
13. Jiang L., Lin L., Li R. et al. Dimer conformation of soluble PECAM-1, an endothelial marker. *Int J Biochem Cell Biol*. 2016;77(PtA):102–108. DOI: 10.1016/j.biocel.2016.06.001.
14. Krishnan S., Nash F., Baker N. et al. Reduction in diabetic amputations over 11 years in a defined UK population: benefits of multidisciplinary team work and continuous prospective audit. *Diabetes Care*. 2008;31(1):99–101. DOI: 10.2337/dc07-1178.
15. Shi Y., Vanhoutte P.M. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes*. 2017;9(5):434–449. DOI: 10.1111/1753-0407.12521.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Дунаевская Светлана Сергеевна** — д.м.н., профессор, профессор кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2820-4737.

**Хачатрян Айк Тигранович** — очный аспирант кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0001-5818-1631.

**Деулина Вера Валерьевна** — к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7515-0500.

**Контактная информация:** Дунаевская Светлана Сергеевна, e-mail: **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 11.09.2020, поступила после рецензирования 25.09.2020, принята в печать 09.10.2020.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Svetlana S. Dunaevskaya** — Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of General Surgery named after Prof. M.I. Gulman, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. Voino-Yasenetsky: 1, Partisana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2820-4737.

**Aik T. Khachatryan** — post-graduate student of the Department of General Surgery named after Prof. M.I. Gulman, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. Voino-Yasenetsky: 1, Partisana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5818-1631.

**Vera V. Deulina** — Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of General Surgery named after Prof. M.I. Gulman, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. Voino-Yasenetsky: 1, Partisana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7515-0500.

**Contact information:** Svetlana S. Dunaevskaya, e-mail: **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 11.09.2020, revised 25.09.2020, accepted 09.10.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-457-462

## Антиагреганты в комплексной медикаментозной поддержке при синдроме диабетической стопы

К.А. Корейба

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

### РЕЗЮМЕ

Актуальность проблемы лечения синдрома диабетической стопы обусловлена неоднозначностью патогенеза данной патологии, склонностью к рецидивированию трофических дефектов и увеличению объема на фоне консервативного лечения, устойчивостью к нему, ухудшением качества жизни больных, сложностью и длительностью лечения, значительными экономическими затратами на лечение и реабилитацию. К особенностям комплексного медикаментозного воздействия можно отнести недостаточную доказательность в отношении большинства препаратов, отсутствие общепринятых схем и низкую эффективность существующих схем лечения. С учетом собственного опыта и с помощью математической модели доказано преимущество применения цилостазола в составе комбинированных схем медикаментозной поддержки пациентов с синдромом диабетической стопы и хронической ишемией конечностей стадии IIA, IIB по классификации Фонтейна — Лериша — Покровского. Обоснована необходимость придерживаться национальных клинических рекомендаций.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** синдром диабетической стопы, национальные клинические рекомендации, дезагреганты, пульсоксиметрия, сатурация кислорода, хроническая ишемия нижних конечностей, оценка исходов.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Корейба К.А. Антиагреганты в комплексной медикаментозной поддержке при синдроме диабетической стопы. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(7):457–462. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-457-462.

## Antiplatelet agents in complex medication therapy in diabetic foot disease

K.A. Koreyba

Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

### ABSTRACT

The urgency of the problem concerning treatment of diabetic foot disease is due to the following reasons: pathogenesis ambiguity of this pathology, tendency to trophic defects relapse and increase in volume during the conservative treatment, resistance to conservative treatment, deterioration of the life quality of patients, treatment complexity and duration, and significant economic costs for treatment and rehabilitation. The patterns of complex medication therapy effects include insufficient evidence for most drugs, the lack of generally accepted regimens and the low efficacy of existing ones. Given the own experience and using a mathematical model, it was proved that the benefits of using Cilostazol as part of combined medication therapy regimen for patients with diabetic foot syndrome and stage IIA, IIB chronic limb ischemia according to the classification of Fontaine-Leriche-Pokrovsky. The need to adhere to National Clinical Guidelines was justified.

**KEYWORDS:** diabetic foot syndrome, national clinical guidelines, disaggregants, pulse oximetry, chronic limb ischemia, oxygen saturation, outcomes assessment.

**FOR CITATION:** Koreyba K.A. Antiplatelet agents in complex medication therapy in diabetic foot disease. Russian Medical Inquiry. 2020;4(7):457–462. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-457-462.

Сахарный диабет, по данным Всемирной организации здравоохранения, является одним из четырех приоритетных неинфекционных заболеваний с высоким риском развития осложнений [1]. Сахарный диабет — один из основных факторов, обуславливающих раннее развитие и быстрое прогрессирование ангиопатии. Поражение артериального русла при сахарном диабете морфологически представляет собой атеросклероз, который, однако, имеет целый ряд отличительных особенностей: поражение носит более дистальный характер, наблюдается двусторонняя и множественная

локализация стенозов, патологический процесс развивается в молодом возрасте, частота заболевания у мужчин и женщин сопоставима. В процесс также вовлекаются и сосуды, расположенные рядом с окклюзией. Это препятствует надежной компенсации ишемии тканей за счет нарушения функционирования коллатеральной сосудистой сети [2]. Кроме этого, сахарный диабет приводит к более раннему развитию, увеличению тяжести течения и видоизменению клинической картины таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания.

Ишемический компонент в области нижних конечностей при сахарном диабете прогрессирует гораздо быстрее, вместе с тем боль при ходьбе возникает не всегда. Боли локализуются не в области голени, а в области стоп. Эквивалентами болей при синдроме диабетической стопы (СДС) являются чувство слабости и утомление мышц голени [2]. Кроме того, у ряда пациентов с СДС, подвергнутых артериальной реконструкции нижних конечностей, развивается реперфузионный синдром. Это совокупность осложнений, следующих за восстановлением кровотока в ранее ишемизированных органах и тканях [3]. Местная составляющая данного синдрома проявляется в виде постоперационного отека ревааскуляризированной конечности, болевого синдрома, усугубления раневого процесса (расширения зоны трофических нарушений), недостаточности функций конечности.

В настоящее время в диагностике и лечении пациентов с СДС выделяют целый ряд векторных проблем:

- ♦ выбор оптимальных методов медицинской визуализации с определением дальнейшей тактики ведения;
- ♦ формирование «дорожной карты» (технология получения информации о больном и решения вопроса о лечебной тактике);
- ♦ способы общего и местного лечения, влияющего на все звенья патогенеза данной патологии, его этапность и своевременность.

К слабым сторонам комплексного медикаментозного лечения СДС относятся: недостаточная доказательность в отношении большинства препаратов; отсутствие общепринятых схем; низкая эффективность, особенно при критической ишемии нижних конечностей, и, как следствие, полипрагмазия.

С 01.01.2019 все медицинские учреждения Российской Федерации организуют свою работу согласно национальным клиническим рекомендациям [4]. Как только документ приобретает «рекомендательный характер», он сразу переходит под юрисдикцию правоохранительных органов. Проверкой и контролем выполнения рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи с 2019 г. занимается Следственный комитет РФ (из доклада д.м.н., академика РАН, директора ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России А.Ш. Ремишвили на Общероссийском хирургическом форуме, Москва, 2019). Таким образом, основаниями для привлечения к уголовной ответственности медицинских работников является ненадлежащее исполнение лицом своих профессиональных обязанностей, повлекшее причинение вреда здоровью или жизни. Под этим подразумевается нарушение установленных порядков, стандартов оказания медицинской помощи и действующих клинических рекомендаций.

Как показывают результаты судебно-медицинских экспертиз, при соблюдении стандартов и клинических рекомендаций эксперты зачастую прогнозируют вероятность благоприятных исходов. Вместе с тем врачебные ошибки, не связанные с нарушением порядков, стандартов и клинических рекомендаций, не являются основанием для уголовного преследования (из доклада заместителя руководителя Главного управления криминалистики Следственного комитета РФ, руководителя методико-криминалистического управления Следственного комитета РФ полковника юстиции А.И. Сазонова, 2019).

Таким образом, в разработке и практическом применении схем медикаментозной терапии основополагающим принципом является применение тех препаратов, которые включены в национальные клинические рекомендации и стандарты лечения.

В своей работе мы используем предложенную нами схему [5] диагностического и лечебного алгоритма для пациентов с СДС, при создании алгоритма руководствовались действующими клиническими рекомендациями. Разработанный нами единый лечебно-диагностический комплекс позволяет оперативно назначить своевременное лечение и избежать тяжелых необратимых последствий заболевания.

Неврологический дефицит определяем по тяжести диабетической периферической нейропатии в соответствии с общепринятой шкалой нейропатического дисфункционального счета (НДС). Рентгенографию стоп и нижних конечностей используем для верификации диабетической нейроостеоартропатии и склероза Менкеберга.

Для определения выраженности диабетической ангиопатии (оценка состояния кровотока и кислородотранспортной функции крови) исследуем пульсацию магистральных артерий путем пальпации, определяем уровень гликолизированного гемоглобина (HbA1c; гемоглобин, не обладающего кислородотранспортной функцией) и выполняем транскутанную пульсоксиметрию. Результаты транскутанной пульсоксиметрии сопоставляем с данными цветового дуплексного сканирования (ЦДС) артерий нижних конечностей.

При СДС сатурацию кислорода ( $SpO_2$ ) 90–92% и выше считаем нормальной. Эти данные получены нами эмпирическим путем. Одной из важнейших характеристик состояния сосудистого русла стоп при СДС является показатель насыщения кислородом артериальной крови, определяемый с помощью пульсоксиметра. Пульсоксиметрия основана на определении способности гемоглобина, связанного ( $HbO_2$ ) и не связанного с кислородом (Hb), абсорбировать свет различной длины волны. В норме показатель  $SpO_2$  равен или превышает 95% [6]. Данные пульсоксиметрии позволяют косвенно определить показатели парциального давления  $O_2$  крови ( $PaO_2$ ), которое в норме составляет 80–100 мм рт. ст. Уменьшение  $PaO_2$  сопровождается снижением  $SpO_2$ :  $PaO_2$  80–100 мм рт. ст. соответствует 95–100%  $SpO_2$ ;  $PaO_2$  60 мм рт. ст. соответствует 90%  $SpO_2$ ;  $PaO_2$  40 мм рт. ст. соответствует 75%  $SpO_2$  [6].

После описанного выше диагностического этапа с учетом данных транскутанной пульсоксиметрии мы разделяем всех больных на 4 когорты по следующим критериям:

1. Показатели мониторинга равны или ниже 90–92%, пальпаторно не определяется пульсация на магистральных артериях стоп (голеней). Такого больного направляем на консультацию ангиохирурга без дополнительного обследования для выбора дальнейшей тактики диагностики и лечения.
2. Показатели мониторинга равны или ниже 90–92%, но пульсация на магистральных артериях стоп (голеней) пальпаторно определяется. Такого пациента направляем на ЦДС артерий нижней конечностей. После этого при необходимости направляем на консультацию ангиохирурга. Подобная картина может соответствовать склерозу Менкеберга, этиологическим фактором развития которого является диабетическая нейропатия.

3. Показатели мониторинга равны или выше 90–92%, пульсация на магистральных артериях стоп (голеней) пальпаторно определяется. Это свидетельствует о нейротрофической форме СДС. Такого больного направляем на рентгенографию стоп при наличии дефектов кожи и мягких тканей и/или деформации стоп.
4. Показатели мониторинга равны или выше 90–92%, пульсация на магистральных артериях стоп (голеней) пальпаторно не определяется. Данная диагностическая картина характерна для атеросклеротического поражения артерий. Такого больного направляем на консультацию сосудистого хирурга с параллельным проведением ЦДС артерий нижних конечностей.

Основываясь на результатах исследований, проводим рентгенохирургические эндоваскулярные вмешательства и/или открытые реконструкции артерий нижних конечностей. Выбор методов коррекции поражений осуществляется индивидуально. Основной принцип проводимого лечения — использование органо- и тканесохраняющих методов.

С 2018 г. в схемы медикаментозной поддержки пациентов с СДС нами введен цилостазол. Этот дезагрегант согласно Кокрейновской базе данных систематических обзоров, включающей не менее 15 двойных слепых рандомизированных клинических исследований препарата, рекомендован к применению на практике, что связано с уменьшением выраженности симптомов перемежающейся хромоты. Прямое сравнение пентоксифиллина с цилостазолом показало, что последний в большей степени увеличивает дистанцию безболевого ходьбы (от 30% до 54%). Цилостазол является эффективным препаратом для уменьшения выраженности симптомов и увеличения дистанции ходьбы у пациентов с перемежающейся хромотой при отсутствии сердечной недостаточности (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A) [7]. В Международных рекомендациях по лечению хронической ишемии, угрожающей потерей конечности [8], указано, что цилостазол, ингибитор фосфолипазы, обладает антиагрегантными и антипролиферативными действиями. Результаты ряда исследований позволяют предположить, что цилостазол снижает риск рестеноза после катетерных вмешательств. Так, O. Iida et al. [9] провели открытое рандомизированное исследование, в которое вошло 200 пациентов, у 90% из которых имелась перемежающаяся хромота. Частота ангиографически подтвержденного рестеноза через 12 мес. после вмешательства на бедренно-подколенных артериях (ангиопластика с временным стентированием) в группе получавших цилостазол составила 20%, тогда как среди пациентов, не получавших цилостазол, — 49% ( $p=0,0001$ ). Метаанализ исследований с включением 75% пациентов с хромотой также показал, что существует связь между применением цилостазола и сниженным риском развития рестеноза в стенке после стентирования бедренно-подколенных артерий у пациентов высокого риска [10].

Кроме этого, цилостазол ингибирует экспрессию матричной металлопротеиназы-9, являющейся одной из протеаз, связанных со снижением упругости стенки мелких сосудов, и одним из биохимических маркеров развития хронического раневого процесса при СДС [11, 12], и замедляет дегенерацию мелких проникающих артерий мозга

у гипертензивных крыс [13]. Ретроспективный анализ, проведенный в 2013 г. в Калифорнии, обнаружил улучшение (на 20%) заживления ишемических некрозов при длительном приеме цилостазола [14].

Учитывая патогенез патологических изменений при СДС, ориентируясь на рекомендации экспертных групп по изучению сахарного диабета и национальные стандарты и клинические рекомендации оказания медицинской помощи пациентам с СДС, нами предложены и применяются две основные схемы поддерживающей медикаментозной терапии у данной группы больных на фоне гипогликемической терапии [15] и одна схема медикаментозной поддержки на амбулаторном этапе.

#### Схема № 1

Показания:

- ♦ хроническая ишемия нижних конечностей стадии I, IIa, IIb (по классификации Фонтейна — Лериша — Покровского) и клинические проявления диабетической полинейропатии при отсутствии показаний к реконструктивным операциям на артериях нижних конечностей.

Состав: 1) дезагреганты (цилостазол); 2) нейропротективные средства / препараты янтарной кислоты; 3) габапентины 300 мг + нестероидные противовоспалительные средства (НПВС); 4) антиагреганты (ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут); 5) антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины); 6) антибактериальные препараты с учетом чувствительности микрофлоры.

#### Схема № 2

Показания:

- ♦ хроническая ишемия нижних конечностей стадии II–IV;

- ♦ в периоперационном периоде у больных, подвергнутых реконструктивным сосудистым операциям на нижних конечностях (более выраженный клинический эффект получен при применении данной схемы в дооперационном периоде);

- ♦ критическая ишемия в случае невозможности проведения хирургической сосудистой коррекции на артериях нижних конечностей.

Состав: 1) простагландины E1; 2) нейропротективные средства; 3) тромболитики; 4) дезагреганты; 4) габапентины + НПВС; 5) трициклические антидепрессанты; 6) антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины); 7) антибактериальные препараты с учетом чувствительности микрофлоры.

#### Схема медикаментозной поддержки на амбулаторном этапе (дневной стационар).

Состав: 1) дезагреганты при хронической ишемии нижних конечностей стадии IIa, IIb без признаков хронической сердечной недостаточности, в периоперационном периоде при артериальной реконструкции в составе комплексной терапии; 2) нейропротективные препараты / препараты янтарной кислоты; 3) антикоагулянты; 4) НПВС; 5) миорелаксанты центрального действия; 6) статины всем пациентам с хроническими заболеваниями периферических артерий, диабетической нейроостеоартропатией.

Нами проведено клиническое исследование влияния цилостазола на значимость клинических результатов у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей стадии IIa, IIb, дистальной сенсомоторной нейропатией, умеренно выраженной или выраженной согласно шкале НДС, и поражением тканей W1–W3.

**Таблица 1.** Характеристика групп

**Table 1.** Group characteristics

Параметр Parameter	Основная группа Main group	Группа сравнения Comparison group
Мужчины / Male	14	42
Женщины / Female	35	64
Средний возраст, лет Mean age, years	65,4±7,6	65,75±8,2
Глубина поражений тканей Depth of tissue lesions		
W1	19 (38,8%)	59 (55,6%)
W	21 (42,8%)	39 (36,7%)
W3	9 (18,4%)	8 (7,7%)
Стадия хронической ишемии нижних конечностей (по классификации Фонтейна – Лериша – Покровского) Stage of chronic limb ischemia (according to the the classification of Fontaine-Leriche-Pokrovsky)		
IIA	16 (32,7%)	38 (35,8%)
IIБ	33 (67,3%)	68 (64,2%)

В исследование были включены 155 пациентов с СДС, получавших лечение по технологии Центра диабетической стопы (г. Казань) с включением в схемы терапии цилостазола (основная группа, n=49) и без применения цилостазола (группа сравнения, n=106) за период 2018–2019 гг. Цилостазол (Плетакс®) применяли на этапе дневного стационара и/или амбулаторного ведения пациентов. Больные были распределены в две группы, репрезентативные по исходным параметрам (табл. 1).

В лечении пациентов обеих групп использовалась внедренная методика «step-by-step medical-surgical approach» [5], предусматривающая постоянное наблюдение пациента сотрудниками центра.

Клиническая значимость результатов исследования — основополагающий принцип оценки результатов лечения. Она определяется эффективностью и исходом лечения. Истинный клинический исход — это клиническое проявление, которое имеет существенное значение для пациента [16]. Косвенный критерий оценки — лабораторные показатели и/или симптомы, которые заменяют клинически значимый исход [17].

Для оценки результатов лечения использовали клинически значимую для пациента величину — благоприятный или

неблагоприятный исход [16]. К благоприятным исходам относили: эпителизацию дефекта, купирование клинических симптомов. К неблагоприятным исходам: незаживление дефекта, осложнения, ампутацию на уровне стопы и выше, смерть пациента. Полученные данные исходов заносили в таблицу сопряженности (табл. 2).

В основу интерпретации полученных клинических данных по исходам лечения заложена математическая модель [16, 17], в которой учитываются (по расчетным формулам) следующие показатели:

1. Относительная частота благоприятных исходов в основной группе: ЧБИОГ =  $A / (A+B) \times 100\%$ .
2. Относительная частота благоприятных исходов в группе сравнения: ЧБИГС =  $C / (C+D) \times 100\%$ .
3. Частота неблагоприятных исходов в основной группе: ЧНИОГ =  $B / (A+B)$ .
4. Частота неблагоприятных исходов в группе сравнения: ЧНИГС =  $D / (C+D)$ .
5. Снижение относительного риска исследуемых групп: СОРИГ =  $(\text{ЧНИГС} - \text{ЧНИОГ}) \times 100\%$ .
6. Повышение относительной пользы (ПОП) — этот показатель определялся как относительное увеличение частоты благоприятных исходов в основной группе по отношению к группе сравнения по формуле:  $\text{ПОП} = (\text{ЧБИОГ} - \text{ЧБИГС}) / \text{ЧБИГС} \times 100\%$ .
7. Число больных группы сравнения, которых необходимо лечить за определенное время, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход: ЧБНЛ =  $1 / \text{САРИГ}$ , где САРИГ — снижение абсолютного риска исследуемых групп.

При сравнении результатов лечения пациентов основной группы и группы сравнения по представленной модели с учетом значимых для самих пациентов исходов мы получили следующие данные.

1. Относительная частота благоприятных исходов в основной группе — 91%.
2. Относительная частота благоприятных исходов в группе сравнения — 56%.
3. Частота неблагоприятных исходов в основной группе — 0,09.

**Таблица 2.** Таблица сопряженности исходов лечения пациентов исследуемых групп

**Table 2.** Contingency table of treatment outcomes for patients in the study groups

Группа Group	Количество больных / Number of patients		
	с благоприятным исходом with a favorable outcome	с неблагоприятным исходом with an adverse outcome	всего total
Основная группа Main group	A (n=45)	B (n=4)	A+B (n)
Группа сравнения Comparison group	C (n=58)	D (n=48)	C+D (n)

4. Частота неблагоприятных исходов в группе сравнения — 0,44.
5. Снижение относительного риска исследуемых групп — 35%, т. е. риск развития неблагоприятных исходов в основной группе на 35% ниже, чем в группе сравнения.
6. Повышение относительной пользы данной методики — 62,5%.
7. Число больных группы сравнения, которых необходимо лечить за определенное время, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход, — 2,85.

Таким образом, полученные цифры и результаты сравнения наглядно доказывают преимущества применения цилостазола в составе комбинированных схем медикаментозной поддержки пациентов с СДС.

#### Благодарность

Редакция благодарит компанию ESKO PHARMA за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

#### Acknowledgment

Editorial Board is grateful to ESKO PHARMA for the assistance in technical edition of this publication.

#### Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Диабет. (Электронный ресурс). URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (дата обращения: 28.08.2020).
2. Бенсман В.М. Хирургия гнойно-некротических осложнений диабетической стопы: Руководство для врачей. М.: Медпрактика-М; 2015.
3. Blaisdell F.W. The pathophysiology of skeletal muscle and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovasc. Surg.* 2002;10(6):620–630. DOI: 10.1016/s0967-2109 (02) 00070-4.
4. Федеральный закон от 25 декабря 2018 г. № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций». (Электронный ресурс). URL: <https://rg.ru/2018/12/28/klinika-dok.html> (дата обращения: 28.08.2020).
5. Патент RU2506894C1 «Система помощи больным с синдромом диабетической стопы». Оpubл. 20.02.2014. Бюл. № 5.
6. Ступин В.А., Силина Е.В., Корейба К.А., Горюнов С.В. Синдром диабетической стопы (эпидемиология, патофизиология, диагностика и лечение). М.: Литтерра; 2019.
7. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия. 2019;25(2, прил. 2).
8. Conte M.S., Bradbury A.W., Kolh P. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;58(1S):S1–S109.e33. DOI: 10.1016/j.ejvs.2019.05.006.
9. Iida O., Yokoi H., Soga Y. et al. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study. *Circulation.* 2013;127:2307–2315. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000711.
10. Iftikhar O., Oliveros K., Tafur A.J., Casanegra A.I. Prevention of femoropopliteal in-stent restenosis with cilostazol: a metaanalysis. *Angiology.* 2016;67(6):549–555. DOI: 10.1177/0003319715604768.
11. Ishiguro M., Mishiro K., Chen H. et al. Phosphodiesterase-III inhibitor prevents hemorrhagic transformation induced by focal cerebral ischemia in mice treated with tPA. *PLoS One.* 2010;5(12):5178. DOI: 10.1371/journal.pone.0015178.
12. De Franciscis S., Gallelli L., Battaglia L. et al. Cilostazol prevents foot ulcers in diabetic patients with peripheral vascular disease. *Int Wound J.* 2015;12(3):250–253. DOI: 10.1111/iwj.12085.

13. Fujita Y., Lin J.X., Takahashi R., Tomimoto H. Cilostazol alleviates cerebral small-vessel pathology and white-matter lesions in stroke prone spontaneously hypertensive rats. *Brain Res.* 2008;1203:170–176.
14. Resnick K.A., Gordon I.L. Effects of cilostazol on arterial wound healing: a retrospective analysis. *Ann Vasc Surg.* 2014;28(6):1513–1521. DOI: 10.1016/j.avsg.2014.02.018.
15. Патент RU2549459C2 «Способ лечения нейропатических трофических язв при синдроме диабетической стопы». Оpubл. 27.04.2015. Бюл. № 12.
16. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика. Самара: СамГМУ; 2000.
17. Воронин А.С. Разработка и экспериментально-клиническое обоснование использования фитотерапевтических раневых покрытий в местном лечении ран и раневой инфекции кожи и мягких тканей: дис. ... канд. мед. наук. Волгоград; 2012.

#### References

1. World health organization. Diabetes. (Electronic resource). URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (access date: 08.28.2020).
2. Bensman V.M. Surgery of purulent-necrotic complications of diabetic foot: A guide for physicians. M.: Medpractica-M; 2015 (in Russ.).
3. Blaisdell F.W. The pathophysiology of skeletal muscle and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovasc Surg.* 2002;10(6):620–630. DOI: 10.1016/s0967-2109 (02) 00070-4.
4. Federal Law of December 25, 2018 No. 489-FZ "On Amendments to Article 40 of the Federal Law" On Compulsory Health Insurance in the Russian Federation "and the Federal Law" On the Basics of Health Protection of Citizens in the Russian Federation "on Clinical Recommendations" (Electronic resource). URL: <https://rg.ru/2018/12/28/klinika-dok.html> (access date: 08.28.2020) (in Russ.).
5. Patent RU2506894C1 "System of helping people with syndrome of diabetic foot". Date of publication: 20.02.2014. Bull. 5 (in Russ.).
6. Stupin V.A., Silina E.V., Koreyba K.A., Goryunov S.V. Diabetic foot syndrome (epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment). M.: Litterra; 2019 (in Russ.).
7. National guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities. *Angiology and vascular surgery.* 2019;25(2, Suppl. 2) (in Russ.).
8. Conte M.S., Bradbury A.W., Kolh P. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;58(1S):S1–S109.e33. DOI: 10.1016/j.ejvs.2019.05.006.
9. Iida O., Yokoi H., Soga Y. et al. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study. *Circulation.* 2013;127:2307–2315. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000711.
10. Iftikhar O., Oliveros K., Tafur A.J., Casanegra A.I. Prevention of femoropopliteal in-stent restenosis with cilostazol: a metaanalysis. *Angiology.* 2016;67(6):549–555. DOI: 10.1177/0003319715604768.
11. Ishiguro M., Mishiro K., Chen H. et al. Phosphodiesterase-III inhibitor prevents hemorrhagic transformation induced by focal cerebral ischemia in mice treated with tPA. *PLoS One.* 2010;5(12):5178. DOI: 10.1371/journal.pone.0015178.
12. De Franciscis S., Gallelli L., Battaglia L. et al. Cilostazol prevents foot ulcers in diabetic patients with peripheral vascular disease. *Int Wound J.* 2015;12(3):250–253. DOI: 10.1111/iwj.12085.
13. Fujita Y., Lin J.X., Takahashi R., Tomimoto H. Cilostazol alleviates cerebral small-vessel pathology and white-matter lesions in stroke prone spontaneously hypertensive rats. *Brain Res.* 2008;1203:170–176.
14. Resnick K.A., Gordon I.L. Effects of cilostazol on arterial wound healing: a retrospective analysis. *Ann Vasc Surg.* 2014;28(6):1513–1521. DOI: 10.1016/j.avsg.2014.02.018.
15. Patent RU2549459C2 "Method of treating neuropathic trophic ulcers accompanying diabetic foot". Date of publication: 27.04.2015. Bull. 12.
16. Kotelnikov G.P., Shpigel A.S. Evidence-based medicine. Evidence-based medical practice. Samara: SamSMU; 2000 (in Russ.).
17. Voronin A.S. Development and experimental and clinical basis for the use of herbal medicinal wound coverings in local treatment of wounds and wound infection of skin and soft tissues: thesis. Volgograd; 2012 (in Russ.).

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:**

**Корейба Константин Александрович** — к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней, заведующий центром «Диабетическая стопа», ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0002-0821-2249.

**Контактная информация:** Корейба Константин Александрович, e-mail: korejba\_k@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 10.09.2020, поступила после рецензирования 24.09.2020, принята в печать 08.10.2020.

**ABOUT THE AUTHOR:**

**Konstantin A. Koreyba** — *Cand. of Sci. (Med.)*, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases, Head of the «Diabetic Foot» Center, Kazan State Medical University: 49, Butlerova str., Republic of Tatarstan, Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0821-2249.

**Contact information:** Konstantin A. Koreyba, e-mail: korejba\_k@mail.ru. **Financial Disclosure:** the author has no financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 10.09.2020, revised 24.09.2020, accepted 08.10.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-463-466

## Этапное хирургическое лечение пациента с аневризмами брюшной аорты и внутренней сонной артерии

А.Р. Гилемханов<sup>1</sup>, В.В. Плечев<sup>1</sup>, В.Ш. Ишметов<sup>1</sup>, И.М. Гилемханова<sup>1,2</sup>, Р.В. Халитова<sup>1</sup>,  
Н.А. Гарифуллина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа, Россия

### РЕЗЮМЕ

Наличие ассоциированной церебральной аневризмы и аневризмы брюшной аорты — крайне редко встречающаяся дегенеративная сосудистая патология. В статье представлено описание двухэтапного лечения пациента с аневризмами, возникшими в кровеносных сосудах различного типа, характеризующихся разными гемодинамическими условиями. Мужчина 56 лет, страдающий гипертонической болезнью, обратился с жалобами на боль в области живота, головную боль, головокружение. При обследовании были обнаружены множественные аневризмы: в брюшной и подвздошных артериях, а также аневризма офтальмического сегмента внутренней сонной артерии. Поэтапно были проведены оперативные вмешательства: костнопластическая птериональная трепанация черепа с клипированием аневризмы правой внутренней сонной артерии с ультразвуковым контролем кровотока и эндопротезирование брюшного отдела аорты и подвздошных артерий стент-графтом. Больной выписан в удовлетворительном состоянии. Констатируется регресс клинических проявлений заболевания. Показано, что при ведении подобных пациентов ключевым моментом является создание мультидисциплинарной команды и определение этапности хирургического лечения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** аневризма брюшной аорты, аневризма подвздошной артерии, церебральная аневризма, гипертоническая болезнь, дегенеративная патология, этапность лечения.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Гилемханов А.Р., Плечев В.В., Ишметов В.Ш. и др. Этапное хирургическое лечение пациента с аневризмами брюшной аорты и внутренней сонной артерии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(7):463–466. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-463-466.

## Step surgical treatment of a patient with abdominal aortic and internal carotid artery aneurysms

A.R. Gilemkanov<sup>1</sup>, V.V. Plechev<sup>1</sup>, V.Sh. Ishmetov<sup>1</sup>, I.M. Gilemkanova<sup>1,2</sup>, R.V. Khalitova<sup>1</sup>,  
N.A. Garifullina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

<sup>2</sup>Republican Children's Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

### ABSTRACT

The presence of associated cerebral aneurysm and abdominal aortic aneurysm is an extremely rare degenerative vascular pathology. The article describes a two-stage treatment of a patient with aneurysms that occur in different types of blood vessels characterized by different hemodynamic conditions. A 56-year-old man suffering from hypertension complained of abdominal pain, headache, and dizziness. The examination revealed multiple aneurysms: in the abdominal and iliac arteries, as well as an ophthalmic artery aneurysm of the internal carotid artery. Surgical interventions were carried out in stages: osteoplastic pterional craniotomy with aneurysm clipping of the right internal carotid artery with vascular ultrasound and endoprosthesis of abdominal aorta and iliac arteries with a stent graft. The patient was discharged in a satisfactory condition. Regression of clinical disease manifestations was found. It was shown that the key point was to create a multidisciplinary team and determine the stages of surgical treatment when managing such patients.

**KEYWORDS:** abdominal aortic aneurysm, iliac artery aneurysm, cerebral aneurysm, hypertension, degenerative pathology, treatment stages.

**FOR CITATION:** Gilemkanov A.R., Plechev V.V., Ishmetov V.Sh. et al. Step surgical treatment of a patient with abdominal aortic and internal carotid artery aneurysms. Russian Medical Inquiry. 2020;4(7):463–466. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-463-466.

### ВВЕДЕНИЕ

Аневризма — дегенеративная сосудистая патология, которая проявляется в виде аномальной дилатации артериальной стенки. Аневризмы возникают в кровеносных сосудах различного типа при различных гемодинамических условиях. В современной литературе широко освещены отдельные вопросы хирургической тактики при

аневризмах сосудов головного мозга и аневризме брюшной аорты (АБА) в зависимости от размеров, симптоматики, факторов риска.

По данным метаанализа наиболее крупных исследований (68 исследований, 1931–2008 гг.), посвященных изучению распространенности неразрывавшихся аневризм головного мозга [1], носителями аневризм в популяции являются

2,8% населения. Чаще аневризмы встречаются у женщин, а также у людей старше 30 лет [2]. Встречаемость аневризм интракраниального отдела внутренней сонной артерии и средней мозговой артерии составляет 18–43% в числе всех внутричерепных аневризм, а по данным аутопсий — 32% [3]. Анализ распространенности АБА размерами  $\geq 3$  см с учетом этнических особенностей больных и факторов риска окружающей среды выявил, что это нарушение встречается у 5,9% белых курящих мужчин в возрасте 50–79 лет (скрининговое исследование в американских госпиталях ветеранов с охватом 73 451 человек) [4]. Несмотря на высокую встречаемость указанных патологий, данные о сочетанном возникновении подобных проявлений аневризматической болезни и комплексном лечении аневризм в литературе встречаются крайне редко [5].

Этиология аневризматической болезни многофакторна: дегенерация эластина в результате естественного процесса старения; повышенная протеолитическая активность матриксных металлопротеиназ, приводящая к дегенерации эластина; атеросклеротическое повреждение эндотелия; генетическая предрасположенность (маркеры 9p21 связаны с несколькими сердечно-сосудистыми фенотипами, которые характеризуются повышенным риском возникновения АБА и внутричерепных аневризм) [6]; инфекции (*Salmonella*, ВИЧ); травматическое повреждение артериальной стенки, в результате чего возникает пульсирующая гематома, или ложная аневризма [7].

Представляем случай успешного хирургического лечения пациента с аневризмой средней мозговой артерии, юкстаренальной АБА и аневризмами подвздошных артерий.

## Клиническое наблюдение

Пациент М., 1963 года рождения, поступил в отделение сердечно-сосудистой и рентгенохирургии клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России с жалобами на головную боль, головокружение, ощущение пульсации и периодическую боль в нижней части живота в течение года, нарушение стула (затрудненное опорожнение кишечника), повышенное артериальное давление — 160/90 мм рт. ст. в течение 4 лет, одышку.

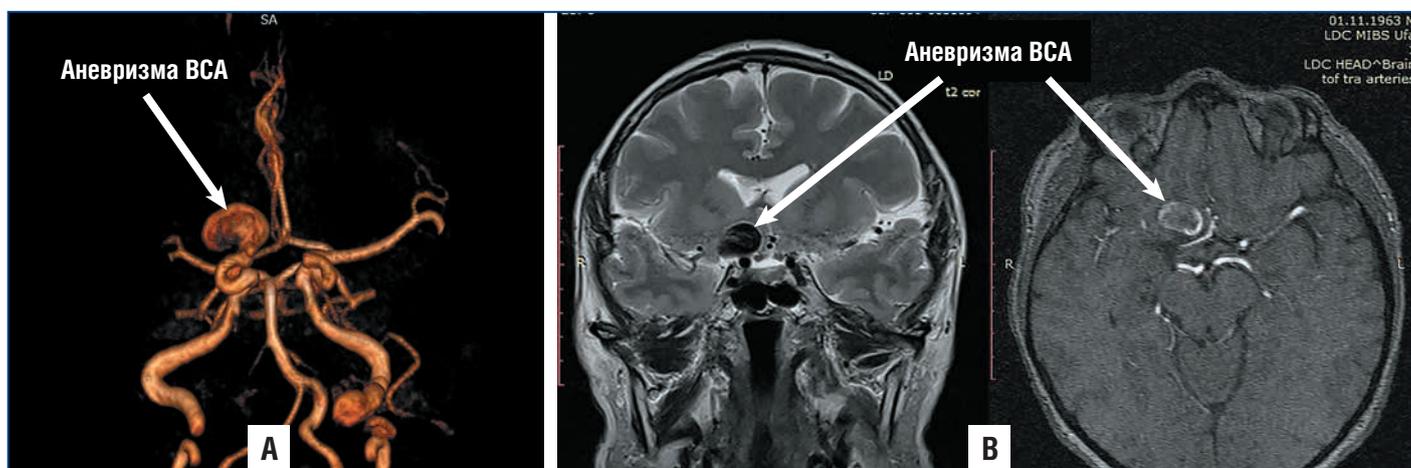
В связи с жалобами на общемозговую симптоматику пациент был консультирован неврологом и направлен на нейровизуализационное исследование. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением выявлена мешотчатая аневризма правой внутренней сонной артерии размером 20×13×14 мм (рис. 1).

По данным компьютерной томографии (КТ) с контрастным усилением брюшного отдела аорты выявлены аневризма инфраренального отдела брюшной аорты размером 53×90 мм и аневризмы левой (33×70 мм) и правой (25×70 мм) общих подвздошных артерий (рис. 2).

Выставлен диагноз: цереброваскулярное заболевание. Аневризматическая болезнь головного мозга. Мешотчатая аневризма правой внутренней сонной артерии, офтальмический сегмент. Аневризма брюшного отдела аорты, аневризмы обеих подвздошных артерий. Сопутствующий диагноз: ишемическая болезнь сердца. Вазоспастическая стенокардия. Гипертоническая болезнь, стадия III, степень АГ скорректированная, риск IV.

Сосудистыми и рентгеноэндоваскулярными хирургами совместно с нейрохирургами принято решение о проведении этапного хирургического лечения данной патологии. Первым этапом в условиях отделения нейрохирургии ГБУЗ РБ ГКБ № 21 г. Уфы проведено оперативное лечение: костнопластическая птериональная трепанация черепа с клипированием аневризмы правой внутренней сонной артерии с ультразвуковым контролем кровотока. На момент выписки пациент жалоб на головную боль не предъявлял.

Через 4 мес. пациент поступил в отделение сердечно-сосудистой и рентгенохирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России для планового оперативного лечения: эндопротезирования брюшного отдела аорты и подвздошных артерий стент-графтом (рис. 3). Пункционным методом с применением ушивающих устройств Prostar XL 10Ft имплантирован трехкомпонентный бифуркационный стент-графт Medtronic Endurant II ниже устьев почечных артерий с выведением бранш эндопротеза в левую и правую наружные подвздошные артерии. Предварительно была проведена эмболизация левой внутренней подвздошной артерии с целью профилактики отсроченных эндотеликов. Интраоперационная кровопотеря составила 100 мл.



**Рис. 1.** Данные МРТ головного мозга с контрастным усилением.

Мешотчатая аневризма правой внутренней сонной артерии, офтальмический сегмент (указан стрелкой) на 3D-реконструкции сосудов головного мозга (А) и на снимках в аксиальной и коронарной проекциях (В)

**Fig. 1.** Brain MRI data with contrast enhancement.

Saccular aneurysm of the right internal carotid artery, ophthalmic segment (indicated by the arrow) on the 3D reconstruction of cerebral blood flow (A) and on the images in the axial and coronary planes (B)



**Рис. 2.** Данные КТ брюшного отдела аорты с контрастным усилением. Аневризмы инфраренального отдела брюшной аорты, левой и правой общих подвздошных артерий на 3D-реконструкции (А) и снимках брюшного отдела аорты в аксиальной проекции (В)

**Fig. 2.** Contrast-enhanced CT data of the abdominal aorta.

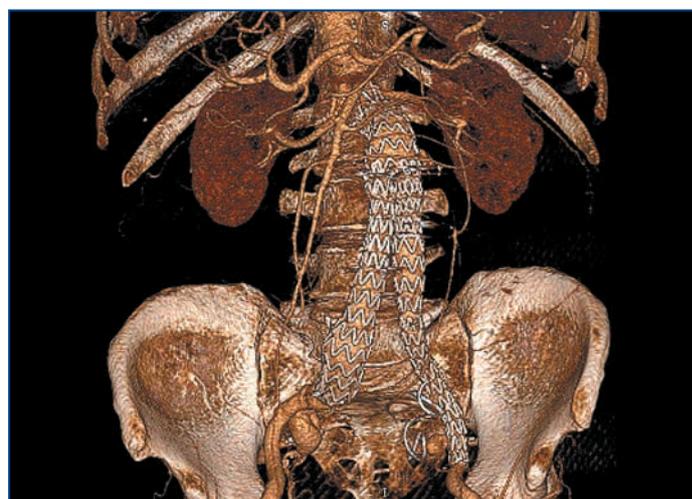
Aneurysms of the infrarenal abdominal aorta, left and right common iliac arteries in 3D reconstruction (A) and on axial images of the abdominal aorta (B)

Послеоперационное ультразвуковое дуплексное сканирование показало: кровоток в просвете стент-графта магистрального типа, признаков затекания крови в полость аневризмы нет. Место пункции правой и левой общих бедренных артерий без особенностей. На момент выписки пациент жалоб не предъявлял. Рекомендации при выписке: КТ-ангиография через 30 дней, контроль артериального давления, пожизненная антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Мы описали случай успешного лечения 56-летнего мужчины с аневризмой внутренней сонной артерии, АБА и аневризмами левой и правой подвздошных артерий. Аневризмы, располагающиеся на двух и более артериях, называют множественными. В настоящее время единой теории происхождения множественных аневризм (в нашем случае интракраниальных артерий, брюшного отдела аорты и подвздошных артерий) нет. Большинство авторов сходятся во мнении, что происхождение аневризм многофакторное. Выделяют два вида факторов формирования аневризм: предрасполагающие — вызывающие изменение нормальной сосудистой стенки (врожденные) и производящие — способствующие непосредственно формированию и разрыву аневризмы. К производящим факторам в первую очередь относятся гемодинамические — повышение артериального давления, смена ламинарного кровотока на турбулентный [8]. В большей степени этому подвержены бифуркации артерий, где на уже измененную сосудистую стенку постоянно или периодически воздействует нестабильный кровоток, что ведет к истончению сосудистой стенки, формированию аневризмы и ее разрыву.

Наш пациент страдал артериальной гипертензией в течение 4 лет и не получал систематического лечения антигипертензивными препаратами. Учитывая катамнез пациента, мы предположили, что одновременное возникновение нетравматической интракраниальной аневризмы и АБА свидетельствует о наличии единого патогенетического механизма, общего для обоих состояний, несмотря на различие типов кровеносных сосудов и гемодинамических условий в них.



**Рис. 3.** Данные КТ аневризмы брюшного отдела аорты с контрастным усилением после эндопротезирования стент-графтом (3D-реконструкция)

**Fig. 3.** Contrast-enhanced CT data of the abdominal aortic aneurysm after endoprosthesis (3D reconstruction)

N. Miyazawa et al. [9] сообщили о встречаемости аневризм брюшной аорты у 7,2% пациентов с внутривенными аневризмами, а в результате их множественного логистического анализа выявили, что возраст (старше 55 лет), размер внутривенных аневризм и текущее курение были независимыми факторами риска сочетания аневризмы аорты с внутривенными аневризмами [9].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетанное аневризматическое поражение сосудов головного мозга и брюшного отдела аорты — редко диагностируемая патология. Это связано с тем, что аневризмы сосудов данных бассейнов — либо случайная диагностическая находка, либо находка, выявленная при обследовании пациента по поводу осложнения аневризмы в другом бассейне. В ведении таких пациентов ключевым моментом является создание мультидисциплинарной команды, состоящей из сосудистого, эндоваскулярного хирургов, нейрохирурга и кардиолога, а также определение этапности оперативных вмешательств.

## Литература

1. Vlak M.H., Algra A., Brandenburg R., Rinkel G.J. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2011;10:626–636. DOI: 10.1016/S1474-4422 (11) 70109-0.
2. Thompson B.G., Brown R.D. Jr, Amin-Hanjani S. et al. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015;46(8):2368–2400. DOI: 10.1161/STR.0000000000000070.
3. Rinne J., Hernesniemi J., Niskanen M., Vapalaliti M. Analysis of 561 patients with 690 middle cerebral artery aneurysms: anatomic and clinical features as correlated to management outcome. *Neurosurgery.* 1996 (38):2–11.
4. Национальные рекомендации по ведению пациентов с аневризмами брюшной аорты. М.; 2013.
5. Бокерия Л.А., Аракелян В.С., Папиташивили В.Г., Жане А.К. Аневризмы брюшной аорты в сочетании с поражением коронарных артерий. Современное состояние вопроса. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2012;13(6):34–38.
6. Khademi K.G., Foroughmand A.M., Galehdari H. et al. Association Study of rs1333040 and rs1004638 Polymorphisms in the 9p21 Locus with Coronary Artery Disease in Southwest of Iran. *Iran Biomed J.* 2016;20(2):122–127. DOI: 10.7508/ibj.2016.02.008.
7. Taylor C.L., Yuan Z., Selman W.R. et al. Cerebral arterial aneurysm formation and rupture in 20,767 elderly patients: hypertension and other risk factors. *J Neurosurg.* 1995;83:812–819. DOI: 10.3171/jns.1995.83.5.0812.
8. Baas A.F., Medic J., van't Slot R. et al. The intracranial aneurysm susceptibility genes HSPG2 and CSPG2 are not associated with abdominal aortic aneurysm. *Angiology.* 2010;61(3):238–242. DOI: 10.1177/0003319709354751.
9. Miyazawa N., Akiyama I., Yamagata Z. Risk factors for the association of intracranial and aortic aneurysms. *Acta Neurochir (Wien).* 2007;149(3):221–229. DOI: 10.1007/s00701-006-1077-x.

## References

1. Vlak M.H., Algra A., Brandenburg R., Rinkel G.J. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2011;10:626–636. DOI: 10.1016/S1474-4422 (11) 70109-0.
2. Thompson B.G., Brown R.D. Jr, Amin-Hanjani S. et al. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015;46(8):2368–2400. DOI: 10.1161/STR.0000000000000070.
3. Rinne J., Hernesniemi J., Niskanen M., Vapalaliti M. Analysis of 561 patients with 690 middle cerebral artery aneurysms: anatomic and clinical features as correlated to management outcome. *Neurosurgery.* 1996 (38):2–11.
4. National guidelines for the management of patients with abdominal aortic aneurysms. M.; 2013 (in Russ.).
5. Bockeria L.A., Arakelyan V.S., Papitashvili V.G., Zhane A.K. Abdominal aortic aneurysms in combination with coronary artery disease. current state of the issue. *Bulletin of the N.N. A.N. Bakuleva RAMS.* 2012;13(6):34–38 (in Russ.).
6. Khademi K.G., Foroughmand A.M., Galehdari H. et al. Association Study of rs1333040 and rs1004638 Polymorphisms in the 9p21 Locus with Coronary Artery Disease in Southwest of Iran. *Iran Biomed J.* 2016;20(2):122–127. DOI: 10.7508/ibj.2016.02.008.
7. Taylor C.L., Yuan Z., Selman W.R. et al. Cerebral arterial aneurysm formation and rupture in 20,767 elderly patients: hypertension and other risk factors. *J Neurosurg.* 1995;83:812–819. DOI: 10.3171/jns.1995.83.5.0812.
8. Baas A.F., Medic J., van't Slot R. et al. The intracranial aneurysm susceptibility genes HSPG2 and CSPG2 are not associated with abdominal aortic aneurysm. *Angiology.* 2010;61(3):238–242. DOI: 10.1177/0003319709354751.
9. Miyazawa N., Akiyama I., Yamagata Z. Risk factors for the association of intracranial and aortic aneurysms. *Acta Neurochir (Wien).* 2007;149(3):221–229. DOI: 10.1007/s00701-006-1077-x.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Гилемханов Альберт Радикович** — аспирант кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д.3; ORCID iD 0000-0002-9362-8694.

**Плечев Владимир Вячеславович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д.3; ORCID iD 0000-0002-6716-4048.

**Ишметов Владимир Шамильевич** — д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д.3; ORCID iD 0000-0002-5527-4477.

**Гилемханова Ильмира Марказовна** — врач-нейрохирург, ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, д.98; аспирант кафедры медицинской реабилитации с курсами нейрохирургии и рефлексотерапии ИДПО, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д.3; ORCID iD 0000-0001-9476-6792.

**Халитова Регина Владиславовна** — ординатор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д.3; ORCID iD 0000-0003-003104993.

**Гарифуллина Наргиза Аскатовна** — студентка, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д.3; ORCID iD 0000-0001-6918-5339.

**Контактная информация:** Гилемханов Альберт Радикович, e-mail: albert-fx30d@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 14.05.2020, поступила после рецензирования 28.05.2020, принята в печать 11.06.2020.

## ABOUT THE AUTHORS:

**Albert R. Gilemkanov** — post-graduate student of the Department of Hospital Surgery, Bashkir State Medical University: 3, Lenina str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9362-8694.

**Vladimir V. Plechev** — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Bashkir State Medical University: 3, Lenina str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6716-4048.

**Vladimir Sh. Ishmetov** — Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Surgery, Bashkir State Medical University: 3, Lenina str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5527-4477.

**Ilmira M. Gilemkanova** — neurosurgeon, Republican Children's Clinical Hospital: 98, Stepana Kuvykina str., Ufa, 450106, Russian Federation; post-graduate student of the Department of Medical Rehabilitation with Courses in Neurosurgery and Zone Therapy of the Institute of Continuing Education, Bashkir State Medical University: 3, Lenina str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9476-6792.

**Regina V. Khalitova** — resident of the Department of Hospital Surgery, Bashkir State Medical University: 3, Lenina str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-003104993.

**Nargiza A. Garifullina** — student, Bashkir State Medical University: 3, Lenina str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6918-5339.

**Contact information:** Albert R. Gilemkanov, e-mail: albert-fx30d@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 14.05.2020, revised 28.05.2020, accepted 11.06.2020.

## Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

Журнал «РМЖ. Медицинское обозрение» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекцией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

**Титульный лист** должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

**Резюме** должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

## Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Medical Inquiry”

“Russian Medical Inquiry” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of clinical medicine that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

**The title page** should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

**The abstract** should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

**The keywords** (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captions, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our

**Текстовая часть** статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте заменить на <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) вывод/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо вводить разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(5):619–625 (in Russ.)].

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru).

foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

**The text of the article** should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

**The list of references** should include articles, mainly published in the last 10–15 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England journal of medicine. 2000;343(7):481–492.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered. Materials for publication in electronic form should be sent to: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru).

сайт  
для практикующих  
врачей

всегда на связи



[www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)



Реклама

Полные тексты статей  
и рекомендации для практикующих врачей.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы  
в разделе «Избранное» после регистрации  
в личном кабинете!