

КАРДИОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

журнал для непрерывного
медицинского образования врачей

Том 7, № 4 (23), 2019

Председатель редакционного совета

Е.В. Шляхто

Главный редактор

Д.В. Дупляков

Журнал включен в Перечень российских рецензируемых научных журналов, которые рекомендованы Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования (ВАК) для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

Журнал индексируется в следующих информационно-справочных изданиях и библиографических базах данных: реферативный журнал ВИНТИ, eLibrary.ru, Ulrich's Periodicals Directory



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

КАРДИОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

Том 7, № 4 (23), 2019

Главный редактор

Дупляков Дмитрий Викторович, доктор медицинских наук, профессор (Самара, Россия)

Редакторы по направлениям

Артериальная гипертензия

Баранова Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Недогода Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор (Волгоград, Россия)

Фундаментальная кардиология

Чернова Анна Александровна, доктор медицинских наук (Красноярск, Россия)

Интервенционная кардиология

Абуггов Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Ганюков Владимир Иванович, доктор медицинских наук (Кемерово, Россия)

Кардиоонкология

Школьник Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Мелехов Александр Всеволодович, кандидат медицинских наук (Москва, Россия)

Кардионефрология

Боровкова Наталья Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор (Нижний Новгород, Россия)

Мензоров Максим Витальевич, кандидат медицинских наук (Ульяновск, Россия)

Кардионеврология

Остроумова Ольга Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Проблемы гемостаза

Сироткина Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Павлова Татьяна Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор (Самара, Россия)

Генетика в кардиологии

Затейщиков Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Заклязьминская Елена Валерьевна, доктор медицинских наук (Москва, Россия)

Шестерня Павел Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор (Красноярск, Россия)

Неотложная кардиология

Явелов Игорь Семенович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Аверков Олег Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Клинические случаи

Гиляров Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Новикова Нина Александровна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Мареев Юрий Вячеславович, кандидат медицинских наук (Москва, Россия)

Медведева Елена Александровна, кандидат медицинских наук (Самара, Россия)

Клинические задачи

Виллелева Светлана Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Журнал издается совместно

с Российским кардиологическим обществом

Председатель редакционного совета

Шляхто Евгений Владимирович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Заместитель главного редактора

Котовская Юлия Викторовна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Клинические исследования

Беграббекова Юлия Леоновна (Москва, Россия)

Электрофизиология и аритмии

Ардашев Андрей Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Лебедев Дмитрий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Выговский Александр Борисович, кандидат медицинских наук (Калининград, Россия)

Медицинские изображения

Рыжкова Дарья Викторовна, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Эхокардиография

Алехин Михаил Николаевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Суркова Елена Александровна, кандидат медицинских наук (Самара, Россия)

Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний

Концевая Анна Васильевна, доктор медицинских наук (Москва, Россия)

Ротарь Оксана Петровна, кандидат медицинских наук (Санкт-Петербург, Россия)

Клиническая кардиология

Щукин Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор (Самара, Россия)

Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук (Кемерово, Россия)

Лямина Надежда Павловна, доктор медицинских наук, профессор (Саратов, Россия)

Олейников Валентин Элиевич, доктор медицинских наук, профессор (Пенза, Россия)

Ишемическая болезнь сердца

Галаявич Альберт Сарварович, доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)

Сайганов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук (Санкт-Петербург, Россия)

Коморбидность

Ребров Андрей Петрович, доктор медицинских наук, профессор (Саратов, Россия)

Либис Роман Аронович, доктор медицинских наук, профессор (Оренбург, Россия)

Сердечная недостаточность

Лопатин Юрий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор (Волгоград, Россия)

Перепеч Никита Борисович, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Сердечно-сосудистая хирургия

Шнейдер Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Калининград, Россия)

Хохлунов Сергей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор (Самара, Россия)

Женщины и сердечно-сосудистые заболевания

Стрюк Раиса Ивановна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Профилактическая кардиология

Ахмеджанов Набир Мигдатович, кандидат медицинских наук (Москва, Россия)

Метаболизм

Чумакова Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор (Барнаул, Россия)

Сестринское дело в кардиологии

Шнейдер Валентина Александровна (Калининград, Россия)

Атеросклероз

Ежов Марат Владиславович, доктор медицинских наук (Москва, Россия)

Сусеков Андрей Владимирович, доктор медицинских наук (Москва, Россия)

Некоронарогенные заболевания

Благова Ольга Владимировна, доктор медицинских наук (Москва, Россия)

Моисеева Ольга Михайловна, доктор медицинских наук (Санкт-Петербург, Россия)

Тромбоземболия легочной артерии

Андреев Денис Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Леонтьев Станислав Геннадьевич, доктор медицинских наук (Москва, Россия)

Синкопальные состояния

Певзнер Александр Викторович, доктор медицинских наук (Москва, Россия)

Головина Галина Алексеевна, кандидат медицинских наук (Тольятти, Россия)

Качество медицинской помощи в кардиологии

Эрлих Алексей Дмитриевич, доктор медицинских наук (Москва, Россия)

Посненкова Ольга Михайловна, кандидат медицинских наук (Саратов, Россия)

Киселев Антон Робертович, доктор медицинских наук (Саратов, Россия)

Редакционный совет

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор (Кемерово, Россия)

Бубнова Марина Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Васюк Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Гендлин Геннадий Ефимович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Гиляревский Сергей Руджерович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Гринштейн Юрий Исаевич, доктор медицинских наук, профессор (Красноярск, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Канорский Сергей Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор (Краснодар, Россия)

Кобалава Жанна Давидовна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Козиолова Наталья Андреевна, доктор медицинских наук, профессор (Пермь, Россия)

Конради Александра Олеговна, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Котовская Юлия Викторовна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Лебедев Петр Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор (Самара, Россия)

Мареев Вячеслав Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Матюшин Геннадий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор (Красноярск, Россия)

Мацкеплишвили Симон Теймуразович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Маянская Светлана Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)

Напалков Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Недошивин Александр Олегович, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Панченко Елизавета Павловна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Решетько Ольга Вилоровна, доктор медицинских наук, профессор (Саратов, Россия)

Тарловская Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор (Нижний Новгород, Россия)

Хасанов Нияз Рустемович, доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)

Чесникова Анна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор (Ростов-на-Дону, Россия)

Шальнова Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Шварц Юрий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор (Саратов, Россия)

Шубик Юрий Викторович, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Шутов Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор (Ульяновск, Россия)

Якушин Сергей Степанович, доктор медицинских наук, профессор (Рязань, Россия)

Яхонтов Давид Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск, Россия)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-49985 от 24.05.2012

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

Никакая часть издания не может быть воспроизведена без согласия редакции. При перепечатке публикаций с согласия редакции ссылка на журнал «Кардиология: новости, мнения, обучение» обязательна.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Журнал распространяется бесплатно по базе данных Российского кардиологического общества. Для остальных подписчиков: подписной индекс 93585 (объединенный каталог «Пресса России»).

Сайт журнала: <http://cardio-nmo.geotar.ru>

Издатель

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12
Телефон: (495) 921-39-07, www.geotar.ru

Все права защищены.

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2019.

Медицинский редактор Ефимова Ольга, myahar@geotar.ru

Верстка Мореева Т.М.

Корректор Макеева Е.И.

Выпускающий редактор Исаева Анна, isaeva@geotar.ru

Подписано в печать 25.12.2019

Тираж 5000 экземпляров.

Формат 60×90 1/8.

Печать офсетная. Печ. л. 11.

Отпечатано в АО «Первая Образцовая типография».

Филиал «Чеховский Печатный Двор».

142300, Московская область, г. Чехов,

ул. Полиграфистов, д. 1.

Заказ №

CARDIOLOGY

news • opinions • training

Volume 7, Issue 4 (23), 2019

Editor-in-Chief

Duplyakov Dmitriy V., MD, Professor (Samara, Russia)

Associate Editors

Arterial hypertension

Baranova Elena I., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)

Nedogoda Sergey V., MD, Professor (Volgograd, Russia)

Fundamental cardiology

Chernova Anna A., MD (Krasnoyarsk, Russia)

Interventional cardiology

Abugov Sergey A., MD, Professor (Moscow, Russia)

Ganyukov Vladimir I., MD (Kemerovo, Russia)

Cardiooncology

Shkolnik Igor L., MD, Professor (Moscow, Russia)

Melekhov Aleksandr V., Candidate of Medical Science (Moscow, Russia)

Cardioneurology

Borovkova Natalya Yu., MD, Professor (Nizhny Novgorod, Russia)

Menzorov Maksim V., Candidate of Medical Science (Ulyanovsk, Russia)

Cardioneurology

Ostroumova Olga D., MD, Professor (Moscow, Russia)

Problems of hemostasis

Sirotkina Olga V., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)

Pavlova Tatyana V., MD, Professor (Samara, Russia)

Genetics in cardiology

Zateishchikov Dmitriy A., MD, Professor (Moscow, Russia)

Zaklyazminskaya Elena V., MD (Moscow, Russia)

Shesternya Pavel A., MD, Professor (Krasnoyarsk, Russia)

Emergency cardiology

Yavelov Igor S., MD, Professor (Moscow, Russia)

Averkov Oleg V., MD, Professor (Moscow, Russia)

Clinical cases

Gilyarov Mikhail Yu., MD, Professor (Moscow, Russia)

Novikova Nina A., MD, Professor (Moscow, Russia)

Mareev Yuriy V., Candidate of Medical Science (Moscow, Russia)

Medvedeva Elena A., Candidate of Medical Science (Samara, Russia)

Clinical tasks

Villevaude Svetlana V., MD, Professor (Moscow, Russia)

Clinical trials

Begrambekova Yuliya L. (Moscow, Russia)

Electrophysiology and arrhythmias

Ardashev Andrey V., MD, Professor (Moscow, Russia)

Lebedev Dmitriy S., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)

Vygovskiy Aleksandr B., Candidate of Medical Science (Kaliningrad, Russia)

Medical images

Ryzhkova Darya V., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)

Echocardiography

Alekhin Mikhail N., MD, Professor (Moscow, Russia)

Surkova Elena A., Candidate of Medical Science (Samara, Russia)

Journal is published in association
with the Russian Society of Cardiology

Chairman of the Editorial Board

Shlyakhto Evgeniy V., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (St. Petersburg, Russia)

Deputy Editor-in-Chief

Kotovskaya Yuliya V., MD, Professor (Moscow, Russia)

Epidemiology of cardiovascular diseases

Kontsevaya Anna V., MD (Moscow, Russia)

Rotar Oksana P., Candidate of Medical Science (St. Petersburg, Russia)

Clinical cardiology

Schukin Yuriy V., MD, Professor (Samara, Russia)

Kashtalap Vasiliy V., MD (Kemerovo, Russia)

Lyamina Nadezhda P., MD, Professor (Saratov, Russia)

Oleynikov Valentin E., MD, Professor (Penza, Russia)

Ischaemic heart disease

Galyavich Albert S., MD, Professor (Kazan, Russia)

Saiganov Sergey A., MD (St. Petersburg, Russia)

Comorbidity

Rebrov Andrey P., MD, Professor (Saratov, Russia)

Libis Roman A., MD, Professor (Orenburg, Russia)

Cardiac failure

Lopatin Yuriy M., MD, Professor (Volgograd, Russia)

Perepech Nikita B., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)

Cardiovascular surgery

Schneider Yuriy A., MD, Professor (Kaliningrad, Russia)

Khokhlunov Sergey M., MD, Professor (Samara, Russia)

Women and cardiovascular diseases

Stryuk Raisa I., MD, Professor (Moscow, Russia)

Preventive cardiology

Akhmedzhanov Nadir M., Candidate of Medical Science (Moscow, Russia)

Metabolism

Chumakova Galina A., MD, Professor (Barnaul, Russia)

Nursing in cardiology

Schneider Valentina A. (Kaliningrad, Russia)

Atherosclerosis

Ezhov Marat V., MD (Moscow, Russia)

Susekov Andrey V., MD (Moscow, Russia)

Noncoronary heart diseases

Blagova Olga V., MD (Moscow, Russia)

Moiseeva Olga M., MD (St. Petersburg, Russia)

Pulmonary embolism

Andreev Denis A., MD, Professor (Moscow, Russia)

Leontiev Stanislav G., MD (Moscow, Russia)

Syncopal conditions

Pevzner Aleksandr V., MD (Moscow, Russia)

Golovina Galina A., Candidate of Medical Science (Tolyatti, Russia)

Quality of medical care in cardiology

Ertikh Aleksey D., MD (Moscow, Russia)

Posnenkova Olga M., Candidate of Medical Science (Saratov, Russia)

Kiselev Anton R., MD (Saratov, Russia)

Editorial Board

Barbarash Olga L., MD, Professor (Kemerovo, Russia)
Bubnova Marina G., MD, Professor (Moscow, Russia)
Vasyuk Yuriy A., MD, Professor (Moscow, Russia)
Gendlin Gennadiy E., MD, Professor (Moscow, Russia)
Gilyarevskiy Sergey R., MD, Professor (Moscow, Russia)
Grinshtein Yuriy I., MD, Professor (Krasnoyarsk, Russia)
Drapkina Oksana M., MD, Professor (Moscow, Russia)
Kanorskiy Sergey G., MD, Professor (Krasnodar, Russia)
Kobalava Zhanna D., MD, Professor (Moscow, Russia)
Koziolova Natalya A., MD, Professor (Perm, Russia)
Konradi Aleksandra O., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)
Kotovskaya Yuliya V., MD, Professor (Moscow, Russia)
Lebedev Petr A., MD, Professor (Samara, Russia)
Mareev Vyacheslav Yu., MD, Professor (Moscow, Russia)
Matyushin Gennadiy V., MD, Professor (Krasnoyarsk, Russia)

Matskeplishvili Simon T., MD (Moscow, Russia)
Mayanskaya Svetlana D., MD, Professor (Kazan, Russia)
Napalkov Dmitriy A., MD, Professor (Moscow, Russia)
Nedoshivin Aleksandr O., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)
Panchenko Elizaveta P., MD, Professor (Moscow, Russia)
Reshetko Olga V., MD, Professor (Saratov, Russia)
Tarlovskaya Ekaterina I., MD (Nizhny Novgorod, Russia)
Khasanov Niyaz R., MD, Professor (Kazan, Russia)
Chesnikova Anna I., MD, Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Shalnova Svetlana A., MD, Professor (Moscow, Russia)
Shvarts Yuriy G., MD, Professor (Saratov, Russia)
Shubik Yuriy V., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)
Shutov Aleksandr M., MD, Professor (Ulyanovsk, Russia)
Yakushin Sergey S., MD, Professor (Ryazan, Russia)
Yakhontov Davyd A., MD, Professor (Novosibirsk, Russia)

The mass media registration certificate

PI № FS 77-49985 from 24.05.2012.

Journal is published quarterly.

No part of the publication can be reproduced without the written permission of the editorial board.

Any reprints of publications are authorised provided that the appropriate credit to the journal "Cardiology: News, Opinions, Training" is given.

The opinion of the authors does not necessarily reflect the official opinion of the editorial board.

Advertisers are held responsible in respect of the advertising aids content.

The journal is distributed free of charge (database of the Russian Society of Cardiology). Subscription index: 93585 ("Press of Russia" catalogue).

The journal's website: <http://cardio-nmo.geotar.ru>.

Publisher

GEOTAR-Media Publishing Group

11, bld. 12, Sadovnicheskaya str., 115035, Moscow, Russian Federation
+7 (495) 921-39-07, www.geotar.ru

All rights reserved.

© GEOTAR-Media Publishing Group, 2019.

Medical editor: Efimova Olga, myahar@geotar.ru

Layout: Moreeva Tatyana

Proofreader: Makeeva Elena

Production editor: Isaeva Anna, isaeva@geotar.ru

Signed to print: 25.12.2019

Circulation 5000 copies.

Format 60×90 1/8.

Offset printing. 11 print. sh.

Printed in Printed in the Branch "Chekhov Printing House"
JSC "First Model Printing House"
142300, Moscow Region, Chekhov, Poligrafistov St., 1
Order No

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 7 *Козырев О.А., Базина И.Б., Зубков С.К., Литвинова И.А., Левина Ю.В., Загубная Е.С., Кирсова М.П.*
Кардиоренальный синдром у больных с острым инфарктом миокарда
- 14 *Айдумова О.Ю., Бойцова Е.Я., Пискунов М.В.*
Данные регистра «Острый коронарный синдром» клиник Самарского государственного медицинского университета: фокус на пожилых пациентах
- 18 *Седов Д.С., Федотов Э.А., Ребров А.П.*
NT-proBNP и сердечно-сосудистые события у пациентов на программном гемодиализе

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

- 24 *Чаулин А.М., Дупляков Д.В.*
PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 2
- 36 *Золотовская И.А., Дупляков Д.В.*
Концептуальные аспекты лечения артериальной гипертензии
- 44 *Лузина А.В., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В.*
Современные возможности скрининга состояния артериального русла у пациентов старших возрастных групп

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 48 *Некрутенко Л.А., Новикова И.А.*
Повторные инфаркты миокарда в молодом возрасте как проявление эссенциальной тромбоцитемии

НЕПРЕРЫВНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

- 51 *Стрюк Р.И., Мравян С.Р., Петрухин В.А.*
Кардиология: Национальное руководство. Беременность и сердечно-сосудистые заболевания
- 62 *Смоленский А.В., Михайлова А.В.*
Кардиология: Национальное руководство. Спорт и сердечно-сосудистые заболевания

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

- 66 *Золотовская И.А., Дупляков Д.В., Давыдкин И.Л., Андрюфагина О.В., Романов В.Е.*
Инсульт в фокусе амбулаторной кардиологической практики

НОВОСТИ

АНОНСЫ НАУЧНЫХ СОБЫТИЙ

CONTENT

ORIGINAL RESEARCHES

- 7 *Kozyreva O.A., Bazina I.B., Zubkov S.K., Litvinova I.A., Levina Yu.V., Zagubnaya E.S., Kirsova M.P.*
Cardiorenal syndrome in patients with acute heart attack
- 14 *Aydumova O.Yu., Boytsova E.Ya., Piskunov M.V.*
Data of register «Acute coronary syndrome» in clinics Samara State Medical University focus: on elderly patients
- 18 *Sedov D.S., Fedotov E.A., Rebrov A.P.*
NT-proBNP and cardiovascular events in hemodialysis patients.

REVIEWS

- 24 *Chaulin A.M., Duplyakov D.V.*
PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 2
- 36 *Zolotovskaya I.A., Duplyakov D.V.*
Conceptual aspects of arterial hypertension treatment
- 44 *Luzina A.V., Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Kotovskaya Yu.V.*
Modern methods to estimate arterial stiffness in patients of older age groups

CLINICAL CASES

- 48 *Nekrutenko L.A., Novikova I.A.*
Recurrent myocardial infarction at a young age as a manifestation of essential thrombocythemia

CONTINUING MEDICAL EDUCATION

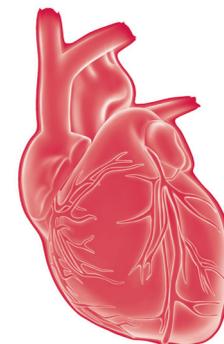
- 51 *Stryuk R.I., Mravyan S.R., Petrukhin V.A.*
Cardiology. National Leadership. Pregnancy and cardiovascular diseases
- 62 *Smolenskiy A.V., Mikhaylova A.V.*
Cardiology. National Leadership. Sports and cardiovascular diseases

PRACTITIONER'S CONSULT

- 66 *Zolotovskaya I.A., Duplyakov D.V., Davydkin I.L., Androfagina O.V., Romanov V.E.*
Stroke in focus of outpatient cardiology practice

NEWS OF CARDIOLOGY

ANNOUNCEMENTS



Кардиоренальный синдром у больных с острым инфарктом миокарда

Козырев О.А., Базина И.Б.,
Зубков С.К., Литвинова И.А.,
Левина Ю.В., Загубная Е.С.,
Кирсова М.П.

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
Смоленск, Россия

В настоящее время установлена взаимосвязь почечной дисфункции, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с возникновением острых коронарных событий, включая инфаркт миокарда (ИМ). Комбинированные нарушения работы сердца и почек сегодня классифицируются как кардиоренальный синдром (КРС).

Цель исследования – выявить особенности протекания КРС у больных с ИМ в зависимости от факторов риска, локализации поражения и возраста пациентов.

Материал и методы. Обследованы пациенты с ИМ различной локализации. Биохимические анализы крови выполняли в централизованной лаборатории с расчетом СКФ. Эхокардиографию проводили на аппарате «VIVID E9» (JE) (США). Всем пациентам выполняли коронароангиографию и коронарное стентирование. Статистическую обработку проводили в программе Statistica 8.0 (Россия).

Результаты. Обследованы 100 больных с ИМ (мужчины – 66%, женщины – 34%). Повторный ИМ обнаружен в 8% случаев, первичный – в 92%; передний ИМ диагностирован в 46% случаев, нижний – в 54%. Пациенты до 45 лет составили 9%, после 45 лет – 91%. Артериальная гипертензия отмечалась у 92% больных, сахарный диабет – у 42%. У больных с ИМ выявлено повышение уровней общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глюкозы, снижение СКФ. Найдена обратная корреляция между СКФ и уровнем ЛДГ ($p < 0,05$). Вероятно, уровень ЛДГ не только является показателем поражения мышечной ткани, но и служит маркером повреждения почек. Роль дислипидемии как независимого маркера риска поражений почек требует дальнейшего изучения. Мы обнаружили обратную корреляцию между уровнем ОХ и СКФ ($p < 0,0001$), уровнем ХС ЛПНП и СКФ ($p < 0,0001$). Доказана обратная корреляция между ОХ и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) ($p < 0,0001$), прямая корреляция между ОХ и размерами левого предсердия ($p < 0,001$), ОХ и конечно-диастолическими размерами (КДР) ЛЖ ($p < 0,0005$), ОХ и конечно-систолическими размерами ЛЖ ($p < 0,0001$), ОХ и толщиной межжелудочковой перегородки (ТМЖП) ($p < 0,0001$), ОХ и толщиной задней стенки ЛЖ (ТЗЛЖ) ($p < 0,0001$). Уровень ХС ЛПНП обратно коррелировал с ФВ ЛЖ ($p < 0,0001$) и КДР ЛЖ ($p < 0,0001$), найдена прямая зависимость между ХС ЛПНП и ТЗЛЖ ($p < 0,002$), ХС ЛПНП и ТМЖП ($p < 0,005$). Получены достоверные отличия, свидетельствующие о более значительных нарушениях функции почек при сахарном диабете ($p < 0,005$). Выявлено, что СКФ у молодых пациентов достоверно выше, чем у больных старше 45 лет ($p < 0,0005$). Не выявлено достоверных отличий СКФ при переднем и нижнем ИМ ($p > 0,5$). При первичном ИМ СКФ была $94,9 \pm 11,8$ мл/мин, при повторном ИМ – $74,25 \pm 13,6$ мл/мин ($p < 0,05$).

Заключение. У больных с острым ИМ имеется взаимосвязь биохимических показателей крови, СКФ с результатами эхокардиографии. Найдена тенденция к увеличению СКФ после проведенного коронарного стентирования. Полученные данные свидетельствуют о взаимовлиянии друг на друга сердечно-сосудистой и почечной патологии, что необходимо учитывать в тактике лечения больных.

Для цитирования: Козырев О.А., Базина И.Б., Зубков С.К., Литвинова И.А., Левина Ю.В., Загубная Е.С., Кирсова М.П. Кардиоренальный синдром у больных с острым инфарктом миокарда // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 4. С. 7–13. doi: 10.24411/2309-1908-2019-14001

Статья поступила в редакцию 18.11.2019. Принята в печать 01.12.2019.

Cardiorenal syndrome in patients with acute heart attack

Kozyreva O.A., Bazina I.B., Zubkov S.K.,
Litvinova I.A., Levina Yu.V., Zagubnaya E.S.,
Kirsova M.P.

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

The relationship between renal dysfunction, glomerular filtration rate (GFR) and the occurrence of acute coronary events, including myocardial infarction (MI), has now been established. Combined heart and kidney disorders are now classified as cardiorenal syndrome (CRS).

The aim of the study was to identify the features of the course of disease in patients with MI depending on risk factors, localization of the lesion and age of patients.

Material and methods. Patients with MI of different localization were examined. Biochemical blood tests were performed in a centralized laboratory with the calculation of GFR. Echocardiography was performed on the device VIVID E9 (JE) (USA). All patients underwent coronary angiography and coronary stenting. Statistical processing was carried out in the program Statistica 8.0 (Russia).

Results. 100 patients with MI were examined (men – 66%, women – 34%). Repeated MI was detected in 8% of cases, primary – in 92%; anterior MI was diagnosed in 46% of cases, lower – in 54%. Patients under 45 years were 9%, after 45 years – 91%. Arterial hypertension was observed in 92% of patients, diabetes mellitus in 42%. In patients with MI, increased levels of total cholesterol (HC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol), lactate dehydrogenase (LDH), glucose, and decreased GFR were revealed. An inverse correlation was found between GFR and LDH ($p < 0,05$). Probably, LDH level is an indicator not only of muscle tissue damage, but also serves as a marker of kidney damage. The role of dyslipidemia as an independent marker of risk of kidney damage requires further study. We found an inverse correlation between total cholesterol (OH) and GFR ($p < 0,0001$), LDL cholesterol and GFR ($p < 0,0001$). The inverse correlation between

Ключевые слова:

кардиоренальный синдром, инфаркт миокарда, скорость клубочковой фильтрации

Keywords:

cardiorenal syndrome, myocardial infarction, glomerular filtration rate

Oh and ejection fraction (LV) of the left ventricle ($p < 0.0001$), direct correlation between OH and dimensions ($p < 0.001$), OH and end-diastolic dimensions (CDR) of the LV ($p < 0.0005$), OH and end-systolic dimensions (CSR) of the LV ($p < 0.0001$), OH and thickness of the interventricular septum (TMJ) ($p < 0.0001$), OH and thickness of the posterior wall LV ($p < 0.0001$). The level of LDL C was inversely correlated with LV FV ($p < 0.0001$) and LV CDR ($p < 0.0001$), a direct relationship between LDL C and TZSLH ($p < 0.002$), LDL C ($p < 0.005$) was found. Significant differences were obtained, indicating more significant violations of kidney function in diabetes mellitus ($p < 0.005$). It was revealed that GFR in young patients was significantly higher than in patients older than 45 years ($p < 0.0005$). There were no significant differences in GFR in the anterior and inferior MI ($p > 0.5$). At primary MI GFR was 94.9 ± 11.8 ml/min, at repeated MI 74.25 ± 13.6 ml/min ($p < 0.05$).

Conclusion. In patients with acute MI, there is a relationship between blood biochemical parameters, GFR and echocardiography results. A tendency to increase GFR after coronary stenting was found. The obtained data indicate the mutual influence of cardiovascular and renal pathology on each other, which should be taken into account in the tactics of treatment of patients.

For citation: Kozyreva O.A., Bazina I.B., Zubkov S.K., Litvinova I.A., Levina Yu.V., Zagubnaya E.S., Kirsova M.P. Cardiorenal syndrome in patients with acute heart attack. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (4): 7–13. doi: 10.24411/2309-1908-2019-14001 (in Russian)

Received 18.11.2019. **Accepted for publication** 01.12.2019.

В недавно проведенных многочисленных клинических исследованиях была установлена взаимосвязь почечной дисфункции, которую оценивали по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), с риском общей смерти, а также возникновением острого инфаркта миокарда (ИМ) [1].

Среди пациентов с терминальной почечной дисфункцией (End Stage of Chronic Renal Disease – ESRD) величина кардиоваскулярной смертности почти в 500 раз выше, чем у лиц общей популяции с нормальной функцией почек [2]. В то же время хроническая сердечная недостаточность часто является ведущей причиной наступления неблагоприятного клинического исхода у пациентов с документированной хронической болезнью почек (ХБП) независимо от ее тяжести.

В целом принято считать, что среди пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями повышение креатинина/мочевины плазмы крови является независимым фактором высокого риска смертности, в том числе и для больных с острым коронарным синдромом/ИМ [1].

Комбинированные расстройства сердца и почек сегодня классифицируются как кардиоренальный синдром (КРС). КРС – это широкий термин, который позволяет описать тесную связь между заболеваниями органов разных систем.

Цель исследования – выявить особенности КРС у больных с ИМ в зависимости от факторов риска, локализации поражения, возраста пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы пациенты с ИМ различной локализации, находившиеся на лечении в отделении неотложной кардиологии ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». Больные обследованы согласно стандартам. Биохимические анализы крови выполняли в централизованной лаборатории, включая расчет СКФ.

Эхокардиограмму (ЭхоКГ) проводили на аппарате «VIVID E9» (JE) (США). Всем обследованным пациентам выполняли коронароангиографию и коронарное стентирование.

Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times [1,04 \times (\text{МЖП} + \text{КДР} + \text{ЗСЛЖ}) \times 3 - \text{КДР} \times 3] + 0,6,$$

где МЖП – ширина межжелудочковой перегородки, см; КДР – конечно-диастолический размер; ЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, см.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 8.0 (Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованы 100 больных с ИМ (66% мужчин, 34% женщин; средний возраст больных – $65,1 \pm 11,7$ лет). Повторный ИМ перенесли 8% пациентов, первичный – 92%. Передний ИМ диагностировали у 46% больных, нижний – у 54%. Пациенты до 45 лет составили 9%, после 45 лет – 91%.

Артериальная гипертензия (АГ) отмечалась у 92% больных, сахарный диабет (СД) – у 42%. Индекс массы тела (ИМТ) составил $27,7 \pm 3,9$ кг/м². Биохимические показатели больных с ИМ представлены в табл. 1. Отмечается повышение уровней общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глюкозы, снижение СКФ.

Таблица 1. Биохимические показатели больных с инфарктом миокарда

Показатель (n=100)	Значение
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±1,2
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,03±0,29
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	2,9±1,2
Глюкоза, ммоль/л	8,2±3,7
Креатинин, мкмоль/л	91,1±22,6
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л	626,1±434,5
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	71,7±17,6

Изучены показатели центральной гемодинамики по данным ЭхоКГ (табл. 2).

Таблица 2. Показатели центральной гемодинамики у больных с инфарктом миокарда

Показатель (n=100)	Значения
Фракция выброса левого желудочка, %	45,5±7,7
Размеры левого предсердия, см	3,97±0,5
Конечно-диастолический размер левого желудочка, см	5,1±0,6
Конечно-систолический размер левого желудочка, см	3,8±0,6
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,3±0,2
Толщина задней стенки левого желудочка, см	1,2±0,2
Масса миокарда левого желудочка, г	265,9±68,9

Поскольку у 92% пациентов в анамнезе была АГ, при ЭхоКГ отмечалось ремоделирование миокарда в виде утолщения стенок, повышение ММЛЖ, снижения фракции выброса (ФВ) ЛЖ.

Найдена обратная корреляционная зависимость между СКФ и уровнем ЛДГ ($p<0,05$). Вероятно, ее уровень не только является показателем поражения мышечной ткани при ИМ, но и служит маркером повреждения почек.

При изучении показателей липидограммы выявлена обратная корреляция между уровнем ОХ и СКФ ($p<0,0001$), уровнем ОХ и ФВ ЛЖ ($p<0,0001$); прямая корреляция между уровнем ОХ и размерами левого предсердия (ЛП) ($p<0,001$), уровнем ОХ и конечно-диастолическим размером левого желудочка (КДР ЛЖ) ($p<0,0005$), уровнем ОХ и конечно-систолическим размером (КСР) ЛЖ ($p<0,0001$), уровнем ОХ и толщиной межжелудочковой перегородки (МЖП) ($p<0,0001$), уровнем ОХ и толщиной задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) ($p<0,0001$). Получена обратная корреляция между уровнем ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и СКФ ($p<0,0001$), уровнем ХС ЛПНП и ФВ ЛЖ ($p<0,0001$), уровнем ХС ЛПНП и КДР ЛЖ ($p<0,0001$), прямая корреляция между уровнем ХС ЛПНП и толщиной задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) ($p<0,002$), прямая корреляция между уровнем ХС ЛПНП и толщиной межжелудочковой перегородки (ТМЖП) ($p<0,005$). Это доказывает влияние липидного обмена на функциональное состояние сердца и почек.

Уровень глюкозы обратно коррелировал со значениями СКФ ($p<0,0001$), с показателями ФВ ЛЖ ($p<0,0001$) и с возрастом ($p<0,0001$). Выявлена прямая корреляционная зависимость между показателями глюкозы и размерами ЛП ($p<0,0001$), КДР ($p<0,0001$), ТМЖП ($p<0,0001$) и ТЗСЛЖ ($p<0,0001$).

Таким образом, показатели липидного спектра плазмы крови и уровень глюкозы оказывают влияние на гемодинамику и функцию почек у больных с острым ИМ, что является проявлением кардиоренального континуума.

Изучена СКФ до проведения коронарного стентирования ($71,7\pm 12,6$ мл/мин) и после ($72,4\pm 19,5$ мл/мин). Достоверных отличий не выявлено ($p>0,5$), однако имелась тенденция к увеличению СКФ после проведенной процедуры.

Были проанализированы показатели ЭхоКГ у больных с передним и нижним ИМ (табл. 3). Выявлено досто-

верное отличие по КДР ЛЖ ($p<0,05$), что свидетельствует о менее благоприятном прогнозе для больных с передним ИМ.

Таблица 3. Сравнительные данные эхокардиограммы (ЭхоКГ) у больных с передним и нижним инфарктом миокарда (ИМ)

Показатель ЭхоКГ	Передний ИМ (n=46)	Нижний ИМ (n=54)
ФВ ЛЖ, %	44,7±8,2	46,2±6,9
ЛП, см	4,0±0,5	3,9±0,4
КДР ЛЖ, см	5,2±0,6	4,9±0,6*
КСР ЛЖ, см	3,8±0,7	3,7±0,6
ТМЖП ЛЖ, см	1,27±0,2	1,29±0,2
ТЗСЛЖ, см	1,24±0,2	1,2±0,17
ММЛЖ, г	261,3±76,6	252,5±76,8

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: расшифровка аббревиатур дана в тексте; * – $p<0,05$.

СКФ при переднем ИМ составила $72,0\pm 19,2$ мл/мин; при нижнем ИМ – $70,0\pm 17,6$ мл/мин, достоверных изменений не выявлено ($p>0,5$).

При первичном ИМ СКФ составила $94,9\pm 11,8$ мл/мин, при повторном ИМ – $74,25\pm 13,6$ мл/мин. Выявлены достоверные отличия ($p<0,05$).

Изучена СКФ у больных ИМ с сахарным диабетом (СД) и без СД, она составила соответственно $68,0\pm 14,1$ и $79,4\pm 18,8$ мл/мин. Были выявлены достоверные отличия, свидетельствующие о более значительных нарушениях функции почек при СД ($p<0,005$).

Были проанализированы данные ЭхоКГ у больных с ИМ и СД и без СД (табл. 4). Достоверных отличий не найдено, однако больные без СД имели лучшие показатели, чем пациенты с СД.

Выявлена прямая корреляционная связь у больных с ИМ и СД между СКФ и ФВ ЛЖ ($p<0,05$).

Таблица 4. Данные эхокардиограммы (ЭхоКГ) у больных с инфарктом миокарда (ИМ), страдающих сахарным диабетом (СД) и без него

Показатель ЭхоКГ	Больные ИМ с СД	Больные ИМ без СД
ФВ, %	45,2±6,3	47,9±7,3
ЛП, см	4,1±0,5	3,8±0,46
КДР ЛЖ, см	5,1±0,6	5,0±0,55
КСР ЛЖ, см	3,8±0,6	3,7±0,7
ТМЖП, см	1,33±0,2	1,27±0,2
ТЗСЛЖ, см	1,23±0,2	1,23±0,17
ММЛЖ, г	260,3±80,6	259,3±75,4

У пациентов с ИМ без СД найдена обратная корреляция между СКФ и ТМЖП ($p<0,05$).

Изучали показатели СКФ у больных с ИМ до 45 лет и в более старшем возрасте. Выявлено, что СКФ у молодых

пациентов достоверно выше ($93,4 \pm 14,3$ мл/мин), чем у больных старше 45 лет ($42,11 \pm 15,1$ мл/мин) ($p < 0,0005$).

Были проанализированы показатели ЭхоКГ у больных ИМ до 45 лет и более старшего возраста (табл. 5). Выявлено, что ФВ достоверно выше у молодых пациентов ($p < 0,05$). Кроме того, ТМЖП в молодом возрасте была значительно меньше, чем у пациентов после 45 лет ($p < 0,05$).

Таблица 5. Показатели эхокардиограммы (ЭхоКГ) у больных с инфарктом миокарда (ИМ) до и после 45 лет

Показатель ЭхоКГ	Пациенты до 45 лет	Пациенты после 45 лет
ФВ, %	$47,4 \pm 8,1$	$38,3 \pm 2,5^*$
ЛП, см	$3,7 \pm 0,4$	$4,0 \pm 0,5$
КДР ЛЖ, см	$4,96 \pm 0,7$	$5,1 \pm 0,6$
КСР ЛЖ, см	$3,5 \pm 0,9$	$3,8 \pm 0,7$
ТМЖП, см	$0,93 \pm 0,5$	$1,36 \pm 0,3^*$
ТЗС ЛЖ, см	$1,1 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2$

При проведении коронарографического исследования у больных острым ИМ были изучены типы кровоснабжения. Под типом кровоснабжения сердца понимают преобладающее распространение правой или левой коронарной артерии на задней поверхности сердца. Анатомическим критерием оценки преимущественного типа распространения коронарных артерий служит бессосудистая зона на задней поверхности сердца, образованная пересечением венечной и межжелудочковой борозды – *сгиб*. В зависимости от того, какая из артерий – правая или левая – достигает этой зоны, выделяют преимущественный правый или левый тип кровоснабжения сердца. Кроме того, выделяют сбалансированный тип кровоснабжения, при котором правая и левая коронарные артерии вносят примерно равный вклад в кровоснабжение задней поверхности сердца. Понятие «преимущественный тип кровоснабжения сердца», хотя оно и условно, основано на анатомическом строении и распределении коронарных артерий в сердце [3]. Установлено, что левый тип кровоснабжения имели 6% больных, правый – 64% и средний (или сбалансированный) – 30%. Стеноз коронарных артерий колебался от 20% до полной окклюзии (100%). В среднем стеноз коронарных артерий составил $78,9 \pm 21,9\%$. Всем пациентам выполняли стентирование пораженной коронарной артерии. Выявлена прямая корреляция между стенозом коронарных артерий (%) и уровнем ОХ ($p < 0,0001$), стенозом и уровнем ХС ЛПНП ($p < 0,0001$), стенозом и уровнем глюкозы крови ($p < 0,0001$). Не выявлена корреляция между стенозом коронарных артерий и СКФ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В 2010 г. был опубликован согласительный документ, ставший результатом работы исследователей в рамках Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group [4]. Результатом этого соглашения стала декларация о принци-

пиальной неоднородности КРС как понятия и выделение 5 основных типов последнего в зависимости от наличия острой/хронической сердечной недостаточности, а также первичности/вторичности поражения сердца или почек по отношению друг к другу. В настоящее время концепция КРС основана на существовании взаимно влияющих патогенетических факторов, как оказывающих неблагоприятное влияние в отношении сократительной способности миокарда, так и определяющих снижение функциональной способности и выживаемости почки [5].

Принято считать, что КРС 1-го типа встречается при остром коронарном синдроме или остром ИМ в 9–19% случаев [6].

Более вероятно, что обследованные нами пациенты с острым ИМ относятся к 5-му типу КРС, так как до развития ИМ АГ встречалась у 92% больных, СД – у 42%, что привело к поражению почек и развитию ХБП. КРС 5-го типа – это вторичный КРС, когда иные коморбидные состояния приводят к формированию хронической сердечной/почечной недостаточности [7, 8]. Дислипидемия вносит немаловажный вклад в прогрессирование кардиоренальной патологии. Согласно многочисленным клиническим исследованиям, гиперлипидемия стоит на 1-м месте среди метаболических нарушений при развитии и прогрессировании ХБП и в подавляющем большинстве случаев приводит к сердечно-сосудистым осложнениям, которые являются основной причиной преждевременной смерти у таких пациентов [9]. Существует обратная зависимость между снижением СКФ и заболеваемостью и смертностью у таких пациентов [10]. В то же время роль дислипидемии как независимого маркера риска поражений почек по-прежнему остается неопределенной у пациентов с ХБП и требует дальнейшего изучения [11].

В нашем исследовании мы выявили обратную корреляцию между уровнем ОХ и СКФ ($p < 0,0001$), уровнем ХС ЛПНП и СКФ ($p < 0,0001$). Кроме того, нарушения липидного обмена влияли на процессы ремоделирования миокарда. Выявлена обратная корреляция между уровнем ОХ и ФВ ЛЖ ($p < 0,0001$); прямая корреляция между уровнем ОХ и размерами ЛП ($p < 0,001$), уровнем ОХ и КДР ЛЖ ($p < 0,0005$), уровнем ОХ и КСР ЛЖ ($p < 0,0001$), уровнем ОХ и ТМЖП ($p < 0,0001$), уровнем ОХ и ТЗСЛЖ ($p < 0,0001$). Получена обратная корреляционная зависимость между уровнем ХС ЛПНП и ФВ ЛЖ ($p < 0,0001$), между уровнем ХС ЛПНП и КДР ЛЖ ($p < 0,0001$), прямая корреляция между уровнем ХС ЛПНП и ТЗСЛЖ ($p < 0,002$), уровнем ХС ЛПНП и ТМЖП ($p < 0,005$).

Высокие концентрации ЛДГ встречаются при повреждении скелетной мускулатуры, ИМ, прогрессирующей мышечной дистрофии [12]. Ткань почки также относится к типу тканей с высокой активностью ЛДГ. Есть сообщения о том, что при повреждении почек различного генеза почти всегда повышается активность этого фермента [13]. В нашем исследовании найдена обратная корреляционная зависимость между СКФ и уровнем ЛДГ ($p < 0,05$), что свидетельствует о повреждении почечной ткани, нарушении функции почек, снижении СКФ при повышении ЛДГ.

До недавнего времени почки не рассматривались в качестве органа, играющего важную роль в регуляции уровня глюкозы крови. Накопленные в последние годы данные позволяют сделать вывод о том, что почки не только участвуют в деградации молекул инсулина. В почках в процессе глюконеогенеза происходит синтез молекул глюкозы, а также поглощение их из крови для обеспечения энергетических потребностей самой почечной ткани. Однако наиболее важная функция почек в гомеостазе глюкозы заключается в реабсорбции молекул глюкозы из клубочкового ультрафильтрата [14, 15].

Нами изучалась СКФ у больных с ИМ с СД и без СД. Она составила соответственно $68,0 \pm 14,1$ и $79,4 \pm 18,8$ мл/мин. Выявились достоверные отличия, свидетельствующие о более значительных нарушениях функции почек при СД ($p < 0,005$). По нашим данным, уровень глюкозы обратно коррелировал со значениями СКФ ($p < 0,0001$), с показателями ФВ ЛЖ ($p < 0,0001$) и с возрастом ($p < 0,0001$). Выявлена прямая корреляционная зависимость между показателями глюкозы и размерами ЛП ($p < 0,0001$), КДР ($p < 0,0001$), ТМЖП ($p < 0,0001$) и ТЗСЛЖ ($p < 0,0001$). Таким образом, не только глюкоза влияет на процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы и функцию почек, но и сами почки оказывают сложное многокомпонентное воздействие на уровень глюкозы крови.

Как известно, категория очень высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний включает пациентов с несколькими патологиями. Их сочетание значительно увеличивает риск развития осложнений, определяет необходимость выделения группы экстремального риска. Сердечно-сосудистый риск во много раз возрастает при присоединении СД [16]. Были проанализированы данные ЭхоКГ у больных с ИМ с СД и без СД. Достоверных отличий не найдено, однако больные без СД имели лучшие показатели, чем пациенты с СД.

Выделяют 3 типа кровоснабжения сердца: правовенечный, левовенечный и равномерный. К правовенечному типу были отнесены те случаи, когда правая венечная артерия разветвлялась в правых отделах сердца, являлась источником задней нисходящей артерии и одновременно принимала участие в кровоснабжении задней стенки ЛЖ (зона ветвления колебалась от $\frac{1}{3}$ до $\frac{2}{3}$). Левовенечный тип кровоснабжения характеризовался тем, что левая огибающая артерия посылала заднюю нисходящую ветвь, последняя кровоснабжает до $\frac{1}{3}$ задней поверхности правого желудочка. При равномерном типе кровоснабжения сердца источником задней межжелудочковой ветви была правая венечная артерия, но нисходящая ветвь не принимала

участия в кровоснабжении задней стенки ЛЖ [17, 18]. От особенностей строения и топографии венечных артерий сердца, среди прочих условий, зависит прогноз ИМ. Среди обследованных нами пациентов передний ИМ диагностирован у 46%, нижний – у 54%. Левый тип кровоснабжения имели 6% больных, правый – 64% и средний (или сбалансированный) – 30%. Были проанализированы показатели ЭхоКГ у больных с передним и нижним ИМ. Выявлено, что при переднем ИМ КДР ЛЖ был достоверно больше, чем при нижнем ИМ ($p < 0,05$), что свидетельствует о менее благоприятном прогнозе для больных с передним ИМ.

Стеноз коронарных артерий составил $78,9 \pm 21,9\%$ и колебался от 20 до 100%. Известно, что высокие концентрации ОХ и ХС ЛНП связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [19]. У наших пациентов выявлена прямая корреляция между стенозом (%) артерий и ОХ ($p < 0,0001$), стенозом и ХС ЛПНП ($p < 0,0001$), стенозом и уровнем глюкозы крови ($p < 0,0001$). Всем пациентам выполняли коронарное стентирование. Не выявлена корреляция между стенозом коронарных артерий и СКФ. По литературным данным выявлено, что сниженная клубочковая фильтрация почек усугубляет ближайшие и отдаленные результаты аортокоронарного шунтирования, увеличивая риск развития острого повреждения почек [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с острым ИМ имеется взаимосвязь биохимических показателей крови, СКФ с результатами ЭхоКГ. СКФ у молодых пациентов с ИМ достоверно выше, чем у больных старше 45 лет ($p < 0,0005$). При первичном ИМ СКФ достоверно выше, чем при повторном ИМ ($p < 0,05$), что отражает прогноз течения заболевания. Уровни глюкозы и ЛДГ крови могут служить признаками повреждения почечной ткани – они коррелируют со СКФ. Имелась тенденция к увеличению СКФ после проведенного коронарного стентирования. У пациентов преобладали правый и сбалансированный типы кровообращения с высокой долей стеноза коронарных артерий (79%). Не выявлена корреляция между стенозом коронарных артерий и СКФ. Полученные данные свидетельствуют о взаимовлиянии друг на друга сердечно-сосудистой и почечной патологии, что необходимо учитывать в тактике лечения больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия:
Козырев Олег Анатольевич (Kozyrev Oleg A.) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии
E-mail: oak2@list.ru

Базина Ирина Борисовна (Bazina Irina B.) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии

E-mail: billy_boss@mail.ru

Зубков Сергей Константинович (Zubkov Sergey K.) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии

Литвинова Ирина Александровна (Litvinova Irina A.) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии

E-mail: a-781@yandex.ru

Левина Юлия Викторовна (Levina Yulia V.) – аспирантка

E-mail: JuliyaLevina@yandex.ru

Загубная Екатерина Сергеевна (Zagubnaya Ekaterina S.) – клинический ординатор кафедры госпитальной терапии

E-mail: zagubnaya.katya2017@mail.ru

Кирсова Мария Павловна (Kirsova Maria P.) – студентка VI курса кафедры госпитальной терапии

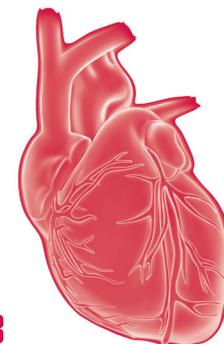
ЛИТЕРАТУРА

1. Визир В.А., Березин А.Е. Кардиоренальный синдром // Артериальная гипертензия. 2011. Т. 16, № 2. С. 100–105.
2. Garcia-Garcia G., Agodoa L.Y., Norris K.C. Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations. Academic Press, 2017. Ch. 8. P. 371–380.
3. Милуков В.Е., Жарикова Т.С. Проблемные вопросы оценки кровоснабжения миокарда // Клиническая медицина. 2016. Т. 94, № 9. С. 645–651.
4. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) XIV Sepsis Phenotypes and Targets for Blood Purification in Sepsis: the BogotÁ Consensus // Shock. 2016. Vol. 45, N 3. P. 242–248.
5. Tarik K., Mehmet A.K., Mehmet B., Ilgin K. Kidney failure in heart failure // Austin J. Nephrol. Hypertens. 2017. Vol. 4, N 1. P. 1066.
6. Latchamsetty R., Fang J., Kline-Rogers E. et al. Prognostic value of treatment and sustained increase in in-hospital creatinine on outcomes of patients admitted with acute coronary syndrome // Am.J. Cardiol. 2007. Vol. 99, N 7. P. 939–942.
7. Bagshaw S.M., Lapinsky S., Dial S. et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcome and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy // Intensive Care Med. 2009. Vol. 35. P. 871–881.
8. Ammann P., Maggiorini M., Bertel O. et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes // J. Am. Coll. Cardiol. 2003. Vol. 41. P. 2004–2009.
9. Tareeva I.E., Kutyryna M.I., Nikolaev A.Y. The braking of chronic renal failure // Ter. Arkh. 2000. Vol. 6. P. 9–14.
10. Gupta D., Misra M. Metabolic derangements seen in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients // Contrib. Nephrol. 2011. Vol. 171. P. 113–119.
11. Жданова Т.В., Борзунова Н.С., Назаров А.В. Особенности липидного обмена у пациентов с хронической болезнью почек и влияние гиплипидемических препаратов на почечную гемодинамику // Атеросклероз и дислипидемии. 2014. № 4. С. 5–14.
12. Хрусталева В.В., Гончар А.С. Использование активности лактатдегидрогеназы в клинической диагностике // Молодой ученый. 2015. № 7. С. 40–42.
13. Журкина О.В. Лактатдегидрогеназа и рак почки // Казан. мед. журн. 2006. Т. 87, № 5. С. 375.
14. DeFronzo R.A., Davidson J.A., Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia // Diabetes Obes. Metab. 2012. Vol. 14, N 1. P. 5–14. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01511.x.
15. Gerich J.E. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications // Diabet. Med. 2010. Vol. 27, N 2. P. 136–142. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x.
16. Сергиенко И.В., Шестакова М.В., Бойцов С.А., Аметов А.С. и др. Экстремальная категория риска в системе стратификации сердечно-сосудистых осложнений // Атеросклероз и дислипидемии. 2018. № 4. С. 8–17.
17. Herz I., Assali A.R., Adler Y. et al. New electrocardiographic criteria for predicting either the right or left circumflex artery as the culprit coronary artery in inferior wall acute myocardial infarction // Am.J. Cardiol. 1997. Vol. 80. P. 1343–1345.
18. Edhouse J., Brady W.J., Morris F. ABC of clinical electrocardiography. Acute myocardial infarction. Part I. Clinical review // BMJ. 2002. Vol. 324. P. 831–834.
19. Попова А.Б., Нозадзе Д.Н., Сергиенко И.В. Роль PCSK9 в генезе развития сердечно-сосудистых заболеваний // Атеросклероз и дислипидемии. 2016. № 3. С. 5–9.
20. Искендеров Б.Г., Сисина О.Н. Влияние сниженной клубочковой фильтрации почек на ближайший и отдаленный прогноз у больных, подвергнутых аортокоронарному шунтированию // Рос. кардиол. журн. 2014. № 4. С. 86–91. URL: <https://rucont.ru/efd/253389>.

REFERENCES

1. Vizir V.A., Berezin A.E. Cardioresnal syndrome. Arterial'naya gipertenziya [Arterial Hypertension]. 2011; 16 (2): 100–5. (in Russian)
2. Garcia-Garcia G., Agodoa L.Y., Norris K.C. Chronic kidney disease in disadvantaged populations. Academic Press, 2017; 8: 371–80.
3. Milyukov V.E., Zharkova T.S. Unresolved problems of the evaluation of myocardial blood supply. Klinicheskaya meditsina [Clinical Medicine]. 2016; 94 (9): 645–51. (in Russian)
4. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) XIV Sepsis Phenotypes and Targets for Blood Purification in Sepsis: the BogotÁ Consensus. Shock. 2016; 45 (3): 24248.
5. Tarik K., Mehmet A.K., Mehmet B., Ilgin K. Kidney failure in heart failure. Austin J Nephrol Hypertens. 2017; 4 (1): 1066.
6. Latchamsetty R., Fang J., Kline-Rogers E., et al. Prognostic value of treatment and sustained increase in in-hospital creatinine on outcomes of patients admitted with acute coronary syndrome. Am J Cardiol. 2007; 99 (7): 939–42.
7. Bagshaw S.M., Lapinsky S., Dial S., et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcome and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. Intensive Care Med. 2009; 35: 871–81.
8. Ammann P., Maggiorini M., Bertel O., et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2003; 41: 2004–9.
9. Tareeva I.E., Kutyryna M.I., Nikolaev A.Y. The braking of chronic renal failure. Ter Arkh. 2000; 6: 9–14.
10. Gupta D., Misra M. Metabolic derangements seen in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients. Contrib Nephrol. 2011; 171: 113–9.
11. Zhdanova T.V., Borzunova N.S., Nazarov A.V. Characteristics of lipid metabolism in patients with chronic kidney disease and the effect of lipid-lowering drugs on renal hemodynamics. Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and Dyslipidemia]. 2014; (4): 5–14. (in Russian)
12. Khrustalev V.V., Gonchar A.S. Use of lactate dehydrogenase activity in clinical diagnostics. Molodoy ucheniy [Young Scientist]. 2015; (7): 40–2. (in Russian)
13. Zhurkina O.V. Lactate dehydrogenase and kidney cancer. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal [Kazan Medical Journal]. 2006; (5): 375. (in Russian)

14. DeFronzo R.A., Davidson J.A., Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14 (1): 5–14. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01511.x.
15. Gerich J.E. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med.* 2010; 27 (2): 136–42. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x.
16. Sergienko I.V., Shestakova M.V., Boitsov S.A., Ametov A.S., et al. Extreme risk category in the stratification of cardiovascular complications. Advisory board consensus. *Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and Dyslipidemia]*. 2018; (4): 8–17. (in Russian)
17. Herz I., Assali A.R., Adler Y., et al. New electrocardiographic criteria for predicting either the right or left circumflex artery as the culprit coronary artery in inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1997; 80: 1343–5.
18. Edhouse J., Brady W.J., Morris F. ABC of clinical electrocardiography. Acute myocardial infarction. Part I. Clinical review. *BMJ.* 2002; 324: 831–4.
19. Popova A.B., Nozadze D.N., Sergienko I.V. The role of PCSK9 in the Genesis of cardiovascular diseases. *Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and Dyslipidemia]*. 2016; (3): 5–9. (in Russian)
20. Iskenderov B.G., Sisina O.N. Reduced renal glomerular filtration and short- and long-term prognosis in patients after coronary artery bypass graft surgery. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2014; (4): 86–91. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-4-86-91>. (in Russian)



Данные регистра «Острый коронарный синдром» клиники Самарского государственного медицинского университета: фокус на пожилых пациентах

Айдумова О.Ю.¹,
Бойцова Е.Я.²,
Пискунов М.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия
² Кардиологическое отделение № 2 клиники ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Статья посвящена лабораторным и клинко-инструментальным особенностям пациентов пожилого возраста с острым коронарным синдромом. Возраст является независимым предиктором развития неблагоприятных событий у пациентов с данной патологией. Эти пациенты характеризуются выраженной коморбидностью, высоким риском развития кровотечений, неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти. Однако чаще всего такие пациенты исключаются из крупных исследований.

Для цитирования: Айдумова О.Ю., Бойцова Е.Я., Пискунов М.В. Данные регистра «Острый коронарный синдром» клиники Самарского государственного медицинского университета: фокус на пожилых пациентах // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 4. С. 14–17. doi: 10.24411/2309-1908-2019-14002

Статья поступила в редакцию 11.11.2019. Принята в печать 01.12.2019.

Ключевые слова:

острый коронарный синдром, пожилые пациенты, коронарная ангиография

Data of register "Acute coronary syndrome" in clinic Samara State Medical University focus on elderly patients

Aydumova O.Yu.¹, Boytsova E. Ya.²,
Piskunov M.V.¹

¹Samara State Medical University, Samara, Russian Federation
²Cardiology department # 2 of clinics of the Samara State Medical University, Samara, Russia

The article is devoted to laboratory and clinical instrumental peculiarities of elderly patients with acute coronary syndrome. Age is an independent predictor of the development of adverse events in patients with acute coronary syndrome. These patients are characterized by significant comorbidity, high risk of bleeding, adverse cardiovascular events and death. However, most often such patients are excluded from large trials.

For citation: Aydumova O.Yu., Boytsova E. Ya., Piskunov M.V. Data of register "acute coronary syndrome" in clinics Samara State Medical University focus on elderly patients. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (4): 14–17. doi: 10.24411/2309-1908-2019-14002 (in Russian)

Received 11.11.2019. Accepted for publication 01.12.2019.

Keywords:

acute coronary syndrome, elderly patients, coronary angiography

В современном обществе отмечена тенденция к увеличению продолжительности жизни, что приводит к увеличению доли пациентов пожилого и старческого возраста в стационарах. По данным международных регистров, доля лиц старше 75 лет среди всех пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) высокая, в то время как в рандомизированных клинических исследованиях пациенты старческого возраста и долгожители представлены недостаточно [1]. Учитывая этот факт, возникает вопрос о применимости результатов таких исследований для пациентов старше 75 лет с ОКС [2]. В данной группе больных значительно ниже вероятность использования инвазивных диагностических и терапевтических вмешательств, в связи с чем сохраняется высокий риск неблагоприятных исходов [3]. Между тем, согласно современным руководствам, инвазивная стратегия, в том числе первичная, при ОКС рекомендуется, независимо от возраста, большинству пациентов, включая лиц ≥ 75 лет. Несомненно,

возраст является независимым предиктором развития неблагоприятных событий у пациентов с ОКС, и риск развития неблагоприятных исходов выше в группе пациентов старше 75 лет [4].

Однако увеличение возраста означает также изменение общей характеристики группы пациентов с ОКС [5]. Таким образом, пациенты с ОКС старше 75 лет представляют собой малоизученную группу.

Цель исследования – выявить клинко-лабораторные и инструментальные параметры, характерные для пациентов с ОКС ≥ 75 лет.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе проанализированы истории болезни пациентов, поступивших в кардиологические отделения клиники ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России с диагнозом «острый коронарный синдром» по данным ре-

гистра «Острый коронарный синдром» учреждения с 01.01.2017 по 01.10.2018. Для ретроспективного анализа случайным образом были отобраны 172 пациента с ОКС в возрасте ≥ 75 лет. Были оценены данные анамнеза, результаты электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), коронарной ангиографии (КАГ), лабораторных исследований, исходы госпитализации. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по формуле СКД-ЕPI. Статистический анализ данных проведен с помощью пакета программ Statistica 8.0 с применением непараметрических статистических методов. Средние значения числовых показателей представлены в виде – медианы (25% и 75% квартиль). За уровень достоверности принято $p < 0,05$. При проведении исследования соблюдены все этические нормы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование вошли 172 пациента с предварительным диагнозом ОКС ≥ 75 лет обоего пола, из них 66 (38,4%) мужчин. В анамнезе 99 (57,6%) пациентов имели перенесенный инфаркт миокарда, 141 (82%) – хроническую сердечную недостаточность, 25 (14,5%) – острое нарушение мозгового кровообращения, 33 (19,2%) – атеросклероз периферических артерий, 11 (6,38%) – чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), 6 (3,5%) – аортокоронарное шунтирование (АКШ), 160 (93%) – артериальную гипертензию. Нарушение обмена глюкозы зафиксировано у 50 (29,1%) пациентов, причем у 13 (26%) человек отмечено нарушение толерантности к глюкозе, у 10 (20%) – инсулинопотребный сахарный диабет типа 2, у 22 (44%) – инсулиннезависимый сахарный диабет типа 2; у 5 (10%) пациентов сахарный диабет был впервые выявлен во время госпитализации. Хроническая болезнь почек (ХБП) являлась сопутствующим заболеванием у всех пациентов, при этом I стадия была зарегистрирована у 3 (1,7%) пациентов, II стадия – у 83 (48,3%), III стадия – у 76 (43,2%), IV стадия – у 8 (3,9%) пациентов, V стадия – у 2 (2,9%).

Наибольшее количество больных ($n=156$, 90,7%) поступило экстренно по скорой медицинской помощи (СМП), обратились самостоятельно 6 (3,5%) человек, направлены из амбулаторного звена 9 (5,2%) человек и только у 1 пациента ОКС развился в лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ). При поступлении измерение тропонина Т было выполнено у всех пациентов, при этом лишь у 38 (22,1%) его содержание в плазме крови оказалось выше нормы. Медианы концентраций других кардиоферментов, а также основных гемодинамических параметров представлены в табл. 1.

При поступлении пациенты имели различную степень острой сердечной недостаточности: Killip I – 80 (46,5%) человек, Killip II – 60 (34,9%), с клинической картиной отека легких поступил 21 (12,2%) пациент, кардиогенного шока – 11 (6,4%) человек. При анализе ЭКГ у поступивших пациентов динамика сегмента ST была отмечена у 134 (77, 9%) пациентов: у 55 (32%) – депрессия сегмента ST, подъем сегмента ST – у 48 (27,9%), отрица-

тельные зубцы T у 31 (18,2%) пациента. Локализация ишемических изменений на ЭКГ в 22 (16,4%) случаях отмечалась по передней стенке левого желудочка (ЛЖ), в 30 (22,4%) – по задней стенке ЛЖ, в 36 (26,9%) – по боковой стенке ЛЖ, в 19 (14,2%) – по переднебоковой стенке ЛЖ, в 27 (20,1%) – по заднебоковой. Блокада левой ножки пучка Гиса была зарегистрирована у 17 пациентов, причем у 11 она впервые выявлена.

Таблица 1. Клинико-лабораторные параметры пациентов

Показатель	Медиана	25-й, 75-й квартили
Общий белок, г/л	66,15	62; 69
Аланинаминотрансфераза, Е/л	32,2	13,1; 54
Аспартатаминотрансфераза, Е/л	44,1	25,9; 169,2
Мочевина, ммоль/л	6,9	5,2; 8,1
Креатинин, мкмоль/л	94	80; 114
Скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕPI, мл/мин/1,73 м ²	56	41; 68
Гемоглобин, г/л	122	108; 133
Креатинфосфокиназа общая, Е/л	105	71,0; 226
МВ-фракция креатинфосфокиназы, Е/л	20,8	12,3; 37,5
Миоглобин, мкг/л	85,7	58,9; 206
Частота сердечных сокращений в минуту	75	70; 86
Артериальное давление, мм рт.ст.	140	120; 150

Были также проанализированы основные параметры ЭхоКГ (табл. 2).

Таблица 2. Эхокардиографические параметры пациентов в исследуемой когорте

Показатель	Медиана	25-й, 75-й квартиль
Фракция выброса левого желудочка, %	53	45; 59
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	33	28; 41
Конечно-систолический размер ЛЖ, мм	31	28; 35
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	46	42; 52
Конечно-систолический объем, мл	35	
Конечно-диастолический объем, мл	84	67; 98
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	111	86; 136
Передне-задний размер левого предсердия в парастернальной позиции, мм	38,5	36; 42,5
Относительная толщина стенки левого желудочка, в долях от целого	0,45	0,4; 0,5

С учетом клинической картины, данных объективного осмотра, лабораторных и инструментальных методов проведение диагностической КАГ было предложено 159 (90,1%) пациентам [4 (2,3%) пациента отказались от проведения исследования и 13 (7,6%) направлены на стресс-ЭхоКГ]. При выполнении КАГ преимущество отдавалось в пользу радиального доступа – 143 (91,6%) случая. По результатам КАГ были получены следующие данные: поражение ≥ 3 сосудов выявлено у 118 (76,1%), двухсосудистое – у 18 (11,6%), однососудистое – у 19 (12,3%) пациентов. В 62 (40%) случаях симптом-связанной артерией являлась передняя нисходящая артерия (ПНА), в 26 (16,8%) – огибающая артерия, в 36 (23,2%) – правая коронарная артерия, в 18 (11,6%) – ствол левой коронарной артерии, в 5 (3,2%) – ветвь тупого края, в 3 (1,9%) случаях были поражены интермедиальная и диагональные артерии, по 1 случаю – поражение шунта или задней нисходящей артерии. Степень поражения симптом-связанной артерии (ССА) была различна: окклюзия выявлена у 31 (20%) пациента, 95–99% стеноз – у 19 (12,3%) человек, стеноз 75–94% – у 27 (17,4%) человек, стеноз 50–74% – у 36 (23,2%) человек, стеноз <50% – у 42 (27,1%) пациентов. Медиана значений по шкале Syntax score составила 39 баллов (28; 57).

Экстренное стентирование ССА выполнено у 71 (45,8%) пациента. Причиной отказа от ЧКВ ($n=84$, 54,2%) у 22 (26,2%) человек стало гемодинамически незначимое поражение коронарных артерий, у 10 (11,9%) пациентов – локальные недоступные для ЧКВ поражения, у 18 (21,4%) пациентов значимое стволное поражение, у 34 (40,5%) пациентов – диффузное поражение коронарных артерий – в этом случае ЧКВ нецелесообразно. Срочная операция АКШ требовалась 7 пациентам. Выполнение ЧКВ в плановом порядке было рекомендовано 23 пациентам, 32 пациентам – выполнение АКШ в плановом порядке.

Тромболитическая терапия (ТЛТ) проводилась 6 пациентам (2 – на этапе СМП, 4 – в ЛПУ). Таким образом, инвазивная стратегия лечения была применена у 68 пациентов, ТЛТ – у 3 пациентов, фармакоинвазивная стратегия – также у 3 пациентов, консервативная терапия применялась у 98 пациентов. В конце 1-х суток госпитализации диагноз ОКС был изменен у 34 человек на острый инфаркт миокарда с зубцом *Q*, у 47 человек на острый инфаркт миокарда без зубца *Q*, на нестабильную стенокардию у 87 пациентов. Гипертрофическая кардиомиопатия выявлена у 4 пациентов. Медиана срока госпитализации составила 12 койко-дней (9; 14). Неблагоприятный исход госпитализации (смерть во время госпитализации) отмечен у 9 пациентов, из них 3 умерли в 1-е сутки.

При проведении корреляционного анализа с использованием коэффициента Спирмена (r) установлены следующие достоверные корреляционные взаимосвязи клинико-лабораторных и инструментальных параметров. Так, уровень тропонина Т коррелировал с концентрацией креатинина ($r=0,37$), глюкозы ($r=0,39$), аланинаминотрансферазы ($r=0,53$), количеством проведенных койко-дней ($r=0,46$), фракцией выброса ЛЖ ($r=-0,39$). В свою оче-

редь, фракция выброса ЛЖ коррелировала с систолическим давлением в легочной артерии (РсистЛА) ($r=-0,38$), диаметром нижней полой вены (НПВ) ($r=-0,3$), относительной толщиной стенок ЛЖ ($r=0,3$). Значение РсистЛА достоверно коррелировало с конечно-систолическим размером ($r=0,42$), конечно-диастолическим объемом ($r=0,31$), диаметром НПВ ($r=0,42$), индексом массы миокарда ЛЖ ($r=0,36$), размером левого предсердия ($r=0,41$). Диаметр НПВ также коррелировал с размером левого предсердия ($r=0,4$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты еще раз свидетельствуют о высоком уровне коморбидности у пациентов пожилого и старческого возраста [6, 7]. Так, у >25% пациентов с ОКС был сахарный диабет 2 типа. Функция почек снижена практически у всех пациентов, более 75% пациентов имели хроническую почечную недостаточность. Кардиоренальный синдром также является фактором риска развития неблагоприятных событий и ухудшает прогноз исследуемой категории пациентов. Кроме того, у пациентов с низкой СКФ создаются предпосылки для развития контраст-индуцированных осложнений, в первую очередь острого почечного повреждения, что ограничивает возможности применения инвазивных методов диагностики поражения коронарного русла. Пониженный уровень гемоглобина, выявленный у этих пациентов, также утяжеляет прогноз и течение ОКС.

Данные ЭхоКГ свидетельствуют о ремоделировании миокарда еще до настоящей госпитализации по поводу ОКС. Более половины пациентов имели в анамнезе инфаркт миокарда, а застойная сердечная недостаточность диагностировалась более чем у 80% пациентов. По данным КАГ чаще выявлялись хронические окклюзии и значимые стволые поражения, технически недоступные для стентирования, а также многососудистые поражения, стентирование которых нецелесообразно. Возможность направления пациента на АКШ ограничивается высоким операционным риском из-за наличия коморбидности и тяжести сопутствующей соматической патологии. Вместе с тем исследования последних лет показали, что инвазивная стратегия может значительно улучшить прогноз пациентов старше 80 лет с острым коронарным синдромом без подъема сегмента *ST* [8]. Таким образом, вопрос о тактике лечения пожилых пациентов с ОКС без подъема сегмента *ST* остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Следует признать, что эта группа пациентов неоднородна. Тяжесть состояния пациента зависит также от выраженности гериатрических синдромов. У хрупких пациентов риск развития осложнений и неблагоприятных событий выше [9]. Однако проявления синдрома старческой астении и отдельных гериатрических синдромов не учитываются при оценке риска наступления неблагоприятного исхода у пациента. Используемые в стационарах шкалы оценки риска учитывают возраст пациента, но без поправки на гериатрический статус. В то же время многие исследователи подчеркивают необходимость про-

ведения диагностики гериатрических синдромов у пациентов с острой коронарной патологией в течение первых 2 сут с момента госпитализации [10]. В связи с этим имеются предпосылки для создания отдельной шкалы для пациента ≥ 75 лет с учетом наличия или отсутствия син-

дрома старческой астении и выраженности гериатрических синдромов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Айдумова Олеся Юрьевна (Aydumova Olesya Yu.) – врач-кардиолог, старший лаборант кафедры пропедевтической терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

E-mail: volga.rassvet@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5673-7958>

Бойцова Елена Яковлевна (Boytsova Elena Ya.) – врач-кардиолог кардиологического отделения № 2 клиник ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

E-mail: boizova.e@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2048-1249>

Пискунов Максим Владимирович (Piskunov Maksim V.) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтической терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кардиологическим отделением № 1 клиники ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

E-mail: maksim.piskunov@list.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4011-5649>

ЛИТЕРАТУРА

1. DeLuca L., Olivari Z., Bolognese L. et al. A decade of changes in clinical characteristics and management of elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction admitted in Italian cardiac care units // *Open Heart*. 2014. Vol. 1, N 1. P. 110–112.
2. Соселия Н.Н., Багманова Н.Х., Виллевалде С.В., Кобалава Ж.Д. Ассоциации синдрома старческой астении с ишемическим и геморрагическим риском у пациентов старческого возраста и долгожителей с острым коронарным синдромом // *Клин. фармакол. и тер.* 2018. Т. 27, № 2. С. 27–32.
3. Rich M.W., Chyun D.A., Skolnick A.H. et al.; American Heart Association Older Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council; American College of Cardiology; and American Geriatrics Society. Knowledge gaps in cardiovascular care of the older adult population: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society // *Circulation*. 2016. Vol. 133. P. 2103–2122. doi: 10.1161/CIR.0000000000000380.
4. Guanqi Zhao, Mengge Zhou, Changsheng Ma et al. In-hospital outcomes of dual loading antiplatelet therapy in patients 75 years and older with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: findings from the CCC-ACS (Improving Care for Cardiovascular Disease in China-Acute Coronary Syndrome) Project //

J. Am. Heart Assoc. 2018. Vol. 7. Article ID e008100. doi: 10.1161/JAHA.117.008100.

5. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Феоктистова К.В. и др. Острый коронарный синдром в старческом возрасте: статус проблемы и нерешенные вопросы. Кардиоваскулярная тер. и профилактика. 2017. Т. 16, № 3. С. 62–67.

6. Alonso Salinas G.L., Sanmartin M., Pascualzco M. et al. Frailty is an independent prognostic marker in elderly patients with myocardial infarction // *Clin. Cardiol.* 2017. Vol. 40. P. 925–931. doi: org/10.1002/clc.22749.

7. Alonso Salinas G.L., Sanmartin M., Pascualzco M. et al. The role of frailty in acute coronary syndromes in the elderly // *Gerontology*. 2018. Vol. 64, N 5. P. 422–429. doi: 10.1159/000488390.

8. Tegn N., Abdelnoor M., Aaberge L. et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial // *Lancet*. 2016. Vol. 387. P. 1057–1065.

9. Kuller L.H., Lopez O.L., Mackey R.H. et al. Subclinical cardiovascular disease and death, dementia, and coronary heart disease in patients 80+ years // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016. Vol. 67, N 9. P. 1013–1022.

10. Martín-Sánchez F.J., Christ M., Miró O. et al. Practical approach on frail older patients attended for acute heart failure // *Int. J. Cardiol.* 2016. Vol. 222. P. 62–71. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.151.

REFERENCES

1. DeLuca L., Olivari Z., Bolognese L., et al. A decade of changes in clinical characteristics and management of elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction admitted in Italian cardiac care units. *Open Heart*. 2014; 1 (1): 110–2.
2. Soseliya N.N., Bagmanova N.Kh., Villevalde S.V., Kobalava Zh.D. Association of senile asthenia syndrome with ischemic and hemorrhagic risk in elderly patients and long-livers with acute coronary syndrome. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* [Clinical Pharmacology and Therapy]. 2018; 27 (2): 27–32. (in Russian)
3. Rich M.W., Chyun D.A., Skolnick A.H., et al.; American Heart Association Older Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council; American College of Cardiology; and American Geriatrics Society. Knowledge gaps in cardiovascular care of the older adult population: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society. *Circulation*. 2016; 133: 2103–22. doi: 10.1161/CIR.0000000000000380.
4. Guanqi Zhao, Mengge Zhou, Changsheng Ma, et al. In-hospital outcomes of dual loading antiplatelet therapy in patients 75 years and older with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: findings from the CCC-ACS (Improving Care for

Cardiovascular Disease in China-Acute Coronary Syndrome) Project. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7: e008100. doi: 10.1161/JAHA.117.008100.

5. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Feoktistova K.V., et al. Acute coronary syndrome in elderly patients: the status of the problem and unresolved issues. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2017; 16 (3): 62–7. (in Russian)

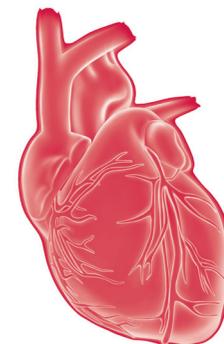
6. Alonso Salinas G.L., Sanmartin M., Pascualzco M., et al. Frailty is an independent prognostic marker in elderly patients with myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2017; 40: 925–31. doi: org/10.1002/clc.22749.

7. Alonso Salinas G.L., Sanmartin M., Pascualzco M., et al. The role of frailty in acute coronary syndromes in the elderly. *Gerontology*. 2018; 64 (5): 422–9. doi: 10.1159/000488390.

8. Tegn N., Abdelnoor M., Aaberge L., et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387: 1057–65.

9. Kuller L.H., Lopez O.L., Mackey R.H., et al. Subclinical cardiovascular disease and death, dementia, and coronary heart disease in patients 80+ years. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67 (9): 1013–22.

10. Martín-Sánchez F.J., Christ M., Miró O., et al. Practical approach on frail older patients attended for acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2016; 222: 62–71. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.151.



NT-proBNP и сердечно-сосудистые события у пациентов на программном гемодиализе

Седов Д.С.¹,
Федотов Э.А.²,
Ребров А.П.¹

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

² ГУЗ «Саратовская областная станция переливания крови», Саратов, Россия

Цель – оценить взаимосвязь уровня N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) с сердечно-сосудистыми событиями (ССС) у пациентов, находящихся на программном гемодиализе (ПГД).

Материал и методы. В исследование включены 80 пациентов старше 18 лет с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), находившиеся на ПГД. Помимо традиционных клинико-биохимических исследований, всем пациентам определяли сывороточный уровень NT-proBNP методом твердофазного иммуноферментного анализа, 63 пациентам выполнена стандартная трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ).

Результаты. Медиана сывороточного уровня NT-proBNP составила 2114,6 [1095; 4016] пг/мл, у мужчин – 2143,5 [1087,6; 13750,7] пг/мл, у женщин – 2044,3 [1095; 2572] пг/мл. С помощью непараметрического метода ранговых корреляций Спирмена проведен анализ взаимосвязи уровня NT-proBNP с факторами сердечно-сосудистого риска и неблагоприятного прогноза на ПГД. Обнаружена прямая взаимосвязь уровня NT-proBNP с возрастом пациентов, диализным стажем, маркерами системного воспаления (С-реактивный белок, ферритин), объемными ЭхоКГ-параметрами, средней недельной постдиализной гипергидратацией, систолическим давлением в легочной артерии. Корреляционный анализ продемонстрировал обратную взаимосвязь параметров нутритивного статуса (индекс массы тела, гемоглобин, уровни триглицеридов и сывороточного альбумина) с величиной раскрытия в систолу аортального клапана. У пациентов при наличии новых СССР на ПГД установлено существенное повышение уровня NT-proBNP ($p=0,002$), не выявлено различий уровня NT-proBNP у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на додиализных стадиях ХБП ($p>0,05$). При сравнении уровня NT-proBNP не выявлено существенных различий у пациентов с фатальными и нефатальными СССР.

Заключение. Сывороточный уровень NT-proBNP у пациентов на гемодиализе значительно превышает средние популяционные значения. Взаимосвязь уровня NT-proBNP, традиционных параметров сердечно-сосудистого риска и неблагоприятного исхода у пациентов на программной экстракорпоральной терапии, существенное повышение уровня NT-proBNP у пациентов с СССР, развившимися после начала заместительной почечной терапии, позволяют рассматривать уровень NT-proBNP как маркер СССР и неблагоприятного исхода у пациентов на ПГД. При этом установлено, что перенесенные СССР на додиализных стадиях ХБП не ассоциированы с увеличением уровня NT-proBNP у пациентов на ПГД.

Для цитирования: Седов Д.С., Федотов Э.А., Ребров А.П. NT-proBNP и сердечно-сосудистые события у пациентов на программном гемодиализе // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 4. С. 18–23. doi: 10.24411/2309-1908-2019-14003

Статья поступила в редакцию 20.11.2019. Принята в печать 01.12.2019

Ключевые слова:

хроническая болезнь почек, программный гемодиализ, NT-proBNP, сердечно-сосудистый риск, сердечно-сосудистые заболевания

NT-proBNP and cardiovascular events in hemodialysis patients

Sedov D.S.¹, Fedotov E.A.², Rebrov A.P.¹

¹V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

²Saratov Regional Blood Center, Saratov, Russia

The aim was to estimate link of the N-terminal (NT)-pro hormone B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and cardiovascular events in hemodialysis patients.

Material and methods. Patients over the age of 18 with an end-stage renal disease (ESRD) on maintenance haemodialysis (HD) were enrolled ($n=80$) in this study. NT-proBNP serum levels were measured for all patients by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in addition to traditional clinical and biochemical studies. Transthoracic echocardiography were performed in 63 patients on HD.

Results. The median of the NT-proBNP serum level was 2114.6 [1095; 4016] pg/ml. This value was slightly higher in men reaching 2143.5 [1087.6; 13750.7] pg/ml while the figure for women was 2044.3 [1095; 2572] pg/ml. The correlation between NT-proBNP levels and cardiovascular risk factors including dismal outcome for the long-term hemodialysis patients was analysed using Spearman's rank correlation method. As a result, a direct correlation was found between NT-proBNP levels and factors including age, number of years on dialysis, markers of systemic inflammation, volumetric echocardiographic parameters, average weekly post-dialysis hyperhydration, and values of the systolic pressure in the pulmonary artery. While correlation analysis has demonstrated inverse correlation with the parameters of nutritional status (body mass index, figures of triglycerides, hemoglobin, serum albumin) and the magnitude of the aortic valve opening during systole. A significant increase in the NT-proBNP levels was found ($p=0.002$) in hemodialysis patients with new cardiovascular events. In contrast, no differences in the values of NT-proBNP were detected in patients with cardiovascular diseases at the pre-dialysis stages of chronic kidney disease (CKD) ($p>0.05$). There were no significant differences in the level of NT-proBNP in groups with fatal and non-fatal cardiovascular events in patients on HD.

Conclusion. The serum level of the NT-proBNP in hemodialysis patients is significantly higher compared to the average population values. The link of NT-proBNP levels with traditional parameters of cardiovascular risk factors including dismal outcome in patients using the long-term HD, a significant increase in the level of NT-proBNP in patients with cardiovascular events that developed after the start of renal replacement therapy, allow the values of the NT-proBNP to be considered as a marker of cardiovascular events and dismal outcome in patients on HD. According to this study, the postponed cardiovascular events in the pre-dialysis stages of CKD are not associated with an increase in the level of NT-proBNP in hemodialysis patients. The absence of significant differences in the level of NT-proBNP in groups with fatal and non-fatal cardiovascular events is probably due to the small sample size.

For citation: Sedov D.S., Fedotov E.A., Rebrov A.P. NT-proBNP and cardiovascular events in hemodialysis patients. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (4): 18–23. doi: 10.24411/2309-1908-2019-14003 (in Russian)

Received 20.11.2019. Accepted for publication 01.12.2019.

Keywords:

chronic kidney disease, end-stage renal disease, hemodialysis, NT-proBNP, cardiovascular risk, cardiovascular diseases

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) лидируют в структуре смертности пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), в том числе находящихся на пожизненной заместительной почечной терапии (ЗПТ) [1–4]. В клинической практике сохраняет актуальность определения биологических маркеров для мониторинга сердечно-сосудистого риска (ССР) на различных стадиях ХБП. Одним из таких маркеров является N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) – прогормон, секретируемый кардиомиоцитами желудочков в ответ на растяжение, возникающее при увеличении давления в полостях сердца [5–8]. Данный биомаркер ассоциирован с сердечно-сосудистыми событиями (ССС) и повышением смертности в общей популяции пациентов [5, 9]. Повышение концентрации NT-proBNP также ассоциировано с увеличением смертности на терминальных стадиях ХБП [10], в том числе у пациентов на программной экстракорпоральной терапии [11–13]. Однако перегрузка сердца объемом, снижение почечной экскреции и имеющиеся ССЗ могут влиять на информативность NT-proBNP в качестве маркера новых ССС у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (ПГД). Таким образом, до настоящего времени не очень очевидно, насколько определение NT-proBNP сохраняет свое диагностическое и прогностическое значение у пациентов на ПГД. Остается открытым вопрос о влиянии ССЗ на додиализных стадиях ХБП на уровень NT-proBNP у пациентов, получающих программную диализную терапию.

Цель – оценить взаимосвязи уровня NT-proBNP и ССС у пациентов на ПГД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 80 пациентов (52 мужчины, 65%) с терминальной стадией ХБП, получающих ПГД в ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова. Пациенты находились под наблюдением с начала программной экстракорпоральной терапии. Срок наблюдения варьировал от 1 до 135 мес. Пациенты соответствовали *критериям включения* в исследование (возраст ≥ 18 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании) и не имели *критериев исключения* из исследования [неудовлетворительная визуализация сердца при трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), клапанные пороки сердца (врожденные и/или приобретенные до начала ЗПТ); острые инфекционные заболевания (ВИЧ, гепатит В, С, сепсис, инфекционный эндокардит, туберкулез и т.п.) или хронические заболевания в фазе обострения (язвенная болезнь, холецистит и т.п.); онкологические, лимфопролиферативные заболевания, в том числе в анамнезе].

Помимо традиционных клинико-биохимических исследований, у 80 пациентов определяли сывороточный уровень NT-proBNP методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческого набора реагентов «NTproBNP-ИФА-БЕСТ» производства АО

«Вектор-Бест» (Новосибирск). Результаты реакции учитывали на планшетном фотометре iMark (BioRad, США). Содержание NTproBNP в анализируемых сыворотках и контрольных образцах определяли по калибровочному графику с использованием программы управления фотометром Zemfirа и выражали в пг/мл. За референсное значение принята концентрация NT-proBNP < 200 пг/мл, определенная в сыворотке крови 165 здоровых лиц в возрасте 20–50 лет. В междиализный промежуток 63 пациентам выполнена стандартная трансторакальная ЭхоКГ на комплексе Acuson 128 XP/10 с определением стандартных показателей.

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью прикладного пакета программ IBM SPSS Statistics 23. Для описания нормально распределенных количественных признаков использовали среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение ($M \pm SD$); для описания признаков, распределение которых отличается от нормального, указаны медиана, нижний и верхний квартили (*Med*; 25–75%). Связи между признаками оценивали с использованием непараметрического метода ранговых корреляций Спирмена. Для оценки различий количественных признаков в двух независимых группах использован критерий Манна–Уитни. При сравнении переменных более чем в 2 независимых группах использован аналог дисперсионного анализа – критерий Краскела–Уоллиса. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$; $p < 0,1$ рассматривали как тенденцию к различию.

Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходная клиническая характеристика исследуемой популяции пациентов на ПГД представлена в табл. 1.

Возраст мужчин 57,5 [41,5; 63,5] лет, диализный стаж – 44 [15; 113] мес, средний возраст женщин – 59,5 [49; 66] года, диализный стаж – 44,5 [18; 79,5] мес. Медиана сывороточного уровня NT-proBNP составила 2114,6 [1095; 4016] пг/мл, у мужчин – 2143,5 [1087,6; 13750,7] пг/мл, у женщин – 2044,3 [1095; 2572] пг/мл.

ССЗ на додиализных стадиях ХБП выявлены у 20 (25%) пациентов. Из них у 14 (70%) пациентов развились новые ССС после начала ЗПТ, фатальные ССС отмечены у 4 (20%) пациентов. Из 60 пациентов, не имевших ССЗ до начала программной заместительной терапии, у 15 (25%) после начала ЗПТ зафиксированы новые ССС, фатальные – у 3 (5%) пациентов. Таким образом, у 29 (36,3%) пациентов фатальные и нефатальные ССС развились уже на ПГД, летальный исход от сердечно-сосудистых причин констатирован у 7 пациентов (острый инфаркт миокарда – у 3 пациентов, внезапная сердечная смерть – у 3, инфаркт мозга – у 1 больного). Структура впервые зафиксированных после начала ЗПТ сердечно-сосудистых событий, включая те, что привели к летальному исходу, представлена на рис. 1.

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика исследуемой популяции пациентов на программном гемодиализе

Показатель	Все пациенты (n=80); M±SD; Med; 25–75%	Пациенты без ССС на ПГД (n=51); M±SD; Med; 25–75%	Пациенты с новыми ССС на ПГД (n=29); M±SD; Med; 25–75%	p
Пол (мужчины/женщины)	52/28	34/17	18/11	
Возраст, годы	58 [42,5; 64,5] 53,9±13,8	53 [42; 60] 51,5±12,4	63 [56; 68] 58,2±15,2	0,056**
Диализный стаж, мес	44 [16; 94]	40 [16; 102]	44,5 [17; 76]	0,658
ИМТ, кг/м ²	25,6 [22; 29,6]	28 [22; 31,5]	25 [22; 27,6]	0,19
Скорость ультрафильтрации, мл/кг/ч	8,2 [6,5; 10,1]	8 [6,5; 10,2]	8,7 [7,2; 9,9]	0,7
Эффективное время диализа, мин/нед	732 [728; 739]	732 [728; 739]	732 [728; 737]	0,883
Kt/V	1,6 [1,49; 1,74]	1,55 [1,46; 1,67]	1,7 [1,56; 1,91]	0,01*
Объем субституата, л/нед	73 [68,6; 78,3]	73,6 [69,4; 78,5]	72,2 [68,1; 78,1]	0,242
Альбумин, г/л	40 [39; 43]	41 [39; 43]	39 [38; 41]	0,044*
Бикарбонат, ммоль/л	20 [18,2; 21,4]	20 [18,2; 21,4]	20 [18,2; 21,9]	0,946
Гемоглобин, г/л	112 [102; 127]	116,5 [105; 128]	111 [94; 118]	0,441
СРБ, мг/л	4,5 [1,9; 10,7]	3,8 [1,4; 6,9]	8,4 [3; 15,6]	0,05**
ПТГ, нг/л	388,5 [277; 610]	379 [276; 610]	398 [310; 592]	0,756
Ca ²⁺ , ммоль/л	2,1 [2; 2,3]	2,1 [2; 2,3]	2,1 [2; 2,3]	0,537
Фосфор, ммоль/л	1,6 [1,3; 1,8]	1,6 [1,3; 1,9]	1,6 [1,5; 1,8]	0,607
NT-proBNP, пг/мл	2114,6 [1095; 4016]	1721 [778; 2539]	2628 [2100; 24379]	0,002*

Примечание. Приводится точная значимость критерия χ^2 . * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,1$.

ССС – сердечно-сосудистые события; ИМТ – индекс массы тела; СРБ – С-реактивный белок; ПТГ – паратиреоидный гормон.



Рис. 1. Структура сердечно-сосудистых событий, возникших после начала заместительной почечной терапии

У пациентов при наличии новых ССС на ПГД установлено существенное повышение уровня NT-proBNP ($p=0,002$) и не выявлено различий уровня NT-proBNP у пациентов с ССС на додиализных стадиях ХБП ($p>0,05$). Результат сравнения уровня NT-proBNP у пациентов без ССС и у пациентов с фатальными и нефатальными ССС, развившимися на ПГД, представлен на рис. 2. Сыровоточный уровень NT-proBNP в зависимости от наличия или отсутствия ССС существенно различается в целом, однако при сравнении групп с фатальными и нефатальными ССС различия оказались несущественными, что, вероятно, обусловлено малой величиной выборки.

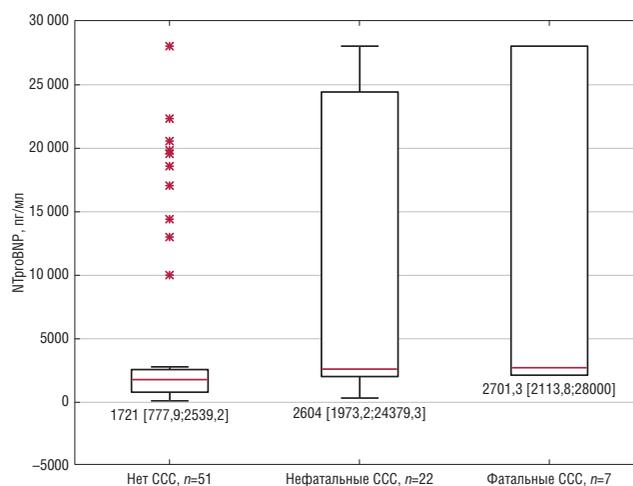


Рис. 2. Сравнение уровня NT-proBNP в зависимости от наличия или отсутствия фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов на программном гемодиализе с помощью критерия Краскела–Уоллиса. $H=11,042$, $df=2$, $p=0,004$.

При использовании непараметрического метода ранговых корреляций Спирмена проведен анализ взаимосвязей уровня NT-proBNP, факторов ССР и неблаго-

приятного прогноза на ПГД. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Непараметрический корреляционный анализ позволил установить прямую взаимосвязь уровня NT-proBNP, возраста с диализным стажем, что может быть обусловлено увеличением выраженности структурно-функциональных изменений сердца на гемодиализе с течением времени.

Обнаружена взаимосвязь уровня NT-proBNP с маркерами системного воспаления (СРБ, ферритин). Поскольку выраженность системного воспаления является фактором неблагоприятного прогноза, увеличивающим ССР [14, 15], выявленная связь позволяет рассматривать прогормон в качестве маркера неблагоприятного прогноза в популяции диализных пациентов.

Наличие обратной взаимосвязи параметров нутритивного статуса (индекс массы тела, гемоглобин, уровни триглицеридов и сывороточного альбумина) с уровнем NT-proBNP может быть обусловлено более неблагоприятным прогнозом выживаемости у диализных пациентов с пониженной и нормальной массой тела по сравнению с пациентами с избыточной массой и ожирением, что согласуется с данными других исследователей [16, 17].

Прямая взаимосвязь уровня NT-proBNP, объемных эхоКГ-параметров со средней недельной постдиализной гипергидратацией демонстрирует влияние объемной перегрузки сердца на уровень NT-proBNP. Обратная взаимосвязь раскрытия в систолу аортального клапана и прямая взаимосвязь с систолическим давлением в легочной артерии также демонстрируют влияние гидратационного статуса на выработку прогормона и обусловлены повышением давления в полостях сердца в ответ на возникновение постнагрузки у гипергидратированных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сывороточный уровень NT-proBNP у пациентов на гемодиализе значительно превышает средние популяционные значения, что обусловлено выраженностью структурно-функциональных изменений сердца у больных, находящихся на ПГД. Обнаруженная взаимосвязь уровня NT-proBNP, параметров ССР и неблагоприятного исхода у пациентов на программной экстракорпоральной терапии, существенное повышение уровня NT-proBNP у пациентов с ССС, развившимися после начала ЗПТ, позволяют рассматривать NT-proBNP в качестве маркера ССС и неблагоприятного исхода у пациентов на ПГД. При этом установлено, что перенесенные ССС на додиализных стадиях ХБП не ассоциированы с увеличением уровня NT-proBNP у пациентов на ПГД. При сравнении уровня NT-proBNP у пациентов с фатальными и нефатальными ССС на ПГД не выявлено существенных различий, что может быть обусловлено недостаточной величиной выборки.

Ограничения. Учитывая небольшую величину выборки, одну точку определения уровня NT-proBNP на гемодиализе, а также неоднородность сроков наблюдения за пациентами, находящимися на программной терапии, полученные результаты являются предварительными. Необходимо проспективное наблюдение за исследуемой диализной популяцией и дальнейшее изучение NT-proBNP в качестве предиктора новых ССС на ПГД.

Таблица 2. Связь уровня NT-proBNP с факторами сердечно-сосудистого риска и неблагоприятного прогноза на программном гемодиализе

Показатель	Уровень NT-proBNP
Возраст	$r=0,3, p=0,01$
Диализный стаж	$r=0,23, p=0,04$
ИМТ	$r=-0,44, p=0,02$
Гемоглобин	$r=-0,3, p=0,01$
Ферритин	$r=0,3, p=0,01$
Альбумин	$r=-0,3, p=0,01$
СРБ	$r=0,26, p=0,03$
Триглицериды	$r=-0,445, p=0,00058$
Относительная гипергидратация (relOH)	$r=0,331, p=0,00474$
Средняя недельная постдиализная гипергидратация	$r=0,64, p=0,003$
Масса миокарда левого желудочка	$r=0,385, p=0,003$
Индекс массы миокарда левого желудочка	$r=0,451, p=0,0005$
Конечно-диастолический размер	$r=0,307, p=0,015$
Конечно-систолический размер	$r=0,3, p=0,023$
Конечно-систолический объем	$r=0,384, p=0,006$
Размер левого предсердия	$r=0,379, p=0,004$
Размер правого предсердия	$r=0,308, p=0,002$
Диастолический размер правого желудочка	$r=0,426, p=0,002$
Толщина передней стенки правого желудочка	$r=0,326, p=0,022$
Раскрытие в систолу аортального клапана	$r=-0,435, p=0,023$
СДЛА	$r=0,303, p=0,022$

Примечание. r – коэффициент корреляции Спирмена; p – коэффициент статистической значимости, приводится точная значимость критерия p ; ИМТ – индекс массы тела; СРБ – С-реактивный белок; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Седов Дмитрий Сергеевич (Sedov Dmitriy S.) – аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

E-mail: 77sedov77@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2260-0958>

Федотов Эдуард Анатольевич (Fedotov Eduard A.) – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лабораторной диагностике ГУЗ «Саратовская областная станция переливания крови», Саратов, Россия

E-mail: eduard_fedotov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3563-5535>

Ребров Андрей Петрович (Rebrov Andrey P.) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

E-mail: andreyrebrov@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>

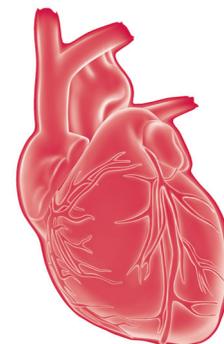
ЛИТЕРАТУРА

1. McCullough P.A., Chan C.T., Weinhandl E.D. et al. Intensive hemodialysis, left ventricular hypertrophy, and cardiovascular disease // *Am.J. Kidney Dis.* 2016. Vol. 68. P. S5–S14. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.05.025.
2. Kim H., Kim K.H., Ahn S.V. et al. Risk of major cardiovascular events among incident dialysis patients: a Korean national population-based study // *Int.J. Cardiol.* 2015. Vol. 198. P. 95–101.
3. Седов Д.С., Ребров А.П. Ремоделирование сердца у пациентов с хронической болезнью почек (обзор) // *Саратов. науч.-мед. журн.* 2019. № 15 (2). С. 217–221.
4. Saran R., Li Y., Robinson B. et al. US Renal Data System 2014 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States // *Am.J. Kidney Dis.* 2015. Vol. 66, N 1. P. 1–305.
5. Zhu Q., Xiao W., Bai Y. et al. The prognostic value of the plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level on all-cause death and major cardiovascular events in a community-based population // *Clin. Interv. Aging.* 2016. Vol. 11. P. 245–253. doi: 10.2147/CIA.S98151.
6. Ndumele C.E., Matsushita K., Sang Y. et al. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide and heart failure risk among individuals with and without obesity: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Circulation.* 2016. Vol. 133, N 7. P. 631–638. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017298.
7. Kinnunen P., Vuolteenaho O., Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching // *Endocrinology.* 1993. Vol. 132. P. 1961–1970.
8. Braunwald E. Biomarkers in heart failure // *N. Engl.J. Med.* 2008. Vol. 358. P. 2148–2159.
9. Natriuretic Peptides Studies Collaboration et al. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016. Vol. 4, N 10. P. 840–849. doi: 10.1016/S2213–8587 (16)30196–6.
10. Sundqvist S., Larson T., Cauliez B. et al. Clinical value of natriuretic peptides in predicting time to dialysis in stage 4 and 5 chronic kidney disease patients // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, N 8. Article ID e0159914. doi: 10.1371/journal.pone.0159914.
11. Chen Y.H., Fu Y.C., Wu M.J. NT-ProBNP predicts total mortality, emergency department visits, hospitalization, intensive-care unit admission, and cardiovascular events in hemodialysis patients // *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8, N 2. P. 238. doi: 10.3390/jcm8020238.
12. McGill D., Talaulikar G., Potter J.M. et al. Over time, high-sensitivity TnT replaces NT-proBNP as the most powerful predictor of death in patients with dialysis-dependent chronic renal failure // *Clin. Chim. Acta.* 2010. Vol. 411. P. 936–939.
13. Vázquez R., Alcántara G., Ventura M.-D.-J. et al. NT-proBNP, fluid volume overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. Vol. 25. P. 551–557.
14. Zhang W., He J., Zhang F. et al. Prognostic role of C-reactive protein and interleukin-6 in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis // *J. Nephrol.* 2013. Vol. 26, N 2. P. 243–253. doi: 10.5301/jn.5000169.
15. Nowak K.L., Chonchol M. Does inflammation affect outcomes in dialysis patients? // *Semin. Dial.* 2018. Vol. 31, N 4. P. 388–397. doi: 10.1111/sdi.12686.
16. Chang T.I., Ngo V., Streja E. et al. Association of body weight changes with mortality in incident hemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017. Vol. 32, N 9. P. 1549–1558. doi: 10.1093/ndt/gfw373.
17. Park J., Ahmadi S.F., Streja E. et al. Obesity paradox in end-stage kidney disease patients // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2014. Vol. 56, N 4. P. 415–425. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.005.

REFERENCES

1. McCullough P.A., Chan C.T., Weinhandl E.D., et al. Intensive hemodialysis, left ventricular hypertrophy, and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 2016; 68: S5–14. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.05.025.
2. Kim H., Kim K.H., Ahn S.V., et al. Risk of major cardiovascular events among incident dialysis patients: a Korean national population-based study. *Int J Cardiol.* 2015; 198: 95–101.
3. Sedov D.S., Rebrov A.P. Cardiac remodeling in patients with chronic kidney disease (review). *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal [Saratov Journal of Medical Scientific Research]*. 2019; 15 (2): 217–21. (in Russian).
4. Saran R., Li Y., Robinson B., et al. US Renal Data System 2014 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66 (1): 1–305.
5. Zhu Q., Xiao W., Bai Y., et al. The prognostic value of the plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level on all-cause death and major cardiovascular events in a community-based population. *Clin Interv Aging.* 2016; 11: 245–53. doi: 10.2147/CIA.S98151.
6. Ndumele C.E., Matsushita K., Sang Y., et al. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide and heart failure risk among individuals with and without obesity: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2016; 133 (7): 631–8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017298.
7. Kinnunen P., Vuolteenaho O., Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology.* 1993; 132: 1961–70.
8. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2148–59.

9. Natriuretic Peptides Studies Collaboration, et al. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4 (10): 840–9. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30196-6.
10. Sundqvist S., Larson T., Cauliez B., et al. Clinical value of natriuretic peptides in predicting time to dialysis in stage 4 and 5 chronic kidney disease patients. *PLoS One.* 2016; 11 (8): e0159914. doi: 10.1371/journal.pone.0159914.
11. Chen Y.H., Fu Y.C., Wu M.J. NT-ProBNP predicts total mortality, emergency department visits, hospitalization, intensive-care unit admission, and cardiovascular events in hemodialysis patients. *J Clin Med.* 2019; 8 (2.): 238. doi: 10.3390/jcm8020238.
12. McGill D., Talaulikar G., Potter J.M., et al. Over time, high-sensitivity TnT replaces NT-proBNP as the most powerful predictor of death in patients with dialysis-dependent chronic renal failure. *Clin Chim Acta.* 2010; 411: 936–9.
13. Vázquez R., Alcántara G., Ventura M.-D.-J., et al. NT-proBNP, fluid volume overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 551–7.
14. Zhang W., He J., Zhang F., et al. Prognostic role of C-reactive protein and interleukin-6 in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2013; 26 (2): 243–253. doi: 10.5301/jn.5000169.
15. Nowak K.L., Chonchol M. Does inflammation affect outcomes in dialysis patients? *Semin Dial.* 2018; 31 (4): 388–97. doi: 10.1111/sdi.12686.
16. Chang T.I., Ngo V., Streja E., et al. Association of body weight changes with mortality in incident hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32 (9): 1549–58. doi: 10.1093/ndt/gfw373.
17. Park J., Ahmadi S.F., Streja E., et al. Obesity paradox in end-stage kidney disease patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014; 56 (4): 415–25. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.005.



PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 2

Чаулин А.М.^{1,2},
Дупляков Д.В.^{1,2}

¹ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Россия

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

В данной части нашего обзора обсуждается возможность использования PCSK-9 в качестве биомаркера для выявления нарушений липидного обмена и атеросклеротических поражений, являющихся неотъемлемой частью сердечно-сосудистых заболеваний. Концентрации PCSK-9 ассоциированы (коррелируют) с метаболическими параметрами (уровнями общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы, γ -глутамилтрансферазы), сосудистыми изменениями, индексом массы тела, возрастом, полом. Уровни PCSK-9 зависят от многих факторов: метода определения (типа антител, используемых в иммуноанализе), гиполипидемической терапии (статины, фибраты), сопутствующих заболеваний (почечная недостаточность, сахарный диабет, гипотиреоз, ожирение, воспалительные заболевания), режима питания, гендерных, циркадных, половозрастных и расово-популяционных особенностей.

Ключевые слова:

пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин типа-9 (PCSK-9), концентрация PCSK-9, холестерин, липопротеины низкой плотности, триглицериды, сахарный диабет, инсулин, глюкоза, натрийуретические пептиды, сердечно-сосудистые заболевания, гиперхолестеринемия, почечная недостаточность, индекс массы тела, статины, фибраты

Для цитирования: Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 2 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 4. С. 24–35. doi: 10.24411/2309-1908-2019-14004

Статья поступила в редакцию 08.11.2019. Принята в печать 01.12.2019.

PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 2

Chaulin A.M.^{1,2}, Duplyakov D.V.^{1,2}

¹Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russian Federation

²Samara State Medical University, Samara, Russia

This part of our review is devoted to the discussion of the possibility of using proprotein convertase subtilisin/Kexin type-9 (PCSK-9) as a biomarker for the detection of lipid metabolism disorders and atherosclerotic lesions, which are an integral part of cardiovascular diseases. PCSK-9 concentrations are associated (correlated) with metabolic parameters (total cholesterol, low-density lipoproteins, triglycerides, glucose, γ -gamma-glutamyltransferase), vascular changes, body mass index, age, sex. Levels of PCSK-9 depend on many factors: the method of determination (type of antibodies used in immunoassay), lipid-lowering therapy (statins, fibrates), comorbidities (renal failure, diabetes, hypothyroidism, obesity, inflammatory diseases), diet, gender, circadian, age-sex and race-population characteristics.

Keywords: proprotein convertase subtilisin/Kexin type-9 (PCSK-9), PCSK-9 concentration, cholesterol, low density lipoproteins, triglycerides, diabetes mellitus, insulin, glucose, natriuretic peptides, cardiovascular disease, hypercholesterolemia, renal failure, body mass index, statins, fibrates

For citation: Chaulin A.M., Duplyakov D.V. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 2. Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (4): 24–35. doi: 10.24411/2309-1908-2019-14004 (in Russian)

Received 08.11.2019. Accepted for publication 01.12.2019.

ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИИ И ФИЗИОЛОГИИ ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО PCSK-9

В 1-й части нашего обзора были подробно рассмотрены структура, биосинтез и биологическая роль пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин типа-9 (PCSK-9) [1]. В данной части обзора мы обсуждаем возможность использования циркулирующих уровней PCSK-9 в качестве биомаркера дислипидемий и сердечно-сосудистых заболеваний, а также основные факторы, оказывающие влияние на концентрацию PCSK-9.

Благодаря исследованиям на печеночно-специфичных мышцах с нокаутом (дефицитом) PCSK-9 и клеточных линиях гепатомы человека установлено, что PCSK-9 продуцируется и секретируется в кровотоке преимущественно печеночными гепатоцитами [2, 3]. У мышей, специфически нокаутированных по гену *PCSK-9* в печени, практически не обнаруживаются плазменные концентрации PCSK-9 [2]. Это свидетельствует о том, что клетки других органов практически не вносят никакого вклада в поддержание плазменных уровней PCSK-9.

Некоторые ткани и клетки, экспрессирующие PCSK-9, не секретируют данный белок в плазму крови. Так, C. Langhi и соавт. обнаружили экспрессию матричной РНК PCSK-9 в эндокринной части поджелудочной железы (островках Лангерганса). При помощи количественной полимеразной цепной реакции установлено, что экспрессия PCSK-9 в изолированных островках поджелудочной железы составляет примерно 30% объема экспрессии PCSK-9, характерной для печени. Однако исследователи не обнаружили белок PCSK-9 в культуральной среде изолированных островковых клеток [4]. Эти наблюдения подтверждают мнение о том, что главным источником циркулирующих в плазме крови молекул PCSK-9 является печень.

Циркулируя в кровотоке PCSK-9, регулирует экспрессию рецепторов липопротеинов низкой плотности (рЛПНП) в нескольких тканях, включая печень, кишечник, почки, легкие, островки поджелудочной железы и жировую ткань [4, 5–8]. Надпочечники, которые экспрессируют рЛПНП на очень высоком уровне, практически не чувствительны к действию циркулирующего PCSK-9 [7]. Кроме того, PCSK-9 не модулирует рЛПНП в головном мозге. После инъекции человеческого рекомбинантного PCSK-9 лабораторным животным деградация печеночных рЛПНП наступала в течение 30 мин и достигала максимума через 2 ч от момента введения. Период полураспада PCSK-9 в сыворотке крови составляет 5–15 мин [8].

Голодание снижает концентрацию PCSK-9: через 18 ч плазменные уровни PCSK-9 у здоровых добровольцев понизились на 20–35%. При продолжительном голодании наблюдалось более выраженное снижение PCSK-9 – на 58% через 36 ч. Концентрация PCSK-9 имеет суточный ритм со снижением в 15:00–21:00 и пиком в 4:30. Степень суточных колебаний концентрации PCSK-9 составляет около $\pm 15\%$ среднего значения PCSK-9 в плазме [9, 10].

Согласно некоторым исследованиям, плазменные уровни PCSK-9 имеют гендерные особенности. Установ-

лено, что концентрация PCSK-9 в плазме крови у женщин несколько выше, чем у мужчин [11]. Кроме того, менопаузальный статус влияет на концентрацию PCSK-9 в крови: у женщин в постменопаузе концентрации PCSK-9 выше, чем у женщин у пременопаузе.

По данным S.G. Lakoski и соавт., заместительная терапия эстрогенами не влияет на уровни циркулирующего PCSK-9, в связи с чем предполагается, что менопауза может модулировать уровни PCSK-9 независимо от гормонального статуса. Однако эти данные не согласуются с экспериментальной работой других исследователей, в частности L. Persson и соавт., в которой показано, что этинилэстрадиол снижает экспрессию PCSK-9 в печени крыс [12].

Значимые гендерные особенности в уровнях PCSK-9 прослеживаются у детей и подростков. По данным A. Vaass и соавт., плазменные уровни PCSK-9 выше у 9-летних мальчиков, чем у 13–16-летних подростков, что также сопровождается параллельным снижением уровней общего холестерина (ХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в период полового созревания. У девочек, напротив, концентрация PCSK-9 в плазме увеличивается от 9 до 13–16 лет, что, возможно, способствует более высоким концентрациям ХС и ЛПНП, наблюдаемым у девочек в период полового созревания по сравнению с мальчиками [13]. Факторы, которые обеспечивают данные гендерные особенности в уровнях PCSK-9, ХС и ЛПНП во время пубертатного периода, окончательно не установлены. Наиболее вероятным считается участие половых стероидов.

Группа китайских исследователей под руководством S. Li (2015) исследовали связь между группой крови по системе АВ0 и уровнем PCSK-9 в плазме крови. В исследование были включены 507 пациентов, прошедших коронарографию; концентрация PCSK-9 измерена методами иммуноферментного анализа (Quantikine ELISA, R&D Systems Europe Ltd). Наиболее низкие уровни PCSK-9 имели пациенты с 0 (I) группой крови [202,33 нг/мл (171,27–254,31)] по сравнению со всеми остальными пациентами, относившимися к А (II), В (III) и АВ (IV) соответственно ($p < 0,001$): 225,78 (193,58–277,84); 225,25 (180,49–285,46); 230,25 (200,25–271,33). Достоверных отличий в уровнях PCSK-9 между представителями А (II), В (III) и АВ (IV) не наблюдалось. Субъекты, не относящиеся к группе крови 0 (I), имели достоверно более высокие уровни общего холестерина, ЛПНП, аполипопротеина В и PCSK-9 по сравнению с лицами, представляющими группу крови 0 (I). Многовариантный регрессионный анализ показал, что группа крови по системе АВ0 достоверно и независимо ассоциировалась с уровнем PCSK-9. Эти данные могут свидетельствовать о том, что группа крови является одним из факторов, определяющих концентрацию PCSK-9 и предрасположенность к развитию сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Полученные сведения о связи системы АВ0 с концентрацией PCSK-9, липидным метаболизмом и восприимчивостью к сердечно-сосудистым заболеваниям согласуются с рядом предыдущих исследова-

дований R.J. Garrison и соавт. (1976) и С. Carpegiani и соавт. (2010) [15, 16]. Общегеномные исследования ассоциаций (GWAS) установили взаимосвязь локуса системы АВ0 (9-я хромосома) с дисбалансом липидного метаболизма и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [17–19].

Кроме того, по данным нескольких исследований, и концентрация PCSK-9, и группа крови по системе АВ0 ассоциированы с воспалительными маркерами, которые были связаны с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) [20, 21].

КОНЦЕНТРАЦИЯ PCSK-9: МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ, КОРРЕЛЯЦИЯ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА

Взаимосвязь концентрации PCSK-9 с метаболическими параметрами оценивалась в многочисленных исследованиях (табл. 1).

Как было показано в ряде исследований, средние значения PCSK-9 варьируют в зависимости от обследуемой популяции и типа антител к PCSK-9 (анти-PCSK-9), используемого в иммуноферментном анализе (ИФА).

В крупном когортном исследовании Dallas Heart Study концентрация PCSK-9 варьировала в очень широком диапазоне, примерно в 100 раз (33–2988 нг/мл; медиана – 487 нг/мл) среди здоровых людей. У некоторых участников исследования плазменные уровни PCSK-9 едва обнаруживали (33 нг/мл). У небольшой группы пациентов отмечены высокие и крайне высокие значения PCSK-9. Мутации гена *PCSK-9*, угнетающие биосинтез (мутации потери функции), связаны с низкими концентрациями, тогда как мутации усиления функции приводили к завышенным значениям. Тем самым изменения уровней PCSK-9, по мнению авторов, могут помочь при идентификации некоторых мутаций. Кроме того, в данном исследовании отмечены гендерные особенности концентрации PCSK-9: у женщин средние уровни PCSK-9 были значительно выше, чем у мужчин (517 против 450 нг/мл; $p < 0,0001$). Другой важной особенностью, ставшей причиной столь широкого разброса в концентрациях PCSK-9, была этнически разнообразная популяция [11].

Q. Cui и соавт. (2010) измеряли концентрации PCSK-9 в сыворотке крови во взрослой популяции 2719 здоровых жителей Нанкина (Китай). Сывороточные уровни PCSK-9 варьировали от 12,85 до 222,50 нг/мл (средняя концентрация – 69,35 нг/мл). У женщин концентрации PCSK-9 были выше, чем у мужчин. У женщин в постменопаузе уровни PCSK-9 значительно выше по сравнению с женщинами в пременопаузе. Уровни PCSK-9 в сыворотке коррелировали с несколькими метаболическими переменными, включая возраст, индекс массы тела (ИМТ), ХС, ЛПНП, триглицериды (ТГ), уровень глюкозы в крови натощак [22]. Стоит отметить, что в данной работе по сравнению с исследованием Dallas Heart Study обследуемая популяция была этнически однородной, следствием чего предполо-

жительно стал не такой значительный разброс (диапазон) в уровнях PCSK-9.

J. Maupе и соавт. сообщают о гендерных различиях как в концентрации PCSK-9, так и в его корреляции с параметрами липидного спектра. В исследование были включены только здоровые пациенты (с нормолипидемией). У мужчин ($n=98$) уровень PCSK-9 в плазме крови составил $6,08 \pm 1,96$ мкг/мл (6080 ± 1960 нг/мл), а также наблюдалась корреляция с общим ХС ($r=0,276$; $p=0,006$), ЛПНП ($r=0,282$; $p=0,005$) и соотношением общий ХС/ЛПВП ($r=0,228$; $p=0,024$). У женщин ($n=84$) концентрация PCSK-9 была выше [$6,46 \pm 1,99$ мкг/мл (6460 ± 1990 нг/мл)], при этом у них также отсутствовала корреляция с липидными показателями. Стоит отметить, что при анализе всех субъектов независимо от пола корреляции между значениями PCSK-9 и липидным спектром также были статистически значимы. Эстрогены повышают уровни ЛПНП, воздействуя на процессы транскрипции и трансляции, в то время как андрогены оказывают противоположное действие. Авторы предполагают, что половые гормоны оказывают различное влияние на этапы биосинтеза PCSK-9 в гепатоцитах [23].

W.E. Alborn и соавт. (2007) измеряли сывороточные концентрации липидов и PCSK-9 у 55 здоровых человек. Концентрация PCSK-9 варьировала в пределах 11–115 нг/мл и обладала корреляцией с ЛПНП ($r=0,45$; $p=0,001$), общим холестерином ($r=0,50$; $p=0,0003$), но не коррелировала с триглицеридами ($r=0,15$; $p=0,28$) и ЛПВП ($r=0,13$; $p=0,36$) [24].

G. Lambert и соавт. (2008) определяли концентрацию PCSK-9 в плазме пациентов, страдающих сахарным диабетом, и обнаружили, что уровни PCSK-9 коррелируют с общим холестерином ($r=0,45$; $p=0,006$) и ЛПНП ($r=0,54$; $p=0,001$), но не с концентрациями триглицеридов и ЛПВП [25].

G. Dubuc и соавт. (2010) разработали новый метод определения PCSK-9 – поликлональные антитела направлены не только на зрелую молекулу PCSK-9, но и на расщепленную фурином форму. Концентрации PCSK-9 положительно коррелировали с возрастом, уровнями общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и глюкозы натощак [26].

M. Furuhashi и соавт. (2016) отметили связь между уровнями белка, связывающего жирные кислоты-4 (FABP-4) и PCSK-9. FABP-4 секретируется адипоцитами и действует как адипокин, ему присущи гендерные особенности: у женщин выше, чем у мужчин. Повышенные плазменные уровни FABP-4 ассоциированы с инсулинорезистентностью, дислипидемией и атеросклерозом. После корректировки возраста, пола и уровня ХС-ЛПНП концентрации PCSK-9 коррелировали с FABP-4 [27].

Данные зарубежных исследований хорошо согласуются с полученными результатами российских ученых [28–32]. А.Н. Мешков и соавт. (2012) измеряли концентрацию PCSK-9 иммуноферментным методом в плазме пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС). Уровень PCSK-9 умеренно коррелировал с уровнями ХС,

Таблица 1. Взаимосвязь PCSK-9 с показателями обмена липидов

Концентрация PCSK-9 в плазме/сыворотке, средние значения (диапазон), нг/мл	Обследуемая популяция, число	Метод определения, тип антител к PCSK-9	Корреляция с метаболическими параметрами (липидным профилем)	Источник
487 (33–2988)	n=3138 (М – 1392, Ж – 1746), этнически разнообразная популяция	ИФА (моно- и поликлональные антитела)	ЛПНП (r=0,24), ТГ (r=0,25), ЛПВП (r=0,08)	S.G. Lakoski и соавт. (2009) [11]
86,6 (Ж), 82,2 (М) (17,6–211,7)	n=1739 (М – 874, Ж – 865), возраст 9–16 лет	ИФА (поликлональные антитела)	Ассоциация с возрастом – М: уровень PCSK-9 снижался с возрастом; – Ж: уровень PCSK-9 повышался с возрастом	A. Vaass и соавт. (2009) [13]
69,3 (12,8–222,5)	n=2682 (М – 1633, Ж – 1049), этнически однородная популяция	ИФА (2 моноклональных антитела против PCSK-9)	ХС (r=0,28) ЛПНП (r=0,26) ЛПВП (r=0,01) ТГ (r=0,25)	Q. Cui и соавт. (2010) [22]
6250 (420–13390)	n=182, здоровые участники (М – 98, Ж – 84)	Не ИФА, полуколичественный (иммунопреципитация и иммуноблоттинг)	У мужчин: ХС (r=0,276), ЛПНП (r=0,282); У женщин корреляция отсутствовала. В общей популяции (независимо от пола) корреляция отсутствовала	J. Mayne и соавт. (2007) [23]
(11–115)	n=55 (М – 26, Ж – 29)	ИФА (2 моноклональных антитела против PCSK-9), схожее с исследованием Cui	ХС (r=0,50) ЛПНП (r=0,45) ТГ (r=0,15) ЛПВП (r=0,13)	W.E. Alborn и соавт. (2007) [24]
4080 (100–9300)	n=115, сахарный диабет 2 типа (М – 90, Ж – 25)	ИФА (2 поликлональных антитела)	ХС (r=0,45) ЛПНП (r=0,54) ЛПВП (r=0,07) ТГ (r=0,11)	G. Lambert и соавт. (2008) [25]
89,5 (33–225)	n=254 (М – 117, Ж – 137) здоровые участники; n=200 с ГХС	ИФА (поликлональные антитела против зрелых молекул PCSK-9 и расщепленных фурином фрагментов PCSK-9)	ХС (r=0,38) ЛПНП (r=0,35) ТГ (r=0,36) ЛПВП (r=0,07) ИМТ (r=0,26) Глюкоза (r=0,35)	G. Dubuc и соавт. (2010) [26]
185 (149–227)	n=265 здоровые участники (М – 98, Ж – 167)	ИФА (R&D Systems, Minneapolis, Minnesota)	ФАВР4 (r=0,198) Возраст: М (r=–0,250) Ж (r=0,183)	M. Furuhashi и соавт. (2016) [27]
СГХС – 258,77 (221,67–299,17) Контроль – 193,83 (166,44–220,29)	n=89 (СГХС – 60, контроль – 29)	ИФА (Human Proprotein Convertase 9 Immunoassay Kit, R&D Systems, Inc.)	ХС (r=0,55) ЛПНП (r=0,51) ТГ (r=0,3) Фибриноген (r=0,3) Возраст (r=0,22)	A.H. Мешков и соавт. (2012) [28]
СГХС – 360,7±16,5 Популяционная ГХС – 151,5 ± 8,5	n=91 (СГХС – 43, популяционная ГХС – 48)	ИФА (Human Proprotein Convertase 9 Immunoassay Kit, R&D Systems, Inc.)	ХС (r=0,313) ЛПНП (r=0,384) ТГ (r=0,085) ЛПВП (r=–0,006) Пол (r=–0,295) Возраст (r=0,664)	Ю.И. Рагино (2015) [29]
ГХС – 382±148	n=1027 (М – 355, Ж – 672)	ИФА	ХС (r=0,174) ЛПНП (r=0,17) ТГ (r=0,216) ЛП (α) (r=0,201)	M.B. Ежов и соавт. (2017) [30]
Определенный СГХС (по голландским и британским критериям) – 428,8 (334,5–634) и 426 (372,4–681,8) Вероятный диагноз СГХС – 415 (280,2–472,9) Возможный диагноз СГХС – 343,9 (280,2–411,2) Маловероятный диагноз СГХС – 358,9 (285,9–459,3)	n=220 (М – 84, Ж – 136) с СГХС и ГХС	ИФА	ХС (r=0,22) ЛПНП (r=0,16) ЛП (α) (r=0,16)	A.B. Попова и соавт. (2016) [31]

Примечание. n – количество пациентов; М – мужчины; Ж – женщины; ИФА – иммуноферментный анализ; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ХС – общий холестерин; СГХС – семейная гиперхолестеринемия; ГХС – гиперхолестеринемия; ЛП (α) – липопротеин альфа.

ЛПНП, триглицеридами и фибриногеном и слабо коррелировал с возрастом пациентов. Плазменные концентрации PCSK-9 у субъектов с СГХС достоверно выше, чем в контрольной группе [258,77 (221,67–299,17) нг/мл против 193,83 (166,44–220,29) нг/мл, $p < 0,001$] [28]. Другая группа исследователей, Ю.И. Рагино и др. (2015), исследовали уровни PCSK-9 у пациентов с гипер- и гипохолестеринемией. При гиперхолестеринемии концентрация PCSK-9 была выше, чем при гипохолестеринемии. Кроме того, у пациентов женского пола значения PCSK-9 оказались выше, чем у мужчин [29].

Таким образом, проведенные многочисленные исследования продемонстрировали взаимосвязь уровней PCSK-9 с метаболическими параметрами: липидным спектром (общим холестерином, ЛПНП, триглицеридами), глюкозой, а также полом, возрастом, расово-популяционными особенностями, ИМТ. Концентрация PCSK-9, определяемая в плазме/сыворотке, зависит от метода определения и типа используемых антител в иммунохимическом анализе. Данные особенности обуславливают весьма широкий разброс референсных результатов, полученных в различных исследованиях.

ВЛИЯНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ PCSK-9 В ПЛАЗМЕ КРОВИ И КОРРЕЛЯЦИЮ С ПАРАМЕТРАМИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Статины как наиболее широко используемые гиполипидемические препараты индуцируют экспрессию PCSK-9 у мышей и клеточных линий гепатомы человека за счет увеличения активности/ядерной транслокации SREBP-2 [33, 34]. В нескольких исследованиях показано, что статины повышают концентрацию PCSK-9 в плазме на 14–47% в зависимости от типа используемого статина, дозы и продолжительности статинотерапии. Гиполипидемический эффект статинов ослабляется из-за повышения уровней PCSK-9 [11, 26, 35–37].

Тем не менее не во всех исследованиях получены согласованные результаты. Так, в одном исследовании 10 мг симвастатина не изменили концентрацию PCSK-9, несмотря на ингибирование синтеза холестерина и значительное снижение ЛПНП. Отсутствие влияния симвастатина предположительно обусловлено низкой дозой или специфическим эффектом данного статина [38]. В другом исследовании при использовании аторвастатина в дозе 80 мг в течение 1 мес наблюдалось максимальное повышение концентрации PCSK-9 (на 47%), а повышенные концентрации сохранялись на протяжении 16 нед [37].

По данным P. Costet и соавт. (2010), аторвастатин в дозе 10 мг/сут вызывает повышение концентрации PCSK-9 в плазме на 24% уже через 1 сут использования [36].

Важно отметить, что во время лечения статинами практически полностью исчезает корреляция между циркулирующими уровнями PCSK-9 с ХС и ЛПНП, что, очевидно, ограничивает полезность PCSK-9 как биомаркера липид-

ного метаболизма в повседневной клинической практике [37, 39]. А может ли уровень PCSK-9 предсказывать эффективность статинов? В нескольких работах данный вопрос обсуждался, однако полученные результаты пока противоречивы и неубедительны. G. Dubuc и соавт. (2010) обнаружили значительную положительную корреляцию между PCSK-9 в плазме крови и процентным снижением ЛПНП при статинотерапии [26]. В то же время в другом исследовании, G. Welder и соавт. (2010), связь между уровнями PCSK-9 и изменениями концентрации ЛПНП при лечении аторвастатином не достигла статистической значимости [37].

Метаанализ A. Sahebkar и соавт. (2015), включивший 15 клинических исследований, показал, что концентрация PCSK-9 в плазме крови значительно повышается после статинотерапии независимо от типа используемого статина. Кроме того, не было значимого повышения уровней PCSK-9 при комбинированной терапии (статины + эзетимиб) по сравнению с монотерапией статинами [40]. Однако последний вывод противоречит результатам другой группы исследователей, G. Dubuc и соавт., (2010). Так, они обнаружили более значимое повышение концентрации PCSK-9 в плазме у пациентов, получающих комбинированное лечение (статины + эзетимиб), по сравнению с пациентами, находящимися на монотерапии статинами (77 vs 45%; $p < 0,001$). За счет столь значимого повышения плазменной концентрации PCSK-9 ослабляется реакция на эти препараты в дальнейшем [26]. Тем не менее в другом исследовании эзетимиб не оказал значимого влияния на циркулирующие уровни PCSK-9 [11].

Влияние другого класса гиполипидемических средств – фибратов – на концентрацию PCSK-9 также считается противоречивым. По данным G. Lambert и соавт. (2008), 6-недельная терапия фенофибратом (200 мг/сут) умеренно снижала концентрацию PCSK-9 на 8,5% [25]. Эти данные согласуются с исследованиями *in vitro* на гепатоцитах человека и *in vivo* на лабораторных мышах. В данных работах продемонстрировано, что фибраты подавляют экспрессию PCSK-9 в печеночных гепатоцитах [41, 42]. S. Kourimate и соавт. изучали два механизма фибрат-опосредованной репрессии PCSK-9. Первый заключается в снижении экспрессии гена PCSK-9 на уровне промотора, в результате чего тормозится синтез. 2-й механизм связан с увеличением экспрессии 2 других представителей семейства пропротеиновых конвертаз: PC5/6A и фурина, которые расщепляют уже синтезированный PCSK-9 [42].

В других исследованиях, напротив, сообщается о том, что фенофибрат повышает плазменные уровни PCSK-9 [43, 44]. При этом в исследовании J.S. Troutt и соавт. (2009) процентные изменения уровней PCSK-9 в плазме при терапии фенофибратом отрицательно коррелировали с процентными изменениями концентраций ЛПНП [44]. Комбинация фенофибрата (160 мг/сут) и аторвастатина (10 мг/сут) не оказывала аддитивного эффекта на концентрацию PCSK-9 по сравнению с монотерапией каждым отдельным препаратом [36].

КОНЦЕНТРАЦИЯ PCSK-9 ПРИ ПОЧЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В ряде исследований сообщалось, что у пациентов с заболеваниями почек происходят нарушения в метаболизме липидов. Эти изменения липидного гомеостаза наблюдаются даже на ранних стадиях почечной недостаточности, а выраженная почечная дисфункция приводит к развитию тяжелой дислипидемии. Гиперхолестеринемия при нефротическом синдроме возникает из-за дефицита рЛПНП [45, 46]. Так как PCSK-9 опосредует разрушение рЛПНП, а у пациентов с заболеваниями почек отмечены повышенные уровни PCSK-9, возникло предположение о важной роли данной молекулы в развитии дислипидемии у пациентов с почечной дисфункцией.

Состоятельность данного предположения демонстрируется работами нескольких исследователей [47, 48]. М. Koparzewski и соавт. (2014) определяли концентрацию PCSK-9 в сыворотке крови пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) III стадии ($n=44$), ХБП IV стадии ($n=29$) и у пациентов, успешно перенесших трансплантацию почки ($n=20$); контрольную группу составили 34 субъекта без ХБП. Средние сывороточные уровни PCSK-9 были значительно выше у пациентов с ХБП, чем в контрольной группе ($536,7 \pm 190,4$ vs $238,7 \pm 64,5$; $p < 0,001$). Наблюдалась сильная отрицательная корреляция между концентрацией PCSK-9 в сыворотке крови и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ($r = -0,66$, $p < 0,001$). У пациентов, не принимающих статины, уровни PCSK-9 коррелировали как с общим холестерином ($r = 0,482$, $p < 0,05$), так и с ЛПНП ($r = 0,533$, $p < 0,05$). У пациентов с ХБП после гемодиализа концентрации PCSK-9 снижались до значений, соответствующих пациентам после трансплантации и контрольной группе [47]. По данным К. Jip и соавт. (2014), у пациентов с нефротическим синдромом концентрации PCSK-9, общего холестерина и ЛПНП значительно выше, чем у здоровых пациентов и пациентов, находящихся на гемодиализе [48]. Абуџгад и соавт. также отметили, что гемодиализ значительно снижает сывороточные уровни общего ХС, ЛПНП и PCSK-9 у пациентов с ХБП [49]. Эти данные свидетельствуют о важной роли PCSK-9 в развитии гиперхолестеринемии при поражениях почек и предполагают полезность ингибиторов PCSK-9 у данной категории пациентов. Механизмы повышения PCSK-9 при почечных заболеваниях окончательно не установлены.

В то же время в двух других исследованиях циркулирующие уровни PCSK-9 не коррелировали с СКФ. Исследователи пришли к выводу, что почечная функция не оказывает существенного влияния на метаболизм PCSK-9. Кроме того, плазменные концентрации PCSK-9 не были связаны с сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с нарушенной почечной функцией [50, 51]. Таким образом, учитывая малочисленность подобных исследований, а также их некоторую противоречивость, существует необходимость дальнейшего изучения взаимосвязи заболеваний почек с PCSK-9 и нарушениями липидного обмена.

ВЗАИМОСВЯЗЬ PCSK-9 И НЕЛИПИДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Хотя основная функция PCSK-9 заключается в регуляции обмена ХС и ЛПНП, выявление корреляций между плазменными концентрациями PCSK-9 и нелипидными маркерами поддерживает гипотезу о том, что PCSK-9 играет более физиологическую роль. Тем не менее пока данные аспекты остаются дискуссионными. В нескольких исследованиях было обнаружено, что концентрации PCSK-9 коррелируют с глюкозой плазмы натощак и индексом инсулинорезистентности (HOMA-IR) среди пациентов, не страдающих сахарным диабетом [11, 13, 26]. До сих пор спорным остается вопрос: какую роль играет PCSK-9 в гомеостазе глюкозы? В экспериментальном исследовании показано, что у крыс с дефицитом инсулина (сахарным диабетом, вызванным токсичным для β -клеток поджелудочной железы стрептозоцином) экспрессия PCSK-9 в печени снижается [52]. В нескольких исследованиях отмечены противоречивые результаты влияния дефицита PCSK-9 на гомеостаз глюкозы и функцию поджелудочной железы [4, 53, 55]. В работе С. Langhi и соавт. (2009) дефицит инсулина не оказывал влияния на метаболизм глюкозы и не изменял секрецию инсулина поджелудочной железой. Толерантность к глюкозе была сходной как у PCSK-9-дефицитных, так и у контрольных (PCSK-9-нормальных) мышей [4]. Напротив, Mbikay и соавт. (2010) сообщают, что у мышей с дефицитом PCSK-9 наблюдалась непереносимость глюкозы и повышена скорость апоптоза β -клеток островков Лангерганса. Тем самым исследователи пришли к выводу, что PCSK-9 необходим для нормального функционирования поджелудочной железы [53]. Несмотря на то что ингибиторы PCSK-9 (алирокумаб, эволокумаб) прошли все стадии клинических испытаний без серьезных краткосрочных побочных эффектов [1, 54, 55], у некоторых исследователей возникают опасения относительно долгосрочных нежелательных последствий, в частности на островковый аппарат поджелудочной железы и повышение риска развития сахарного диабета [53].

В исследовании *in vivo* и *in vitro* показано, что инсулин индуцирует экспрессию PCSK-9. У мышей с дефицитом инсулина наблюдается значительное снижение (на 50–80%) плазменных концентраций PCSK-9 [56].

В. Cariou и соавт. провели проспективное исследование взаимосвязи циркулирующего в крови PCSK-9 с метаболическими параметрами у 117 пациентов с сахарным диабетом. Плазменные уровни PCSK-9 были значительно выше при диабете типа 2, чем при диабете типа 1. У пациентов с диабетом, принимающих статины, значения PCSK-9 повысились на 32% по сравнению с диабетиками без гипополипидемической терапии ($p < 0,0001$). У пациентов с различными осложнениями сахарного диабета (микро-, макроальбуминурией, свидетельствующими о вовлечении почек, а также с макрососудистыми поражениями) концентрации PCSK-9 были выше ($p = 0,002$), чем при неосложненном течении диабета. Примечательно, что уровень PCSK-9 был независимо связан с уровнем

γ -глутамилтрансферазы (γ -ГГТ) у пациентов с диабетом, что предполагает потенциальное взаимодействие PCSK-9 с печенью, так как данный фермент является чувствительным индикатором повреждения печени [57]. Кроме того, существует мнение, что γ -ГГТ проявляет проатерогенную активность, катализируя окисление ЛПНП, вовлеченных в процесс атеросклероза, и считается независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Было обнаружено, что сывороточный γ -ГГТ адсорбируется (прикрепляется) к частицам ЛПНП, а каталитически активный γ -ГГТ колокализуется в атеросклеротических бляшках с окисленными ЛПНП и пенными клетками [58].

На сегодняшний день установлено, что натрийуретические пептиды миокарда (НУП): предсердный (atrium natriuretic peptides) – ANP, мозговой (brain natriuretic peptides) – BNP, NT-proBNP, — играют важнейшую роль в поддержании сердечно-сосудистой системы не только за счет регуляции водно-электролитного обмена, но и влияя на обменные процессы. В большей степени изучены механизмы влияния НУП на метаболизм глюкозы и липидов. Недавно у людей были обнаружены ассоциации между низким уровнем НУП в плазме крови и повышенным риском возникновения сахарного диабета типа 2. M. Соле и соавт. (2018) впервые обнаружили, что НУП увеличивают поглощение глюкозы адипоцитами человека, оказывая, подобно инсулину, гипогликемическое действие. Способность адипоцитов к поглощению глюкозы зависит от дозы НУП и значительно притупляется при ожирении. Кроме того, НУП повышают чувствительность адипоцитов к действию инсулина. В отношении липидного обмена НУП оказывают эффекты, противоположные действию инсулина: активируют процессы липолиза и окисления липидов [59]. F. Spannella и соавт. при обследовании 288 очень пожилых пациентов ($87,7 \pm 6,2$ года) обнаружили обратную корреляцию плазменных уровней NT-proBNP как с общим ХС ($p=0,008$), так и с ЛПНП ($p=0,005$) [60].

M. Bordicchia и соавт. (2019) обнаружили экспрессию PCSK-9 в адипоцитах человека и установили механизмы ее регуляции. Показано, что инсулин индуцирует экспрессию PCSK-9, рЛПНП в адипоцитах. ANP, напротив, снижает активность PCSK-9, особенно в условиях гипергликемии. Кроме того, ANP блокирует деградацию рЛПНП [61].

Другая группа исследователей изучала взаимосвязь тиреотропного гормона (ТТГ) и PCSK-9. Отмечено, что у пациентов с субклиническим гипотиреозом (повышенным ТТГ) сывороточные уровни PCSK-9 достоверно выше по сравнению с контрольными пациентами (в эутиреозе) [62].

ВЗАИМОСВЯЗЬ СОСУДИСТЫХ ПОРАЖЕНИЙ С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ PCSK-9

Принимая во внимание, что повышенные уровни PCSK-9 ассоциированы с гиперлипидемией и воспалением, некоторые исследователи предлагают использовать

PCSK-9 в качестве биомаркера для диагностики сердечно-сосудистых поражений.

N.A. Almontashiri и соавт. (2014) сообщили, что плазменные уровни PCSK-9 у пациентов с острым инфарктом миокарда выше, чем у пациентов с ИБС, но без инфаркта ($363,5 \pm 140,0$ vs $302,0 \pm 91,3$ нг/мл, $p=0,004$). Эти результаты свидетельствуют о том, что концентрация PCSK-9 повышается либо перед инфарктом миокарда, либо во время инфаркта. Среди пациентов, которые не получали лечение статинами или фибратами, более высокие уровни PCSK-9 отмечены при наличии ИБС, в том числе острого коронарного синдрома (ОКС), по сравнению с контрольной группой (без ангиографически подтвержденной ИБС) [63].

V. Cariou и соавт. (2017) выполнили проспективное исследование PC-SCA-9, в котором определяли концентрацию PCSK-9 у 174 пациентов, доставленных с ОКС, причем 119 из них не принимали статины. Между уровнями PCSK-9 и шкалой тяжести поражения коронарных сосудов SYNTAX в день поступления у статин-негативных пациентов была обнаружена корреляция ($\rho=0,239$; $p=0,009$), но в группе пациентов, получающих статины, она отсутствовала. После высокоинтенсивной терапии статинами концентрация PCSK-9 возросла на 31% в течение 48 ч от момента поступления [64].

Данные других исследователей тоже подтверждают связь между уровнями PCSK-9 и поражением сосудов [31, 65, 66]. K.H. Вае и соавт. (2018) провели ретроспективное исследование для оценки взаимосвязи сывороточных концентраций PCSK-9 с данными коронарографии. В исследование вошли 121 человек, поступившие в отделение неотложной помощи с подозрением на ОКС. Пациенты с атеросклеротическим поражением венечных артерий по данным коронарографии имели более высокие концентрации PCSK-9 по сравнению с пациентами без подтвержденного поражения венечных сосудов. Сывороточные уровни PCSK-9 связаны с количеством пораженных коронарных артерий. Кроме того, при помощи многовариантной линейной регрессии показано, что концентрация PCSK-9 в сыворотке крови положительно коррелировала с баллами по шкале SYNTAX и шкале GRACE [65].

По данным А.Б. Поповой и соавт. (2016), уровень PCSK-9 в плазме крови выше у пациентов с установленной СГХС (по голландским и британским критериям), а не в группе с вероятным, возможным и маловероятным диагнозом. Кроме того, пациенты с атеросклеротическим поражением каротидных артерий (стеноз $>50\%$) имели более высокие концентрации PCSK-9 [31].

Учитывая сообщения ряда авторов о наличии корреляции между концентрациями PCSK-9 и ИМТ, возникло предположение о том, что PCSK-9 может играть важную роль в развитии и прогрессировании кардиометаболических и сердечно-сосудистых изменений, обусловленных избыточной массой тела и ожирением. S. Toth и соавт. (2017) исследовали взаимосвязь плазменных уровней PCSK-9 с субклиническими сосудистыми изменениями, обследовав 120 здоровых пациентов с разными значениями ИМТ, но без явных сердечно-со-

судистых заболеваний по шкале SCORE ($\leq 1\%$), без гиперхолестеринемии и гиполипидемической терапии. Оценку субклинических сосудистых изменений проводили при помощи ультразвукового исследования (толщина интима-медиа сонной артерии, ТИМ) и эхослежения (скорость пульсовой волны, PWV; индекс прироста/аугментации, IA; параметр жесткости, β). На основе ИМТ все пациенты были разделены на 3 группы: нормальная масса тела ($n=50$), избыточная масса ($n=30$) и ожирение ($n=40$). Наблюдалась корреляция концентрации PCSK-9 с ИМТ и у людей с избыточной массой и ожирением, уровни PCSK-9 в плазме крови были значительно выше по сравнению с группой лиц с нормальной массой тела. Наличие корреляции между субклиническими изменениями сосудов и концентрациями PCSK-9 (табл. 2) создает предпосылки для его применения в качестве предиктора раннего поражения сосудов до манифестации атеросклероза [66].

Таблица 2. Корреляция между субклиническими сосудистыми изменениями, концентрациями PCSK-9 и индексом массы тела [66]

Показатель	ИМТ	PCSK-9
ТИМ	$r=0,39; p<0,001$	$r=0,31; p=0,003$
AI	$r=0,36; p<0,001$	$r=0,29; p<0,001$
β	$r=0,37; p<0,001$	$r=0,30; p<0,001$
PWV	$r=0,43; p<0,001$	$r=0,31; p<0,001$
ИМТ	–	$r=0,38; p<0,001$

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ТИМ – толщина слоя «интима-медиа»; AI (augmentation index) – индекс аугментации; PWV (pulse wave velocity) – скорость распространения пульсовой волны.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чаулин Алексей Михайлович (Chaulin Aleksey M.) – врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», ассистент кафедры гистологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия
 E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>

Дупляков Дмитрий Викторович (Duplyakov Dmitriy V.) – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор Научно-исследовательского института кардиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава Россия, Самара, Россия
 E-mail: duplyakov@yahoo.com
<https://orcid.org/0000-0002-6453-2976>

ЛИТЕРАТУРА

1. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 45–57. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12005.
 2. Zaid A., Roubtsova A., Essalmani R., Marcinkiewicz J. et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): hepatocyte-specific low-density lipoprotein receptor degradation and critical role in mouse

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В подавляющем большинстве исследований уровни PCSK-9 коррелируют с параметрами липидного профиля, что позволяет считать PCSK-9 дополнительным маркером дислипидемии. Концентрация PCSK-9 в плазме/сыворотке крови зависит от многих факторов: гендерных, возрастных и популяционных особенностей, режима питания, проводимой гиполипидемической терапии, наличия сопутствующих заболеваний (почечная недостаточность, сахарный диабет, гипотиреоз, ожирение), а также методов определения PCSK-9 (типа антител в иммуноферментном анализе).

Гиполипидемическая терапия, в частности статинами, приводит к практически полной утрате корреляции между PCSK-9 и параметрами липидного профиля, ограничивая предполагаемую полезность PCSK-9 в качестве биомаркера нарушения липидного обмена. При почечной недостаточности отмечается увеличение плазменных PCSK-9, что повышает риск возникновения дислипидемии у данной категории пациентов.

Конкретные общие референтные границы PCSK-9 на данный момент точно не установлены, они зависят от метода определения PCSK-9 и многих особенностей обследуемой популяции.

Дальнейшее изучение и установление всех влияющих факторов, а также совершенствование лабораторных методов измерения PCSK-9 будет важным шагом на пути к постепенному внедрению PCSK-9 в качестве нового биомаркера дислипидемии и сердечно-сосудистых заболеваний в рутинную клиническую практику.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- Biophys. Res. Commun. 2009. Vol. 390, N 4. P. 1288–1293. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.10.138.
5. Le May C., Kourimate S., Langhi C. et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 null mice are protected from postprandial triglyceridemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. Vol. 29, N 5. P. 684–690. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.181586.
6. Lagace T.A., Curtis D.E., Garuti R. et al. Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and in livers of parabiotic mice // *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116, N 11. P. 2995–3005. doi: 10.1172/JCI29383.
7. Grefhorst A., McNutt M.C., Lagace T.A., Horton J.D. Plasma PCSK9 preferentially reduces liver LDL receptors in mice // *J. Lipid Res.* 2008. Vol. 49, N 6. P. 1303–1311. doi: 10.1194/jlr.M800027-JLR200.
8. Schmidt R.J., Beyer T.P., Bensch W.R. et al. Secreted proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces both hepatic and extrahepatic low-density lipoprotein receptors in vivo // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. Vol. 370, N 4. P. 634–640. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.04.004.
9. Persson L., Cao G., Stahle L. et al. Circulating proprotein convertase subtilisin kexin type 9 has a diurnal rhythm synchronous with cholesterol synthesis and is reduced by fasting in humans // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. Vol. 30, N 12. P. 2666–2672. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.214130.
10. Browning J.D., Horton J.D. Fasting reduces plasma proprotein convertase, subtilisin/kexin type 9 and cholesterol biosynthesis in humans // *J. Lipid Res.* 2010. Vol. 51, N 11. P. 3359–3363. doi: 10.1194/jlr.P009860.
11. Lakoski S.G., Lagace T.A., Cohen J.C. et al. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94, N 7. P. 2537–2543. doi: 10.1210/jc.2009-0141.
12. Persson L., Galman C., Angelin B., Rudling M. Importance of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in the hormonal and dietary regulation of rat liver low-density lipoprotein receptors // *Endocrinology.* 2009. Vol. 150, N 3. P. 1140–1146. doi: 10.1210/en.2008-1281.
13. Baass A., Dubuc G., Tremblay M. et al. Plasma PCSK9 is associated with age, sex, and multiple metabolic markers in a population-based sample of children and adolescents // *Clin. Chem.* 2009. Vol. 55, N 9. P. 1637–1645. doi: 10.1373/clinchem.2009.126987.
14. Li S., Xu R.X., Guo Y.L. et al. ABO blood group in relation to plasma lipids and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2015. Vol. 25, N 4. P. 411–417. doi: 10.1016/j.numecd.2014.10.015.
15. Garrison R.J., Havlik R.J., Harris R.B. et al. ABO blood group and cardiovascular disease: the Framingham study // *Atherosclerosis.* 1976. Vol. 25, N 2–3. P. 311–318. doi: 10.1016/0021-9150(76)90036-8.
16. Carpeggiani C., Cocceani M., Landi P. et al. ABO blood group alleles: a risk factor for coronary artery disease. An angiographic study // *Atherosclerosis.* 2010. Vol. 211, N 2. P. 461–466. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.012.
17. Silbernagel G., Chapman M.J., Genser B. et al. High intestinal cholesterol absorption is associated with cardiovascular disease and risk alleles in ABCG8 and ABO: evidence from the LURIC and YFS cohorts and from a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62, N 4. P. 291–299. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.100.
18. Zhang H., Mooney C.J., Reilly M.P. ABO blood groups and cardiovascular diseases // *Int. J. Vasc. Med.* 2012. Vol. 2012. Article ID 641917. doi: 10.1155/2012/641917.
19. Paterson A.D., Lopes-Virella M.F., Waggott D. et al. Genome-wide association identifies the ABO blood group as a major locus associated with serum levels of soluble E-selectin // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. Vol. 29, N 11. P. 1958–1967. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.192971.
20. Li S., Guo Y.L., Xu R.X. et al. Association of plasma PCSK9 levels with white blood cell count and its subsets in patients with stable coronary artery disease // *Atherosclerosis.* 2014. Vol. 234, N 2. P. 441–445. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.001.
21. He M., Wolpin B., Rexrode K. et al. ABO blood group and risk of coronary heart disease in two prospective cohort studies // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. Vol. 32, N 3. P. 2314–2320. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.248757.
22. Cui Q., Ju X., Yang T. et al. Serum PCSK9 is associated with multiple metabolic factors in a large Han Chinese population // *Atherosclerosis.* 2010. Vol. 213, N 2. P. 632–636. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.027.
23. Mayne J., Raymond A., Chaplin A., Cousins M. et al. Plasma PCSK9 levels correlate with cholesterol in men but not in women // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007. Vol. 361, N 2. P. 451–456. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.07.029.
24. Alborn W.E., Cao G., Careskey H.E. et al. Serum proprotein convertase subtilisin kexin type 9 is correlated directly with serum LDL cholesterol // *Clin. Chem.* 2007. Vol. 53, N 10. P. 1814–1819. doi: 10.1373/clinchem.2007.091280.
25. Lambert G., Ancellin N., Charlton F. et al. Plasma PCSK9 concentrations correlate with LDL and total cholesterol in diabetic patients and are decreased by fenofibrate treatment // *Clin. Chem.* 2008. Vol. 54, N 6. P. 1038–1045. doi: 10.1373/clinchem.2007.099747.
26. Dubuc G., Tremblay M., Pare G. et al. A new method for measurement of total plasma PCSK9: clinical applications // *J. Lipid Res.* 2010. Vol. 51, N 1. P. 140–149. doi: 10.1194/jlr.M900273-JLR200.
27. Furuhashi M., Omori A., Matsumoto M. et al. Independent link between levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and FABP4 in a general population without medication // *Am. J. Cardiol.* 2016. Vol. 118, N 2. P. 198–203. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.04.037.
28. Мешков А.Н., Калинина М.В., Ершова А.И., и др. Уровень PCSK9 в семьях пациентов с семейной гиперхолестеринемией // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2012. № 1. С. 12–15. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/uroven-pcsk9-v-semyah-patsientov-s-semeynoy-giperholesterinemiy>.
29. Рагино Ю.И., Астракова К.С., Шахтштейнер Е.В. и др. Уровни в крови про-протеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) при гипер- и гипохолестеринемии // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2015. № 4. С. 15–19. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/urovni-v-krovi-proproteinovoy-konvertazy-subtilizinkexinovogo-tipa-9-pcsk9-pri-giper-i-gipoholesterinemii>.
30. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Дупляков Д.В. и др. Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2017. № 2. С. 5–15. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-rossiyskoy-nauchno-issledovatel'skoy-programmy-po-diagnostike-i-lecheniyu-bolnyh-semeynoy-giperholesterinemiy-vysokaya>
31. Попова А.Б., Балахонова Т.В., Погорелова О.А. и др. Взаимосвязь уровня пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа с выраженностью атеросклероза сонных артерий у пациентов с гиперлипидемией // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2016. № 2 (23). С. 33–40. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vzaimosvyaz-urovnya-proproteinkonvertazy-subtilizinkexin-9-go-tipa-s-vyrazhennostyu-ateroskleroza-sonnyh-arteriy-u-patsientov-s-giperlipidemiy>
32. Ежов М.В., Близнюк С.А., Тмоян Н.А. и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (ПЕНЕССАНС) // *Рос. кардиол. журн.* 2019. Т. 24, № 5. С. 7–13. URL: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-7-13>.
33. Rashid S., Curtis D.E., Garuti R. et al. Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking Pcsk9 // *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2005. Vol. 102, N 15. P. 5374–5379. doi: 10.1073/pnas.0501652102.
34. Dubuc G., Chamberland A., Wassef H. et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24, N 8. P. 1454–1459. doi: 10.1161/01.ATV.0000134621.14315.43.
35. Careskey H.E., Davis R.A., Alborn W.E. et al. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 // *J. Lipid Res.* 2008. Vol. 49, N 2. P. 394–398. doi: 10.1194/jlr.M700437-JLR200.
36. Costet P., Hoffmann M.M., Cariou B. et al. Plasma PCSK9 is increased by Fenofibrate and Atorvastatin in a non-additive fashion in diabetic patients // *Atherosclerosis.* 2010. Vol. 212, N 1. P. 246–251. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.027.
37. Welder G., Zineh I., Pacanowski M.A., Trout J.S. et al. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol // *J. Lipid Res.* 2010. Vol. 51, N 9. P. 2714–2721. doi: 10.1194/jlr.M008144.
38. Lakoski S.G., Xu F., Vega G.L. et al. Indices of cholesterol metabolism and relative responsiveness to ezetimibe and simvastatin //

J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95, N 2. P. 800–809. doi: 10.1210/jc.2009–1952.

39. Cariou B., Ouguerram K., Zair Y. et al. PCSK9 dominant negative mutant results in increased LDL catabolic rate and familial hypobetalipoproteinemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. Vol. 29, N 12. P. 2191–2197. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.194191.

40. Sahebkar A., Simental-Mendia L.E., Guerrero-Romero F. et al. Effect of statin therapy on plasma proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) concentrations: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17, N 11. P. 1042–1055. doi: 10.1111/dom.12536.

41. Kourimate S., Le May C., Langhi C. et al. Dual mechanisms for the fibrate-mediated repression of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283, N 15. P. 9666–9673. doi: 10.1074/jbc.M705831200.

42. Lambert G., Jarnoux A.L., Pineau T. et al. Fasting induces hyperlipidemia in mice overexpressing PCSK9: lack of modulation of VLDL hepatic output by the LDLr // *Endocrinology.* 2006. Vol. 147, N 10. P. 4985–4995. doi: 10.1210/en.2006–0098.

43. Mayne J., Dewpura T., Raymond A., Cousins M. et al. Plasma PCSK9 levels are significantly modified by statins and fibrates in humans // *Lipids Health Dis.* 2008. Vol. 7. P. 22. doi: 10.1186/1476–511X-7–22.

44. Troutt J.S., Alborn W.E., Cao G., Konrad R.J. Fenofibrate treatment increases human serum proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) levels // *J. Lipid Res.* 2009. Vol. 51, N 2. P. 345–351.

45. Keith D.S., Nichols G.A., Gullion C.M. et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization // *Arch. Intern. Med.* 2004. Vol. 164, N 6. P. 659–663. doi: 10.1001/archinte.164.6.659.

46. Marino A., Tannock R.L. Role of dyslipidemia in patients with chronic kidney disease // *Postgrad. Med.* 2013. Vol. 125, N 4. P. 28–37. doi: 10.3810/pgm.2013.07.2676.

47. Konarzewski M., Szolkiewicz M., Sucajtyś-Szulc E. et al. Elevated circulating PCSK-9 concentration in renal failure patients is corrected by renal replacement therapy // *Am. J. Nephrol.* 2014. Vol. 40, N 2. P. 157–163. doi: 10.1159/000365935.

48. Jin K., Park B.S., Kim Y.W., Vaziri N.D. Plasma PCSK9 in nephrotic syndrome and in peritoneal dialysis: a cross-sectional study // *Am. J. Kidney Dis.* 2014. Vol. 63, N 4. P. 584–589. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.10.042.

49. Abujrad H., Mayne J., Ruzicka M. et al. Chronic kidney disease on hemodialysis is associated with decreased serum PCSK9 levels // *Atherosclerosis.* 2014. Vol. 233, N 1. P. 123–129. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.030.

50. Morena M., Le May C., Chenine L. et al. Plasma PCSK9 concentrations during the course of nondiabetic chronic kidney disease: relationship with glomerular filtration rate and lipid metabolism // *J. Clin. Lipidol.* 2017. Vol. 11, N 1. P. 87–93. doi: 10.1016/j.jacl.2016.10.005.

51. Rogacev K.S., Heine G.N., Silbernagel G. et al. PCSK9 plasma concentrations are independent of GFR and do not predict cardiovascular events in patients with decreased GFR // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, N 1. Article ID e0146920. doi: 10.1371/journal.pone.0146920.

52. Niesen M., Bedi M., Lopez D. Diabetes alters LDL receptor and PCSK9 expression in rat liver // *Arch. Biochem. Biophys.* 2008. Vol. 470, N 2. P. 111–115. doi: 10.1016/j.abb.2007.11.009.

53. Mbikay M., Sirois F., Mayne J. et al. PCSK9-deficient mice exhibit impaired glucose tolerance and pancreatic islet abnormalities // *FEBS Lett.* 2010. Vol. 584, N 4. P. 701–706. doi: 10.1016/j.febslet.2009.12.018.

54. Павлова Т.В., Дупляков Д.В., Воронцова С.А., Гусева Г.Н. Перспективы ведения пациентов со стабильным течением атеросклероза // *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2018. Т. 6, № 2. С. 9–14.

55. Чулин А.М., Мазаев А.Ю., Александров А.Г. Роль пропротеин конвертазы субтилизин/кexин типа 9 (PCSK-9) в метаболизме холестерина и новые возможности липидкорректирующей терапии // *Международный научно-исследовательский журнал.* 2019. № 4–1 (82). С. 124–126. doi: 10.23670/IRJ.2019.82.4.025.

56. Miao J., Manthena P.V., Haas M.E. et al. Role of insulin in the regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015. Vol. 35, N 7. P. 1589–1596. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305688.

57. Cariou B., Le Bras M., Langhi C. et al. Association between plasma PCSK9 and gamma-glutamyl transferase levels in diabetic patients // *Atherosclerosis.* 2010. Vol. 211, N 2. P. 700–702. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.015.

58. Paolicchi A., Emdin M., Passino C. et al. Beta-Lipoprotein and LDL-associated serum gamma-glutamyltransferase in patients with coronary atherosclerosis // *Atherosclerosis.* 2006. Vol. 186, N 1. P. 80–85. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.07.012.

59. Coue M., Barquissau V., Morigny P. et al. Natriuretic peptides promote glucose uptake in a cGMP-dependent manner in human adipocytes // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8, N 1. P. 1097. doi: 10.1038/s41598–018–19619–0.

60. Spannella F., Giulietti F., Cocci G. et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide is inversely correlated with low density lipoprotein cholesterol in the very elderly // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2018. Vol. 28, N 6. P. 629–635. doi: 10.1016/j.numecd.2018.02.013.

61. Bordicchia M., Spannella F., Ferretti G. et al. PCSK9 is expressed in human visceral adipose tissue and regulated by insulin and cardiac natriuretic peptides // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, N 2. P. 245. doi: 10.3390/ijms20020245.

62. Gong Y., Ma Y., Ye Z. et al. Thyroid stimulating hormone exhibits the impact on LDLR/LDL-c via up-regulation hepatic PCSK9 expression // *Metabolism.* 2017. Vol. 76. P. 32–41. doi: 10.1016/j.metabol.2017.07.006.

63. Almontashiri N.A., Vilmundarson R.O., Ghasemzadeh N. et al. Plasma PCSK9 levels are elevated with acute myocardial infarction in two independent retrospective angiographic studies // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, N 9. Article ID e106294. doi: 10.1371/journal.pone.0106294.

64. Cariou B., Guerin P., Le May C. et al. Circulating PCSK9 levels in acute coronary syndrome: Results from the PC-SCA-9 prospective study // *Diabetes Metab.* 2017. Vol. 43, N 6. P. 529–535. doi: 10.1016/j.diabet.2017.07.009.

65. Bae K.H., Kim S.W., Choi Y.K. et al. Serum levels of PCSK9 are associated with coronary angiographic severity in patients with acute coronary syndrome // *Diabetes Metab J.* 2018. Vol. 42, N 3. P. 207–214. doi: 10.4093/dmj.2017.0081.

66. Toth S., Fedacko J., Pekarova T. et al. Elevated circulating PCSK9 concentrations predict subclinical atherosclerotic changes in low risk obese and non-obese patients // *Cardiol. Ther.* 2017. Vol. 6, N 2. P. 281–289. doi: 10.1007/s40119–017–0092–8.

REFERENCES

1. Чулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные взгляды о биологической роли и возможностях использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1. *Кардиология: новости, мнения, обучение* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (2): 45–57. doi: 10.24411/2309–1908–2019–12005. (in Russian)

2. Zaid A., Roubtsova A., Essalmani R., Marcinkiewicz J., et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): hepatocyte-specific low-density lipoprotein receptor degradation and critical role in mouse liver regeneration. *Hepatology.* 2008; 48 (2): 646–54. doi: 10.1002/hep.22354.

3. McNutt M.C., Kwon H.J., Chen C., Chen J.R., et al. Antagonism of secreted PCSK9 increases low density lipoprotein receptor

expression in HepG2 cells. *J Biol Chem.* 2009; 284 (16): 10561–70. doi: 10.1074/jbc.M808802200.

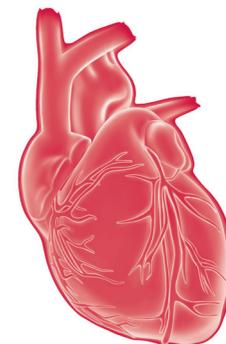
4. Langhi C., Le May C., Gmyr V., et al. PCSK9 is expressed in pancreatic delta-cells and does not alter insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 390 (4): 1288–93. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.10.138.

5. Le May C., Kourimate S., Langhi C., et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 null mice are protected from postprandial triglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29 (5): 684–690. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.181586.

6. Lagace T.A., Curtis D.E., Garuti R., et al. Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes

- and inlivers of parabiotic mice. *J Clin Invest.* 2006; 116 (11): 2995–3005. doi: 10.1172/JCI29383.
7. Grefhorst A., McNutt M.C., Lagace T.A., Horton J.D. Plasma PCSK9 preferentially reduces liver LDL receptors in mice. *J Lipid Res.* 2008; 49 (6): 1303–11. doi: 10.1194/jlr.M800027-JLR200.
8. Schmidt R.J., Beyer T.P., Bensch W.R., et al. Secreted proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces both hepatic and extrahepatic low-density lipoprotein receptors in vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 370 (4): 634–40. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.04.004.
9. Persson L., Cao G., Stahle L., et al. Circulating proprotein convertase subtilisin kexin type 9 has a diurnal rhythm synchronous with cholesterol synthesis and is reduced by fasting in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30 (12): 2666–72. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.214130.
10. Browning J.D., Horton J.D. Fasting reduces plasma proprotein convertase, subtilisin/kexin type 9 and cholesterol biosynthesis in humans. *J Lipid Res.* 2010; 51 (11): 3359–63. doi: 10.1194/jlr.P009860.
11. Lakoski S.G., Lagace T.A., Cohen J.C., et al. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (7): 2537–43. doi: 10.1210/jc.2009-0141.
12. Persson L., Galman C., Angelin B., Rudling M. Importance of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in the hormonal and dietary regulation of rat liver low-density lipoprotein receptors. *Endocrinology.* 2009; 150 (3): 1140–6. doi: 10.1210/en.2008-1281.
13. Baass A., Dubuc G., Tremblay M., et al. Plasma PCSK9 is associated with age, sex, and multiple metabolic markers in a population-based sample of children and adolescents. *Clin Chem.* 2009; 55 (9): 1637–45. doi: 10.1373/clinchem.2009.126987.
14. Li S., Xu R.X., Guo Y.L., et al. ABO blood group in relation to plasma lipids and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015; 25 (4): 411–7. doi: 10.1016/j.numecd.2014.10.015.
15. Garrison R.J., Havlik R.J., Harris R.B., et al. ABO blood group and cardiovascular disease: the Framingham study. *Atherosclerosis.* 1976; 25 (2–3): 311–8. doi: 10.1016/0021-9150(76)90036-8.
16. Carpeggiani C., Coceani M., Landi P., et al. ABO blood group alleles: a risk factor for coronary artery disease. An angiographic study. *Atherosclerosis.* 2010; 211 (2): 461–6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.012.
17. Silbernagel G., Chapman M.J., Genser B., et al. High intestinal cholesterol absorption is associated with cardiovascular disease and risk alleles in ABCG8 and ABO: evidence from the LURIC and YFS cohorts and from a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 (4): 291–9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.100.
18. Zhang H., Mooney C.J., Reilly M.P. ABO blood groups and cardiovascular diseases. *Int J Vasc Med.* 2012; 2012: 641917. doi: 10.1155/2012/641917.
19. Paterson A.D., Lopes-Virella M.F., Waggott D., et al. Genome-wide association identifies the ABO blood group as a major locus associated with serum levels of soluble E-selectin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29 (11): 1958–67. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.192971.
20. Li S., Guo Y.L., Xu R.X., et al. Association of plasma PCSK9 levels with white blood cell count and its subsets in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2014; 234 (2): 441–5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.001.
21. He M., Wolpin B., Rexrode K., et al. ABO blood group and risk of coronary heart disease in two prospective cohort studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32 (3): 2314–20. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.248757.
22. Cui Q., Ju X., Yang T., et al. Serum PCSK9 is associated with multiple metabolic factors in a large Han Chinese population. *Atherosclerosis.* 2010; 213 (2): 632–6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.027.
23. Mayne J., Raymond A., Chaplin A., Cousins M., et al. Plasma PCSK9 levels correlate with cholesterol in men but not in women. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 361 (2): 451–6. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.07.029.
24. Alborn W.E., Cao G., Careskey H.E., et al. Serum proprotein convertase subtilisin kexin type 9 is correlated directly with serum LDL cholesterol. *Clin Chem.* 2007; 53 (10): 1814–9. doi: 10.1373/clinchem.2007.091280.
25. Lambert G., Ancellin N., Charlton F., et al. Plasma PCSK9 concentrations correlate with LDL and total cholesterol in diabetic patients and are decreased by fenofibrate treatment. *Clin Chem.* 2008; 54 (6): 1038–45. doi: 10.1373/clinchem.2007.099747.
26. Dubuc G., Tremblay M., Pare G., et al. A new method for measurement of total plasma PCSK9: clinical applications. *J Lipid Res.* 2010; 51 (1): 140–9. doi: 10.1194/jlr.M900273-JLR200.
27. Furuhashi M., Omori A., Matsumoto M., et al. Independent link between levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and FABP4 in a general population without medication. *Am J Cardiol.* 2016; 118 (2): 198–203. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.04.037.
28. Meshkov A.N., Kalinina M.V., Ershova A.I., et al. The level of PCSK9 in patients with familial hypercholesterolemia. *Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and Dyslipidemia].* 2012; (1): 12–5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/urovni-v-krovi-proproteinovoy-konvertazy-subtilizin-keksinovogo-tipa-9-pcsk-9-pri-giperi-gipoholesterinemii>. (in Russian)
29. Ragino Yu.I., Astrakova K.S., Shakhshneider E.V., et al. Blood levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type (pcsk9) in hyper- and hypocholesterolemia. *Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and Dyslipidemia].* 2015; (4): 15–9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/urovni-v-krovi-proproteinovoy-konvertazy-subtilizin-keksinovogo-tipa-9-pcsk-9-pri-giperi-gipoholesterinemii>. (in Russian)
30. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Duplyakov D.V., et al. Results of the Russian research program on the diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia. High prevalence, low awareness, poor adherence. *Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and Dyslipidemia].* 2017; (2): 5–15. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-rossiyskoy-nauchno-issledovatel'skoy-programmy-po-diagnostike-i-lecheniyu-bolnyh-semeynoy-giperholesterinemii-vysokaya>. (in Russian)
31. Popova A.B., Balahonova T.V., Pogorelova O.A., et al. The relationship level proprotein convertase subtilisin/kexin 9 type with the severity of carotid atherosclerosis in patients with hyperlipidemia. *Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and Dyslipidemia].* 2016; 2 (23): 33–40. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vzaimosvyaz-urovnya-protein-konvertazy-subtilizin-keksin-9-go-tipa-s-vyrazhennostyu-aterosklerozatsionnyh-arteriy-u-patsientov-s>. (in Russian)
32. Yezhov M.V., Bliznyuk S.A., Tmoyan N.A., et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology].* 2019; (5): 7–13. URL: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-7-13>. (in Russian)
33. Rashid S., Curtis D.E., Garuti R., et al. Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking Pcsk9. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102 (15): 5374–9. doi: 10.1073/pnas.0501652102.
34. Dubuc G., Chamberland A., Wassef H., et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24 (8): 1454–9. doi: 10.1161/01.ATV.0000134621.14315.43.
35. Careskey H.E., Davis R.A., Alborn W.E., et al. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Lipid Res.* 2008; 49 (2): 394–8. doi: 10.1194/jlr.M700437-JLR200.
36. Costet P., Hoffmann M.M., Cariou B., et al. Plasma PCSK9 is increased by Fenofibrate and Atorvastatin in a non-additive fashion in diabetic patients. *Atherosclerosis.* 2010; 212 (1): 246–51. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.027.
37. Welder G., Zineh I., Pacanowski M.A., Trout J.S., et al. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol. *J Lipid Res.* 2010; 51 (9): 2714–21. doi: 10.1194/jlr.M008144.
38. Lakoski S.G., Xu F., Vega G.L., et al. Indices of cholesterol metabolism and relative responsiveness to ezetimibe and simvastatin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95 (2): 800–9. doi: 10.1210/jc.2009-1952.
39. Cariou B., Ouguerram K., Zair Y., et al. PCSK9 dominant negative mutant results in increased LDL catabolic rate and familial hypobetalipoproteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29 (12): 2191–7. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.194191.
40. Sahebkar A., Simental-Mendia L.E., Guerrero-Romero F., et al. Effect of statin therapy on plasma proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) concentrations: a systematic review and meta-analysis

- of clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17 (11): 1042–55. doi: 10.1111/dom.12536.
41. Kourimate S., Le May C., Langhi C., et al. Dual mechanisms for the fibrate-mediated repression of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Biol Chem.* 2008; 283 (15): 9666–73. doi: 10.1074/jbc.M705831200.
42. Lambert G., Jarnoux A.L., Pineau T., et al. Fasting induces hyperlipidemia in mice overexpressing PCSK9: lack of modulation of VLDL hepatic output by the LDLR. *Endocrinology.* 2006; 147 (10): 4985–95. doi: 10.1210/en.2006-0098.
43. Mayne J., Dewpura T., Raymond A., Cousins M., et al. Plasma PCSK9 levels are significantly modified by statins and fibrates in humans. *Lipids Health Dis.* 2008; 7: 22. doi: 10.1186/1476-511X-7-22.
44. Troutt J.S., Alborn W.E., Cao G., Konrad R.J. Fenofibrate treatment increases human serum proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) levels. *J Lipid Res.* 2009; 51 (2): 345–51. doi: 10.1194/jlr.M000620.
45. Keith D.S., Nichols G.A., Gullion C.M., et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004; 164 (6): 659–63. doi: 10.1001/archinte.164.6.659.
46. Marino A., Tannock R.L. Role of dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. *Postgrad Med.* 2013; 125 (4): 28–37. doi: 10.3810/pgm.2013.07.2676.
47. Konarzewski M., Szolkiewicz M., Sucajtyś-Szulc E., et al. Elevated circulating PCSK-9 concentration in renal failure patients is corrected by renal replacement therapy. *Am J Nephrol* 2014; 40 (2): 157–63. doi: 10.1159/000365935.
48. Jin K., Park B.S., Kim Y.W., Vaziri N.D. Plasma PCSK9 in nephrotic syndrome and in peritoneal dialysis: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63 (4): 584–9. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.10.042.
49. Abujrad H., Mayne J., Ruzicka M., et al. Chronic kidney disease on hemodialysis is associated with decreased serum PCSK9 levels. *Atherosclerosis.* 2014; 233 (1): 123–9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.030.
50. Morena M., Le May C., Chenine L., et al. Plasma PCSK9 concentrations during the course of nondiabetic chronic kidney disease: relationship with glomerular filtration rate and lipid metabolism. *J Clin Lipidol.* 2017; 11 (1): 87–93. doi: 10.1016/j.jacl.2016.10.005.
51. Rogacev K.S., Heine G.N., Silbernagel G., et al. PCSK9 plasma concentrations are independent of GFR and do not predict cardiovascular events in patients with decreased GFR. *PLoS One.* 2016; 11 (1): e0146920. doi: 10.1371/journal.pone.0146920.
52. Niesen M., Bedi M., Lopez D. Diabetes alters LDL receptor and PCSK9 expression in rat liver. *Arch Biochem Biophys.* 2008; 470 (2): 111–5. doi: 10.1016/j.abb.2007.11.009.
53. Mbikay M., Sirois F., Mayne J., et al. PCSK9-deficient mice exhibit impaired glucose tolerance and pancreatic islet abnormalities. *FEBS Lett.* 2010; 584 (4): 701–6. doi: 10.1016/j.febslet.2009.12.018.
54. Pavlova T.V., Duplyakov D.V., Vorontsova S.A., Guseva G.N. Prospects for managing patients with stable atherosclerosis. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2018; 6 (2): 9–14. doi: 10.24411/2309-1908-2018-12001. (in Russian)
55. Chaullin A.M., Mazaev A.Yu., Aleksandrov A.G. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin of type 9 (PCSK-9) in cholesterol metabolism and new opportunities of lipid corrective therapy. *International Research Journal.* 2019; 4–1 (82): 124–6. doi: 10.23670/IRJ.2019.82.4.025. (in Russian)
56. Miao J., Manthena P.V., Haas M.E., et al. Role of insulin in the regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35 (7): 1589–96. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305688.
57. Cariou B., Le Bras M., Langhi C., et al. Association between plasma PCSK9 and gamma-glutamyl transferase levels in diabetic patients. *Atherosclerosis.* 2010; 211 (2): 700–2. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.015.
58. Paolicchi A., Emdin M., Passino C., et al. Beta-Lipoprotein and LDL-associated serum gamma-glutamyltransferase in patients with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2006; 186 (1): 80–5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.07.012.
59. Coue M., Barquissau V., Morigny P., et al. Natriuretic peptides promote glucose uptake in a cGMP-dependent manner in human adipocytes. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 1097. doi: 10.1038/s41598-018-19619-0.
60. Spannella F., Giulietti F., Cocci G., et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide is inversely correlated with low density lipoprotein cholesterol in the very elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018; 28 (6): 629–635. doi: 10.1016/j.numecd.2018.02.013.
61. Bordicchia M., Spannella F., Ferretti G., et al. PCSK9 is expressed in human visceral adipose tissue and regulated by insulin and cardiac natriuretic peptides. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (2): 245. doi: 10.3390/ijms20020245.
52. Gong Y., Ma Y., Ye Z., et al. Thyroid stimulating hormone exhibits the impact on LDLR/LDL-c via up-regulation hepatic PCSK9 expression. *Metabolism.* 2017; 76: 32–41. doi: 10.1016/j.metabol.2017.07.006.
63. Almontashiri N.A., Vilmundarson R.O., Ghasemzadeh N., et al. Plasma PCSK9 levels are elevated with acute myocardial infarction in two independent retrospective angiographic studies. *PLoS One.* 2014; 9 (9): e106294. doi: 10.1371/journal.pone.0106294.
64. Cariou B., Guerin P., Le May C., et al. Circulating PCSK9 levels in acute coronary syndrome: Results from the PC-SCA-9 prospective study. *Diabetes Metab.* 2017; 43 (6): 529–35. doi: 10.1016/j.diabet.2017.07.009.
65. Bae K.H., Kim S.W., Choi Y.K., et al. Serum levels of PCSK9 are associated with coronary angiographic severity in patients with acute coronary syndrome // *Diabetes Metab J.* 2018; 42 (3): 207–14. doi: 10.4093/dmj.2017.0081.
66. Toth S., Fedacko J., Pekarova T., et al. Elevated circulating PCSK9 concentrations predict subclinical atherosclerotic changes in low risk obese and non-obese patients. *Cardiol Ther.* 2017; 6 (2): 281–9. doi: 10.1007/s40119-017-0092-8.



Концептуальные аспекты лечения артериальной гипертензии

Золотовская И.А.¹,
Дупляков Д.В.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

² ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Россия

Артериальная гипертензия (АГ) обуславливает развитие более 60% инсультов и 50% случаев ишемической болезни сердца, из-за которых ежегодно в мире происходит около 9,4 млн смертей. Для снижения этого показателя необходимо определить значимые моменты выбора препаратов для проведения гипотензивной терапии в условиях реальной клинической практики у пациента с АГ и коморбидным статусом. Тщательный анализ коморбидности с оценкой «за» и «против» при назначении препаратов на длительный срок с пошаговой оценкой доказанных преимуществ гипотензивного лекарственного средства (ЛС) обеспечит согласованное и грамотное лечение АГ. В статье представлен вариант выбора ЛС при инициации терапии АГ, в том числе при наличии сопутствующей патологии (сахарный диабет, диабетическая нефропатия, нарушение функции печени, цереброваскулярной патологии, последствиях инсульта). Отдельно подчеркнута необходимость учета фенотипа пациента с АГ и своевременного проведения коррекции гипотензивной терапии в каждом конкретном случае.

Для цитирования: Золотовская И.А., Дупляков Д.В. Концептуальные аспекты лечения артериальной гипертензии // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 4. С. 36–43. doi: 10.24411/2309-1908-2019-14005

Статья поступила в редакцию 19.11.2019. **Принята в печать** 01.12.2019.

Ключевые слова:

артериальная гипертензия, популяционная стратегия, артериальное давление, сердечно-сосудистые осложнения, смертность, коморбидность

Conceptual aspects of arterial hypertension treatment

Zolotovskaya I.A.¹,
Duplyakov D.V.^{1,2}

¹Samara State Medical University, Samara, Russia

²Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russia

Arterial hypertension can lead to development of more than 60% cases of stroke and about 50% cases of coronary heart disease, due to which about 9.4 million deaths occur annually in the world. To reduce this indicator, it is necessary to determine meaningful moments in the drug choice for delivery of antihypertensive therapy in real-life clinical practice settings for patients with hypertension and comorbid status. The authors believe that careful analysis of comorbidity with «pros» and «cons» characterization of long-term medication, with a step-by-step assessment of antihypertensive drugs proven benefits, will ensure consistent and competent treatment of arterial hypertension. In the article drugs of choice when initiating antihypertensive therapy, including cases with comorbidities (diabetes, diabetic nephropathy, liver dysfunction, cerebrovascular pathology, and effects of stroke), are represented. Necessity of taking into account phenotype of a patient with hypertension and timely correction of antihypertensive therapy in each clinical case is emphasized.

For citation: Zolotovskaya I.A., Duplyakov D.V. Conceptual aspects of arterial hypertension treatment. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (4): 36–43. doi: 10.24411/2309-1908-2019-14005 (in Russian)

Received 19.11.2019. **Accepted for publication** 01.12.2019.

Keywords:

arterial hypertension, population strategy, arterial blood pressure, cardiovascular complications, mortality, comorbidity

Разработка новых популяционных стратегий, направленных на увеличение продолжительности жизни, – актуальная задача для систем здравоохранения во всем мире, включая Россию. Артериальная гипертензия (АГ) остается важнейшим фактором риска увеличения смертности от сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. Повышенное артериальное давление (АД), пожалуй, вносит самый большой вклад в глобальное бремя болезней, об-

уславливая развитие >60% инсультов и >50% случаев ишемической болезни сердца (ИБС), из-за которых в мире ежегодно происходит 9,4 млн смертей [3, 4]. Известно, что АГ среди всех факторов риска вносит наиболее значимый вклад в общую заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), болезней почек и сахарного диабета (СД) [5]. Более того, установлена прямая связь между наличием АД и внезапной смертью [6]. В целом

в популяции АГ ассоциирована с многочисленными факторами: старением населения, поведенческими детерминантами, включая плохое питание, злоупотребление алкоголем, физическую инертность, избыточную массу тела и высокий уровень стресса [7].

Очевидно, что несмотря на все достижения фармакотерапии и широкое внедрение профилактических программ, лечение АГ в рамках комплексного подхода к пациенту будет становиться все более актуальным вопросом повседневной клинической практики. Данные отечественных исследований показывают, что 42,9% мужчин и 53,7% женщин, имеющих АГ и принимающих гипотензивные препараты, контролируют уровень АД [8]. Однакостораживает то, что значимая часть пациентов самостоятельно отменяет гипотензивные препараты [9, 10]. Недостаточный уровень контроля и стабильного достижения целевого АД можно объяснить различными причинами, и многие из них многофакторные [11].

Для лучшего понимания причин, влияющих на высокие риски развития неблагоприятных исходов у пациентов с АГ, следует определить значимые факторы в аспекте приоритетных подходов к гипотензивной терапии. Очевидно, что терапевтические подходы к коррекции АД важно рассматривать для разных возрастных групп, включая лиц пожилого и старческого возраста с учетом тех заболеваний и/или их сочетаний, которые могут отягощать течение АГ.

Наличие коморбидной патологии значимо отягощает прогноз пациента с АГ, более того, эффекты гипотензивной терапии не всегда предсказуемы на фоне сочетания множества лекарственных средств (ЛС), принимаемых в соответствии с протоколами лечения каждого заболевания в отдельности. В большинстве случаев мультиморбидная (наиболее часто употребляемый термин в зарубежной литературе) или коморбидная патология преимущественно представлена комбинацией из 2–3 нозологий: по данным исследования ЭССЕ-РФ, в российской популяции у одного пациента могут сочетаться до 6–8 болезней одновременно [12]. Коморбидная патология утяжеляет течение основного заболевания, приводит к изменению типичной клинической картины, становится причиной развития смертельных осложнений. Воздействие сочетанной патологии в последние годы изучается все активнее. Это обусловлено сложностью диагностики, выбора первоочередной стратегии лечения, тактики ведения коморбидных больных и профилактики осложнений сочетанных заболеваний. Коморбидность не только влияет на прогноз жизни, но и увеличивает вероятность летального исхода [13].

Руководство Американского колледжа кардиологии (АСС)/Американской ассоциации сердца (АНА) по гипертензии снизило порог нормального АД. Однако вопрос о том, как это обновленное руководство следует применять к населению в целом, все еще находится в стадии обсуждения и может зависеть от ряда причин. На фоне активного обсуждения достижения целевых уровней АД, что концептуально определяется позициями экспертного сообщества, необходимо определить значимые моменты выбора ЛС для гипотензивной терапии в условиях ре-

альной клинической практики у пациента с АГ и коморбидным статусом (рис. 1).

- Доказанный органопротективный эффект – влияние на патофизиологические механизмы прогрессирования рисков сердечно-сосудистого континуума: уменьшение степени выраженности эндотелиальной дисфункции, артериальной жесткости, улучшение кровотока на уровне микроциркуляторного русла, снижение симпатического тонуса.
- Гендерный эффект.
- Адекватный суточный профиль контроля уровня АД.
- Хорошая переносимость при взаимодействии с другими ЛС и отсутствие ухудшения течения сопутствующих заболеваний.

Рис. 1. Выбор лекарственных средств для гипотензивной терапии у пациента с артериальной гипертензией и коморбидным статусом

Все имеющиеся в арсенале врача группы гипотензивных ЛС (диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция длительного действия, β-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов) в той или иной степени достигают эффекта снижения АД, включая широкие возможности их комбинаций. Однако к требованиям сегодняшнего дня в первую очередь можно отнести медикаментозную поддержку, направленную на защиту органов-мишеней в ранней профилактической стратегии у лиц с предгипертензией и при длительном анамнезе АГ у пациентов с коморбидной патологией. Так, курация пациентов АГ терапевтами и кардиологами с тщательной оценкой сопутствующей патологии и анализом противопоказаний к назначению различных препаратов обсуждалась в обзоре, представленном О.А. Конради еще в 2010 г. [14]. Однако данный вопрос актуален и сегодня. В опубликованном исследовании М. Ashworth и соавт. (2019) показано, что необходимо тщательно моделировать социальные детерминанты и факторы сердечно-сосудистого риска для оценки мультиморбидного статуса пациента, учитывая возраст, этническую принадлежность и социальную депривацию. Было отмечено, что понимание условий возникновения мультиморбидности и факторов сердечно-сосудистого риска может привести к разработке мероприятий, направленных на замедление прогрессирования мультиморбидности [15]. АГ, возраст, урбанизация, курение и СД связаны с повышенным риском развития заболеваний периферических артерий [16]. Известно, что АГ является основным фактором риска развития сердечной недостаточности (СН): оно запускает ремоделирование сердца и развитие гипертрофии левого желудочка, приводя к субклиническому поражению органов. В руководстве Американского колледжа кардиологии/Американской ассоциации сердца по профилактике, выявлению, оценке и управлению высоким АД у взрослых и показано влияние снижения АД на риски, связанные с развитием СН [17].

Но к самым неблагоприятным осложнениям АГ нужно отнести острые цереброваскулярные катастрофы [18].

Известно, что снижение АД эффективно предотвращает риски развития нежелательных событий и осложнений, включая инсульт [19]. Регулярный контроль АД настоятельно рекомендован в руководствах по первичной и вторичной профилактике инсульта [20]. Однако в последнее время в связи с установленной связью между высокой суточной вариабельностью АД, развитием когнитивного дефицита и инсульта вопросы гипотензивной терапии рассматриваются в аспекте стабильного суточного профиля АД [21]. Особенно актуально это для лиц пожилого возраста вследствие ряда патофизиологических осложняющих механизмов, таких как вегетативные дисфункции и повышенная артериальная жесткость.

Еще один важный вопрос – особенности течения АГ в зависимости от пола. Так, в исследовании, проведенном японскими коллегами, в многофакторном логистическом регрессионном анализе совершенно четко показано, что уровень АД независимо ассоциирован с мужским полом и сердечно-лодыжечным сосудистым индексом как маркером субклинического атеросклероза [22]. В данное наблюдение были включены 1241 человек (699 мужчин и 542 женщины), полученные данные свидетельствовали о различиях между мужчинами и женщинами по уровню АД и позволили предположить, что оптимальная стратегия лечения АГ может зависеть не только от возраста, ожирения и СД, но и от пола. Данные отечественных исследований подтверждают, что есть ряд гендерных особенностей, связанных с сердечно-сосудистыми рисками, в частности мужской пол ассоциирован с курением и АГ уже в молодом возрасте [23]. Между тем вопросы гендерных различий в распространенности АГ и ее осложнений продолжают широко обсуждаться, особенно в возрастном аспекте. Последний крупный эпидемиологический обзор показал, что женщины с возрастом достигают более высокого уровня сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с АГ, чем мужчины [24]. В исследовании, в котором приняли участие 61585 мужчин и женщин ≥ 55 лет, показано, что после менопаузы частота развития АГ и связанных с ней сердечно-сосудистых заболеваний внезапно повышается, достигая и даже опережая заболеваемость у мужчин [25]. Более того, отмечено, что эффект антигипертензивных препаратов различен для женщин и мужчин. Имеется ряд причин, объясняющих гендерные различия контроля АД при лечении АГ. Они включают в том числе половые гормоны, особенности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической иннервации, а также артериальную жесткость. Настало время с момента инициации лечения АГ акцентировать внимание на гендерных особенностях как на основном дифференцированном подходе [26].

В отношении лечения АГ у пожилых также существует ряд особенностей, обозначенных в многочисленных исследованиях отечественных и зарубежных авторов, включая оценку функционального статуса пациента по данным комплексной гериатрической оценки [27, 28]. Однако при первичном выборе антигипертензивной терапии следует руководствоваться имеющимися сердечно-сосудистыми и/или сопутствующими заболеваниями, такими как СД и хроническая болезнь почек.

Тщательный анализ коморбидности с оценкой «за» и «против» при назначении препаратов на длительный срок и пошаговой оценкой доказанных преимуществ гипотензивного ЛС обеспечит согласованное и грамотное лечение АГ. Концептуальные аспекты лечения АГ в условиях реальной клинической практики при выборе гипотензивной терапии представлены на рис. 2.

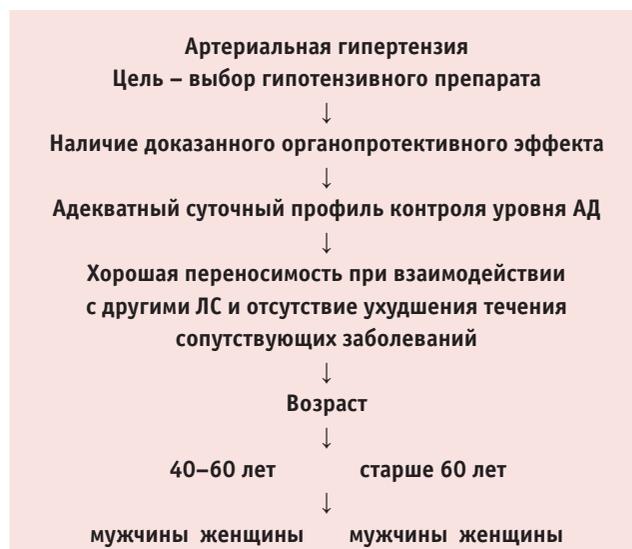
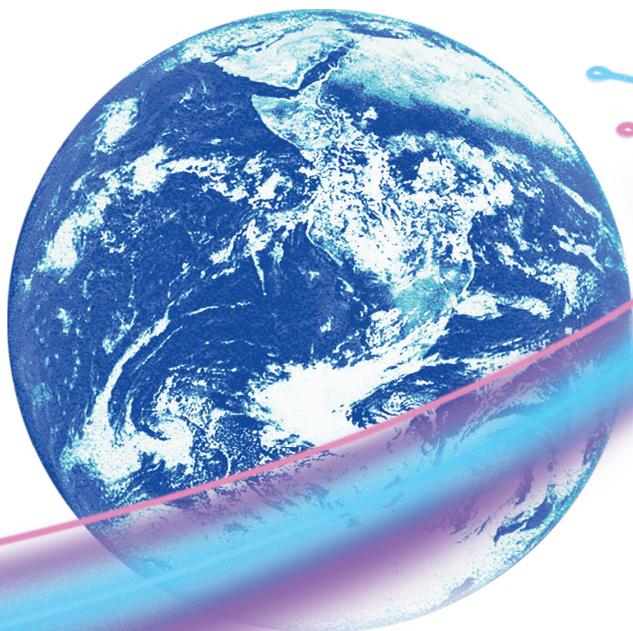


Рис. 2. Концептуальные аспекты лечения артериальной гипертензии – выбор гипотензивного препарата

Данная концепция объединяет популяционную стратегию, в основе которой лежит влияние на основное негативное последствие АГ – повреждение органов-мишеней, и индивидуальную, в основе которой учитываются немодифицируемые факторы – пол и возраст.

В клинической практике гипотензивные ЛС широко представлены оригинальными и дженериковыми вариантами. Бесспорно, имеющиеся гипотензивные препараты эффективны для снижения АД, причем в среднем одинаково эффективными считаются препараты первой линии: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов и тиазидные диуретики. В большинстве случаев их органопротективные эффекты зависят от уровня снижения АД, однако для каждого класса имеются свои особенности – это лежит в основе популяционной стратегии выбора гипотензивного препарата. Концепция индивидуального подхода, являющаяся следующим шагом выбора гипотензивного препарата, строится на максимальной пользе от лечения, минимизации вреда и зависит от характеристик пациента и его фенотипа. Если это обобщение двух стратегий будет широко реализовано, то в условиях реальной клинической практики врач сможет намного легче ориентироваться в выборе гипотензивной терапии, где несколько классов препаратов первой линии имеют сходные средние эффекты снижения АД и каждый имеет общие побочные эффекты, препятствующие комплаентности.

В этой связи очень интересны результаты недавно иницированного исследования Precision Hypertension Care (PHYSIC), направленного на выявление специфических для



БАЛАНС В КОНТРОЛЕ ДАВЛЕНИЯ НА СТАРТЕ ТЕРАПИИ

- ✓ Плавное снижение артериального давления¹
- ✓ Равномерное действие в течение суток¹
- ✓ Легкий контроль артериального давления¹
- ✓ Усиление органопротективных свойств двух компонентов²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЭКВАТОР®

Регистрационный номер: 5+10 мг ЛП-002321; 5+20 мг ЛП-001645; 10+10 мг ЛП-004629; 10+20 мг ЛП-006141/10. **Торговое наименование:** Экватор®.

Международное непатентованное или группировочное название: амлодипин + лизиноприл. **Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное средство комбинированное (ангиотензинпревращающего фермента ингибитор и блокатор «медленных» кальциевых каналов). Код АТХ: С09ВВ03.

Форма выпуска: таблетки, 5 мг + 10 мг, 5 мг + 20 мг, 10 мг + 20 мг, 10 мг + 10 мг. По 10 таблеток в блистере из ПВХ фольги/полиэтилена/ПВДХ и лакированной твердой алюминиевой фольги. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия (большим, которым показана комбинированная терапия). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ; к амлодипину или другим производным дигидропиридина; к другим компонентам препарата; отек Квинке в анамнезе, в т. ч. на фоне применения ингибиторов АПФ; наследственный или идиопатический ангионевротический отек; гемодинамически значимый стеноз аорты или митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.); кардиогенный шок; нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала); сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда (в течение первых 28 дней), беременность и период лактации; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Способ применения и дозы:** Экватор® следует принимать внутрь 1 таблетку 1 раз в сутки независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Максимальная суточная доза 1 таблетка 1 раз в сутки. **Побочные действия:** головная боль; кашель; головокружение; учащенное сердцебиение; сонливость; ортостатическая гипотензия; гиперемия кожи; диарея; рвота; боль в животе; тошнота; нарушение функции почек; периферические отеки. С другими возможными побочными явлениями вы можете ознакомиться в полной версии инструкции по применению препарата. **Условия хранения:** в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке. **Срок годности:** 3 года.

Перед применением препарата ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению.
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

1. Задионченко В.С. и соавторы, Результаты клинических исследований препарата Экватор® в лечении артериальной гипертонии, «РМЖ», 2012; 11; 554
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Экватор®, ЛП-00232107

пациента различий в эффектах лечения кандесартаном, лизиноприлом, амлодипином и гидрохлоротиазидом при моно-терапии с изучением наиболее перспективных предикторов снижения АД и побочных эффектов ЛС, а также для ранжирования пригодности классов препаратов для индивидуального снижения АД с конечной целью максимизации приверженности лечению [29]. В известном исследовании ALLHAT, изучавшем сердечно-сосудистые исходы у пациентов с высоким риском развития гипертензии, было показано преимущество хлорталидона по сравнению с лизиноприлом и амлодипином [30]. Однако при более позднем субанализе исследования ALLHAT было установлено, что лечение амлодипином независимо от уровня АД снижало риски развития СН, а лечение лизиноприлом ассоциировано со снижением рисков развития СН независимо от систолического АД, и это свидетельствовало об органопротективном эффекте данных молекул [31]. В одном из последних исследований показана эффективность комбинации иАПФ и блокатора кальциевых каналов у пациентов с АГ в отношении высокой приверженности в течение года лечения [32]. Эффекты амлодипина в отношении снижения сердечно-сосудистой смертности доказаны в больших слепых рандомизированных исследованиях и не вызывают сомнения [33]. С учетом того что и лизиноприл, и амлодипин обладают рядом доказанных органопротективных эффектов влияния на жесткие конечные точки, обоснованность их комбинации не вызывает сомнения с точки зрения популяционной концепции лечения АГ [34, 35].

Так, лизиноприл обладает ренопротекторным эффектом независимо от антигипертензивного эффекта и является препаратом выбора при диабетической нефропатии, микроальбуминурии, метаболическом синдроме, СД. Действуя на системную гормональную ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и локальную почечную ренин-ангиотензиновую систему, лизиноприл оказывает собственный нефропротективный эффект: снижает образование цитокинов воспаления и радикалов кислорода, подавляет повреждение клеток и увеличивает их чувствительность к инсулину; замедляет развитие диабетической нефро- и ангиопатий; снижает протеинурию; предупреждает фиброз почек. Данный механизм всесторонне и подробно описан в обзоре Е.И. Асташкина и соавт. [36]. Более того, отличительной особенностью лизиноприла является то, что это активное вещество. При метаболизме оно не затрагивает ферментные системы печени, что важно при назначении гипотензивной терапии пациентам с сопутствующими заболеваниями. Отсутствие сульфгидрильной группы в структуре молекулы лизиноприла исключает ряд побочных эффектов, в частности нейтропении и протеинурии, его фармакокинетика суще-

ственно не изменяется при совместном назначении с лекарственными средствами, способными вытеснять другие препараты из связи с плазменными белками (например, сульфинпиразон, амиодарон и др.). Гипотензивный эффект лизиноприла сохраняется в течение 24 ч. В концепции индивидуальной стратегии описанные характеристики крайне важны. Совместный эффект лизиноприла и амлодипина демонстрирует их синергизм в отношении уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления (амлодипин усиливает сосудистое воздействие лизиноприла вследствие блокады медленных кальциевых каналов гладкомышечных клеток), при этом лизиноприл уменьшает рефлекторно вызываемую амлодипином активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [37].

На сегодняшний день с учетом современных представлений о лечении АГ, концептуальных подходов, реализуемых на уровне практического врача, комбинацию амлодипин и лизиноприл следует рассматривать как вариант выбора при инициации терапии АГ, а также при сопутствующей патологии (СД, диабетическая нефропатия, нарушение функции печени, цереброваскулярная патология, последствия инсульта). Однако в каждом конкретном случае необходимо учитывать фенотип пациента с АГ и своевременно проводить коррекцию гипотензивной терапии.

В заключение необходимо отметить, что основные задачи по лечению АГ как одного из самых распространенных заболеваний могут быть выполнены на уровне амбулаторной практики, где врачи первичной медико-санитарной помощи должны:

- 1) взять на себя ответственность ранней инициации назначения антигипертензивной терапии пациентам с предгипертензией;
- 2) проводить выбор гипотензивного ЛС в соответствии с концептуальными аспектами лечения АГ как заболевания, а не только для достижения целевых уровней АД;
- 3) обучать пациентов самоконтролю АД, а также информировать их о важности его мониторинга. Показано, что постоянный контроль со стороны врача и/или медицинской сестры приводит к лучшему контролю АД у пациентов и повышает приверженность последних к гипотензивной терапии [38, 39]. Такой активный подход медицинских работников улучшает приверженность пациентов с АГ не только контролю АД, но и диете, физической активности вне зависимости от возраста, пола и социально-экономического статуса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Золотовская Ирина Александровна (Zolotovskaia Irina A.) – доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

E-mail: zolotovskay@list.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0555-4016>

Дупляков Дмитрий Викторович (Duplyakov Dmitriy V.) – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор Научно-исследовательского института кардиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава Россия, Самара, Россия

E-mail: duplyakov@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0002-6453-2976>

ЛИТЕРАТУРА

1. Naghavi M., Abajobir A.A. et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet*. 2017. Vol. 390. P. 1151–1210.
2. Han H.R., Lee H., Commodore-Mensah Y., Kim M. Development and validation of the hypertension self-care profile: a practical tool to measure hypertension self-care // *Eur.J. Cardiovasc. Nurs.* 2014. Vol. 29. P. E11.
3. World Health Organization. Q&As on Hypertension, 2015. URL: <http://www.who.int/features/qa/82/en/> (date of access July 20, 2018)
4. Zipes D., Libby P. et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 11th ed. Philadelphia: Elsevier, 2019.
5. Danaei G., Lu Y., Singh G.M. et al. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration // Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014. Vol. 2, N 8. P. 634–647. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70102-0.
6. Mannsverk J., Wilsgaard T. et al. Trends in modifiable risk factors are associated with declining incidence of hospitalized and nonhospitalized acute coronary heart disease in a population // *Circulation*. 2016. Vol. 133. P. 74–81.
7. Motlagh S.F.Z., Chaman R., Sadeghi E., Eslami A.A. Self-care behaviors and related factors in hypertensive patients // *Iran. Red Crescent Med.J.* 2016. Vol. 18. Article ID e35805.
8. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в российской федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019. Т. 15, № 4. С. 450–466.
9. Золотовская И.А., Дупляков Д.В., Зюзина Т.В., Давыдкин И.Л. Клинико-фармакологические детерминанты пациентов с артериальной гипертензией старше 60 лет в условиях реальной клинической практики: результаты наблюдательной программы ГРАНАТ // *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019. Т. 7, № 1 (20). С. 31–39.
10. Золотовская И.А., Дупляков Д.В., Зюзина Т.В., Давыдкин И.Л. Депрескрийбинг антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией старше 60 лет (результаты наблюдательной программы «ГРАНАТ») // *Артериальная гипертензия*. 2019. Т. 25, № 3. С. 267–277.
11. Abel W.M., Joyner J.S., Cornelius J.B., Greer D.B. Self-care management strategies used by black women who self-report consistent adherence to antihypertensive medication // *Patient Prefer. Adherence*. 2017. Vol. 11. P. 1401–1412.
12. Концевая А.В., Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Деев А.Д. и др. Качество жизни российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ // *Кардиоваскуляр. тер. и профилактика*. 2016. Т. 15, № 5. С. 84–91.
13. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации // *Кардиоваскуляр. тер. и профилактика*. 2017. Т. 16, № 6. С. 5–56.
14. Конради А.О. Основные проблемы лечения артериальной гипертензии у пациентов с коморбидностью // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2010. Т. 9, № 1 (51). С. 37–41.
15. Ashworth M., Durbaba S., Whitney D., Crompton J. et al. Journey to multimorbidity: longitudinal analysis exploring cardiovascular risk factors and sociodemographic determinants in an urban setting // *BMJ Open*. 2019. Vol. 9, N 12. Article ID e031649. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031649.
16. Zhao Q.N., Wang C.X., Guan S.C., Liu H.J. et al. Prevalence characters of peripheral artery disease and associated factors among Beijing residents aged equal and above 35 years old // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2019. Vol. 47, N 12. P. 1000–1004. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.12.010.
17. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. Vol. 71. P. e127–e248.
18. Malmivaara A., Meretoja A., Peltola M., Numerato D. et al. Comparing ischaemic stroke in six European countries. The EuroHOPE register study // *Eur.J. Neurol.* 2015. Vol. 22. P. 284–291.
19. Pistoia F., Sacco S., Degan D., Tiseo C. et al. Hypertension and stroke: epidemiological aspects and clinical evaluation // *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2016. Vol. 23, N 1. P. 9–18. doi: 10.1007/s40292-015-0115-2.
20. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., Bravata D.M. et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2014. Vol. 45. P. 2160–2236.
21. Matsumoto A., Satoh M., Kikuya M., Ohkubo T. et al. Day-to-day variability in home blood pressure is associated with cognitive decline: the Ohasama study // *Hypertension*. 2014. Vol. 63. P. 1333–1338.
22. Kamon T., Kaneko H., Itoh H., Kiriya H. et al. Gender-specific association between the blood pressure category according to the updated ACC/AHA guidelines for hypertension and cardio-ankle vascular index: a community-based cohort study // *J. Cardiol.* 2019 Dec 21. pii: S0914-5087(19)30337-5. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.10.007.
23. Кочергина А.М., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л. Гендерные различия факторов кардиоваскулярного риска у пациентов разных возрастных групп (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // *Медицина в Кузбассе*. 2016. Т. 15, № 1. С. 75–82.
24. Townsend N., Nichols M., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2015: epidemiological update // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36. P. 2673–2674.
25. Ramirez L.A., Sullivan J.C. Sex differences in hypertension: where we have been and where we are going // *Am.J. Hypertens.* 2018 Oct 9.
26. Tadic M., Cuspidi C., Grassi G., Ivanovic B. Gender-specific therapeutic approach in arterial hypertension – Challenges ahead // *Pharmacol. Res.* 2019. Vol. 141. P. 181–188. doi: 10.1016/j.phrs.2018.12.021.
27. Parekh N., Page A., Ali K., Davies K. et al. A practical approach to the pharmacological management of hypertension in older people // *Ther. Adv. Drug Saf.* 2017. Vol. 8, N 4. P. 117–132. doi: 10.1177/2042098616682721.
28. Лузина А.В., Ткачёва О.Н., Рунихина Н.К. Антигипертензивная терапия у пациентки с синдромом старческой астении. клинический случай // *Доктор.Ру*. 2019. № 2 (157). С. 23–26.
29. Sundström J., Lind L., Nowrouzi S., Lytsy P. et al. The Precision Hypertension Care (PHYSIC) study: a double-blind, randomized, repeated cross-over study // *Ups.J. Med. Sci.* 2019. Vol. 124, N 1. P. 51–58. doi: 10.1080/03009734.2018.1498958.

30. Davis B.R., Cutler J.A., Gordon D.J., Furberg C.D. et al. Rationale and design for the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Research Group // *Am.J. Hypertens.* 1996. Vol. 9. P. 342–360.

31. Johnson K., Oparil S., Davis B.R., Tereshchenko L.G. Prevention of heart failure in hypertension-disentangling the role of evolving left ventricular hypertrophy and blood pressure lowering: the ALLHAT study // *J. Am. Heart Assoc.* 2019. Vol. 8, N 8. Article ID e011961. doi: 10.1161/JAHA.119.011961.

32. Simonyi G., Ferenci T., Finta E., Igaz I. et al. One-year persistence of fixed-dose combinations of angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker in hypertensive patients // *Orv. Hetil.* 2019. Vol. 160, N 9. P. 343–348. doi: 10.1556/650.2019.31355.

33. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet.* 2005. Vol. 366. P. 895–906.

34. Павлова О.С., Ливенцева М.М., Коробко И.Ю., Калинина Т.В. и др. Преимущества использования комбинированного антигипер-

тензивного препарата экватор в клинической практике // *Кардиология в Беларуси.* 2009. № 3 (4). С. 64–73.

35. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Недогода С.В., Лопатин Ю.М. и др. Применение фиксированной комбинации лизиноприла с амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией // *Системные гипертензии.* 2012. Т. 9, № 1. С. 14–17.

36. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Механизмы комбинированного действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция при артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная тер. и профилактика. 2013. Т. 12, № 3. С. 72–77.

37. Сушинский В.Э. Опыт клинического применения фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция в лечении артериальной гипертензии // *Мед. новости.* 2016. № 2. С. 29–33.

38. Dymek J., Golda A., Polak W., Lisowski B. et al. Effect of education for hypertensive patients with correctly performed self-blood pressure monitoring (SBPM) // *Pharmacy (Basel).* 2019. Vol. 7. pii. E75.

39. Frieden T.R., Varghese C.V., Kishore S.P., Campbell N.R.C. et al. Scaling up effective treatment of hypertension – a pathfinder for universal health coverage // *J. Clin. Hypertens* 2019. Vol. 21. P. 1442–1449. doi: 10.1111/jch. 13655.

REFERENCES

1. Naghavi M., Abajobir A.A., et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017; 390: 1151–210.

2. Han H.R., Lee H., Commodore-Mensah Y., Kim M. Development and validation of the hypertension self-care profile: a practical tool to measure hypertension self-care. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2014; 29: E11.

3. World Health Organization. Q&As on Hypertension, 2015. URL: <http://www.who.int/features/qa/82/en/> (date of access July 20, 2018)

4. Zipes D., Libby P., et al. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 11th ed. Philadelphia: Elsevier, 2019.

5. Danaei G., Lu Y., Singh G.M., et al. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2 (8): 634–47. doi: 10.1016/S2213-8587 (14)70102-0.

6. Mannsverk J., Wilsgaard T., et al. Trends in modifiable risk factors are associated with declining incidence of hospitalized and nonhospitalized acute coronary heart disease in a population. *Circulation.* 2016; 133: 74–81.

7. Motlagh S.F.Z., Chaman R., Sadeghi E., Eslami A.A. Self-care behaviors and related factors in hypertensive patients. *Iran Red Crescent Med.J.* 2016; 18: e35805.

8. Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., et al.; on behalf of ESSE-RF-2 Researchers. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in russian federation (data of observational ESSE-RF-2 study). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology].* 2019; 15 (4): 450–66. (in Russian)

9. Zolotovskaya I.A., Duplyakov D.V., Zyuzina T.V., Davydkin I.L. Clinical and pharmacological determinants of patients with hypertension older than 60 years in real clinical practice: results of the observation program GRANAT. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training].* 2019; 7 (1): 31–9. doi: 10.24411/2309-1908-2019-11004. (in Russian)

10. Zolotovskaya I.A., Duplyakov D.V., Zyuzina T.V., Davydkin I.L. Deprescribing of hypotensive therapy in hypertensive patients over 60 years (results of the program «GRANAT»). *Arterial'naya gipertenziya [Arterial Hypertension].* 2019; 25 (3): 267–77. URL: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-3-267-277>. (in Russian)

11. Abel W.M., Joyner J.S., Cornelius J.B., Greer D.B. Self-care management strategies used by black women who self-report consistent adherence to antihypertensive medication. *Patient Prefer Adherence.* 2017; 11: 1401–12.

12. Kontsevaya A.V., Shal'nova S.A., Balanova Y.A., et al. Life quality of the Russian population by the data from ESSE-RF study. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention].* 2016; 15 (5): 84–90. URL: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-84-90>. (in Russian)

13. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention].* 2019; 18 (1): 5–66. URL: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>. (in Russian)

14. Conradi A.O. Main problems of treatment of arterial hypertension in patients with comorbidity Heart: journal for practitioners. *Sertse [Heart].* 2010; 9 (1): 37–41. (in Russian)

15. Ashworth M., Durbaba S., Whitney D., Crompton J., et al. Journey to multimorbidity: longitudinal analysis exploring cardiovascular risk factors and sociodemographic determinants in an urban setting. *BMJ Open.* 2019; 9 (12): e031649. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031649.

16. Zhao Q.N., Wang C.X., Guan S.C., Liu H.J., et al. Prevalence characters of peripheral artery disease and associated factors among Beijing residents aged equal and above 35 years old. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2019; 47 (12): 1000–4. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.12.010.

17. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71: e127–248.

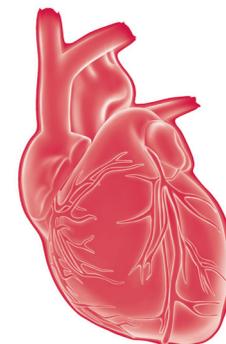
18. Malmivaara A., Meretoja A., Peltola M., Numerato D., et al. Comparing ischaemic stroke in six European countries. The EuroHOPE register study. *Eur J Neurol.* 2015; 22: 284–91.

19. Pistoia F., Sacco S., Degan D., Tiseo C., et al. Hypertension and stroke: epidemiological aspects and clinical evaluation. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016; 23 (1): 9–18. doi: 10.1007/s40292-015-0115-2.

20. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., Bravata D.M., et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014; 45: 2160–236.

21. Matsumoto A., Satoh M., Kikuya M., Ohkubo T., et al. Day-to-day variability in home blood pressure is associated with cognitive decline: the Ohasama study. *Hypertension.* 2014; 63: 1333–8.

22. Kamon T., Kaneko H., Itoh H., Kiriya H., et al. Gender-specific association between the blood pressure category according to the updated ACC/AHA guidelines for hypertension and cardio-ankle vascular index: a community-based cohort study. *J Cardiol* 2019 Dec 21. pii: S0914-5087 (19)30337-5. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.10.007.
23. Kochergina A., Barbarash O., Karetnikova V. Gender specific differences of cardiovascular risk factors in different age groups. *Meditsina v Kuzbasse [Medicine in Kuzbass]*. 2016; 15 (1): 75-82. (in Russian)
24. Townsend N., Nichols M., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2015: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2015; 36: 2673-4.
25. Ramirez L.A., Sullivan J.C. Sex differences in hypertension: where we have been and where we are going. *Am J Hypertens*. 2018 Oct 9.
26. Tadic M., Cuspidi C., Grassi G., Ivanovic B. Gender-specific therapeutic approach in arterial hypertension – Challenges ahead. *Pharmacol Res*. 2019; 141: 181-8. doi: 10.1016/j.phrs.2018.12.021.
27. Parekh N., Page A., Ali K., Davies K., et al. A practical approach to the pharmacological management of hypertension in older people. *Ther Adv Drug Saf*. 2017; 8 (4): 117-32. doi: 10.1177/2042098616682721.
28. Luzina A.V., Tkacheva O.N., Runikhina N.K. Antihypertensive treatment for a female patient with frailty syndrome: a case report. *Doctor.Ru*. 2019; 2 (157): 23-6. doi: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-23-26. (in Russian)
29. Sundström J., Lind L., Nowrouzi S., Lytsy P., et al. The Precision HYPertenSion Care (PHYSIC) study: a double-blind, randomized, repeated cross-over study. *Ups J Med Sci*. 2019; 124 (1): 51-8. doi: 10.1080/03009734.2018.1498958.
30. Davis B.R., Cutler J.A., Gordon D.J., Furberg C.D., et al. Rationale and design for the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Research Group. *Am J Hypertens*. 1996; 9: 342-60.
31. Johnson K., Oparil S., Davis B.R., Tereshchenko L.G. Prevention of heart failure in hypertension-disentangling the role of evolving left ventricular hypertrophy and blood pressure lowering: the ALLHAT study. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8 (8): e011961. doi: 10.1161/JAHA.119.011961.
32. Simonyi G., Ferenci T., Finta E., Igaz I., et al. One-year persistence of fixed-dose combinations of angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker in hypertensive patients. *Orv Hetil*. 2019; 160 (9): 343-8. doi: 10.1556/650.2019.31355.
33. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 895-906.
34. Pavlova O.S., Liventseva M.M., Korobko I.Yu., Kalinina T.V., et al. Advantages of using the combined antihypertensive drug equator in clinical practice. *Kardiologia v Belarusii [Cardiology in Belarus]*. 2009; 3 (4): 64-73. (in Russian)
35. Chazova I.E., Ratova L.G., Nedogoda S.V., Lopatin Yu.M., et al. Application of a fixed combination of lisinopril with amlodipine in patients with arterial hypertension. *Sistemnye gipertenzii [Systemic Hypertension]*. 2012; 9 (1): 14-7. (in Russian)
36. Astashkin E.I., Glezer M.G. Mechanisms of combined action of ace inhibitors and calcium antagonists in arterial hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2013; 12 (3): 72-7. URL: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2013-3-72-77>. (in Russian)
37. Sushynski V.E. Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus Experience of clinical administration of inhibitor fixed combination of angiotensin transforming enzyme and calcium antagonist in the treatment of arterial hypertension. *Meditsinskie novosti [Medical News]*. 2016; (2): 29-33. (in Russian)
38. Dymek J., Golda A., Polak W., Lisowski B., et al. Effect of education for hypertensive patients with correctly performed self-blood pressure monitoring (SBPM). *Pharmacy (Basel)*. 2019; 7: pii. E75.
39. Frieden T.R., Varghese C.V., Kishore S.P., Campbell N.R.C., et al. Scaling up effective treatment of hypertension – a pathfinder for universal health coverage. *J Clin Hypertens* 2019; 21: 1442-9. doi: 10.1111/jch. 13655.



Современные возможности скрининга состояния артериального русла у пациентов старших возрастных групп

Лузина А.В.,
Ткачева О.Н.,
Рунихина Н.К.,
Котовская Ю.В.

Обособленное структурное подразделение
«Российский геронтологический научно-клинический центр»
ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
Москва, Россия

В связи со старением общества число пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями неуклонно растет. Артериальная жесткость является основным патогенетическим механизмом в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Для оценки артериальной жесткости привлекают внимание простые неинвазивные методы, которые не занимают много времени и достаточно информативны для прогноза. Одним из них является сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ, в англоязычной литературе Cardio-Ankle Vascular Index, CAVI) – это индекс общей жесткости артерии от начала аорты до лодыжки. Оценка артериальной жесткости сосудистой стенки с помощью СЛСИ имеет ряд преимуществ среди других методов. В данном обзоре проанализированы данные применения метода у пациентов старших возрастных групп.

Для цитирования: Лузина А.В., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В. Современные возможности скрининга состояния артериального русла у пациентов старших возрастных групп // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 4. С. 44–47. doi: 10.24411/2309-1908-2019-14006

Статья поступила в редакцию 14.11.2019. Принята в печать 01.12.2019.

Ключевые слова:
синдром старческой астении, артериальная жесткость, пожилые пациенты, комплексная гериатрическая оценка

Modern methods to estimate arterial stiffness in patients of older age groups

Luzina A.V., Tkacheva O.N., Runikhina N.K.,
Kotovskaya Yu.V.

Separate Structural Unit "Russian Gerontological Research and Clinical Center" of the Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russian Federation

Due to the aging of society, the number of patients with cardiovascular diseases is growing steadily. Arterial stiffness is the primary pathogenetic mechanism in the development of cardiovascular diseases. Simple non-invasive methods, which do not take much time and are informative enough for prognosis, can be used to estimate arterial stiffness, one of them is the cardio-ankle vascular index (CAVI). This index of general stiffness arteries from the beginning of the aorta to the ankle. Evaluation of arterial stiffness of the vascular wall using CAVI has several advantages among other methods. This review analyzes the data on the application of the technique in patients of older adults.

For citation: Luzina A.V., Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Kotovskaya Yu.V. Modern methods to estimate arterial stiffness in patients of older age groups. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (4): 44–7. doi: 10.24411/2309-1908-2019-14006 (in Russian)

Received 14.11.2019. Accepted for publication 01.12.2019.

Keywords:
frailty, arterial stiffness, older adults, complex geriatric assessment

Пожилой возраст признан в качестве одного из наиболее значимых факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Более 50% всех ССЗ возникают в возрасте старше 60 лет, распространенность ССЗ у лиц старше 80 лет составляет 85% [1].

Артериальная жесткость сосудистой стенки – это интегральный показатель сердечно-сосудистого риска.

Повышенная артериальная жесткость является независимым ФР развития ССЗ, ассоциированным с повышенным риском развития инсульта, ишемической болезни сердца, расслаивающей аневризмы аорты, смерти от ССЗ [2].

В клинической практике артериальную жесткость измеряют путем определения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) на каротидно-фemorальном сегменте артериального русла. В процессе старения снижается растяжимость аорты и артерий за счет потери эластичности волокон стенки артерий и отложения в ней коллагена, эластина, глюкозаминогликанов и кальция. Скорость распространения пульсовой волны зависит от артериальной жесткости сосудистой стенки, а также от уровня артериального давления (АД) у пациента на момент обследования. У пациентов пожилого и старческого

возраста показатели АД значительно варьируют в результате повышенной вариабельности АД в течение дня. Это затрудняет определение жесткости артериальной стенки у пациентов пожилого и старческого возраста методом измерения СРПВ.

Японские ученые предложили новый метод определения артериальной жесткости – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ, индекс CAVI, Cardio-Ankle Vascular Index). Он основан на расчете параметра жесткости β , не зависящего от текущего уровня АД у обследуемого.

СЛСИ отражает жесткость артериального русла, содержащего аорту, бедренную и большеберцовую артерию. Этот индекс был первоначально получен из параметра жесткости β , предложенного К. Хаяси [3] и Т. Кавасаки и соавт. [4], и был расширен до модифицированного уравнения Брамвелла–Хилла [5]:

$$CAVI = a [(2\rho/\Delta P) \times \ln (P_s/P_d) PWV^2] + b,$$

где P_s – систолическое артериальное давление, P_d – диастолическое артериальное давление, PWV – скорость пульсовой волны от начала аорты до большеберцовой артерии в голеностопном суставе, $\Delta P = P_s - P_d$, ρ – плотность крови, a и b постоянные.

Независимость СЛСИ от АД была подтверждена не только теоретически, но и экспериментально: при введении селективного β_1 -блокатора (метопролола) происходило снижение АД за счет уменьшения сократимости сердечной мышцы и сердечного выброса, но влияния на сократительную способность сосудистой стенки при этом не отмечалось, однако в течение 6 ч наблюдалось снижение систолического и диастолического АД. За это время СЛСИ не изменялся, а СРПВ снижалась [6]. Это явление можно объяснить следующим образом: метопролол не влияет на сократительную способность гладкомышечных клеток артериальной стенки, тогда как СПВ уменьшается за счет снижения АД [7]. Это исследование показало, что во время измерения АД не влияло на СЛСИ. Следовательно, СЛСИ можно использовать для измерения истинной жесткости артериальной стенки, игнорируя изменение АД в процессе измерения.

Исследования, проведенные В.А. Милягиным и соавт., также свидетельствуют, что показатель СЛСИ не зависит от уровня АД [8]. Японские исследователи показали, что при СЛСИ >9 ед. определяется высокий риск атеросклероза коронарных артерий. Этот показатель рекомендуется не только для определения жесткости сосудов, но и для оценки степени выраженности атеросклеротического процесса [9]. Жесткость сосудов эластического типа, соответствующая этой величине, является тем пределом, после которого существенно нарушается демпфирующая функция магистральных сосудов. В одномоментном поперечном исследовании случайной выборки ($n=200$) людей старше 60 лет, проведенном в Республике Башкортостан и Санкт-Петербурге, выявили средние расчетные значения СЛСИ в возрасте от 60 до 70 лет – $9,41 \pm 1,24$, от 70 до 75 лет – $9,29 \pm 1,23$. Средняя скорость увеличения СЛСИ у женщин выше, пик роста отмечается в возрасте 71–75 лет. Скорость роста СЛСИ у мужчин после 60 лет

носит более линейный характер. Также в этом исследовании выявлена ассоциация высоких значений СЛСИ с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе у лиц старше 60 лет [10].

Аппараты, реализующие этот метод, позволяют получить ряд дополнительных параметров, имеющих клиническое значение: лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), индекс прироста (АИ), время подъема волны (UT), степень сглаженности АД (%МАР) [11]. ЛПИ отражает соотношение систолического АД (САД) на лодыжечном уровне и на уровне плеча. Этот показатель может служить основой для простого и достаточно точного неинвазивного скрининга и диагностики заболеваний периферических артерий. Диагностическим критерием стеноза артерий нижних конечностей считают снижение ЛПИ <0,9 ЕД [12]. Снижение ЛПИ является предиктором ишемической болезни сердца (ИБС), ОНМК, транзиторных ишемических атак, почечной недостаточности и общей смертности. Именно поэтому поражение артерий нижних конечностей рассматривается как эквивалент ИБС и требует своевременной диагностики и лечения. Индекс прироста (АИ) рассчитывают при помощи контурного анализа пульсовой волны (ПВ); он характеризует силу отраженной ПВ, приводящей к приросту АД в проксимальных отделах артериальной системы. Повышение АИ ассоциировано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений и поражением органов-мишеней при артериальной гипертензии (АГ) [13]. Данные об UT,%МАР в литературе ограничены. В.А. Милягин и соавт. [14] приводят данные о том, что $R(L) V-UT >180$ мс и %МАР >40% являются дополнительными признаками стеноза или окклюзии артерий.

Возраст – это ведущий фактор, определяющий жесткость сосудов эластического типа [15]. При анализе зависимости с возрастом показателей объемной сфигмографии (СЛСИ и СПВ) и аппланационной тонометрии (центральное давление, индекс аугментации, центральное пульсовое давление) выявлено, что наиболее высокая корреляционная зависимость с возрастом была у показателя СЛСИ – 0,87 ($p < 0,001$) и СПВ – 0,82 ($p < 0,001$). Показатели, характеризующие центральную аугментацию АД, также имели достаточно хорошую корреляционную зависимость от возраста, но она была несколько ниже (давление аугментации $r=0,68$, $p < 0,001$ и индекс аугментации $r=0,61$, $p < 0,001$), центральное пульсовое давление – 0,48 ($p < 0,001$) [16]. Более высокая связь с возрастом СЛСИ подчеркивает, что он зависит преимущественно от артериальной жесткости и является ее основным показателем.

Необходимо понимать, что популяция людей пожилого и старческого возраста неоднородна и что не только возраст и/или наличие хронических заболеваний определяют прогноз для жизни и здоровья пациента, но и синдром старческой астении (англ. *frailty* – хрупкость).

В 2001 г. Р. Fried (Медицинский факультет Университета Джонса Хопкинса, США) описал хрупкость как клинический синдром, характеризующийся снижением физиологических резервов, системными расстройствами и подверженностью стрессовым событиям [17]. Синдром старческой астении определяется как крайняя уязвимость организма

к эндо- и экзогенным стрессорным факторам, которая подвергает человека более высокому риску негативных последствий для здоровья, а также является переходным этапом между успешным старением и инвалидизацией.

Появляется все больше доказательств того, что синдром старческой астении и атеросклероз имеют общий патогенез, например воспаление. Синдром старческой астении часто сопровождается такими сопутствующими заболеваниями, как АГ, ИБС, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая болезнь почек [18]. Синдром старческой астении можно интерпретировать как состояние полиорганного функционального снижения [19].

В исследовании, проведенном в Пекине, был обследован 171 пациент в возрасте 60–96 лет. Пациенты с использованием индекса хрупкости P. Fried были разделены на 3 группы: хрупкие, прехрупкие и крепкие; у всех пациентов определяли артериальную жесткость с использованием СЛСИ. Показатель СЛСИ был выше в группе хрупких пациентов, а также выявлена обратная корреляция между показателем СЛСИ и силой сжатия рукоятки динамометра, скоростью ходьбы.

Эти 2 показателя оценивают мышечную силу в верхних и нижних конечностях. В результате проведенного исследования было выявлено, что СЛСИ – независимый фактор риска для проявления хрупкости: отношение шансов – 2,013, 95% доверительный интервал 1,498–2,703 ($p < 0,001$) [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка артериальной жесткости у пациентов пожилого и старческого возраста с использованием СЛСИ – это наиболее простой, доступный и объективный метод. Однако пока недостаточно работ по оценке артериальной жесткости в группе пациентов с синдромом старческой астении. Необходимы дальнейшие исследования для оценки его дополнительной ценности для стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов пожилого и старческого возраста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация:

Лузина Александра Вячеславовна (Luzina Aleksandra V.) – младший научный сотрудник лаборатории сердечно-сосудистого старения, врач-кардиолог

E-mail: alexalav@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1695-9107>

Ткачева Ольга Николаевна (Tkacheva Olga N.) – доктор медицинских наук, профессор, директор

E-mail: tkacheva@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Рунихина Надежда Константиновна (Runikhina Nadezhda K.) – доктор медицинских наук, заместитель директора по гериатрической работе

E-mail: runishi@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5272-0454>

Котовская Юлия Викторовна (Kotovskaya Yulia V.) – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе

E-mail: kotovskaya@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

ЛИТЕРАТУРА

1. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2013. Vol. 127. P. e6–e245.

2. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R., Gautier I. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients // *Hypertension*. 2001. Vol. 37. P. 1236–1241. doi: 10.1161/01.HYP.37.5.1236.

3. Hayashi K., Handa H., Nagasawa S., Okumura A. et al. Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries // *J. Biomech*. 1980. Vol. 13, N 2. P. 175–184.

4. Kawasaki T., Sasayama S., Yagi S., Asakawa T. et al. Non-invasive assessment of the age related changes in stiffness of major

branches of the human arteries // *Cardiovasc. Res*. 1987. Vol. 21, N 9. P. 678–687.

5. Bramwell J.C., Hill A.V. Velocity of the pulse wave in man // *Proc. R. Soc. Lond. B*. 1922. Vol. 93. P. 298–306.

6. Shirai K., Song M., Suzuki J., Kurosu T. et al. Contradictory effects of β 1- and α 1- adrenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI) – CAVI independent of blood pressure // *J. Atheroscler. Thromb*. 2011. Vol. 18, N 1. P. 49–55.

7. Nye E.R. The effect of blood pressure alteration on the pulse wave velocity // *Br. Heart J*. 1964. Vol. 26. P. 261–265.

8. Милягина И.В., Милягин В.А., Поздняков Ю.М. и др. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) – новый предиктор сердеч-

но-сосудистого риска // Кардиоваскулярная тер. и профилактика. 2008. № 7. P. 22–26.

9. Shirai K. A new world of vascular function developed by CAVI // CAVI as a Novel Indicator of Vascular Function. Toho University, Japan, 2009. P. 16–29.

10. Турушева А.В., Котовская Ю.В., Фролова Е.В., Киселева Г.В. Валидация сердечно-лодыжечного сосудистого индекса как маркера риска инсульта в популяциях пациентов пожилого возраста Санкт-Петербурга и Башкортостана // Артериальная гипертензия. 2019. Т. 25, № 3. С. 258–266. doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-3-258-266.

11. Рогоза А.Н. Неинвазивные методы определения ригидности магистральных артерий // Функциональная диагностика. 2007. № 3. С. 17–32.

12. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Ч. 1. Периферические артерии. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2010. 176 с.

13. Shimizu M., Kario K. Role of the augmentation index in hypertension // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. 2008. Vol. 2. P. 25–35. doi: 10.1177/1753944707086935.

14. Laurent S., Boutouyrie P., Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness // Hypertension. 2005. Vol. 45, N 6. P. 1050–1055.

15. Милиагин В.А., Комиссаров В.Б. Современные методы определения жесткости сосудов // Артериальная гипертензия. 2010. Т. 16, № 2. С. 1–10.

16. Fried P., Ferrucci L., Darer J., Williamson J.D. et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2004. Vol. 59. P. 255–263.

17. Weiss O.C. Frailty and chronic diseases in older adults // Clin. Geriatr. Med. 2011. Vol. 27. P. 39–52.

18. Theou O., Rockwood M.R.H., Mitnitski A., Rockwood K. Disability and co-morbidity in relation to frailty: how much do they overlap? // Arch. Gerontol. Geriatr. 2012. Vol. 55. P. e1–e8. doi: 10.1016/j.archger.2012.03.001.

19. Xue Q., Qin M.Z., Jia J., Liu J.P. et al. Association between frailty and the cardio-ankle vascular index // Clin. Interv. Aging. 2019. Vol. 14. P. 735–742. doi: 10.2147/CIA.S195109.

REFERENCES

1. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., et al. Heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2013; 127: e6–245.

2. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R., Gautier I., et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension. 2001; 37: 1236–41. doi: 10.1161/01.HYP.37.5.1236.

3. Hayashi K., Handa H., Nagasawa S., Okumura A., et al. Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. J Biomech. 1980; 13 (2): 175–84.

4. Kawasaki T., Sasayama S., Yagi S., Asakawa T., et al. Non-invasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. Cardiovasc Res. 1987; 21 (9): 678–87.

5. Bramwell J.C., Hill A.V. Velocity of the pulse wave in man. Proc R Soc Lond B. 1922; 93: 298–306.

6. Shirai K., Song M., Suzuki J., Kurosu T., et al. Contradictory effects of β 1- and α 1- adrenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI) – CAVI independent of blood pressure. J Atheroscler Thromb. 2011; 18 (1): 49–55.

7. Nye E.R. The effect of blood pressure alteration on the pulse wave velocity. Br Heart J. 1964; 26: 261–5.

8. Milyagina I.V., Milyagin V.A., Pozdnyakov Yu.M., Leksina Yu.N., et al. Cardio-ankle vascular index – a new cardiovascular risk predictor. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2008; (7): 22–6. (in Russian)

9. Shirai K. A new world of vascular function developed by CAVI. In: CAVI as a Novel Indicator of Vascular Function. Toho University, Japan, 2009. P. 16–29.

10. Turusheva A.V., Kotoskaya Yu.V., Frolova E.V., Kiseleva G.V. Validation of cardio-ankle vascular index as a marker of risk of stroke

in older adults in St Petersburg and Bashkortostan. Arterial'naya gipertenziya [Arterial Hypertension]. 2019; 25 (3): 258–66. doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-3-258-266. (in Russian)

11. Rogoza A.N. Neinvazivnye metody opredeleniya rigidnosti magistralnykh arteriy. Funktsional'naya diagnostika [Functional Diagnostics]. 2007; (3): 17–32. (in Russian)

12. National guidelines for the management of patients with vascular arterial pathology (Russian conciliation document). Part 1. Peripheral arteries. Moscow: Izdatel'stvo NTSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN. 2010: 176 p. (in Russian)

13. Shimizu M., Kario K. Role of the augmentation index in hypertension. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2008; 2: 25–35. doi: 10.1177/1753944707086935.

14. Laurent S., Boutouyrie P., Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. Hypertension. 2005; 45 (6): 1050–5.

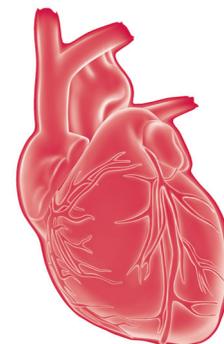
15. Milyagin V.A., Komissarov V.B. Modern methods of evaluation of vascular stiffness. Arterial'naya gipertenziya [Arterial Hypertension]. 2010; 16 (2): 1–10. (in Russian)

16. Fried P., Ferrucci L., Darer J., Williamson J.D., et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004; 59: 255–63.

17. Weiss O.C. Frailty and chronic diseases in older adults. Clin Geriatr Med. 2011; 27: 39–52.

18. Theou O., Rockwood M.R.H., Mitnitski A., Rockwood K. Disability and co-morbidity in relation to frailty: how much do they overlap? Arch Gerontol Geriatr. 2012; 55: e1–8. doi: 10.1016/j.archger.2012.03.001.

19. Xue Q., Qin M.Z., Jia J., Liu J.P., et al. Association between frailty and the cardio-ankle vascular index. Clin Interv Aging. 2019; 14: 735–42. doi: 10.2147/CIA.S195109.



Повторные инфаркты миокарда в молодом возрасте как проявление эссенциальной тромбоцитемии

Некрутенко Л.А.,
Новикова И.А.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

Инфаркт миокарда является относительно редким первым проявлением эссенциальной тромбоцитемии, тем не менее именно у молодых пациентов с данной патологией острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST* зачастую описывается как первое тромботическое событие и его выявление является первым шагом в диагностике миелопролиферативного заболевания. На момент постановки диагноза у таких пациентов очень важно вовремя заподозрить эссенциальную тромбоцитемию как основную причину тромбоза.

Для цитирования: Некрутенко Л.А., Новикова И.А. Повторные инфаркты миокарда в молодом возрасте как проявление эссенциальной тромбоцитемии // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 4. С. 48–50. doi: 110.24411/2309-1908-2019-14007

Статья поступила в редакцию 12.11.2019. Принята в печать 01.12.2019.

Ключевые слова:

инфаркт миокарда, повторный инфаркт миокарда, эссенциальная тромбоцитемия, молодые пациенты

Recurrent myocardial infarction at a young age as a manifestation of essential thrombocythemia

Nekrutenko L.A., Novikova I.A.

Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Myocardial infarction is a relatively rare first manifestation of essential thrombocythemia however in young patients with essential thrombocythemia acute myocardial infarction with *ST* segment elevation is often described as the first thrombotic event and is the first step in the diagnosis of myeloproliferative disease. It is very important to suspect essential thrombocythemia as the main cause of thrombosis in such patients in time.

For citation: Nekrutenko L.A., Novikova I.A. Recurrent myocardial infarction at a young age as a manifestation of essential thrombocythemia. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (4): 48–50. doi: 10.24411/2309-1908-2019-14007 (in Russian)

Received 12.11.2019. Accepted for publication 01.12.2019.

Keywords:

myocardial infarction, recurrent myocardial infarction, essential thrombocythemia, young adults

Несмотря на то что инфаркт миокарда (ИМ) у молодых в общей популяции встречается не так часто (по данным разных исследований, от 2 до 10% всех случаев), он является большой социально-экономической проблемой, так как серьезно отражается не только на общей работоспособности, но и на психологическом фоне пациентов: растет число депрессивных состояний, снижается качество жизни [1, 2].

Молодые пациенты, перенесшие ИМ, имеют гораздо более худший прогноз по сравнению с их здоровыми сверстниками: риск смертности увеличивается более чем в 74 раза [3].

Эссенциальная тромбоцитемия – хроническое миелопролиферативное заболевание, характеризующееся гиперплазией мегакариоцитов, повышенным образованием тромбоцитов (уровень тромбоцитов в крови – $>450 \times 10^9/\text{л}$) и склонностью к тромбообразованию [4]. ИМ редко является первым проявлением заболевания. Частота его возникновения у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией не превышает 10% [5].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Г., 25 лет, поступила в Пермский клинический кардиологический диспансер 15.06.2017. Ухудшение состояния с 7:00 15.06.2017, когда впервые в состоянии покоя появилась давящая боль за грудиной, сопровождавшаяся холодным потом, чувством нехватки воздуха. Была вызвана скорая медицинскую помощь. На догоспитальном этапе проводилось лечение: ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, гепарин натрия, морфин, метопролол, нитроглицерин.

Из анамнеза известно, что ранее пациентка сохраняла удовлетворительную толерантность к физической нагрузке, курила длительное время. Прием лекарственных препаратов, злоупотребление алкоголем отрицает. Пациентка имеет отягощенную наследственность по ишемическому инсульту. Из сопутствующих заболеваний обращает на себя внимание язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Объективно: состояние средней степени тяжести, в сознании. Кожные покровы физиологической окраски. Периферических отеков нет. В легких дыхание жесткое,

проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 92 в минуту. Артериальное давление (АД) на правой руке 100 и 70 мм рт.ст., на левой руке – 110 и 70 мм рт.ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Край печени ровный, не выступает из-под края реберной дуги. Стул ежедневно. Синдром сотрясения поясничной области отрицательный с обеих сторон.

Электрокардиограмма (ЭКГ) при поступлении: синусовый ритм с ЧСС – 92 в минуту, элевация сегмента ST в отведениях aVL, V₄–V₆. Выставлен диагноз «острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST». Пациентка была направлена в рентгеноперационную для выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Во время проведения коронарографии выявлена субокклюзия проксимального сегмента передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) – стеноз 85%. Выполнена имплантация DES Xience Xpedition 3,5×18 мм. На контрольной ангиографии просвет проксимальной трети артерии восстановлен, выявлены признаки эмболии тромботических масс в дистальный сегмент ПМЖА. Проводник был многократно заведен за зону окклюзии, кровоток в дистальном сегменте восстановлен.

Лабораторные данные при поступлении: тропонин I – 1,01 нг/мл, МВ КФК – 38 Ед/л, общий холестерин – 4,33 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) – 2,77 ммоль/л, глюкоза – 4,1 ммоль/л, креатинин – 76 ммоль/л. В общем анализе крови: эритроциты 4,59×10¹²/л, гемоглобин – 138 г/л, лейкоциты – 12,6×10⁹/л, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 70%, лимфоциты – 20%, моноциты – 8%, тромбоциты – 478×10⁹/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 5 мм/ч.

С учетом повышенного количества тромбоцитов выполнен анализ их агрегационной активности: агрегация тромбоцитов в базовом тесте TRAP test в норме (108 U), тромбоциты активные; агрегация в ADP test – 46 U (норма – <50 U для пациентов, принимающих препараты, блокирующие АДФ-рецептор), целевое значение достигнуто; агрегация в ASPI test – 33 U (норма – <30 U для пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту), целевое значение не достигнуто. С учетом данного теста было высказано предположение о возможном увеличении дозы ацетилсалициловой кислоты.

Данные эхокардиографии: акинез всех апикальных сегментов, митральная регургитация I степени, трикуспидальная регургитация I степени, левое предсердие – 32 мл, конечно-систолический объем (КСО) левого желудочка (ЛЖ) – 40 мл, конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ – 88 мл, межжелудочковая перегородка – 9 мм, задняя стенка ЛЖ – 8 мм, фракция выброса (ФВ) – 54% (Simpson).

Данные эхокардиографии в динамике от 23.06.2017: сохраняется акинез всех апикальных сегментов, КСО ЛЖ – 34 мл, КДО ЛЖ – 88 мл, ФВ – 61%.

Пациентке была назначена двойная антитромбоцитарная терапия (ацетилсалициловая кислота 125 мг + тикагрелор 90 мг 2 раза в день), гепарин, статин, ин-

гибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), β-адреноблокатор, ингибитор протонной помпы.

Заключительный диагноз. Ишемическая болезнь сердца: переднелатеральный инфаркт миокарда с зубцом Q от 15.06.2017. ЧКВ: ангиопластика, стентирование ПМЖА DES Xience Xpedition 3,5×18 мм от 15.06.2017. Хроническая сердечная недостаточность I стадии I функционального класса по NYHA. Тромбоцитоз. Язвенная болезнь ДПК, вне обострения.

Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового терапевта и кардиолога, ей рекомендована консультация гематолога в плановом порядке для исключения патологии системы гемостаза.

После выписки пациентка несколько раз в год наблюдалась у кардиолога, получала рекомендованную терапию в полном объеме, отказалась от курения, вела здоровый образ жизни. Пациентка проконсультирована гематологом, ей выполнена стерильная пункция. В миелограмме выявлено расширение миелоидного ростка с гиперплазией мегакариоцитов. В результате генетического исследования выявлена мутация JAK2 V617F. Пациентке назначена интерферонотерапия. В общем анализе крови уровень тромбоцитов снизился до 340×10⁹/л.

16.04.2019 у пациентки вновь появилась интенсивная давящая боль за грудиной с иррадиацией в обе руки, спину, сопровождавшаяся холодным потом и тошнотой. Была вызвана скорая медицинская помощь.

На догоспитальном этапе: АД не определяется, оксигенация, гепарин натрия, аспирин, клопидогрел, морфин, дофамин. Бригадой скорой медицинской помощи пациентка доставлена в приемное отделение Пермского клинического кардиологического диспансера.

Объективно: состояние тяжелое. Кожные покровы бледные, цианоз носогубного треугольника. Периферических отеков нет. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 17 в минуту. Сатурация кислорода – 93%. Тоны сердца приглушены, ритмичные. На фоне инфузии дофамин ЧСС – 88 в минуту, АД на правой руке 130 и 80 мм рт.ст. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Край печени ровный, не выступает из-под края реберной дуги.

ЭКГ при поступлении: синусовый ритм с ЧСС – 113 в минуту, элевация сегмента ST в отведениях I, aVL, V₂–V₅. Выставлен диагноз «острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST». Пациентка была направлена в рентгеноперационную для выполнения экстренной коронарографии.

Лабораторные данные при поступлении: эритроциты – 5,51×10¹²/л, гемоглобин – 164 г/л, лейкоциты – 13,4×10⁹/л, тромбоциты – 637×10⁹/л.

Во время проведения коронарографии выявлен тромбоз стента. Состояние пациентки резко ухудшилось, произошла остановка кровообращения, реанимационные мероприятия в течение 30 мин без эффекта, констатирована смерть пациентки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с эссенциальной тромбоцитемией имеют высокий риск тромботических осложнений. ИМ у таких пациентов может возникнуть в результате тромбоза *in situ* даже при отсутствии атеросклеротического повреждения. У молодых пациентов острый ИМ с подъемом сегмента ST зачастую описывается как первое тромботическое событие, приведшее к диагностике эссенциальной тромбоцитемии [6, 7]. Курение усугубляет и утяжеляет течение заболевания. В представленном клиническом случае курящая молодая пациентка перенесла 2 острых тромботических события в течение 2 лет, впервые в жизни в общем анализе крови у нее был зафиксирован тромбоцитоз $>450 \times 10^9/\text{л}$.

Двойная антиагрегантная терапия в данной группе пациентов может не иметь должной эффективности. В нашем случае пациентке был выполнен тест агрегационной активности тромбоцитов и выявлено повышение резистентности к аспирину.

В исследованиях было показано, что лечение препаратами гидроксимочевины снижает риск развития тромботических осложнений у пациентов высокого

сердечно-сосудистого риска, страдающих эссенциальной тромбоцитемией [8]. Интерферонотерапия может быть предпочтительной у женщин репродуктивного возраста, однако она связана с более выраженными побочными эффектами, такими как гипертермия, желудочно-кишечные расстройства и общее недомогание. Кроме того, для таких пациентов рекомендуется агрессивная тактика лечения антитромбоцитарными препаратами. Целевым уровнем тромбоцитов при лечении эссенциальной тромбоцитемии считается уровень $<400 \times 10^9/\text{л}$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эссенциальная тромбоцитемия у молодых пациентов зачастую впервые может манифестировать как острое тромботическое событие, такое как ИМ или инсульт. На момент постановки диагноза у таких пациентов очень важно вовремя заподозрить эссенциальную тромбоцитемию как основную причину тромбоза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Некрутенко Людмила Александровна (Nekrutenko Ludmila A.) – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

E-mail: lunekru@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0001-9151-8195>

Новикова Ирина Александровна (Novikova Irina A.) – соискатель кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

E-mail: Nurdus@yandex.ru

<http://orcid.org/0000-0002-3968-6498>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Doughty M, Mehta R, Bruckman D, et al. Acute myocardial infarction in the young – the University of Michigan experience. *Am Heart J.* 2002;143:56–62.
2. Imazio M, Bobbio M, Bergerone S, Barlera S, Maggioni AP. Clinical and epidemiological characteristics of juvenile myocardial infarction in Italy: the GISSI experience. *G Ital Cardiol.* 1998;28:505–512.
3. Risgaard B, Nielsen JB, Jabbari R, Haunso S, Holst AG, Winkel BG, et al. Prior myocardial infarction in the young: predisposes to a high relative risk but low absolute risk of a sudden cardiac death. *Europace.* 2013;15:48–54.
4. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Br J Haematol.* 2005; 128:275–90.
5. Rossi C, Randi ML, Zerbinati P, Rinaldi V, Girolami A. Acute coronary disease in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Intern Med.* 1998;244:49–53.
6. Gangadharan V, Ticku J, Kasi V. Acute myocardial infarction in a 21-year-old male due to essential thrombocytosis. *Cath Lab Digest.* 2014; 22 (3).
7. Pande S, Joshi R, Pande R. Essential thrombocythemia in a young man treated for myocardial infarction. *BMJ Case Rep.* 2010.
8. Gao W, Shen W, Luo X, Shi H, Jiang X, Pan J: ST-segment elevation myocardial infarction in patient with essential thrombocythemia without associated risk. *Int J Cardiol.* 2015, 180:223–5.

Стрюк Р.И., Мравян С.Р.,
Петрухин В.А.

Кардиология. Национальное руководство*

ГЛАВА 5. БЕРЕМЕННОСТЬ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ВВЕДЕНИЕ

В структуре экстрагенитальной патологии заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) составляют ~10%. Они представлены артериальной гипертензией (АГ), врожденными пороками сердца (ВПС) и приобретенными, аритмиями и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), диагностика и лечение которых в период беременности представляют определенные трудности, связанные не только с ограничением диагностических возможностей, но и с выбором медикаментозного лечения, так как любые вмешательства оказывают воздействие не только на мать, но и на плод. Проспективные или рандомизированные клинические исследования у беременных по этическим соображениям не проводятся, в связи с чем уровень доказательств в большинстве случаев соответствует категории С, т.е. это небольшие и ретроспективные исследования и регистры. В 2013 г. Национальным конгрессом кардиологов приняты обновленные российские рекомендации «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности», которые наряду с другими рекомендательными документами и литературными источниками легли в основу написания данной главы в Национальное руководство.

АДАПТАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ПРОИСХОДЯЩИЕ В ОРГАНИЗМЕ ЖЕНЩИНЫ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Во время беременности ССС здоровых женщин претерпевает существенные изменения, которые формируются достаточно быстро и на ранних сроках беременности. Так, уже при сроке 7–8 нед сердечный выброс (СВ), ударный объем и объем левого желудочка (ЛЖ) в конце диастолы возрастают более чем наполовину по сравнению с показателями до зачатия. Ключевыми элементами в адаптации ССС являются изменения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС),

СВ и объемной циркуляции крови (ОЦК). Эти изменения гемодинамики обусловлены активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и умеренным снижением концентрации предсердного натрийуретического пептида.

Отмечаемое во время беременности увеличение ОЦК с 12-й нед беременности сопровождается ростом частоты сердечных сокращений (ЧСС) и увеличением кровотока в легких, которое у здоровых беременных не приводит к росту давления в легочной артерии (ЛА) из-за наблюдаемого снижения сопротивления легочных артериол. Минутный объем сердца увеличивается на 80% по сравнению с параметрами до беременности, достигая максимума к 6–28 нед, с постепенным его снижением к родам. Уже на ранних сроках беременности отмечается снижение артериального давления (АД), диастолическое АД остается сниженным на 10 мм рт.ст. от исходного уровня и во II триместре (табл. 1).

Таблица 1. Показатели гемодинамики при физиологической беременности (по Elkayam U. и соавт.)

Показатель	Нормальные параметры	Изменения во время беременности
ЧСС, уд. в минуту	71±10	+10–20
Рабочий объем, мл	73,3±9	+30
СВ, л/мин	4,3±0,9	+30–50
ОЦК, л	5,0	+20–50
ОПСС, дин/см/с	1530±520	-20
Среднее АД, мм рт.ст.	86,4±7,5	Изменяется незначительно
Потребление кислорода, мл/мин	250,0	+20–30

Примечание. Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

В раннем послеродовом периоде данные показатели приближаются к величинам, определяемым перед родами. Благодаря возрастающему притоку крови к сердцу, уменьшению размеров матки, повышению вязкости крови вновь усиливается работа сердца на 3–4-й день послеродового периода. Во время беременности нарастает потребление организмом кислорода, и перед родами этот показатель превышает исходный уровень на 15–30% (табл. 2).

*Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание.
Под ред. Е.В. Шляхто. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. С. 712–731.

Таблица 2. Показатели гемодинамики в различные периоды родовой деятельности (по С. Oakley, С.А. Warnws, Balckwell, 2007)

Объемная циркуляция крови	+40%
Маточный кровоток на доношенном сроке, мл/мин	500
Перераспределение крови в родах, мл	300–500
Перераспределение крови после родов, мл	1000
СВ в родах (по сравнению с III триместром), л/мин: • латентная фаза, • активная фаза, ускорение, • активная фаза, замедление; второй период родов. Непосредственно после родов	+1,10 +2,46 +2,17 +3,50 +3,10
Кровопотеря, мл: • роды через естественные родовые пути, • роды через естественные родовые пути двойней. Кесарево сечение	500 1000 1000

Структурные адаптационные процессы в сердечной мышце приводят к увеличению массы ЛЖ, фракции выброса (ФВ) и степени укорочения миокардиального волокна. Так, размеры сердца могут увеличиваться на 30%, что отчасти напоминает дилатацию камер сердца. Эти признаки гипертрофии миокарда регрессируют после родов.

Беременность рассматривают как тромбофилическое состояние, при котором активация внутрисосудистого тромбогенеза выражена вследствие перестройки свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем, что отражает эволюционное приспособление женского организма к уменьшению кровопотери в родах после отделения плаценты.

ОЦЕНКА РИСКА ДЛЯ МАТЕРИ

Для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациенток с ССЗ используют модифицированную классификацию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которая интегрирует все известные сердечно-сосудистые факторы риска, включая основное заболевание сердца и сопутствующие заболевания, в том числе учитывает противопоказания к беременности.

К группе **низкого риска** (ВОЗ I) отнесены беременные с неосложненным или умеренно выраженным стенозом устья ЛА, пролапсом митрального клапана (ПМК), успешно оперированным дефектом межпредсердной (ДМПП) и межжелудочковой перегородки (ДМЖП), открытой артериальной перегородкой, аномальным дренажем легочных вен, редкими предсердными или желудочковыми экстрасистолами (ЖЭ). В группу **низкого** или **умеренно выраженного риска** (при отсутствии клинических симптомов) (ВОЗ II) относят беременных с неоперированным ДМПП или ДМЖП, оперированной тетрадой Фалло, большинством аритмий. В группу **высокого риска** (в зависимости от индивидуальных особенностей) ССО вошли беременные с умеренным поражением ЛЖ, гипертрофическими кардиомиопатиями

(ГКМП), клапанными пороками сердца, не соответствующие ВОЗ I или ВОЗ IV, СМ без дилатации и с дилатацией аорты 40–45 мм, а также с дилатацией аорты 45–50 мм в сочетании с двустворчатым аортальным клапаном (ДАК), оперированной коарктацией аорты. Состояния у беременных с **высокой оценкой риска** (ВОЗ IV), при которых беременность противопоказана, – это все случаи ЛГ, заболевания с ФВ ЛЖ <30%, функциональный класс сердечной недостаточности (ФК СН) III–IV, предшествующая перипартальная КМП с резидуальным поражением ЛЖ, выраженные митральный стеноз и стеноз устья аорты с субъективными симптомами, СМ с дилатацией аорты >45 мм, дилатация аорты >50 мм при ДАК, выраженная коарктация аорты.

Беременные с низким или умеренно выраженным риском должны наблюдаться кардиологом в каждом триместре. При высоком риске ССО требуется коллегиальное заключение кардиолога (терапевта) и акушера-гинеколога, которое формируется 1 раз в 1–2 мес. Такой же тактики придерживаются при IV степени риска осложнений, если женщина не дает согласия на прерывание беременности.

Неонатальные осложнения у беременных с пороками сердца отмечаются в 0–28% случаев, неонатальная смертность составляет 1–4%. Предикторами неонатальных осложнений считают СН выше II ФК (NYHA) до беременности, пороки сердца с цианозом, заболевания, сопровождающиеся обструкцией выходного тракта ЛЖ, курение во время беременности, многоплодную беременность, применение пероральных антикоагулянтов во время беременности, а также механический искусственный клапан сердца. Преждевременные роды чаще в сроки до 34 нед гестации у женщин с пороками сердца встречаются в среднем в 16% случаев. Основную роль в преждевременных родах играет развитие фетоплацентарной недостаточности. Перинатальная смертность в целом у женщин с пороками сердца в индустриально развитых странах составляет 1%.

МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ

В период беременности обследование женщин должно быть минимизировано, так как любое воздействие на плод небезопасно. В случае необходимости лучевой диагностики желательнее провести исследование в сроки завершения органогенеза (>12 нед беременности).

Отсутствуют доказательства увеличения риска мальформаций плода, синдрома задержки развития плода или потери беременности при дозе радиации <50 мГр, но после первых 14 нед гестации облучение в дозе >50 мГр может быть связано с увеличением риска врожденных мальформаций, синдромом задержки развития плода и интеллектуальной неполноценности. Риск мальформаций плода увеличивается при облучении >100 мГр. Действие на плод начинается с дозы 1 мГр, и связанная с этим вероятность развития онкологического заболевания у ребенка невелика (табл. 3).

Таблица 3. Оценка действия на плод и беременную доз облучения при различных медицинских процедурах

Методика	Облучение плода		Облучение матери	
	мГр	мЗв	мГр	мЗв
Рентгенография органов грудной клетки (прямая и боковая)	<0,01	<0,01	0,1	0,1
Компьютерная томография грудной клетки	0,3	0,3	7	7
Коронарография	1,5	1,5	7	7
Транслюминальная баллонная ангиопластика или радиочастотная абляция	3	3	15	15

Катетеризация полостей сердца. Показанием для электрофизиологического обследования и абляции дополнительных путей проведения являются случаи аритмий, устойчивых к медикаментозному лечению и сопровождающихся нарушениями гемодинамики. При необходимости для снижения облучения могут быть использованы системы навигаторов. Во время проведения ангиографии при отсутствии экранирования живота доза облучения составляет 1,5 мГр, но из-за поглощающего эффекта окружающих тканей на плод приходится менее 20% этой дозы. Экранирование живота при обследовании и уменьшение времени экспозиции позволяют минимизировать дозу облучения. Более предпочтителен доступ через лучевую артерию.

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ И ВРОЖДЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Пренатальную диагностику у женщин с высоким риском наследования врожденных заболеваний проводят неинвазивными (ультразвуковое исследование с доплерографией, иммунорадиологический и иммуноферментный анализ факторов материнской сыворотки) и инвазивными (амниоцентез, кордоцентез, кардиоцентез, биопсия хориона) методами исследования.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА БЕЗ ЦИАНОЗА

ДМПП. У беременных с ДМПП (рис. 1) рост СВ при перегрузке правого желудочка (ПЖ) компенсируется снижением ОПСС.

Факторы, определяющие тяжесть состояния беременных с ДМПП: цианоз (свидетельствует о сбросе справа налево – реверсия шунта), диаметр дефекта >3 см, СН III ФК, высокая ЛГ (>50 мм рт.ст.), сочетание с другими пороками (неполная АВ-коммуникация).

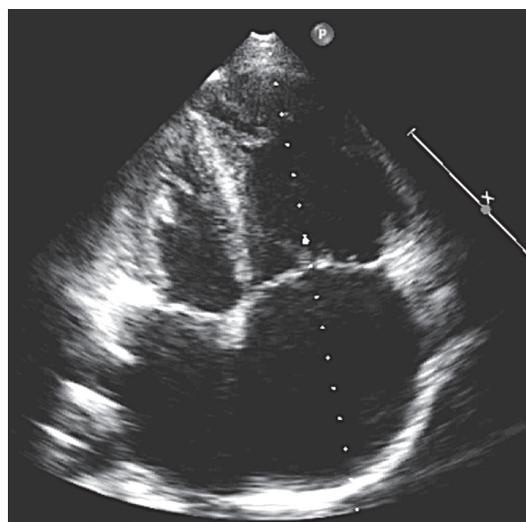


Рис. 1. Секторальная эхокардиография. Дефект межпредсердной перегородки 4 см в диаметре

При отсутствии этих факторов пациентки переносят беременность без осложнений. Проводятся самостоятельные роды под медикаментозным обезболиванием. В случае необходимости оперативного родоразрешения кесаревым сечением (чаще по акушерским показаниям) обязательны строгий контроль и своевременная коррекция объема кровопотери.

Неполная атриовентрикулярная коммуникация. На уровне предгравидарной подготовки у пациентки с неполной АВ-коммуникацией рекомендуется оценить степень митральная недостаточность (МН) и размер ДМПП – от этого зависит дальнейшая тактика. В зависимости от этих показателей риск расценивается как низкий или умеренно выраженный. При низком риске роды ведутся через естественные родовые пути под медикаментозным обезболиванием, при умеренно выраженном – с ограничением потуг под длительной эпидуральной анестезией или вакуум-экстракцией плода.

ДМЖП. Основные нарушения гемодинамики при ДМЖП (рис. 2) при беременности в большей мере зависят от размера дефекта и состояния легочных сосудов, чем от локализации дефекта. В основе нарушений гемодинамики лежит сброс крови на уровне желудочков.

Факторы, определяющие тяжесть состояния беременных с ДМЖП: цианоз, диаметр отверстия более 2 см, СН III ФК, высокая ЛГ.

При отсутствии данных факторов и систолическом давлении в ЛА до 60 мм рт.ст. риск осложнений низкий. Роды ведутся через естественные родовые пути под медикаментозным обезболиванием. При наличии фактора, определяющего тяжесть течения, или ЛГ с систолическим давлением в ЛА от 60 до 80 мм рт.ст. определяется умеренный риск ССО. Роды ведутся с исключением потуг (наложение акушерских щипцов или кесарево сечение). Высокая ЛГ (систолическое давление в ЛА >80 мм рт.ст. или более 3/4 системного) – показание к прерыванию беременности. Беременность противопоказана из-за высокой материнской смертности, составляющей около

30–50%. При отказе от прерывания беременности пациентка наблюдается в специализированном роддоме с частым определением параметров сократительной функции ЛЖ и ПЖ. Родоразрешение осуществляется при стабильной гемодинамике на доношенном сроке или раньше операцией кесарева сечения под общей анестезией.

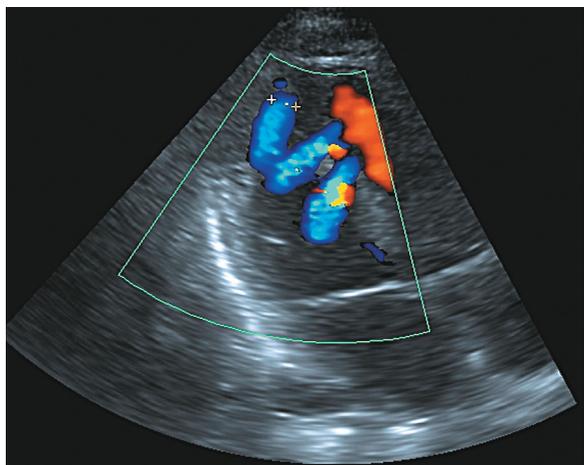


Рис. 2. Цветовая доплер-эхокардиография. Спектр шунтового перекрестного сброса через дефект межжелудочковой перегородки; указан размер одного из мышечных дефектов

Открытый артериальный проток. Факторы, определяющие тяжесть состояния беременных с открытым артериальным протоком: наличие и уровень ЛГ. При отсутствии ЛГ и ЛГ I степени определяется низкий риск ССО и роды ведутся через естественные родовые пути под медикаментозным обезболиванием. При ЛГ II степени риск ССО умеренный – роды ведутся через естественные родовые пути с ограничением потуг под длительной эпидуральной анестезией или с использованием вакуум-экстракции плода. Высокая ЛГ – противопоказание к пролонгированию беременности. При отказе от прерывания беременности риск ССО высокий, ведение беременности осуществляется соответственно данной степени риска.

Стеноз устья ЛА. Главную роль в развитии возможных осложнений у беременных со стенозом устья ЛА (рис. 3) играет не локализация, а степень стеноза. Легкий и умеренный стеноз устья ЛА при сохраненной сократительной функции ПЖ не осложняет течение беременности. Фактором, определяющим тяжесть состояния беременных с данным ВПС, является градиент давления на клапане ЛА >80 мм рт.ст. Роды в большинстве случаев ведут через естественные родовые пути под медикаментозным обезболиванием. Легочная регургитация обычно не сопровождается дополнительным риском для новорожденных.

Аортальный стеноз (АС) чаще всего развивается на фоне врожденной патологии ДАК (рис. 4). Риск расслоения аорты при данном ВПС при беременности возрастает.

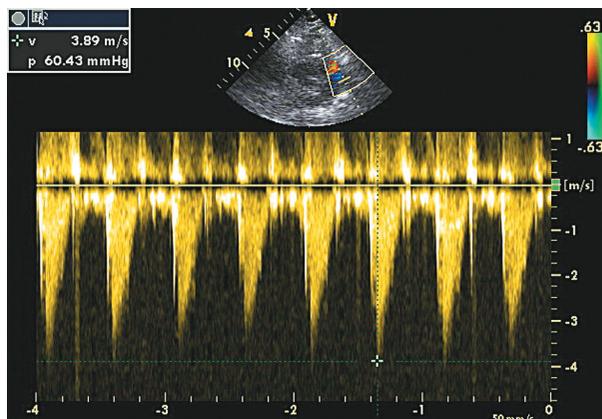


Рис. 3. Допплер-эхокардиография. Стеноз устья легочной артерии. Скоростной турбулентный поток в легочной артерии с пиковой скоростью 3,9 м/с, пиковым градиентом давления 60,4 мм рт.ст.

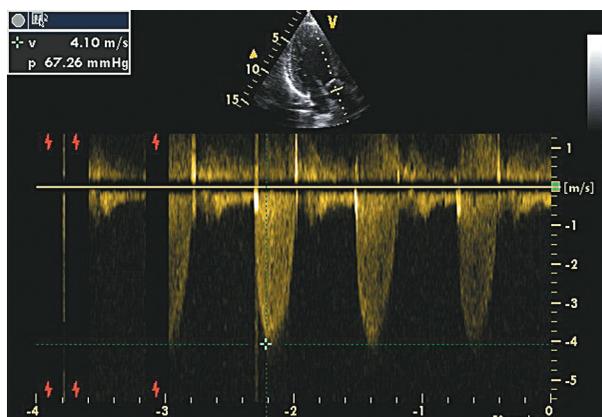


Рис. 4. Аортальный стеноз. Допплер-эхокардиография аортального клапана. Градиент давления аорта–левый желудочек – 67 мм рт.ст.

Факторы, определяющие тяжесть состояния беременных с АС: выраженность градиента давления на аортальном клапане; более существенные, чем при нормальном течении беременности, тахикардия и одышка; синкопальные состояния; дистрофические изменения миокарда ЛЖ на электрокардиограмме (ЭКГ) в виде коснисходящей депрессии сегмента ST в левых грудных отведениях (V_5-V_6) с формированием отрицательного зубца T; клинические (боли за грудиной давящего характера) и ЭКГ-признаки коронарной недостаточности из-за локализации кальциноза в области устья коронарных артерий и выраженной гипертрофии миокарда; постстенотическое расширение восходящей аорты по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) >4,5 см.

При умеренном градиенте давления и отсутствии другого фактора, определяющего тяжесть АС, роды осуществляются через естественные родовые пути под медикаментозным обезболиванием (низкий риск осложнений). При выраженном градиенте и отсутствии другого фактора, определяющего тяжесть течения, роды проводятся через естественные родовые пути под длительной эпидуральной анестезией, а при сочетании с любым фактором, определяющим тяжесть АС, – с исключением потуг (наложение

акушерских щипцов или кесарево сечение). При резком и критическом АС беременность противопоказана.

Коарктация аорты и синдром Тернера. Коарктация аорты может наблюдаться и при синдроме Тернера, который, кроме того, включает отставание в росте, нарушение функции яичников с недостатком женских половых гормонов и бесплодие, обструктивное поражение ЛЖ, ДАК с его более или менее выраженным стенозом.

Факторы, определяющие тяжесть состояния беременных с коарктацией аорты: АГ (АД >160/100 мм рт.ст.), градиент давления >60 мм рт.ст., пост- и престенотическое расширение аорты, особенно при наличии ДАК, дистрофические изменения миокарда ЛЖ на ЭКГ, СН или коронарная недостаточность, впервые возникшие или упорные головные боли (возможность интракраниальных аневризм).

При высоком градиенте давления (>60 мм рт.ст.) или стойком повышении АД >160/100 мм рт.ст. пациентке следует ограничить двигательный режим и проводить постоянную гипотензивную терапию. При отсутствии эффекта от лечения дальнейшее пролонгирование беременности противопоказано. Рекомендуется проведение МРТ головного мозга в сосудистом режиме для исключения аневризмы сосудов головного мозга (если она не была проведена ранее).

При отсутствии факторов, определяющих тяжесть течения, родоразрешение осуществляется на доношенном сроке под медикаментозным обезболиванием (при низком градиенте давления или нормальном АД) или с ограничением потуг под длительной перидуральной анестезией (при сохранении АГ). При наличии одного из факторов, определяющих тяжесть течения коарктации аорты, родоразрешение осуществляется с исключением потуг под длительной эпидуральной анестезией или интубационным наркозом. Решение о способе родоразрешения оперированной коарктации аорты принимается исходя из результата оперативного лечения (уровень остаточного градиента давления, наличие аневризматического расширения аорты).

Аневризма аорты (рис. 5) в большинстве случаев протекает бессимптомно и может оставаться нераспознанной, поэтому данные о частоте этого ВПС у беременных существенно преуменьшены. Расслаивание аорты отмечается с частотой 0,4 случая в год на 10 тыс. беременных со смертностью на догоспитальном этапе до 53%.

Принципы наблюдения и родоразрешения беременных с аневризмой аорты аналогичны таковым, как и при СМ.

Трехпредсердное сердце (cor triatrium) (рис. 6) – увеличение легочного давления и сосудистого сопротивления в легких у беременных с данным ВПС может вызвать ЛГ, гемодинамическая картина при этом напоминает митральный стеноз. Среди осложнений гестации – ФП и тромбоэмболические осложнения (ТЭО). Родоразрешение осуществляется под медикаментозным обезболиванием на возможно доношенном сроке при размере ЛП <4 см, градиенте давления между камерами ЛП ≤5 мм рт.ст. При увеличении размера ЛП или высоком

градиенте давления из-за опасности развития ФП предпочтительнее кесарево сечение.

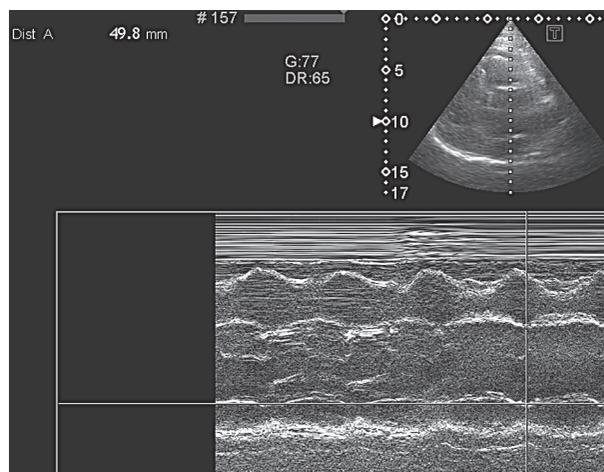


Рис. 5. Эхокардиография в М-режиме. Аневризма аорты. Диаметр восходящей аорты 4,98 см



Рис. 6. Трехпредсердное сердце. Эхокардиография больной в 3D-режиме. Визуализируется перегородка в левом предсердии с наличием выпуклика

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА С ЦИАНОЗОМ

Тетрада Фалло. Право- и левожелудочковая недостаточность у беременных с тетрадой Фалло обусловлены аортальной недостаточностью (АН), которая может иметь тенденцию к прогрессированию у неоперированных пациенток, так как створка аортального клапана не имеет поддержки и пролабирует в дефект перегородки. Вынашивание беременности женщинами с тетрадой Фалло сопровождается крайне высоким риском как в отношении матери, так и в отношении плода. Наличие цианоза и эритроцитоза у матери является основным фактором, влияющим на развитие синдрома задержки развития плода, риск развития которого зависит от выраженности цианоза и особенно значителен при сатурации кислорода менее 85%. У этих пациенток отмечено нарастание частоты выкидышей, преждевременных родов и снижение массы плода. При беременности как результат снижения ОПСС возможно возрастание шунта справа налево с некоторым ростом цианоза, что приводит к ухудшению клинического состояния даже при исходно умеренно

выраженном цианозе. Роды и потуги могут представлять серьезную опасность из-за развития гипотензии с усугублением шунта справа налево.

Женщины, перенесшие радикальную операцию по поводу тетрады Фалло, имеют хороший прогноз, 5-летняя выживаемость среди них составляет 94%, что позволяет большинству девочек достичь репродуктивного возраста. Однако у всех пациенток определяются остаточный стеноз устья ЛА и аритмии.

При хороших результатах операции возможны самопроизвольные роды. Сохраняющиеся послеоперационные дефекты, такие как ДМЖП, стеноз устья ЛА или аортальная регургитация, нуждаются в дополнительной оценке риска ССО совместно с анализом сохранности сократительной функции ЛЖ. Отсутствие выраженных резидуальных дефектов позволяет предполагать неосложненную беременность и роды.

При триаде Фалло вынашивание беременности возможно, вопрос о способе родоразрешения решается индивидуально.

Аномалия Эпштейна. Осложнениями беременности у пациенток с аномалией Эпштейна (рис. 7) могут быть СН, предсердные нарушения ритма и пароксизмальные тахикардии из-за сопутствующего синдрома WPW, парадоксальная эмболия и абсцесс мозга, инфекционный эндокардит (ИЭ). Хотя беременность у этих пациенток проходит с синдромом задержки развития плода, преждевременными родами и низкой массой новорожденных, в большинстве случаев прогноз достаточно хороший. При отсутствии осложнений возможны самопроизвольные роды. При наличии осложнений родоразрешение осуществляется операцией кесарева сечения под общей или эпидуральной анестезией при участии опытного кардиолога.

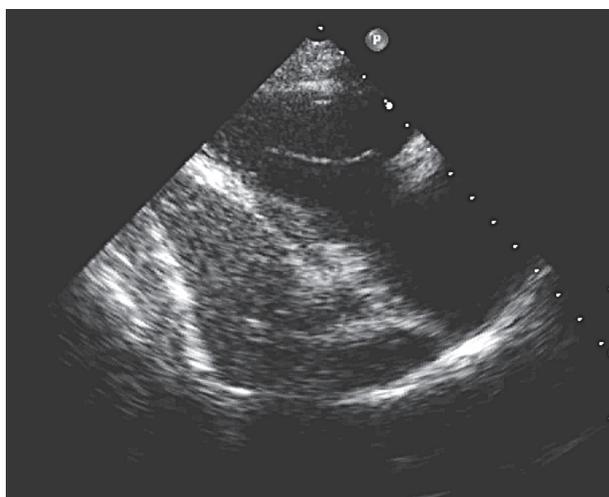


Рис. 7. Двухмерная эхокардиография. Четырехкамерное сечение. Аномалия Эпштейна. Смещение створок трикуспидального клапана в полость правого желудочка

Транспозиция магистральных сосудов (ТМС). Вынашивание беременности более реально при корригированной ТМС. Наличие цианоза при полной ТМС явля-

ется фактором риска выкидыша, число рождений живым плодом составляет около 60%.

При некоторых анатомически сложных ВПС, когда отсутствуют или недоразвиты различные отделы сердца (атрезия трикуспидального и митрального клапанов, единственный желудочек сердца, двухкамерное сердце и т.д.), выполнение радикальной операции невозможно. Единственной операцией может быть гемодинамическая коррекция внутрисердечной гемодинамики, которая позволяет разделить артериальные и венозные потоки крови, не устраняя полностью анатомические пороки (операции Фонтена, Мастарда, Сеннинга – баллонная или открытая септотомия, в результате которой венозный возврат попадает в правый или системный желудочек, а системный кровоток – в левый или легочный желудочек) (рис. 8).

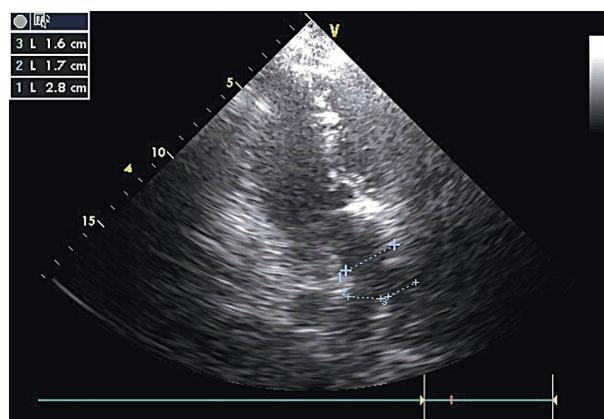


Рис. 8. Полная транспозиция магистральных сосудов

Осложнения гестации: левожелудочковая (морфологически – ПЖ) недостаточность, частое сочетание с АВ-блокадами различной степени, склонность к тромбозам, при полной ТМС – к «парадоксальным» эмболиям, коронарная недостаточность.

При отсутствии осложнений корригированной ТМС или хороших результатах операции Сеннинга возможны самопроизвольные роды. Показанием к прерыванию беременности является ФВ менее <40% и выраженная (III степени) регургитация на трехстворчатом клапане, участвующем в системном кровотоке. В противном случае родоразрешение с исключением потуг при условии строгого соответствия в послеоперационном периоде объемов вводимой жидкости и диуреза.

Единственный желудочек сердца. Беременность у женщин с единственным желудочком сердца (рис. 9) возможна лишь после проведения операции Фонтена. У 50% женщин, перенесших операцию Фонтена, отмечается выкидыш или преждевременные роды.

Сроки и длительность госпитализации таких пациенток определяются индивидуально. Родоразрешение осуществляется кесаревым сечением на сроках, близких к доношенному плоду, под интубационным наркозом или эпидуральной анестезией при условии строгого соответствия объемов вводимой жидкости и диуреза, под мони-

торным контролем АД и пульсоксиметрией. В случае преждевременных родов заранее необходимо предусмотреть комплекс мероприятий по экстренному родоразрешению (участие опытного анестезиолога, кардиолога специализированного роддома) и неонатальной помощи новорожденному.

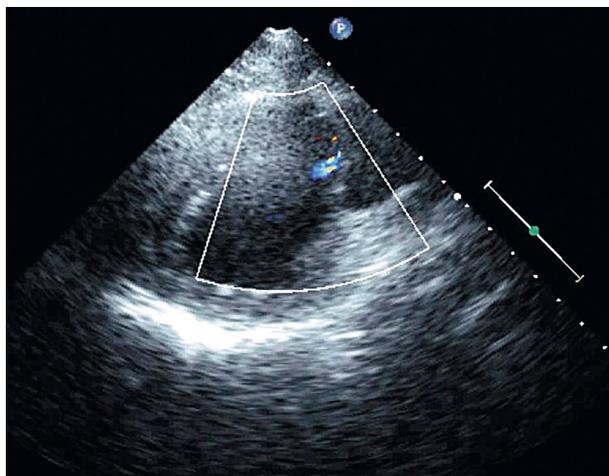


Рис. 9. Допплер-эхокардиография. Единственный желудочек сердца. Синий цвет – волна умеренной (I степени) регургитации на аортальном клапане

Комплекс (синдром) Эйзенменгера. Осложнениями гестации у беременных с комплексом Эйзенменгера являются: нарастание цианоза, вызванного вторичным эритроцитозом, железодефицитная анемия, нарушение агрегации тромбоцитов, тромбозы и тромбоземболии, кровохарканье и легочное кровотечение, СН, желудочковые и наджелудочковые аритмии, внезапная смерть. При комплексе Эйзенменгера пролонгирование беременности противопоказано. Если же женщина настаивает на сохранении беременности, требуется стационарное наблюдение и лечение (часто непрерывное) на протяжении всего периода гестации с ЭхоКГ-контролем размеров камер сердца, степени ЛГ и сократительной способности миокарда.

Лечение диуретиками при развитии СН проводят крайне аккуратно из-за опасности увеличения гематокрита и снижения СВ. Использование вазодилататоров, в свою очередь, чревато снижением АД, нарастанием шунтирования крови справа налево и жизненно опасным снижением оксигенации крови.

Учитывая склонность пациенток как к кровотечениям, так и к тромбозам, назначение антикоагулянтов допускается лишь при наличии ФП, механического искусственного клапана сердца или шунтов, а также в случае массивной ТЭЛА, отмечаемой у 30% больных. Пациенткам назначают длительный постельный режим, проводят профилактику гиповолемии с учетом диуреза и объема выпитой жидкости, контролируют кислотно-щелочное равновесие. Ингаляции кислорода показаны только пациенткам с увеличением на его фоне потребления кислорода в артериальной крови.

Учитывая 75% материнскую смертность после кесарева сечения (возможно, вследствие резкого снижения внутрибрюшного давления из-за быстрого извлечения плода, а также колебаний ОЦК из-за кровопотери), родоразрешение при готовности родовых путей чаще осуществляется через естественные родовые пути. Эпидуральная анестезия нежелательна из-за опасности снижения АД, хотя есть наблюдения успешного родоразрешения кесаревым сечением под низкодозовой спинальной и эпидуральной анестезией.

В связи со склонностью к развитию в раннем послеродовом периоде ТЭЛА из-за полицитемии и гиперкоагуляции пациенткам с комплексом Эйзенменгера в послеродовом периоде показана терапия низкомолекулярными (НМГ) или нефракционированным (НФГ) гепарином под строгим контролем коагулограммы и показателей свертываемости крови.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА

Митральный стеноз. Факторы, определяющие тяжесть состояния беременных с митральным стенозом: площадь АВ-отверстия $<1,5 \text{ см}^2$, ЛГ, СН III ФК, ФП. У пациенток с ФП в случае их отказа от прерывания беременности показано проведение антикоагулянтной терапии, выбор которой зависит от сроков гестации. При наличии одного из вышеперечисленных факторов риска показана консультация кардиохирурга о возможности проведения закрытой комиссуротомии или баллонной вальвулопластики желательна в срок 1–24 нед беременности. При невозможности проведения кардиохирургического вмешательства и площади АВ-отверстия $<1,2 \text{ см}^2$ показано прерывание беременности.

Роды осуществляют через естественные родовые пути у пациенток с I–II ФК СН и давлением в ЛА $<40\text{--}50 \text{ мм рт.ст.}$

При большей выраженности гемодинамических расстройств (площадь АВ-отверстия $1,5\text{--}2 \text{ см}^2$, ЛГ $>50 \text{ мм рт.ст.}$, наличие ФП) роды ведут с ограничением потуг под длительной эпидуральной анестезией или с укорочением II периода родов путем наложения акушерских щипцов. У женщин с III и IV ФК СН проводят оперативное родоразрешение под общим наркозом.

Недостаточность МК. Женщины даже с выраженной митральной регургитацией вследствие периферической вазодилатации беременность переносят хорошо.

Факторы, определяющие тяжесть состояния беременных с МН: атриомегалия $>4,5 \text{ см}$, конечный диастолический размер (КДР) $>5,5\text{--}5,7 \text{ см}$, митральная регургитация II степени и более, ФВ ЛЖ $<55\%$, пароксизмальная тахикардия и/или ФП, СН. При наличии одного из факторов, определяющих тяжесть течения заболевания, показано динамическое клиническое и ЭхоКГ-наблюдение (на сроках 6–28 и 35–36 нед беременности). При конечном диастолическом объеме (КДО) ЛЖ $\geq 6,0 \text{ см}$ или при ФВ $<50\%$ показано прерывание беременности или досрочное оперативное родоразрешение под интубационным наркозом со строгим контролем объема вводимой

жидкости, не превышающего объем кровопотери и диурез.

При отсутствии факторов, определяющих тяжесть заболевания, родоразрешение осуществляется через естественные родовые пути без «выключения» потуг.

Недостаточность аортального клапана. Факторы, определяющие тяжесть состояния беременных с АН: II и более степень, КДР ЛЖ >5,5–5,7 см, дистрофические изменения на ЭКГ, клинические и ЭКГ-признаки коронарной недостаточности.

При наличии одного или нескольких факторов, определяющих тяжесть течения беременности, роды осуществляются на максимально доношенном сроке предпочтительно кесаревым сечением под интубационным наркозом, со строгим контролем объема вводимой жидкости, не превышающего объем кровопотери и диурез. При отсутствии данных факторов родоразрешение проводят через естественные родовые пути без «выключения» потуг. Возможно использование длительной эпидуральной или комбинированной спинально-эпидуральной анестезии.

БОЛЕЗНИ МИОКАРДА

ГКМП. При наличии ГКМП у одного из супругов при планируемой беременности целесообразно провести генетическую консультацию (класс рекомендаций I, уровень доказательности C). Беременность пациентки с ГКМП (рис. 10) в целом переносят хорошо, хотя относятся к группе высокого риска. У ряда женщин в результате увеличения ОЦК возможно появление одышки, которая купируется низкими дозами диуретиков.

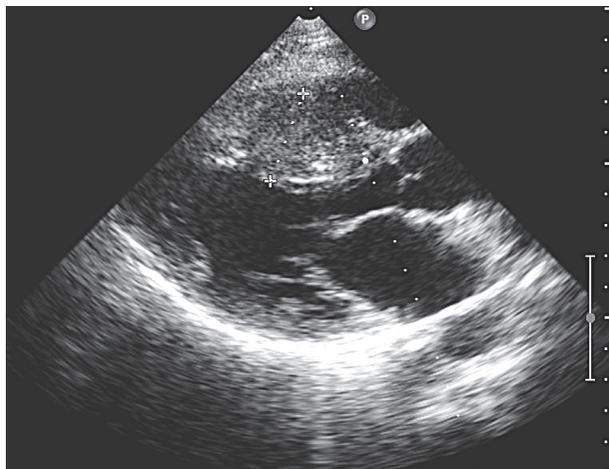


Рис. 10. Секторальная эхокардиография. Гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выносящего тракта. Толщина межжелудочковой перегородки 2,7 см (отмечено крестиками)

Факторы, определяющие тяжесть состояния беременных с ГКМП: выраженная обструкция выносящего тракта левого желудочка (ВТЛЖ) с градиентом давления >80 мм рт.ст., клинические и ЭКГ-признаки коронарной недостаточности, пре- и синкопальные состояния, семейный анамнез ССО, желудочковая тахикардия. У па-

циенток с ГКМП, не имеющих клинических симптомов заболевания на фоне поддерживающей терапии ББ, целесообразно продолжать лечение ими во время беременности, но учитывать возможность развития брадикардии у плода (класс рекомендаций I, уровень доказательности C). Роды проводят в специализированном родовспомогательном учреждении под наблюдением опытного кардиолога и анестезиолога-реаниматолога под постоянным контролем ЭКГ и АД. В случае роста градиента давления необходимо использовать постоянное введение ББ (перорально или внутривенно) или восстановление ОЦК. Самостоятельные роды возможны у пациенток без выраженной обструкции выходящего тракта ЛЖ и клинических симптомов заболевания. Значительно чаще родоразрешение осуществляется кесаревым сечением под общим наркозом.

Перипартальная КМП развивается у женщин в последний месяц беременности или через 5 мес после родов. Считается, что перипартальная КМП является одной из форм ДКМП, протекающей с левожелудочковой СН. Осложнения гестации: СН, ФП, внутрижелудочковый тромбоз, жизненно опасные желудочковые нарушения ритма, АВ-блокады, блокады ножек пучка Гиса, внезапная смерть. В лечении пациенток с перипартальной КМП используют диуретики (гидрохлоротиазид, фуросемид) и сердечные гликозиды (дигоксин).

Подготовка к родам включает использование кардиотонических препаратов и препаратов с положительным инотропным действием (по показаниям). Родоразрешение осуществляется кесаревым сечением в условиях кардиохирургического стационара под постоянным контролем ЭКГ и АД с возможностью проведения экстренной баллонной контрпульсации или искусственного ЛЖ, который используется в случаях экстренного родоразрешения.

ДКМП. У пациенток с ДКМП увеличение ОЦК, характерное для беременных, является основополагающим фактором, вызывающим (или усугубляющим) клинически выраженную СН. Осложнения гестации: СН, ФП, внутрижелудочковый тромбоз и ТЭО, жизненно опасные желудочковые нарушения ритма, нарушения проводимости, внезапная смерть, преждевременные роды, синдром задержки развития плода.

Родоразрешение пациенток осуществляется при стабилизации основных параметров гемодинамики или по витальным показаниям со стороны матери путем кесарева сечения под эпидуральной, спинально-эпидуральной анестезией или под общим наркозом. Регионарная анестезия позволяет избежать депрессии миокарда и увеличения преднагрузки, поддерживать нормоволемию и адекватный маточно-плацентарный кровоток, безопасна в отношении матери и плода.

Большие дисплазии соединительной ткани СМ. Пациентка с СМ на уровне предгравидарной подготовки должна быть обследована, включая оценку диаметра всех визуализируемых при ЭхоКГ отделов аорты, состояния клапанов и сократимости миокарда; ЭхоКГ по Холтеру, при необходимости проведение КТ или МРТ. Кроме того, женщина и ее партнер должны быть проинформированы

о возможном риске материнских осложнений, а также о высокой возможности генетической передачи заболевания. При наличии у одного из родителей СМ риск этого заболевания у ребенка составляет 50%, при заболевании обоих родителей – 100%. Течение беременности при СМ имеет высокий риск развития тяжелых и фатальных осложнений со стороны матери и плода, который нарастает по мере увеличения сроков гестации: формирование аневризмы аорты, разрыв и расслоение уже существующей аневризмы аорты и возникновение ИЭ.

У беременных с нормальными размерами аорты наблюдение специалистами осуществляется ежемесячно, ЭхоКГ – 1 раз в триместр, до родов и в послеродовом периоде. У пациенток с диаметром аорты >40 мм, ее прогрессирующей дилатацией, хирургическим лечением по поводу расслаивания или разрыва аорты в анамнезе ЭхоКГ осуществляется каждые 4–6 нед. Частота расслоения аорты у беременных составляет около 1% при ее диаметре <40 мм и 10% – у пациенток высокого риска (диаметр аорты >40 мм, быстрая дилатация или расслоение ее восходящего отдела в анамнезе). Максимальный риск расслоения аорты отмечается в III триместре беременности, во время родов и в течение 1 мес после родов. *Предикторы расслаивания аорты:* увеличение синуса Вальсальвы >40 мм и быстрый рост этого размера, увеличение индекса размера аорты (размер на уровне синуса Вальсальвы/поверхность тела) >25 мм/м².

В случае расслаивания аорты после 32 нед беременности и при жизнеспособности плода рекомендуется проведение кесарева сечения и одновременное восстановление целостности аорты. На сроках беременности от 8 до 32 нед выбор тактики лечения основывается на состоянии плода. При развитии дистресс-синдрома у плода рекомендуется срочное кесарево сечение, при отсутствии тяжелой клинической картины расслаивания аорты – пролонгирование беременности до максимально возможного срока. Медикаментозная терапия осуществляется ББ, которые уменьшают СВ и тем самым прогрессируют дилатации аорты с риском ее расслоения.

Роды естественным путем возможны у женщин с М и диаметром аорты, не превышающим 4 см. Методом выбора при обезболивании родов является эпидуральная анестезия. Учитывая вероятность у 70% женщин с СМ эктазии пояснично-крестцового дурального пространства, до родов проводится консультация анестезиолога. Когда диаметр корня аорты >4,5 см или увеличивается за время беременности, необходимо досрочное родоразрешение, даже при отсутствии каких-либо субъективных симптомов.

Синдром Элерса–Данло. Беременным с сосудистым и классическим типом синдрома Элерса–Данло беременность противопоказана, так как акушерские осложнения: спонтанный аборт, симфизиопатия, разрывы органов ЖКТ и матки, истмико-цервикальная недостаточность, выпадение матки, преждевременное излитие околоплодных вод, разрывы мягких тканей и послеродовые кровотечения – встречаются с высокой частотой. При отказе от прерывания беременности пациентки нуждаются

в тщательном, начиная со II триместра беременности, УЗИ внутренних органов с периодичностью 1 раз в 4–6 нед, со срока 32 нед беременности необходима госпитализация в специализированный родильный дом.

В большинстве случаев синдрома Элерса–Данло предпочтительными являются роды через естественные родовые пути, при IV типе синдрома Элерса–Данло – проведение кесарева сечения.

Эластическая псевдоксантома (синдром Гренблада–Страндберга) – аутосомно-рецессивное (изредка – аутосомно-доминантное) тяжелое наследственное поражение эластической ткани с отложением в ней депозитов кальция и фосфатов. Наиболее ранним признаком эластической псевдоксантомы является поражение кожи боковых и задних отделов шеи, проявляющееся появлением плоских ксантоматозных узелков желтоватого цвета, округлых или овальных очертаний, размером от проса до чечевицы, располагающихся линейно или сливающихся в ограниченные и диффузные бляшки (рис. 11). Пораженная кожа лимонно-желтого цвета, несколько утолщена и одновременно с этим дряблая, легко собирается в складки. Поражение сетчатки глаз при эластической псевдоксантоме заключается в появлении оранжевого окрашивания, известного как *reau d'orange* (фр.– оранжевая кожа), и ангиоидных полос (рис. 12), что чаще встречается у детей и подростков. Эти симптомы выявляются при офтальмоскопии с расширенным зрачком.



Рис. 11. Эластическая псевдоксантома. Диффузные бляшки (поражение шеи)

Серьезные осложнения во время беременности включают кровотечения из органов желудочно-кишечного тракта, СН, аритмии, отмечались случаи внезапной смерти. Учитывая в целом благоприятный характер заболевания, в специальном наблюдении беременные не нуждаются. Для исключения безболевого ишемии миокарда обязательным является проведение мониторинга ЭКГ по Холтеру. Родоразрешение осуществляется через естественные родовые пути с исключением потуг – по акушерским, кардиологическим или офтальмологическим показаниям.



Рис. 12. Эластическая псевдоксантома. Оранжевое окрашивание сетчатки глаза. Ангиоидные полосы

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С ИСКУССТВЕННЫМИ КЛАПАНАМИ СЕРДЦА

Все беременные с искусственными клапанами сердца должны получать антикоагулянтную терапию, характер которой определяется сроками гестации, типом протеза, позицией клапана, наличием ТЭ в анамнезе и предпочтением пациентки (уровень доказательности 1 С).

Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества, Европейского общества кардиологов и рекомендациям АНА/АСС по ведению пациентов с клапанными пороками, возможно использование нескольких режимов антикоагулянтной терапии.

1. С наступлением беременности продолжить прием варфарина, если суточная доза препарата не превышает 5 мг при достижении терапевтических значений МНО. При митральной позиции протеза МНО составляет 2,5–3,5; при аортальной – 2,0–3,0. Контроль МНО целесообразно осуществлять 1 раз в 5–7 дней. За 36 ч до родов рекомендован перевод на НФГ, введение которого прекращают за 4–6 ч до родов и возобновляют через 4–6 ч после родов.

2. В случае приема варфарина в дозе >5 мг/сут с I триместра до 13–15 нед беременности целесообразно назначение НМГ дважды в сутки (при достижении целевых показателей анти-Ха активности 0,8–1,2 ЕД/мл через 4–6 ч после инъекции – определяется еженедельно). При значениях показателя анти-Ха <0,6 ЕД/мл – перейти на 3-кратное введение препарата. Возможно также внутривенное постоянное введение НФГ при контроле АЧТВ дважды в сутки (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности В), с 13–15-й до 36-й нед беременности – перевод пациентки на варфарин в дозе достижения целевого уровня МНО. С 36-й нед беременности рекомендован перевод на НМГ дважды в сутки (при достижении целевых значений анти-Ха активности 0,8–1,2 ЕД/мл через 4–6 ч после инъекции, контролируется еженедельно) или НФГ при контроле АЧТВ дважды в сутки (в пределах 1,5–2,0). Смену антикоагулянтной терапии рекомендовано осуществлять в стационарных условиях. Назначение варфарина после родов осуществляется на 3-и сутки при

отсутствии повышенной кровоточивости и продолжении лечения НМГ/НФГ. Отмену НМГ/НФГ осуществляют при достижении целевых значений МНО, которое определяют еженедельно.

Рутинное сочетание антикоагулянтов с приемом ацетилсалициловой кислоты, обладающей неконтролируемым антитромбоцитарным эффектом, при снижении числа ТЭО увеличивает число геморрагических осложнений в 3 раза, что, по-видимому, делает не вполне обоснованным сочетанное использование антикоагулянтов с антитромбоцитарными препаратами. Хотя информация о терапии ацетилсалициловой кислотой у беременных с протезированными клапанами отсутствует, его использование у небеременных пациенток приводит к снижению риска ТЭО. С точки зрения акушеров-гинекологов, использование ацетилсалициловой кислоты во II и III триместрах является безопасным.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

АГ диагностируется у 7–30% беременных и служит основной причиной летальных исходов, перинатальной смертности, значительно ухудшает прогноз у матери и детей. АГ диагностируют при АД >140/90 мм рт.ст., и повышенное АД следует подтвердить как минимум при двух измерениях ртутным сфигмоманометром и данными суточного мониторирования артериального давления.

При беременности выделяют АГ, имевшуюся до беременности (гипертоническая болезнь или симптоматическая АГ), гестационную АГ, преэклампсию/эклампсию, АГ, имевшуюся до беременности и сочетающуюся с гестационной АГ и протеинурией, и антенатально неклассифицируемую АГ. Гестационная АГ (осложняет ~6% беременностей) – это состояние, проявляющееся повышением АД >140/90 мм рт.ст. во второй ее половине (с 20-й нед). После родов в течение 12 нед у пациенток с гестационной АГ АД возвращается к нормальному уровню. В случае присоединения к АГ протеинурии >0,3 г/сут развивается преэклампсия (ПЭ). ПЭ осложняет 5–7% беременностей, у пациенток с АГ частота ПЭ составляет ~5%. Эклампсия – судорожный синдром, не связанный с заболеваниями мозга, возникающий у женщин с ПЭ, осложняет 1,5% случаев беременности двойней, встречается в предродовом периоде (46%), родах (16%) и послеродовом периоде (38%). Самые частые причины летального исхода у пациенток с эклампсией – внутричерепное кровоизлияние (разрыв сосудистой аневризмы) и почечная недостаточность. Вероятность эклампсии при следующей беременности достигает 1,5%. Если АГ, имевшаяся до беременности, характеризуется дальнейшим ростом АД и появлением протеинурии >3 г/сут после 20-й нед гестации, это состояние расценивают как сочетание имевшейся до наступления беременности АГ с гестационной АГ и протеинурией.

Из лабораторных исследований пациенткам с АГ необходимы рутинные анализы крови и мочи, исследование печеночных ферментов, креатинина, мочевой кислоты, К и Na. Белок следует определять в суточной моче (если

он превышает 2 г/сут, рекомендуется тщательное мониторингирование; если протеинурия превышает 3 г/сут, необходимо обсудить целесообразность родоразрешения). Допплеровское исследование маточных артерий во II триместре позволяет выявить маточно-плацентарную гипоперфузию, которая ассоциируется с более высоким риском ПЭ и синдрома задержки развития плода у женщин, относящихся к группам как высокого, так и низкого риска.

У беременных с АГ, имевшейся до беременности при отсутствии поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний, антигипертензивную терапию рекомендуют начинать с уровня АД >150/95 мм рт.ст., при всех остальных клинических вариантах АГ – при АД >140/90 мм рт.ст.

Для лечения АГ используют препараты центрального действия (метилдопа), АК дигидропиридинового ряда (нифедипин длительного действия), кардиоселективные ББ. Комбинированная терапия проводится в случае неэффективности монотерапии в максимальной дозе. Рациональной комбинацией является нифедипин длительного действия + ББ, при неэффективности такой комбинации возможно присоединение гидрохлоротиазида в малых дозах (6,5–12,5 мг/сут).

Лечение гестационной АГ и ПЭ проводится в акушерском стационаре по тем же принципам, избегая резкого снижения АД, так как это может привести к развитию острого повреждения почек и ухудшению маточно-плацентарного кровотока. Профилактика судорог осуществляется введением магния сульфата.

Показания к экстренному родоразрешению при ПЭ: отслойка нормально расположенной плаценты, антенатальная гибель плода, высокая протеинурия (>0,5 г/сут), резистентная к антигипертензивной терапии АГ (АД >180/110 мм рт.ст.), терминальное состояние плода (нулевой или отрицательный диастолический кровоток

по данным доплерометрии, ареактивная кривая при кардиотокографии) после 8-й нед гестации, HELLP-синдром (гемолиз, повышение печеночных ферментов, снижение числа тромбоцитов, что чаще возникает после 35-й нед беременности или в раннем послеродовом периоде), острый жировой гепатоз беременных, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, острое нарушение мозгового кровообращения, эклампсическая кома.

При развитии эклампсии в случае купирования острых симптомов и эффективного дальнейшего лечения, незрелом плоде и отсутствии жизненных показаний со стороны матери или плода к прерыванию беременности, последняя может быть пролонгирована при условии тщательного контроля состояния матери и плода и успешном лечении ПЭ. При эклампсической коме показано ургентное родоразрешение.

При удовлетворительном состоянии матери и плода и отсутствии акушерских показаний к кесареву сечению у беременных с АГ роды ведут через естественные родовые пути под эпидуральной анестезией.

В послеродовом периоде даже у нормотензивных женщин наблюдают тенденцию к повышению АД, которое достигает максимальных величин на 5-й день после родов, что является следствием физиологического увеличения объема жидкости и мобилизации ее в сосудистое русло. У пациенток с АГ сохраняется такая же тенденция.

Выбор лекарственного средства в послеродовом периоде во многом определяется кормлением грудью, но обычно рекомендуют те же лекарственные средства, которые женщина получала во время беременности и после родов. Антигипертензивными препаратами, совместимыми с кормлением грудью, признаны: метилдопа, нифедипин, верапамил, дилтиазем, пропранолол, окспренолол, надолол, тимолол, гидралазин, гидрохлоротиазид, спиронолактон, каптоприл, эналаприл.

Смоленский А.В.,
Михайлова А.В.

Кардиология. Национальное руководство*

ГЛАВА 6. СПОРТ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Физические нагрузки являются средством профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) за счет уменьшения риска развития атеросклероза. Большинство исследований указывают на то, что нагрузки аэробного характера способствуют устранению таких факторов риска, как артериальная гипертензия (АГ), ожирение, а также приводят к повышению липопротеинов высокой плотности, улучшению функции эндотелия, уменьшению вязкости крови, повышению парасимпатического тонуса.

В отличие от физической культуры, спорт высших достижений – это занятие физическими упражнениями большого объема и интенсивности, специфической направленности, преследующее цели: повышение тренированности, рост спортивного мастерства, достижение высоких результатов в конкретном виде спорта.

В процессе спортивной тренировки при увеличении объема и интенсивности физических нагрузок в организме происходят морфологические, функциональные, биохимические сдвиги, способствующие повышению работоспособности. Эта перестройка тесно связана с процессом совершенствования двигательных навыков, развитием физических качеств, овладением техническим мастерством и тактическим мышлением в избранном виде спорта.

Учитывая, что все виды спорта сочетают физические нагрузки различной направленности, J. Mitchell и соавт. предложили классифицировать виды спорта в зависимости от сочетания динамических и статических нагрузок (см. таблицу).

Основные изменения, происходящие в организме спортсмена при адаптации к физическим нагрузкам, касаются прежде всего сердечно-сосудистой системы (ССС). Особенности приспособительной реакции ССС к условиям различной по характеру спортивной деятельности обусловлены интегральным состоянием сердца, сосудистой и дыхательной систем, а также нервно-мышечного аппарата. В свою очередь в зависимости от доминирующих в тренировочной и соревновательной деятельности физических качеств, направленных на развитие преимущественно выносливости или силы, а также, возможно, сочетания этих качеств, происходят морфологические изменения собственно в сердце, которые принято называть

«спортивным сердцем», главный отличительный момент которого максимально экономное его функционирование в покое и при небольших нагрузках и активация насосной функции сердца при физических нагрузках до значительно более высокого уровня, чем у нетренированных лиц. Описаны случаи увеличения максимального потребления кислорода (МПК – $V_{O_{2max}}$) у спортсменов циклических видов спорта (лыжные гонки, биатлон) до 96 мл/мин/кг, минутный объем кровообращения до 40 л/мин.

Термин «спортивное сердце» ввел в медицинскую практику в 1899 г. S.W. Henschen, обнаруживший методом перкуссии увеличенное сердце у спортсмена. Исследования были продолжены и расширены, когда в медицине стали пользоваться рентгенометрическими, а позже ультразвуковыми методами.

В 1936 г. Г.Ф. Ланг, рассматривая различные аспекты воздействия спортивной тренировки на организм человека, полагал, что длительные напряженные физические нагрузки могут способствовать развитию не только физиологических изменений в деятельности аппарата кровообращения, но и патологических, и на этом основании выделил два варианта «спортивного сердца»: физиологическое и патологическое. Физиологическое «спортивное сердце» более работоспособное, способно удовлетворять запросы организма при выполнении больших и более длительных нагрузок. Патологическое «спортивное сердце» – измененное с пониженной работоспособностью в результате напряжений спортивного характера.

Для циклических видов спорта с преимущественным развитием выносливости характерно развитие эксцентрической гипертрофии миокарда, сопровождающейся увеличением конечно-диастолического и ударного объемов, обусловленных увеличением объема циркуляции крови и величиной венозного возврата (преднагрузки). Виды спорта с преимущественным развитием силы и значительной долей статических нагрузок характеризуются формированием концентрической гипертрофии миокарда за счет увеличения постнагрузки.

Увеличение массы миокарда левого желудочка (не выходящее за пределы физиологических значений) отмечается у представителей практически всех видов спорта (по сравнению с нетренированными лицами).

Величина физиологических изменений сердца у спортсменов определяется не только характером и интенсивностью физических нагрузок, но и различными демографическими факторами: возраст, пол, антропометрические

* Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание/
Под ред. Е.В. Шляхто. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. С. 732–739.

Классификация видов спорта в зависимости от сочетания динамических и статических нагрузок (J. Mitchell и соавт.)

Статические нагрузки	А. Динамические нагрузки низкой интенсивности (<40% макс. O ₂)	В. Динамические нагрузки умеренной интенсивности (40–70% макс. O ₂)	С. Динамические нагрузки высокой интенсивности (>70% макс. O ₂)
I. Статические нагрузки низкой мощности (<20% МПС)	Бильярд, боулинг, крикет, керлинг, гольф, стрельба	Бейсбол/софтбол*, настольный теннис, волейбол	Бадминтон, лыжные гонки (классический стиль), спортивная ходьба, бег (марафон), сквош, спортивное ориентирование, теннис
II. Статические нагрузки средней мощности (20–50% МПС)	Автогонки* [^] , дайвинг [^] , конный спорт* [^] , мотоспорт* [^] , гимнастика* [^] , карате* [^] , дзюдо* [^] , парусный спорт, стрельба из лука	Американский футбол, легкая атлетика (прыжки), фигурное катание (парное)*, регби*, кросс, бег (спринт), синхронное плавание [^]	Баскетбол*, хоккей на льду*, биатлон, лыжные гонки (коньковый стиль), лакросс*, бег на средние и длинные дистанции, фигурное катание (одиночное), плавание [^] , гандбол, футбол*
III. Статические нагрузки высокой мощности (>50% МПС)	Бобслей/санный спорт* [^] , боевые искусства*, легкая атлетика (метание ядра), гимнастика* [^] , боевые искусства*, скалолазание, водные лыжи* [^] , тяжелая атлетика* [^] , виндсерфинг* [^]	Бодибилдинг* [^] , горнолыжный спуск* [^] , скейтбординг* [^] , сноубординг* [^] , борьба* [^]	Бокс*, каноэ/кайакинг, велоспорт* [^] , десятиборье, академическая гребля, конькобежный спорт* [^] , триатлон* [^] , горные лыжи, водное поло

Примечание. Классификация основана на пиковой статической и динамической нагрузке. Степень увеличения динамического компонента определяется максимальным потреблением кислорода (макс. O₂) и степенью увеличения Св. степень увеличения статического компонента – процентом увеличения максимального произвольного сокращения (МПС). * – опасность получения травмы; [^] – высокий риск потери сознания.

данные, этническая принадлежность. По данным целого ряда исследований, выполненных на представительной выборке спортсменов, увеличение толщины миокарда (>13 мм) наблюдается у 2% спортсменов, увеличение конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ (>60 мм) – у 14%, диаметра левого предсердия (ЛП) (>40 мм) у 20%. При этом описаны единичные случаи увеличения КДР до 65 мм, толщины миокарда до 16 мм. По мнению большинства исследователей, в пользу физиологического увеличения размера ЛЖ и толщины миокарда свидетельствует отсутствие нарушений систолической и диастолической функции. Другим аспектом, свидетельствующим в пользу физиологического ремоделирования «спортивного сердца», является регресс гипертрофии с уменьшением КДР ЛЖ после прекращения активных занятий спортом, включая тренировки и соревнования. Кроме того, к незначительному регрессу массы миокарда может привести даже уменьшение объема тренировочных нагрузок в восстановительном периоде. По мнению ряда исследователей, именно регресс физиологической гипертрофии миокарда у спортсменов является одним из дифференциально-диагностических критериев «спортивного сердца» от патологического ремоделирования. Если величины превышают пороговые значения, следует думать о возможной кардиальной патологии.

При нерациональном построении тренировочного процесса, не соответствующем уровню подготовленности, возрасту, индивидуальным особенностям спортсменов, а также при наличии предрасполагающих факторов (соматическая патология, нарушения тренировочного режима, смена часовых и климатических поясов, особенности питания в ряде видов спорта), могут возникнуть переутомление и перетренированность, сопровождающиеся изменением функционального состояния

спортсменов, ухудшением приспособляемости к физическим нагрузкам, а также целым рядом психоэмоциональных и нейровегетативных проявлений.

До настоящего времени основным проявлением хронического перенапряжения ССС у спортсменов считаются изменения процессов реполяризации на ЭКГ либо нарушения ритма и проводимости сердца. По мнению большинства исследователей, у высококвалифицированных спортсменов признаки хронического перенапряжения ССС, сопровождающиеся изменениями ЭКГ и требующими углубленного кардиологического обследования, составляют до 40%, против 11,8% у лиц, занимающихся массовым спортом. По мнению большинства исследователей, критерием нарушений процессов реполяризации считается наличие негативных зубцов T в двух и более отведениях. Все случаи выявления нарушений процессов реполяризации, особенно проявляющихся коронарными зубцами T, депрессией сегмента ST, а также сопровождающиеся удлинением интервала Q–T, требуют исключения органной патологии сердца.

Другим проявлением перенапряжения ССС у спортсменов являются нарушения сердечного ритма, которые могут быть обусловлены различными заболеваниями, в том числе состояниями повышенного риска ССО у спортсменов, но также могут иметь и самостоятельное значение.

Согласно Европейским рекомендациям по интерпретации ЭКГ у спортсменов, изменения, выявляемые на ЭКГ, следует разделить на группы:

- 1) часто встречающиеся, обусловленные тренировочным процессом;
- 2) редко встречающиеся, не связанные с тренировочным процессом.

К первой группе следует относить:

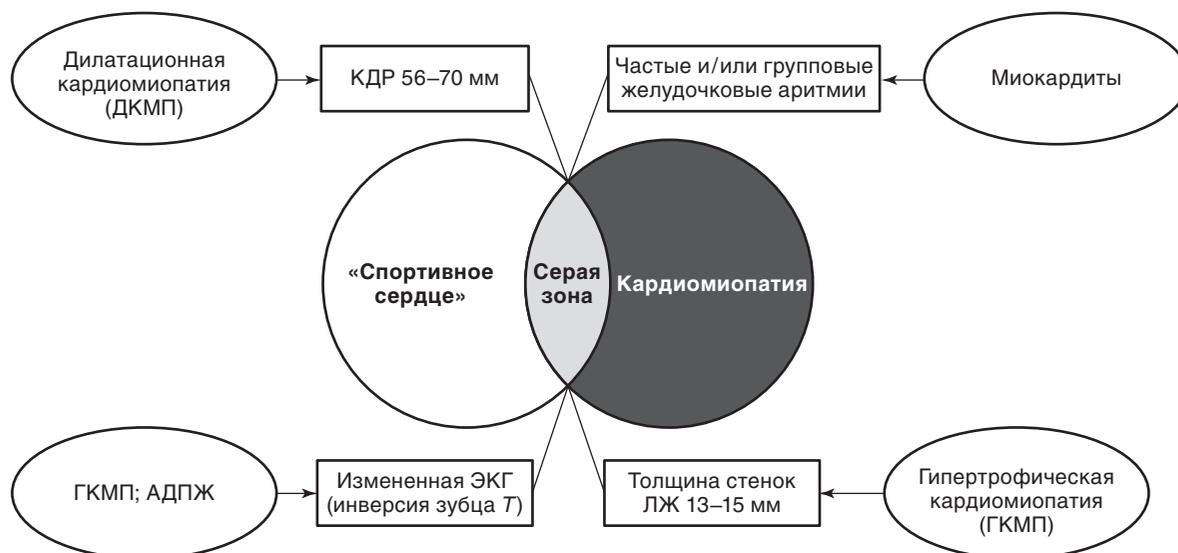


Рис. 1. Схема дифференциальной диагностики «спортивного сердца» и заболеваний повышенного риска сердечно-сосудистой патологии

- 1) синусовую брадикардию;
- 2) атриоventрикулярную блокаду I степени;
- 3) неполную блокаду правой ножки пучка Гиса (БПНПГ);
- 4) синдром ранней реполяризации желудочков;
- 5) изолированные вольтажные критерии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

Ко второй группе относятся:

- 1) инверсия зубца T;
- 2) депрессия сегмента ST;
- 3) патологический зубец Q;
- 4) увеличение ЛП;
- 5) отклонение электрическая ось сердца (ЭОС) влево/блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса;
- 6) отклонение ЭОС вправо/блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса;
- 7) гипертрофия миокарда ЛЖ;
- 8) синдром преждевременного возбуждения желудочков;
- 9) полная БПНПГ;
- 10) неполная БПНПГ;
- 11) Бругада-подобная ранняя реполяризация.

Все проявления перенапряжения ССС у спортсменов, особенно в сочетании с пограничными значениями полости ЛЖ и толщины миокарда, требуют проведения дифференциальной диагностики с органической патологией сердца, в первую очередь заболеваниями высокого риска внезапной смерти, к которым следует отнести гипертрофическую и ДКМП, аритмогенную дисплазию ЛЖ, миокардит (рис. 1).

Согласно данным Регистра внезапной смерти (ВСС) (рис. 2), доминирующей причиной кардиальной смерти спортсменов моложе 35 лет является гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП). Среди других причин ВСС выделяют врожденные аномалии коронарных артерий, аритмогенную дисплазию ЛЖ, ДКМП, миокардит, врожденные пороки сердца (ВПС), пролапс митрального клапана, разрыв аорты, ИБС, ионные каналопатии и др.

В последние годы большое внимание уделяется синдрому внезапной аритмической смерти у спортсменов при неизменной морфологии сердца (по данным аутопсии), которая может быть обусловлена не только каналопатиями, но также и электролитными нарушениями, удлинением и/или укорочением интервала Q-T, тепловым шоком.

У спортсменов старше 35 лет ведущей причиной внезапной смерти является ИБС. Кроме того, причиной фатальных нарушений ритма у спортсменов может быть сотрясение сердца, полученное при травме грудной клетки.

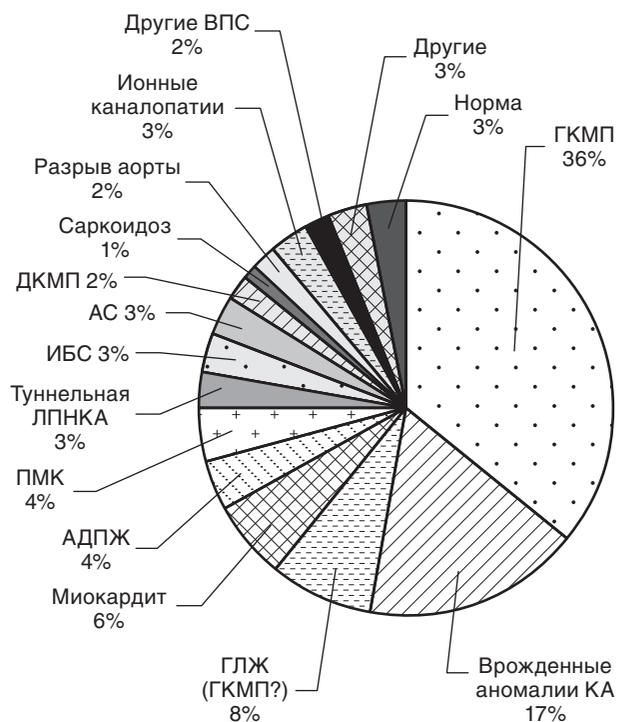


Рис. 2. Эпидемиология внезапной смерти у спортсменов
Здесь и на рис. 3: расшифровку аббревиатур см. в тексте.

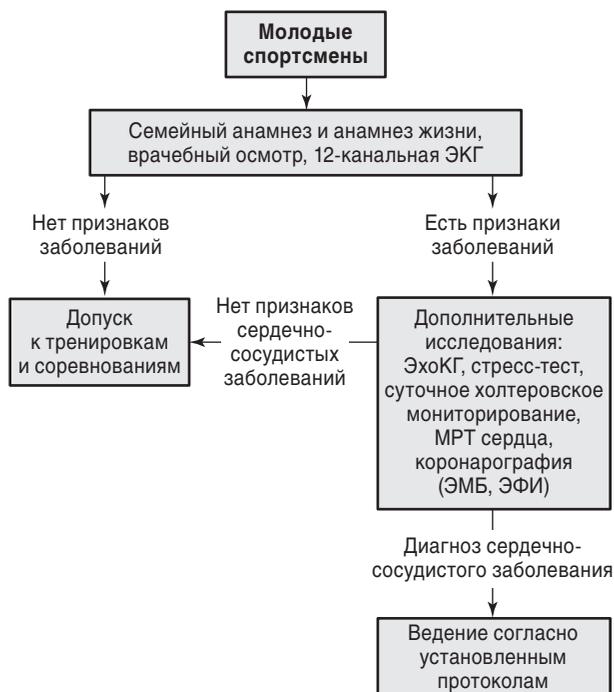
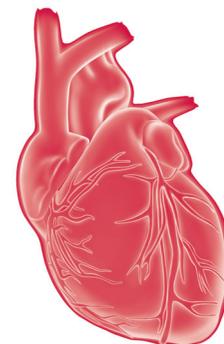


Рис. 3. Схема итальянского протокола сердечно-сосудистого скрининга молодых спортсменов

Для выявления скрытой кардиальной патологии и снижения риска внезапной смерти был предложен алгоритм обследования спортсменов, в основу которого положены оценка факторов риска и тотальный ЭКГ-скрининг (рис. 3).

Своевременное выявление и лечение клинически значимой патологии, а также коррекция физических нагрузок могут предотвращать прогрессирование заболеваний, продлевая жизнь спортсменов.

Исходя из международного опыта Российским кардиологическим обществом были приняты «Национальные рекомендации по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечнососудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу», определяющие возможность допуска спортсменов с патологией ССС к различным видам спортивной деятельности (с учетом классификации видов спорта).



Инсульт в фокусе амбулаторной кардиологической практики

Золотовская И.А.¹,
Дупляков Д.В.¹,
Давыдкин И.Л.¹,
Андрофагина О.В.²,
Романов В.Е.^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

² ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара, Россия

³ Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Самарской области, Самара, Россия

В статье на примере Самарской области рассматриваются приоритетные направления работы врача-кардиолога (терапевта) на амбулаторном этапе с целью первичной и вторичной профилактики инсульта. Обсуждается управление факторами риска, способное предотвратить значительную часть инсультов, приоритетные направления исследований для первичной и вторичной профилактики инсульта. Авторы выдвигают парадигму кардиocereбрального континуума.

Для цитирования: Золотовская И.А., Дупляков Д.В., Давыдкин И.Л., Андрофагина О.В., Романов В.Е. Инсульт в фокусе амбулаторной кардиологической практики // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 4. С. 66–71. doi: 10.24411/2309-1908-2019-14008

Статья поступила в редакцию 06.11.2019. Принята в печать 01.12.2019.

Ключевые слова:

инсульт, факторы риска, смертность, кардиocereброваскулярный континуум, первичная, вторичная профилактика

Stroke in focus of outpatient cardiology practice

Zolotovskaya I.A.¹, Duplyakov D.V.¹,
Davydkin I.L.¹, Androfagina O.V.²,
Romanov V.E.^{1,3}

¹Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

²V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russian Federation

³Territorial Fund of Compulsory Health Insurance of the Samara Region, Samara, Russian Federation

In the article through the example of Samara region priority areas of cardiologists (therapists) work at the outpatient stage for the purpose of primary and secondary stroke prevention are considered. Management of risk factors for the majority of stroke prevention and priority research areas for primary and secondary stroke prevention are discussed. The authors put forward the paradigm of cardiocerebral continuum.

For citation: Zolotovskaya I.A., Duplyakov D.V., Davydkin I.L., Androfagina O.V., Romanov V.E. Stroke in focus of outpatient cardiology practice. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (4): 66–71. doi: 10.24411/2309-1908-2019-14008 (in Russian)

Received 06.11.2019. Accepted for publication 01.12.2019.

Keywords:

stroke, risk factors, mortality, cardiocerebrovascular continuum, primary prevention, secondary prevention

Сердечно-сосудистые заболевания, включающие инсульт и ишемическую болезнь сердца, являются ведущей причиной смертности во всем мире [1]. Глобальный прогноз, представленный экспертами в отношении смертности до 2030 г. в целом и инсульта в частности, неблагоприятный. Несмотря на то что популяционные исследования демонстрируют снижение заболеваемости инсультом в экономически развитых странах, с учетом экономического бремени и социальных последствий данная проблема остается актуальной [2, 3]. Ожидается, что в течение ближайших 10 лет в связи с постарением населения во всех странах будет фиксироваться устойчивое увеличение числа инсультов [4].

Изучая определенные эпидемиологические тенденции, следует отметить, что разброс показателей заболеваемости

инсультом очень различается по регионам и странам: от ≥ 300 случаев на 100 тыс. населения в странах Восточной Европы, включая Россию, до 60 случаев на 100 тыс. населения в странах Западной Европы [5].

На сегодняшний день изучены основные факторы риска, способствующие развитию острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), организованы сосудистые центры, разработана четкая система маршрутизации, определены протоколы лечения в зависимости от типа инсульта, обозначены необходимость мультидисциплинарного подхода и приоритет профилактических программ [6]. Однако в российской популяции в целом и в Самарском регионе в частности в последние годы отмечен рост случаев инсульта, что вызывает тревогу в отношении полноты используемых организационных и лечебных тех-

нологий. Необходимо определить значимые направления, которые позволят повлиять на снижение популяционных рисков развития инсульта, в том числе рассмотреть технологии междисциплинарного взаимодействия специалистов и роль амбулаторной кардиологической службы.

Цель нашей работы – определить приоритетные направления работы врача-кардиолога (терапевта) на амбулаторном этапе в рамках первичной и вторичной профилактики инсульта.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНСУЛЬТА В САМАРСКОМ РЕГИОНЕ

Помощь больным с ОНМК оказывается в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 928 н от 15.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения». За 2009–2018 гг. на территории Самарской области открыто 12 специализированных сосудистых центров: 1 региональный сосудистый центр на базе ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина» и 11 первичных сосудистых центров. Работа всех центров осуществляется в режиме 24/7/365. Коечная мощность сосудистых центров – 438 койки, из них 20% составляют койки интенсивной терапии. На сегодняшний день число коек составляет 30 на 150 тыс. взрослого населения Самарской области.

Все сосудистые центры работают по единому алгоритму, во всех центрах сформированы мультидисциплинарные бригады, позволяющие оказывать помощь больным с ОНМК в соответствии с утвержденными стандартами, в том числе проводить ранние реабилитационные мероприятия. Маршрутизация больных с ОНМК на территории Самарской области определена приказом Министерства здравоохранения Самарской области. Средняя длительность пребывания в стационаре составляет 12,6 дня.

Число случаев с ОНМК с 2014 по 2018 г. планомерно возрастает; оно составило 413,5 случаев на 100 тыс. населения в 2018 г. (рис. 1).

По данным Территориального фонда обязательного медицинского страхования Самарской области, медицинскими учреждениями в 2018 г. выставлено 12 807 счетов за оказание помощи пациентам с кодами диагнозов по МКБ-10 I60–I63, G45–G46 на общую сумму 766 910 686 рубля.

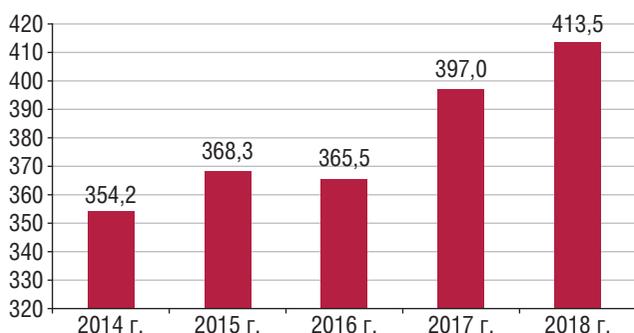


Рис. 1. Острое нарушение мозгового кровообращения на 100 тыс. человек в Самарской области за 2014–2018 гг.

В 2018 г. в структуре ОНМК преобладали инфаркты мозга – 77,2% всех ОНМК, геморрагические инсульты – 14,6% (субарахноидальные кровоизлияния – 3%, внутримозговые кровоизлияния – 15%), инсульты неуточненного типа – 0,2% и транзиторные ишемические атаки 8% (рис. 2).



Рис. 2. Структура острого нарушения мозгового кровообращения по результатам 2018 г.

В соответствии с общепризнанной классификацией TOAST выделяют 5 патогенетических подтипов ишемического инсульта (ИИ): вследствие атеросклероза крупных артерий (атеротромботический), кардиоэмболический, вследствие окклюзии мелких сосудов (лакунарный), инсульт другой установленной этиологии и инсульт неустановленной этиологии [7]. По Самарскому региону структура ИИ представлена следующим образом: атеротромботический – 35,9%, кардиоэмболический – 24,7%, лакунарный – 8,9%, инсульт другой установленной этиологии – 2,1% и инсульт неустановленной этиологии – 28,4% (рис. 3). Следует отметить, что среди всех пролеченных больных с ОНМК 79,5% составили пациенты старше трудоспособного возраста. 934 человека умерли, из них 88,5% пациентов старше трудоспособного возраста.

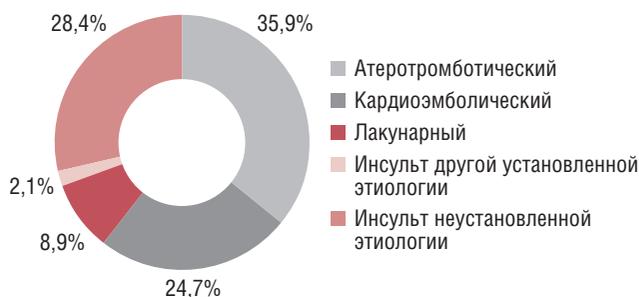


Рис. 3. Структура ишемического инсульта

Основной рост ОНМК произошел преимущественно за счет ИИ в группе пациентов старше трудоспособного возраста – 81,0% пациентов. У данной категории больных инсульт развивается на фоне тяжелой сопутствующей патологии: артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности, хронического коронарного синдрома, фибрилляции предсердий, сахарного диабета,

хронической болезни почек, облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей, онкологических заболеваний (после химио- и рентгенотерапии), на фоне бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, ревматоидного артрита, гормонозависимых состояний различного генеза.

Сопоставляя данные по инсульту Самарского региона и анализируя результаты опубликованных исследований, можно проследить единую тенденцию превалирования инсульта ишемического характера [8]. Однако нами отмечен не только рост инсульта в целом, но и увеличение его частоты среди лиц старше трудоспособного возраста. По данным зарубежных исследований, за последние 20 лет в ряде стран, где средняя продолжительность жизни выше, чем в РФ, отмечается снижение числа инсультов в старших возрастных группах [9, 10].

УПРАВЛЕНИЕ ФАКТОРАМИ РИСКА

Корректно управляя факторами риска, можно предотвратить значительную часть инсультов. В национальных клинических рекомендациях отражены основные подходы по модификации факторов риска, включая формирование приоритетов здорового образа жизни, коррекцию уровня артериального давления (АД), гликемии, показателей липидного спектра, подходы к антитромботической терапии и т.д.

Известно, что инсульт имеет множество факторов риска, определяющих патофизиологические механизмы, приводящие к тому или иному типу инсульта [11]. Сложность состоит в определении значимости того или иного фактора в потенциальном риске развития инсульта. На сегодняшний день активно обсуждаются приоритетные направления исследований для первичной и вторичной профилактики инсульта (табл. 1) [12].

Представленные направления исследований, безусловно, в дальнейшем будут способствовать улучшению стратегии первичной и вторичной профилактики инсульта. Однако известно, что в условиях реальной клинической практики наиболее эффективно массовое внедрение скрининговых и обучающих программ для пациентов. Несмотря на все усилия и активное развитие профилактического направления, уровень знаний пациентов об основных факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний достаточно низкий [13]. Ситуацию усугубляет низкая приверженность к мероприятиям по вторичной профилактике после выписки из стационара [14, 15].

АГ – наиболее значимый модифицируемый фактор риска развития инсульта [16]. На сегодняшний день методы медицинской профилактики и лечения АГ разработаны и активно внедряются с учетом результатов, полученных в крупных международных исследованиях [17, 18]. Однако, несмотря на многочисленные клинические исследования, метаанализы, наличие гипотензивных лекарственных средств различных классов, широкую информационную пропаганду, следует признать наличие **двух проблем**:

✓ *низкую приверженность к гипотензивной терапии у пациентов с высоким уровнем АД;*

✓ *отсутствие консенсуса в отношении выбора классов препаратов с учетом фенотипов пациентов, особенно имеющих высокую вариабельность АД.*

Таблица 1. Приоритетные направления научных исследований

Первичная профилактика инсульта:
<i>факторы риска – популяционные особенности и их прогностическая значимость в конкретных подтипах инсульта;</i>
<i>гиперкоагуляция и протромбогенный статус как фактор риска развития инсульта у лиц пожилого возраста;</i>
<i>мультифокальное поражение сосудов – риски развития тромбоемболий церебральных артерий;</i>
<i>нарушения микроциркуляции как причины развития инсульта неустановленной этиологии;</i>
<i>артериальное давление (АД) – определение оптимальных целевых показателей АД; изучение значимости вариабельности АД и возможностей индивидуального подхода к терапии;</i>
<i>липидный профиль – определение целевых уровней липидов;</i>
<i>фибрилляция предсердий (ФП) – раннее выявление, особенно бессимптомных эпизодов; профилактика тромбоемболических осложнений; использование оптимальных дозировок антикоагулянтных препаратов; значение высокотехнологичных методов (абляция, окклюдеры ушка левого предсердия).</i>
Вторичная профилактика инсульта:
<i>организационные моменты – льготное лекарственное обеспечение антикоагулянтами и другими препаратами пациентов, перенесших инсульт;</i>
<i>широкое использование регистраторов событий, позволяющих обнаружить ФП у пациентов, перенесших инсульт неустановленной этиологии;</i>
<i>нейрогенная стресс-кардиомиопатия, вызванная инсультом, – определение механизмов и обоснование концепции лечения;</i>
<i>вегетативная дисфункция – изучение ее значимости в развитии ФП в остром и в отдаленном периоде инсульта;</i>
<i>специализированные междисциплинарные клиники – изучение опыта командной работы, ориентированной на реализацию стратегии вторичной профилактики;</i>
<i>обучающие программы – разработка новых обучающих технологий для пациентов, перенесших инсульт;</i>
<i>кардиологическая амбулаторная практика – научное обоснование эффективности интегративного подхода к вторичной профилактике инсульта, направленной на снижение смертности.</i>

Пациенты часто демонстрируют самостоятельность при принятии решений в отношении изменения схем приема и доз препаратов без участия врача [19].

Большинство пациентов с АГ на амбулаторном этапе наблюдаются врачами-терапевтами и/или врачами общей практики. Однако очевидно, что в сложных клинических ситуациях требуется активное участие врача-кардиолога. Последний в рамках своей врачебной функции должен иметь возможность выборочного кон-

троля гипотензивной фармакотерапии, направленной на оптимальное достижение стабильного уровня **домашнего АД, оптимального** для профилактики инсульта.

Важно, что показатели АД, определяемые на амбулаторном приеме, далеко не всегда адекватно отражают профиль АД пациента. Следует стремиться к контролю домашнего АД и оценивать дневники самоконтроля пациента, а также проводить суточное мониторирование АД.

Необходимо повышать приверженность пациентов к приему медикаментозной терапии и изменению образа жизни (физические упражнения и диета) независимо от возраста и стадии АГ [18, 20].

Вместе с тем пока еще существует неопределенность в отношении клинического значения вариабельности АД в течение суток. Стремление к индивидуализации подбора лекарственных препаратов может сопровождаться **отказом от стратегии полипилл в определенных ситуациях**, когда требуется синхронизация приема препаратов с прогнозируемыми периодами подъема АД.

Еще в 2003 г. в 7-м докладе Объединенного национального комитета по профилактике, выявлению, оценке и лечению высокого уровня АД (JNC 7, США) была обозначена проблема предгипертензии и показана связь между нормальным высоким уровнем АД и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [21]. И хотя предгипертензия не является заболеванием по Международной классификации болезней, ей как фактору риска уделяется все больше и больше внимания.

Начало **гипотензивной терапии у лиц с предгипертензией – это, возможно, новая популяционная стратегия предотвращения инсульта**. По данным ряда исследований, распространенность предгипертензии в разных странах колеблется от 15 до 59% [22–24]. Среди лиц с предгипертензией высока доля мужчин, людей с повышенной массой тела и нарушением липидного спектра [25–27]. У этой категории будущих пациентов значительную роль могут сыграть немедикаментозные технологии и мероприятия, направленные на снижение массы тела, увеличение уровня физической активности, уменьшение потребления соли и алкоголя, а также поддержание гигиены сна.

ПАРАДИГМА КАРДИОЦЕРЕБРАЛЬНОГО КОНТИНУУМА

В современных условиях парадигму сердечно-сосудистого континуума следует рассматривать в новом формате – в виде **кардиоцеребрального континуума**. Он отражает неразрывность патофизиологических процессов, возникающих при повреждении мозга и сердца, а в фокусе практической деятельности врача обосновывает мультидисциплинарный подход с самым активным участием врача-терапевта (кардиолога).

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

В первичных сосудистых центрах для лечения ОНМК все пациенты должны быть консультированы кардиологом, имеющим специальную подготовку в области неврологии. У каждого пациента необходимо оценить индивидуальные сердечно-сосудистые риски с акцентом на модифицируемые, а также провести диагностические мероприятия, направленные на выявление нарушений ритма и верификацию типа ИИ.

На уровне амбулаторного звена необходимо активное участие врача-кардиолога в управлении факторами риска, а также его участие в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий, АГ, хронической сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом.

По нашему мнению, в каждом лечебно-профилактическом учреждении целесообразно проведение организационных мероприятий, направленных на снижение смертности от инсульта, представленных в табл. 2.

Таблица 2. Организационные мероприятия

Ведение регистров пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), фибрилляцией предсердий (ФП) на уровне лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ).

Активная работа **школ** для пациентов с ФП, ХСН и инсультами.

Внедрение скрининговых опросников на амбулаторном этапе для выявления ФП.

Жесткий подход к гипотензивной, антикоагулянтной терапии и приему статинов с проведением экспертизы качества медицинской помощи (не менее 100 амбулаторных карт ежемесячно).

Пациенты, перенесшие инсульт, должны наблюдаться командой специалистов (**кардиолог, невролог, терапевт**).

Антикоагулянтный кабинет в лечебно-профилактическом учреждении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне активных кардиохирургических интервенций и внедрения профилактических программ в работу сосудистых центров в Самарском регионе отмечается негативный тренд в отношении инсульта с увеличением числа смертельных исходов. С учетом популяционной стратегии снижения смертности необходимо рассмотреть парадигму кардиоцереброваскулярного континуума как патофизиологическую основу повреждения, приводящую к развитию инсульта, и обосновать мультидисциплинарный подход профилактических программ с активным участием врачей-кардиологов. Цель такого подхода заключается в более полном развитии теоретического понимания организационных мероприятий, направленных на снижение заболеваемости инсультом, которые будут способствовать улучшению технологий оказания медицинской помощи в условиях реальной клинической практики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Золотовская Ирина Александровна (Zolotovskaya Irina A.) – доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

E-mail: zolotovskay@list.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0555-4016>

Дупляков Дмитрий Викторович (Duplyakov Dmitriy V.) – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор Научно-исследовательского института кардиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

E-mail: duplyakov@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0002-6453-2976>

Давыдкин Игорь Леонидович (Davydkin Igor L.) – проректор по научной и инновационной работе, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, директор Научно-исследовательского института гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный гематолог Минздрава Самарской области, Самара, Россия

E-mail: dagi2006@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0645-7645>

Андрофагина Ольга Владимировна (Androfagina Olga V.) – кандидат медицинских наук, руководитель регионального сосудистого центра ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», главный внештатный невролог Минздрава Самарской области, Самара, Россия

E-mail: androfaginaov@sokb.ru

Романов Владислав Евгеньевич (Romanov Vladislav E.) – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой медицинского страхования Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор Территориального фонда обязательного медицинского страхования Самарской области, Самара, Россия

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. Estimates for 2000–2015. Cause-specific mortality. URL: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html. (date of access May 11, 2017)
- Koton S., Sang Y., Schneider A.L.C., Rosamond W.D. et al. Trends in Stroke incidence rates in older us adults: an update from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort Study // JAMA Neurol. 2019 Sep 30. doi: 10.1001/jamaneurol. 2019.3258.
- GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet. 2016. Vol. 388. P. 1459–1544.
- Shah R., Wilkins E., Nichols M. et al. Epidemiology report: trends in sex-specific cerebrovascular disease mortality in Europe based on WHO mortality data // Eur. Heart J. 2019. Vol. 40. P. 755–764.
- Wilkins E., Wilson L., Wickramasinghe K. et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. Brussels: European Heart Network, 2017.
- Widimsky P., Doehner W., Diener H.C. et al.; on behalf of the ESC Council on Stroke. The role of cardiologists in stroke prevention and treatment: Position paper of the European Society of Cardiology Council on Stroke // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. P. 1567–1573.
- Adams H.P. Jr, Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // Stroke. 1993. Vol. 24. P. 35–41.
- Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update: a report from the American Heart Association // Circulation. 2016. Vol. 133, N 4. P. e38–e60. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.
- Fang M.C., Coca Perrailon M., Ghosh K. et al. Trends in stroke rates, risk, and outcomes in the United States, 1988 to 2008 // Am.J. Med. 2014. Vol. 127, N 7. P. 608–615. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.03.017.
- Guzik A., Bushnell C. Stroke epidemiology and risk factor management // Continuum (Minneapolis Minn). 2017. Vol. 23, N 1. Cerebrovascular Disease. P. 15–39. doi: 10.1212/CON.0000000000000416.
- Wilkins E., Wilson L., Wickramasinghe K. et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. Brussels: European Heart Network, 2017.
- Doehner W., Mazighi M., Hofmann B.M., Lautsch D. et al. Cardiovascular care of patients with stroke and high risk of stroke: The need for interdisciplinary action: a consensus report from the European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table // Eur.J. Prev. Cardiol. 2019. Article ID 2047487319873460. doi: 10.1177/2047487319873460/
- Ferrieres J., Lautsch D., Ambegaonkar B.M. et al. Use of guideline-recommended management in established coronary heart disease in the observational DYSIS II study // Int.J. Cardiol. 2018. Vol. 270. P. 21–27. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.06.008.
- Zeller T., Schnabel R.B., Appelbaum S. et al. Low testosterone levels are predictive for incident atrial fibrillation and ischaemic stroke in men, but protective in women – results from the FINRISK study // Eur.J. Prev. Cardiol. 2018. Vol. 25. P. 1133–1139.
- O'Donnell M.J., Chin S.L., Rangarajan S. et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study // Lancet. 2016. Vol. 388. P. 761–775.
- Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // BMJ. 2009. Vol. 338. Article ID b1665.
- Chobanian A.V. Guidelines for the management of hypertension // Med. Clin. North Am. 2017. Vol. 101, N 1. P. 219–227.

18. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39. P. 3021–3104.

19. Золотовская И.А., Дупляков Д.В., Зюзина Т.В., Давыдкин И.Л. Депрескрайбинг антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией старше 60 лет (результаты наблюдательной программы «ГРАНАТ») // *Артериальная гипертензия.* 2019. Т. 25., № 3. С. 267–277.

20. SPRINT Research Group; Wright J.T. Jr, Williamson J.D. et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373, N 22. P. 2103–2116. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.

21. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report // *JAMA.* 2003. Vol. 289, N 19. P. 2560–2572.

22. Yang J., Lu F., Zhang C., Liu Z. et al. Prevalence of prehypertension and hypertension in a Chinese rural area from 1991 to 2007 // *Hypertens. Res.* 2010. Vol. 33, N 4. P. 331–337.

23. Sit J.W., Sijian L., Wong E.M., Yanling Z. et al. Prevalence and risk factors associated with prehypertension: identification of foci for primary prevention of hypertension // *J. Cardiovasc. Nurs.* 2010. Vol. 25, N 6. P. 461–469.

24. Erem C., Hacıhasanoglu A., Kocak M., Deger O. et al. Prevalence of prehypertension and hypertension and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon Hypertension Study // *J. Public Health (Oxf.)*. 2009. Vol. 31, N 1. P. 47–58.

25. Isezuo S.A., Sabir A.A., Ohwovorilole A.E., Fasanmade O.A. Prevalence, associated factors and relationship between prehypertension and hypertension: a study of two ethnic African populations in Northern Nigeria // *J. Hum. Hypertens.* 2011. Vol. 25, N 4. P. 224–230.

26. Agyemang C., Owusu-Dabo E. Prehypertension in the Ashanti region of Ghana, West Africa: an opportunity for early prevention of clinical hypertension // *Public Health.* 2008. Vol. 122, N 1. P. 19–24.

27. Chrysohoou C., Pitsavos C., Panagiotakos D.B., Skoumas J. et al. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: the ATTICA Study // *Am. J. Hypertens.* 2004. Vol. 17, N 7. P. 568–573.

REFERENCES

1. World Health Organization. Estimates for 2000–2015. Cause-specific mortality. URL: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html. (date of access May 11, 2017)

2. Koton S., Sang Y., Schneider A.L.C., Rosamond W.D., et al. Trends in Stroke incidence rates in older us adults: an update from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort Study. *JAMA Neurol.* 2019 Sep 30. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.3258.

3. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016; 388: 1459–544.

4. Shah R., Wilkins E., Nichols M., et al. Epidemiology report: trends in sex-specific cerebrovascular disease mortality in Europe based on WHO mortality data. *Eur Heart J.* 2019; 40: 755–64.

5. Wilkins E., Wilson L., Wickramasinghe K., et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. Brussels: European Heart Network, 2017.

6. Widimsky P., Doehner W., Diener H.C., et al.; on behalf of the ESC Council on Stroke. The role of cardiologists in stroke prevention and treatment: Position paper of the European Society of Cardiology Council on Stroke. *Eur Heart J.* 2018; 39: 1567–73.

7. Adams H.P. Jr, Bendixen B.H., Kappelle L.J., et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993; 24: 35–41.

8. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 133 (4): e38–e60. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.

9. Fang M.C., Coca Perrailon M., Ghosh K., et al. Trends in stroke rates, risk, and outcomes in the United States, 1988 to 2008. *Am J Med.* 2014; 127 (7): 608–15. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.03.017.

10. Guzik A., Bushnell C. Stroke epidemiology and risk factor management. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2017; 23 (1, Cerebrovascular Disease): 15–39. doi: 10.1212/CON.0000000000000416.

11. Wilkins E., Wilson L., Wickramasinghe K., et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. Brussels: European Heart Network, 2017.12. Doehner W., Mazighi M., Hofmann B.M., Lautsch D., et al. Cardiovascular care of patients with stroke and high risk of stroke: The need for interdisciplinary action: a consensus report from the European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table. *Eur J Prev Cardiol.* 2019: 2047487319873460. doi: 10.1177/2047487319873460/

12. Ferrieres J., Lautsch D., Ambegaonkar B.M., et al. Use of guideline-recommended management in established coronary heart disease in the observational DYSIS II study. *Int J Cardiol.* 2018; 270: 21–7. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.06.008.

13. Zeller T., Schnabel R.B., Appelbaum S., et al. Low testosterone levels are predictive for incident atrial fibrillation and ischaemic stroke in

men, but protective in women – results from the FINRISK study. *Eur J Prev Cardiol.* 2018; 25: 1133–9.

14. O'Donnell M.J., Chin S.L., Rangarajan S., et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet.* 2016; 388: 761–75.

15. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009; 338: b1665.

16. Chobanian A.V. Guidelines for the management of hypertension. *Med Clin North Am.* 2017; 101 (1): 219–27.

17. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39: 3021–104.

18. Zolotovskaya I.A., Duplyakov D.V., Zuzina T.V., Davydkin I.L. Deprescribing of hypotensive therapy in hypertensive patients over 60 years (results of the program «GRANAT»). *Arterial'naya gipertenziya [Arterial Hypertension].* 2019; 25 (3): 267–77. URL: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-3-267-277> (in Russian)

19. SPRINT Research Group; Wright J.T. Jr, Williamson J.D., et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015; 373 (22): 2103–2116. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.

20. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003; 289 (19): 2560–72.

21. Yang J., Lu F., Zhang C., Liu Z., et al. Prevalence of prehypertension and hypertension in a Chinese rural area from 1991 to 2007. *Hypertens Res.* 2010; 33 (4): 331–7.

22. Sit J.W., Sijian L., Wong E.M., Yanling Z., et al. Prevalence and risk factors associated with prehypertension: identification of foci for primary prevention of hypertension. *J. Cardiovasc. Nurs.* 2010; 25 (6): 461–9.

23. Erem C., Hacıhasanoglu A., Kocak M., Deger O., et al. Prevalence of prehypertension and hypertension and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon Hypertension Study. *J Public Health (Oxf.)*. 2009; 31 (1): 47–58.

24. Isezuo S.A., Sabir A.A., Ohwovorilole A.E., Fasanmade O.A. Prevalence, associated factors and relationship between prehypertension and hypertension: a study of two ethnic African populations in Northern Nigeria. *J Hum Hypertens.* 2011; 25 (4): 224–30.

25. Agyemang C., Owusu-Dabo E. Prehypertension in the Ashanti region of Ghana, West Africa: an opportunity for early prevention of clinical hypertension. *Public Health.* 2008; 122 (1): 19–24.

26. Chrysohoou C., Pitsavos C., Panagiotakos D.B., Skoumas J., et al. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: the ATTICA Study. *Am J Hypertens.* 2004; 17 (7): 568–73.

БЕЗОПАСНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ КРУПНОГО МНОГОЛЕТНЕГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ РИВАРОКСАБАН ИЛИ АСПИРИН

Источник:

Moayyedi P., Eikelboom J.W., Bosch J., et al. *Gastroenterology*. 2019; 157 (3): 682–91.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2019.05.056

Ключевые слова:

бактерии, сердечно-сосудистые заболевания, рефлюкс, тромбоз

PMID: 31152740

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) эффективны при лечении кислотозависимых заболеваний. Эти препараты хорошо переносятся при кратковременном приеме, однако, как показали данные наблюдательных исследований, их длительный прием был связан с развитием нежелательных явлений.

Цель работы – подтвердить такого рода результаты в ходе проведения обладающего достаточной мощностью рандомизированного исследования.

Методы. Авторы провели частичное факториальное двойное слепое исследование 3×2, в котором приняли участие 17 598 участников со стабильным сердечно-сосудистым заболеванием и заболеванием периферических артерий, случайным образом распределенные в группы назначения пантопразола (40 мг/сут, n=8791) или плацебо (n=8807). Также участники были случайным образом распределены в группы назначения: ривароксабана (2,5 мг, 2 раза в сутки) в сочетании с аспирином (100 мг, 1 раз в сутки); только ривароксабана (5 мг, 2 раза в сутки); только аспирина (100 мг). Каждые 6 мес проводился сбор данных по частоте диагностирования пневмонии, инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, других кишечных инфекций, переломов, атрофии слизистой желудка, хронической болезни почек, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, деменции, сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований, госпитализаций, а также по смертности от всех причин. За пациентами вели клиническое наблюдение с медианой, составлявшей 3,01 года (в общей сложности 53 152 пациенто-лет последующего наблюдения).

Результаты. Статистически значимых различий между группами пантопразола и плацебо в отношении проблем безопасности приема препаратов не выявлено, за исключением кишечных инфекций (1,4 и 1,0% в группах пантопразола и плацебо соответственно; отношение шансов 1,33; 95% доверительный интервал 1,01–1,75). Что касается остальных результатов в области безопасности приема препаратов, процентные доли пациентов были схожи между группами, за исключением инфекции, вызванной *C. difficile*, выявляемой в группе назначения пантопразола примерно вдвое чаще, чем в группе плацебо (13 случаев), однако данное различие не было статистически значимым.

Заключение. В ходе проведения крупного плацебо-контролируемого рандомизированного исследования было показано, что пантопразол не связан ни с какими нежелательными явлениями при приеме на протяжении 3 лет, за исключением вероятности повышенного риска развития кишечных инфекций.

© Институт АГА (Американская гастроэнтерологическая ассоциация). Опубликовано Elsevier Inc, 2019. Все права защищены.

ПОЛИТАБЛЕТКА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В НЕДОСТАТОЧНО ОХВАЧЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ ПОПУЛЯЦИИ

Источник:

Muñoz D., Uzoije P., Reynolds C., et al. *N Engl J Med*. 2019; 381 (12): 1114–23.

doi: 10.1056/

NEJMoa1815359

PMID: 31532959

В США среди лиц с низким социально-экономическим статусом и неевропеоидной расы высока частота встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний. Для них может быть полезен прием комбинированных препаратов (политаблетки), содержащих низкие дозы препаратов с доказанной эффективностью, для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Однако на сегодняшний день не так много данных о результатах применения политаблеток в недостаточно охваченных медицинской помощью группах населения США, где, как правило, наблюдается довольно низкий уровень приверженности научно обоснованным методам лечения.

Методы. Авторы провели рандомизированное контролируемое исследование, в котором также приняли участие взрослые без сердечно-сосудистых заболеваний. Участники были распределены в группу назначения политаблеток либо в группу стандартной терапии в федеральном лицензированном социально ориентированном медицинском центре в Алабаме. В состав политаблетки входили аторвастатин (10 мг), амлодипин (2,5 мг), лозартан (25 мг)

и гидрохлортиазид (12,5 мг). Двумя первичными исходами были изменения (по сравнению с исходными значениями) уровня систолического артериального давления и уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) через 12 мес от начала лечения.

Результаты. В исследовании приняли участие 303 взрослых человека, 96% из них были негроидной расы. У 3/4 участников годовой доход был ниже 15 000 долларов. Средний расчетный сердечно-сосудистый риск на протяжении 10 лет составлял 12,7%. Среднее исходное артериальное давление составило 140/83 мм рт.ст., а средний исходный уровень холестерина ЛПНП – 113 мг/дл. Ежемесячно на покупку политаблеток необходимо было тратить 26 долларов. Через 12 мес предписанный режим приема политаблеток соблюдали 86% участников (оценивали по количеству принятых таблеток). Среднее систолическое артериальное давление в группе политаблеток снизилось на 9 мм рт.ст. по сравнению с 2 мм рт.ст. в группе стандартной терапии [различие –7 мм рт.ст.; 95% доверительный интервал (ДИ) от –12 до –2; $p=0,003$]. Среднее значение уровня холестерина ЛПНП в группе политаблеток снизилось на 15 мг/дл по сравнению с 4 мг/дл в группе стандартной терапии (различие –11 мг/дл; 95% ДИ от –18 до –5; $p<0,001$).

Заключение. Стратегия, основанная на назначении политаблеток, приводила к более выраженному снижению систолического артериального давления и уровня холестерина ЛПНП по сравнению с тем, что наблюдалось на фоне проведения стандартной терапии в группе населения, относящейся к социально-экономически уязвимо меньшинству.

Финансирование. Научно-исследовательская сеть по стратегически нацеленной профилактики Американской ассоциации кардиологов и Национальные институты здравоохранения.

© Медицинское общество Массачусетса, 2019.

ВЛИЯНИЕ ДИСТАНЦИОННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА (CONDI-2/ERIC-PPCI): ОДНОСТОРОННЕЕ СЛЕПОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Дистанционное ишемическое кондиционирование с преходящей ишемией и последующей реперфузией, применяемой к руке, уменьшает размер пораженной области у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), которым назначалось первичное чрескожное коронарное вмешательство (ПЧКВ). В исследовании оценивали вероятность того, что дистанционное ишемическое кондиционирование снижает частоту случаев сердечной смерти и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности через 12 мес после события.

Методы. Авторы провели международное проспективное одностороннее слепое рандомизированное контролируемое испытание, инициированное исследователем (CONDI-2/ERIC-PPCI) на базе 33 клинических центров Великобритании, Дании, Испании и Сербии. Пациенты (старше 18 лет) с подозрением на STEMI, подходившие для проведения ПЧКВ, были случайным образом распределены (1:1, со стратификацией по центрам проведения исследования методом перестановки блоков) в группу стандартной терапии (включая имитацию дистанционного ишемического кондиционирования в Великобритании) или дистанционного ишемического кондиционирования (периодическая ишемия и реперфузия с использованием руки, в виде 4 циклов по 5 мин раздувания и 5 мин спадения автоматизированной манжеты) перед проведением ПЧКВ. Исследователи, отвечавшие за сбор данных и оценку клинических исходов, были заслеплены в отношении данных о распределении пациентов по группам. Первичной комбинированной конечной точкой была сердечная смерть или госпитализация по поводу сердечной недостаточности через 12 мес после события в популяции с назначенным лечением.

Данное исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (NCT02342522) и завершено.

Результаты. С 6 ноября 2013 г. по 31 марта 2018 г. 5401 пациент был случайным образом распределен либо в контрольную группу ($n=2701$), либо в группу дистанционного ишемического кондиционирования ($n=2700$). После исключения из анализа данных

Источник:

Hausenloy D.J., Kharbanda R.K., Møller U.K., et al. Lancet. 2019; 394 (10207): 1415–24. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32039-2 PMID: 31500849

пациентов, отсеянных по прибытии в больницу, а также пациентов, потерянных для последующего клинического наблюдения, показатели 2569 пациентов из группы контроля и 2546 пациентов из группы вмешательства были включены в анализ в соответствии с исходно назначенным лечением. Через 12 мес после ПЧКВ частота случаев сердечной смерти или госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (первичная конечная точка, оценка Каплана–Мейера) составила 220 (8,6%) пациентов в группе контроля и 239 (9,4%) в группе дистанционного ишемического кондиционирования: отношение рисков 1,10 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,91–1,32; $p=0,32$ для группы вмешательства по сравнению с группой контроля]. Клинически значимых неожиданных нежелательных явлений или побочных эффектов проведения дистанционного ишемического кондиционирования не отмечено.

Интерпретация. Дистанционное ишемическое кондиционирование не улучшает клинические исходы (частоту сердечной смерти или госпитализаций по поводу сердечной недостаточности) через 12 мес после события у пациентов со STEMI, которым проводили ПЧКВ.

Финансирование. Британский фонд по борьбе с сердечными заболеваниями, клиники университетского колледжа Лондона/Центр биомедицинских исследований Университетского колледжа Лондона, Датский фонд инноваций, Фонд «Ново Нордиск», TrygFonden.

© Автор (-ы), 2019. Опубликовано Elsevier Ltd. Настоящая статья находится в открытом доступе в соответствии с лицензией CC BY 4.0. Все права защищены.

СХЕМА АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ ЭДОКСАБАНА В СРАВНЕНИИ С ТЕРАПИЕЙ НА ОСНОВЕ АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К ПОСЛЕ УСПЕШНОГО КОРОНАРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ (ENTRUST-AF PCI): РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ОТКРЫТОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФАЗЫ 3В

Источник:

Vranckx P., Valgimigli M., Eckardt L., et al. Lancet. 2019; 394 (10206): 1335–43.
doi: 10.1016/S0140-6736(19)31872-0.
PMID: 31492505

Цель исследования – оценить безопасность применения эдоксабана в сочетании с ингибиторами P2Y₁₂ у пациентов с фибрилляцией предсердий, которым назначалось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Методы. ENTRUST-AF PCI представляло собой рандомизированное многоцентровое открытое исследование фазы 3b по оценке наименьшей эффективности с маскированной оценкой клинических исходов, проведенное на базе 186 клинических центров из 18 стран. У пациентов была диагностирована фибрилляция предсердий, требующая пероральной антикоагулянтной терапии. Возраст – не менее 18 лет. Всем участникам было успешно проведено ЧКВ по поводу стабильной ишемической болезни сердца или острого коронарного синдрома. Через период времени, варьиовавший от 4 ч до 5 дней после проведения ЧКВ, участники были случайным образом распределены (1:1) с использованием скрытой стратифицированной и блоковой центральной онлайн-рандомизации либо в группу назначения эдоксабана (60 мг, 1 раз в сутки) плюс ингибитор P2Y₁₂ на протяжении 12 мес, либо антагониста витамина К (АВК) в сочетании с ингибитором P2Y₁₂ и аспирином (100 мг, 1 раз в сутки, в течение 1–12 мес). Дозу эдоксабана снижали до 30 мг/сут при наличии одного или более следующих факторов: клиренс креатинина 15–50 мл/мин, масса тела ≤60 кг, сочетанное применение определенных сильных ингибиторов гликопротеина-Р. Первичной конечной точкой была совокупность массивных и немассивных клинически значимых кровотечений в последующие 12 мес. Первичный анализ проводили в популяции с назначенным лечением, а уровень безопасности оценивали у всех пациентов, получивших по крайней мере одну дозу исследуемого препарата, назначенного исходя из распределения по группам.

Данное исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov, NCT02866175, открыто для включения новых участников. Последующее клиническое наблюдение за пациентами завершено.

Результаты. С 24 февраля 2017 г. по 7 мая 2018 г. 1506 пациентов были набраны в исследование и случайным образом распределены в группы назначения эдоксабана ($n=751$) или АВК ($n=755$). Медиана времени от проведения ЧКВ до рандомизации составила 45,1 ч

[межквартильный интервал (МКИ) – 22,2–76,2 ч]. Массивные либо немассивные клинически значимые кровотечения были отмечены у 128 (17%) из 751 пациента (частота событий в пересчете на год составила 20,7%) в группе эдоксабана и у 152 (20%) из 755 пациентов (частота событий в пересчете на год составила 25,6%) в группе АВК; отношение рисков составило 0,83 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,65–1,05; $p=0,0010$ для меньшей эффективности, предел отношения рисков составил 1,20; $p=0,1154$ для превосходства по эффективности].

Интерпретация. У пациентов с фибрилляцией предсердий, которым выполняли ЧКВ, схема терапии на основе эдоксабана не уступала в отношении частоты развития кровотечений схеме на основе АВК. Статистически значимые различия в частоте ишемических событий отсутствовали.

Финансирование. Daiichi Sankyo.

© Elsevier Ltd, 2019. Все права защищены.

СРАВНЕНИЕ ЧРЕСКОЖНОГО КРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА И АОРТОКРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТРЕХСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ИЛИ ПОРАЖЕНИЕМ ГЛАВНОГО СТВОЛА ЛЕВОЙ КРОНАРНОЙ АРТЕРИИ: ДАННЫЕ 10-ЛЕТНЕГО КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ SYNTAX

SYNTAX – синергизм между чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) с TAXUS и кардиохирургией – представляло собой исследование меньшей эффективности, в котором сравнивали ЧКВ с использованием стентов первого поколения, высвобождающих паклитаксел, с аортокоронарным шунтированием (АКШ) у пациентов с впервые развившимся трехсосудистым поражением и поражением главного ствола левой коронарной артерии, с приведением результатов последующего клинического наблюдения, длившегося ≤ 5 лет. В настоящей статье авторы приводят 10-летние результаты по уровню смертности от всех причин.

Методы. Расширенное исследование по влиянию на уровень выживаемости, проведенное в рамках исследования SYNTAX (SYNTAXES), основано на продолжении проведения клинического наблюдения после выполнения многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования на базе 85 больниц в 18 странах Северной Америки и Европы. Пациентов с впервые выявленным трехсосудистым поражением и поражением главного ствола левой коронарной артерии случайным образом распределяли (1:1) в группы ЧКВ или АКШ. Из участия в исследовании исключали пациентов с ЧКВ или АКШ в анамнезе, острым инфарктом миокарда или показаниями к сопутствующему кардиохирургическому вмешательству. Первичной конечной точкой исследования SYNTAXES была смертность от всех причин за 10-летний период, оцениваемая по принципу «согласно назначенному лечению». Предопределенные субгрупповые анализы проводили в зависимости от наличия или отсутствия поражения главного ствола левой коронарной артерии и сахарного диабета, а также учитывая сложность ветвления коронарных артерий, оцениваемую по шкале SYNTAX score центральной лабораторией (использовались терцили).

Результаты. С марта 2005 г. по апрель 2007 г. 1800 пациентов были случайным образом распределены в группы назначения ЧКВ ($n=903$) или АКШ ($n=897$). Информация о состоянии здоровья больных спустя 10 лет после проведения исследования была получена для 841 (93%) пациента в группе ЧКВ и 848 (95%) пациентов в группе АКШ. Таким образом, спустя 10 лет после проведения исследования в группе ЧКВ умерли 244 (27%) пациента, а в группе АКШ – 211 (24%) пациентов [отношение рисков (ОР) 1,17; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,97–1,41; $p=0,092$]. Среди пациентов с трехсосудистым поражением 151 (28%) из 546 умерли после ЧКВ по сравнению с 113 (21%) из 549 пациентов после АКШ (ОР 1,41; 95% ДИ 1,10–1,80), а среди пациентов с поражением главного ствола левой коронарной артерии 93 (26%) из 357 умерли после ЧКВ по сравнению с 98 (28%) из 348 после АКШ (ОР 0,90; 95% ДИ 0,68–1,20; $p_{\text{взаимодействия}} = 0,019$). Не выявлено взаимодействия с эф-

Источник:

Thuijs D.J.F.M.,
Kappetein A.P.,
Serruys P.W., et al.
Lancet. 2019; 394
(10206): 1325–34.
doi: 10.1016/S0140-
6736(19)31997-X.
PMID: 31488373

фектом фактора лечения сахарного диабета в зависимости от подгруппы ($p_{\text{взаимодействия}} = 0,66$) либо линейного тренда по шкале SYNTAX score в отношении терцилей ($p_{\text{тренда}} = 0,30$).

Интерпретация. Через 10 лет после проведенного лечения статистически значимых различий в уровне смертности от всех причин между группой ЧКВ с использованием высвобождающих паклитаксел стентов первого поколения и группой АКШ не выявлено. Однако АКШ обеспечивало статистически значимое увеличение уровня выживаемости у пациентов с трехсосудистым поражением, чего нельзя было сказать о пациентах с поражением главного ствола левой коронарной артерии.

Финансирование. Немецкий фонд исследований сердца (исследование SYNTAXES, 5–10-летнее последующее клиническое наблюдение) и Бостонская научная компания (исследование SYNTAX, 0–5-летнее последующее клиническое наблюдение).

Данное исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov, NCT03417050.
© Elsevier Ltd., 2019. Все права защищены.

ТАКТИКА ПОДБОРА ПЕРОРАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ P2Y₁₂ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПЕРВИЧНОГО ЧРЕСКОЖНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА ПАЦИЕНТА

Источник:

Claassens D.M.F.,
Vos G.J.A.,
Bergmeijer T.O.,
et al. N Engl J Med.
2019; 381 (17): 1621–31.
doi: 10.1056/
NEJMoa1907096.
PMID: 31479209

Неизвестно, приносит ли пользу пациентам, которым выполняется первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), подбор пероральных ингибиторов P2Y₁₂, основывающийся на их генотипе.

Методы. Авторы провели рандомизированное открытое маскированное для лица, проводящее оценку, исследование, в ходе которого пациенты, которым выполнялось первичное ЧКВ с установкой стента, были распределены в отношении 1:1 в группу назначения ингибитора P2Y₁₂ (подобранного на основании результатов раннего генетического тестирования CYP2C19) либо в группу стандартной терапии тикагрелором или прасугрелом (группа стандартной терапии). Терапия проводилась на протяжении 12 мес. В группе выбора терапии на основе генотипа носители CYP2C19*2 или CYP2C19*3 аллелей с потерей функции получали тикагрелор или прасугрел, а те, у кого этих аллелей не было, получали клопидогрел. Двумя первичными исходами были совокупность таких нежелательных клинических событий, как смерть от всех причин, инфаркт миокарда, подтвержденный тромбоз стента, инсульт или массивное кровотечение согласно критериям PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes – ингибирование функции тромбоцитов и исходы лечения пациентов) – через 12 мес после начала лечения (первичный комбинированный исход; авторы проводили оценку наименьшей эффективности, предел наименьшей эффективности составил 2% для абсолютных различий) и массивное либо незначительное кровотечение по критериям PLATO через 12 мес после начала лечения (первичный исход в отношении кровотечений).

Результаты. В первичный анализ были включены данные 2488 пациентов: 1242 из группы выбора терапии на основе генотипа и 1246 из группы стандартной терапии. Первичный комбинированный исход наступил у 63 (5,1%) пациентов в группе выбора терапии на основе генотипа и 73 (5,9%) пациентов в группе стандартной терапии [абсолютное различие –0,7%; 95% доверительный интервал (ДИ) от –2,0 до 0,7; $p < 0,001$ для наименьшей эффективности]. Основной исход в отношении кровотечений наступил у 122 (9,8%) пациентов в группе выбора терапии на основе генотипа и у 156 (12,5%) пациентов в группе стандартной терапии (отношение рисков 0,78%; 95% ДИ от 0,61 до 0,98; $p = 0,04$).

Заключение. У пациентов, которым выполняется первичное ЧКВ, выбор пероральных ингибиторов P2Y₁₂ в зависимости от генотипа пациента (CYP2C19) не уступал по результатам стандартной терапии тикагрелором или прасугрелом через 12 мес после ее начала в отношении тромботических событий и приводил к более низкой частоте кровотечений.

Финансирование. Организация исследований и разработок в области здравоохранения Нидерландов; номер исследования POPular Genetics на сайте ClinicalTrials.gov – NCT01761786; номер по реестру клинических исследований Нидерландов – NL2872.

© Медицинское общество Массачусетса, 2019.

СРАВНЕНИЕ ТИКАГРЕЛОРА И ПРАСУГРЕЛА ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ПАЦИЕНТАМ С ОСТРЫМИ КОРОНАРНЫМИ СИНДРОМАМИ

До сих пор не доказано преимущество назначения тикагрелора перед прасугрелом при назначении пациентам с острыми коронарными синдромами, которым запланировано проведение инвазивного исследования.

Методы. В данном многоцентровом рандомизированном открытом исследовании авторы распределяли пациентов с острыми коронарными синдромами и запланированным инвазивным исследованием в группы терапии тикагрелором или прасугрелом. Первичная конечная точка представляла собой совокупность таких исходов, как смерть, инфаркт миокарда или инсульт, через 1 год после проведенного вмешательства. Важной вторичной конечной точкой (конечная точка по безопасности) была частота кровотечений.

Результаты. В общей сложности 4018 пациентов прошли рандомизацию. Первичная конечная точка была отмечена у 184 из 2012 пациентов (9,3%) в группе тикагрелора и у 137 из 2006 пациентов (6,9%) в группе прасугрела [отношение рисков (ОР) 1,36; 95% доверительный интервал (ДИ) от 1,09 до 1,70; $p=0,006$]. Соответствующие частоты отдельных компонентов составной конечной точки в группах тикагрелора и прасугрела были следующими: смерть – 4,5 и 3,7%; инфаркт миокарда – 4,8 и 3,0%; инсульт – 1,1 и 1,0%. Подтвержденный или подозреваемый тромбоз стента отмечен у 1,3% пациентов из группы тикагрелора и у 1,0% пациентов из группы прасугрела. Подтвержденный тромбоз стента – у 1,1 и 0,6% соответственно. Массивное кровотечение (по шкале Академического исследовательского консорциума по кровотечениям) отмечено у 5,4% пациентов в группе тикагрелора и у 4,8% в группе прасугрела (ОР 1,12; 95% ДИ от 0,83 до 1,51; $p=0,46$).

Заключение. Среди пациентов с острыми коронарными синдромами с подъемом сегмента ST или без него частота случаев смерти, инфаркта миокарда или инсульта была статистически значимо ниже в группе приема прасугрела, нежели в группе назначения тикагрелора. Частота массивных кровотечений между двумя группами статистически значимо не различалась.

Финансирование. Немецкий центр сердечно-сосудистых исследований и Немецкий центр сердца в Мюнхене (Deutsches Herzzentrum München); номер исследования ISAR-REACT 5 на сайте ClinicalTrials.gov – NCT01944800.

© Медицинское общество Массачусетса, 2019.

Источник:

Schüpke S., Neumann F.J., Menichelli M., et al. N Engl J Med. 2019; 381 (16): 1524–34. doi: 10.1056/NEJMoa1908973.

PMID: 31475799

ПОЛНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ ПОСРЕДСТВОМ МНОГОСОСУДИСТОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

У пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в отношении дефекта, вызвавшего острое состояние, снижает риск сердечно-сосудистой смерти или инфаркта миокарда. Приводит ли ЧКВ в отношении остальных поражений к дальнейшему снижению риска, остается неясным.

Методы. Авторы рандомизировали пациентов со STEMI и ишемической болезнью сердца с многососудистым поражением (которым проведено успешное ЧКВ в отношении дефекта, вызвавшего острое состояние) в группу либо полной реваскуляризации с ЧКВ в отношении всех ангиографически значимых поражений артерий, не приведших к развитию острого состояния (1-я группа), либо в группу, в которой дальнейшая реваскуляризация не проводилась (2-я группа). При рандомизации проводили стратификацию по предполагаемому времени проведения ЧКВ в отношении не связанных с инфарктом поражений (в ходе первичной госпитализации или после нее). В состав первого сопервичного исхода вошла смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда; второй сопервичный исход включал смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда и реваскуляризацию, обусловленную ишемией миокарда.

Результаты. При медиане наблюдения, составившей 3 года, первый сопервичный исход был отмечен у 158 из 2016 пациентов (7,8%) в группе полной реваскуляризации по сравнению с 213 из 2025 пациентов (10,5%) в группе ЧКВ, проводимого только в отношении дефекта, вызвавшего острое состояние [отношение рисков (ОР) 0,74; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,60 до 0,91; $p=0,004$]. Второй сопервичный исход был отмечен у 179 (8,9%) паци-

Источник:

Mehta S.R., Wood D.A., Storey R.F., et al. N Engl J Med. 2019; 381 (15): 1411–21.

doi: 10.1056/NEJMoa1907775.

PMID: 31475795

ентов в группе полной реваскуляризации по сравнению с 339 (16,7%) пациентами в группе ЧКВ, проводимого только в отношении дефекта, вызвавшего острое состояние (ОР 0,51; 95% ДИ от 0,43 до 0,61; $p < 0,001$). В отношении обоих сопервичных исходов неизменно отмечалась польза назначения полной реваскуляризации независимо от планируемого времени проведения ЧКВ в отношении поражений, не приведших к развитию острого состояния ($p = 0,62$ и $p = 0,27$ для взаимодействия первого и второго сопервичных исходов соответственно).

Заключение. У пациентов со STEMI и ишемической болезнью сердца с многососудистым поражением полная реваскуляризация обладала преимуществом перед назначением ЧКВ, проводимого только в отношении дефекта, вызвавшего острое состояние, в отношении обоих рассмотренных выше сопервичных исходов.

Финансирование. Канадские институты исследований в области здравоохранения и не только; номер исследования COMPLETE на сайте ClinicalTrials.gov – NCT01740479.

© Медицинское общество Массачусетса, 2019.

ИНГИБИРОВАНИЕ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА-НЕПРИЛИЗИНА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Источник:

Solomon S.D.,
McMurray J.J.V.,
Anand I.S., et al. N Engl
J Med. 2019; 381 (17):
1609–20.

doi: 10.1056/

NEJMoa1908655.

PMID: 31475794

Назначение ингибитора рецепторов ангиотензина-неприлизина сакубитрил-валсартана приводило к снижению риска летального исхода от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу сердечной недостаточности у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса. Однако эффект ингибирования рецепторов ангиотензина-неприлизина при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса до конца не ясен.

Методы. 4822 пациента с сердечной недостаточностью II–IV функциональных классов, согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), фракцией выброса левого желудочка $\geq 45\%$, повышенным уровнем натрийуретических пептидов и структурными заболеваниями сердца были рандомизированы в группы назначения сакубитрил-валсартана (целевая доза 97 мг сакубитрила и 103 мг валсартана 2 раза в сутки) либо только валсартана (целевая доза составила 160 мг 2 раза в сутки). Первичным исходом считали совокупность всех госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и смерть от сердечно-сосудистых причин. Оценивали также компоненты первичного исхода, вторичные исходы, включая изменение класса по NYHA, ухудшение почечной функции и изменения суммарного клинического показателя по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией от 0 до 100 баллов (чем выше показатель, тем меньше симптомов и физических ограничений) и уровень безопасности.

Результаты. Зарегистрировано 894 первичных исходов у 526 пациентов в группе сакубитрил-валсартана и 1009 первичных исходов у 557 пациентов в группе валсартана [отношение рисков (ОР) 0,87; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,75 до 1,01; $p = 0,06$]. Уровень смертности от сердечно-сосудистых причин составила 8,5% в группе сакубитрил-валсартана и 8,9% в группе валсартана (ОР 0,95; 95% ДИ от 0,79 до 1,16); общее количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности составило 690 и 797 случаев соответственно (ОР 0,85; 95% ДИ от 0,72 до 1,00). Улучшение функционального класса по NYHA было отмечено у 15,0% пациентов в группе сакубитрил-валсартана и 12,6% в группе валсартана (отношение шансов 1,45; 95% ДИ от 1,13 до 1,86); ухудшение почечной функции было зарегистрировано у 1,4 и 2,7% пациентов соответственно (ОР 0,50; 95% ДИ от 0,33 до 0,77). Изменение среднего значения суммарного клинического показателя по KCCQ через 8 мес было на 1,0 балл (95% ДИ от 0,0 до 2,1) выше в группе сакубитрил-валсартана. У пациентов в группе сакубитрил-валсартана также отмечалась более высокая частота диагностирования артериальной гипотензии и ангионевротического отека и пониженная частота выявления гиперкалиемии. В 12 заранее выделенных подгруппах отмечены признаки гетерогенности характеристик пациентов с возможным преимуществом при назначении сакубитрил-валсартана пациентам с более низкой фракцией выброса и женщинам.

Заключение. Сакубитрил-валсартан не приводил к значительному снижению общего числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, а также уровня смертности от сердечно-сосудистых причин у пациентов с сердечной недостаточностью и фракцией выброса $\geq 45\%$.

Финансирование. Исследование финансировалось компанией «Новартис»; номер исследования PARAGON-HF на сайте ClinicalTrials.gov – NCT01920711.

© Медицинское общество Массачусетса, 2019.

ПОМОЩЬ ПРИ ВЫПИСКЕ И НАБЛЮДЕНИЕ ПО ТЕЛЕФОНУ ЗА СОБЛЮДЕНИЕМ РЕЖИМА ПРИЕМА ПРЕПАРАТОВ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Цель исследования – оценить эффективность поведенческого вмешательства, заключающегося в оказании помощи при выписке и клиническом наблюдении по телефону в отношении соблюдения режима терапии, а также регистрация частоты повторной госпитализации и уровня смертности у пациентов с сердечной недостаточностью.

Метод. Авторы провели рандомизированное клиническое исследование без маскировки (процедура ослепления, обеспечения анонимности данных), в котором принял участие 201 пациент с диагнозом сердечной недостаточности, поступивший в приемное отделение. Все пациенты были рандомизированы в группу контроля либо в группу клинического вмешательства. Последнее заключалось в помощи при выписке: с пациентами устанавливали контакт по телефону для помощи в разрешении появляющихся сомнений через 7 и 30 дней. Уровень приверженности режиму терапии оценивали через 90 дней после его назначения с помощью опросника Мориски, краткого медицинского опросника и теста на соблюдение режима немедикаментозной терапии в обеих группах. В ходе проведения исследования авторы использовали модель с обобщенными оценочными уравнениями ($p < 0,05\%$).

Результаты. 101 пациент был рандомизирован в контрольную группу либо в группу вмешательства. Средний возраст пациентов составил $62,6 \pm 15,2$ лет. В группе вмешательства уровень приверженности медикаментозной и немедикаментозной терапии был выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$), а частота повторной госпитализации и уровень смертности через 90 дней ниже.

Заключение. Оказание помощи при выписке посредством клинического наблюдения за пациентами по телефону оказалось эффективным и приводило к повышению уровня приверженности терапии, а также к снижению частоты повторных госпитализаций и уровня смертности у пациентов с сердечной недостаточностью.

Источник:

Oscalices M.I.L., Okuno M.F.P., Lopes M.C.B.T., et al. Rev Lat Am Enfermagem. 2019; 27: e3159. doi: 10.1590/1518-8345.2484.3159 PMID: 31432915

ЛЕЧЕНИЕ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА ПЕРОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ. ОФИЦИАЛЬНОЕ ЗАЯВЛЕНИЕ НЕМЕЦКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

Антифосфолипидный синдром (АФС) – одна из самых тяжелых форм тромбофилии, которая может приводить не только к повторным венозным, но и к артериальным тромбэмболическим событиям (ТЭС) и соответственно к тяжелым осложнениям беременности. АФС диагностируется исходя из симптоматики и определенных результатов лабораторных исследований: 1) волчаночный антикоагулянт (ВА), 2) антикардиолипиновые антитела (АКЛ) и 3) антитела к β_2 -гликопротеину I (Ат- β_2 ГП). Все результаты исследований должны быть подтверждены не менее чем через 12 нед после получения первых результатов. Риск тромбообразования максимален при условии получения положительных результатов во всех 3 тестируемых группах. Следует отметить, что нефракционированный гепарин (НФГ), антагонист витамина К (АВК) или пероральный антикоагулянт прямого действия (ПАПД) могут привести к ложноположительным результатам исследования на ВА; добавление специфического абсорбента после забора крови может обеспечить получение достоверных результатов на фоне приема пациентом ПАПД. Проспективное рандомизированное контролируемое исследование по сравнению эффективности варфарина и ривароксабана (исследование TRAPS), в котором приняли участие только пациенты из группы высокого риска с трижды положительным АФС, было завершено досрочно из-за нарастания частоты ТЭС у пациентов, получавших ривароксабан [19%, в основном артериальные ТЭС, в сравнении с 3% в группе варфарина (отношение рисков 7,4; 1,7–32,9)]. В дальнейшем производители ПАПД опубликовали письмо с официальным предупреждением о вызываемом препаратом явлении,

Источник:

Bauersachs R., Langer F., Kalka C., et al. Vasa. 2019; 48 (6): 483–6. doi: 10.1024/0301-1526/a000815.

Ключевые слова:

антифосфолипидный синдром; антифосфолипидные антитела; антикоагуляция; пероральные антикоагулянты прямого действия; волчаночный антикоагулянт; антагонисты витамина К PMID: 31621546

включающее предостережение о назначении ПАПД пациентам с АФС, особенно пациентам из группы высокого риска с трижды положительным АФС.

Выводы. 1. Клиническая настороженность в отношении АФС требует тщательной диагностической проверки. При некорректно проведенном диагностическом обследовании многие пациенты могут быть ложноположительными в отношении АФС, а потому не иметь противопоказаний к назначению ПАПД. 2. Пациенты с одним или двумя положительными результатами исследования на антифосфолипидные антитела, но без ВА, могут иметь сравнительно низкий риск тромбообразования, и им можно назначать ПАПД в случае выявления венозных ТЭС. Однако на настоящий момент данных, полностью подтверждающих данное заключение, не получено. Есть только результаты метаанализов, указывающие на возможность применения данного терапевтического подхода. 3. Пациенты с трижды положительным АФС, а также пациенты с АФС и наличием артериальной тромбоэмболии могут иметь очень высокий риск рецидива тромбозов; исследование TRAPS указало на необходимость назначения таким пациентам АВК вместо ПАПД.

НАЗНАЧЕНИЕ ТИКАГРЕЛОРА ПАЦИЕНТАМ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Источник:

Steg P.G., Bhatt D.L., Simon T., et al. *N Engl J Med.* 2019; 381 (14): 1309–20.

doi: 10.1056/NEJMoa1908077.

PMID: 31475798

У пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом, у которых не было инфаркта миокарда или инсульта, отмечается высокий риск сердечно-сосудистых событий. Улучшает ли добавление тикагрелора к аспирину исходы у этой группы пациентов, на сегодняшний день неясно.

Методы. В ходе проведения данного рандомизированного двойного слепого исследования авторы распределяли пациентов в возрасте 50 лет и старше со стабильной ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом типа 2 в группы назначения тикагрелора в сочетании с аспирином либо плацебо в сочетании с аспирином. Пациентов с предшествующим инфарктом миокарда или инсультом исключали из участия в исследовании. Первичным исходом эффективности считалась совокупность смертности от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда или инсульта. Первичным исходом по безопасности считалось массивное кровотечение, определяемое согласно критериям TIMI (the Thrombolysis in Myocardial Infarction – Тромболизис при инфаркте миокарда).

Результаты. В общей сложности 19 220 пациентов прошли рандомизацию. Медиана длительности последующего клинического наблюдения составила 39,9 мес. Отмена препарата чаще наблюдалась в группе тикагрелора, а не плацебо (34,5 и 25,4% соответственно). Частота ишемических сердечно-сосудистых событий (первичный исход эффективности) была ниже в группе тикагрелора, а не в группе плацебо [7,7% по сравнению с 8,5%; отношение рисков (ОР) 0,90; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,81 до 0,99; $p=0,04$], при этом частота выявления массивных кровотечений по критериям TIMI в группе тикагрелора была выше (2,2% по сравнению с 1,0%; ОР 2,32; 95% ДИ от 1,82 до 2,94; $p<0,001$), как и частота внутричерепных кровоизлияний (0,7% по сравнению с 0,5%; ОР 1,71; 95% ДИ от 1,18 до 2,48; $p=0,005$). Статистически значимых различий в частоте кровотечений со смертельным исходом не выявлено (0,2% по сравнению с 0,1%; ОР 1,90; 95% ДИ от 0,87 до 4,15; $p=0,11$). Частота поискового комбинированного исхода в виде причинения необратимого вреда (смерть от всех причин, инфаркт миокарда, инсульт, кровотечение со смертельным исходом или внутричерепное кровоизлияние) была схожа в группе тикагрелора и плацебо (10,1% по сравнению с 10,8%; отношение рисков 0,93; 95% ДИ от 0,86 до 1,02).

Заключение. У пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом без инфаркта миокарда или инсульта в анамнезе при терапии тикагрелором в сочетании с аспирином частота диагностирования ишемических сердечно-сосудистых событий была ниже, а частота массивных кровотечений выше, чем при терапии плацебо в сочетании с аспирином.

Финансирование. Исследование финансировалось компанией «АстраЗенека»; номер исследования THEMIS на сайте ClinicalTrials.gov – NCT01991795.

© Медицинское общество Массачусетса, 2019.

ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ МИОКАРДА И ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Роль оценки жизнеспособности миокарда у пациентов с ишемической кардиомиопатией, состояние которых может улучшить хирургическая реваскуляризация, остается спорной. Кроме того, несмотря на то что улучшение функции левого желудочка является одной из целей реваскуляризации, его связь с последующими клиническими исходами также неясна.

Методы. В исследовании принял участие 601 пациент с ишемической болезнью сердца, показатели которых подходили для проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ) с фракцией выброса левого желудочка $\leq 35\%$. Авторы проспективно оценили жизнеспособность миокарда, используя однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, добутаминовую эхокардиографию либо оба метода. Пациентов рандомизировали в группы проведения АКШ и медикаментозной терапии либо только медикаментозной терапии. У 318 пациентов измеряли фракцию выброса левого желудочка в исходный момент и через 4 мес последующего клинического наблюдения. Первичной конечной точкой была смерть от всех причин. Медиана продолжительности последующего клинического наблюдения составила 10,4 года.

Результаты. Проведение АКШ в сочетании с медикаментозной терапией коррелировало с более низким уровнем смертности от всех причин по сравнению с только медикаментозной терапией (182 летальных исхода среди 298 пациентов в группе АКШ по сравнению с 209 смертями среди 303 пациентов в группе медикаментозной терапии; скорректированное отношение рисков составило 0,73; 95% доверительный интервал от 0,60 до 0,90). Однако статистически значимой корреляции между наличием или отсутствием жизнеспособности миокарда и благоприятным эффектом АКШ в сочетании с медикаментозной терапией по сравнению с только медикаментозной терапией не выявлено ($p=0,34$ для взаимодействия). Увеличение фракции выброса левого желудочка наблюдалось только у пациентов с жизнеспособным миокардом независимо от проводимого лечения. Не выявлено связи между изменениями во фракции выброса левого желудочка и уровнем смертности в дальнейшем.

Заключение. Результаты настоящего исследования не поддерживают концепцию о том, что жизнеспособность миокарда связана с отдаленным преимуществом проведения АКШ у пациентов с ишемической кардиомиопатией. Наличие жизнеспособного миокарда связано с улучшением систолической функции левого желудочка независимо от проводимого лечения, однако такого рода улучшение не было связано с повышением уровня выживаемости в дальнейшем.

Финансирование. Исследование финансировалось Национальными институтами здравоохранения США; номер исследования STICH на сайте ClinicalTrials.gov – NCT00023595.

© Медицинское общество Массачусетса, 2019.

Источник:

Panza J.A., Ellis A.M., Al-Khalidi H.R., et al. N Engl J Med. 2019; 381 (8): 739–48. doi: 10.1056/NEJMoa1807365 PMID: 31433921

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ – РЕДКО ДИАГНОСТИРУЕМОЕ И ЧАСТО ОСТАЮЩЕЕСЯ БЕЗ ЛЕЧЕНИЯ СОСТОЯНИЕ В ПЕРИОД ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Сердечная недостаточность (СН) представляет собой хроническое заболевание, которым, согласно оценкам экспертов, страдает 1–2% населения мира, в том числе до 10% людей в возрасте 65 лет и старше. Среди пациентов с СН дефицит железа (ДЖ) встречается с частотой от 30 до 83% и зачастую не сопровождается развитием анемии. Таким образом, если не ведется его целенаправленный поиск, ДЖ при СН часто не диагностируется. Ранее было показано, что ДЖ при СН является независимым фактором роста уровня смертности, частоты госпитализаций и ранних повторных госпитализаций по сравнению с показателями пациентов с СН без ДЖ или пациентов с СН и анемией без ДЖ. Данные предшествующих исследований говорят о том, что внутривенное введение препаратов железа пациентам с хронической СН и ДЖ с анемией либо без нее, улучшало функциональные исходы и качество жизни, однако роль препаратов железа у пациентов, госпитализированных по поводу СН, на настоящий момент охарактеризована недостаточно. В настоящем ретроспективном анализе, проведенном в крупной городской системе здравоохранения, было показано, что из более 10 000 пациентов, госпитализированных в течение 1 года по поводу СН, скрининг на наличие ДЖ проводили только у 158. Показатели 109 из них удовлетворяли критериям ДЖ. Несмотря на то что внутривенное введение препаратов железа является стандартным лечением ДЖ при СН, такую терапию получили только 23 пациента. Полученные данные говорят о том, что, несмотря на клинически значимые последствия дефицита железа при СН, его диагностика при госпитализациях по поводу СН проводится на недостаточно высоком уровне. Более того, если ДЖ уже выявлен, его устранением не занимаются на необходимом уровне, согласно действующим клиническим руководствам.

Источник:

Mistry R., Hosoya H., Kohut A., et al. Ann Hematol. 2019; 98 (10): 2293–7. doi: 10.1007/s00277-019-03777-w.

Ключевые слова:

анемия, сердечная недостаточность, внутривенное введение препаратов железа, дефицит железа PMID: 31402406

**5–8 February 5, 2020,
Snowbird, United States**

<https://cveducation.mayo.edu/store/cardiovascular-conference-at-snowbird>

MAYO CLINIC CARDIOVASCULAR CONFERENCE AT SNOWBIRD 2020

This program offers a comprehensive review on the new diagnostic and therapeutic applications in contemporary cardiology. The program format will provide timely data from the latest clinical trials and updates on state-of-the-art techniques through lectures, case presentations, and interactive discussions. Join your colleagues for the latest updates and practice guidelines in cardiology from coronary heart disease, cardiac rhythm disorders, heart failure, prevention, and hypertension.

Learning objectives

- Describe the latest diagnostic and management strategies in heart failure.
- Cite best practices for the management of patients with atrial fibrillation and ventricular arrhythmias.
- Summarize the newer concepts of management of heart failure, cardiomyopathies, and valvular disease.
- Describe risk reduction strategies including lifestyle modifications and medications.
- Identify recommendations for lipid and hypertension management.

**24–28 February, 2020,
Cancun, Mexico**

<https://cveducation.mayo.edu/store/cardiology-at-cancun-topics-in-clinical-cardiology>

MAYO CLINIC ANNUAL CARDIOLOGY AT CANCUN: TOPICS IN CARDIOLOGY 2020

The purpose of the meeting is to present practical state-of-the-art knowledge in cardiovascular diagnosis and therapy. The scope of the program is comprehensive and will cover prevention, ischemic heart disease, heart failure, pulmonary hypertension, valvular heart disease, and heart rhythm disorders. Expert faculty will present evidence-based and practical clinical approaches to diagnosis and treatment. A case-based format with audience response interaction and ample time for discussion is planned. Late afternoon audience-interactive sessions on ischemic heart disease, heart failure, and arrhythmias are planned.

Course learning objectives

Upon conclusion of this program, participants should be able to:

- use clinical and laboratory parameters to assess CV risk;
- describe risk reduction strategies including lifestyle modifications and medications;
- apply skills in lipid and hypertension management;
- describe the latest diagnostic and management strategies in heart failure;
- assess optimal patient selection for advanced therapies in severe heart failure;
- summarize state-of-the-art practical approach to the management of complex coronary disease;
- cite best practices for the management of patients with atrial fibrillation and ventricular arrhythmias;
- summarize the newer concepts of management of heart failure, cardiomyopathies, and valvular disease.

**7–9 March, 2020,
Athens, Greece**

<https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Acute-Cardiovascular-Care/About-the-congress>

ACUTE CARDIOVASCULAR CARE CONGRESS

Topics

- Imaging
- Arrhythmias and Device Therapy
- Heart Failure
- Coronary Artery Disease, Acute Coronary Syndromes, Acute Cardiac Care
- Valvular, Myocardial, Pericardial, Pulmonary, Congenital Heart Disease
- Aortic Disease, Peripheral Vascular Disease, Stroke
- Interventional Cardiology and Cardiovascular Surgery
- Cardiovascular Pharmacology
- Cardiovascular Nursing
- E-Cardiology/Digital Health, Public Health, Health Economics, Research Methodology

**28–31 March, 2020,
Vienna, Austria**

<https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/EHRA-Congress/About-the-congress>

EHRA 2020 CONGRESS

The European Heart Rhythm Association brings together scientists, healthcare professionals and other players involved in arrhythmia management from all around the world. The theme for our next edition will be “Joining forces to overcome arrhythmias”. A special emphasis will be placed upon the importance of collaboration between heart rhythm specialists and colleagues from other domains in cardiology, surgery and medical sub-specialities, as well as the interaction between different players in healthcare, including patients.

The three-day congress will involve a variety of formats including state of the art lectures, debates, quizzes, live cases, practical workshops and scientific abstract presentations, to cover all aspects of arrhythmia management.

**2–5 April, 2020,
Porto, Portugal**

<http://cppcongress.com/2020/welcome-letter>

6th INTERNATIONAL MEETING ON CARDIAC PROBLEMS IN PREGNANCY 2020**Topics which will be covered during the conference include**

- Physiologic Changes during Normal Pregnancy and the Post-Partum Period
- Risk Assessment of the Cardiac Patient before and during Pregnancy
- Genetic Consultation
- Contraceptives in Cardiac Patients
- Cardiac Evaluation during Pregnancy
- Cardiovascular Imaging in the Pregnant Patient
- Anesthesia during Pregnancy and Delivery
- Obstetric Management of the Cardiac Patient
- Hypertension during Pregnancy
- Congenital Heart Disease and Pregnancy
- Valvular Disease and Pregnancy – Native, Artificial
- Peripartum Cardiomyopathy
- Cardiomyopathy and Pregnancy – Dilated, Hypertrophic, Non-compaction
- Pregnancy Associated Acute Myocardial Infarction, Coronary Dissection
- Cardiac Arrhythmias during Pregnancy
- Pulmonary Hypertension and Pregnancy
- Pericardial Disorders and Pregnancy
- Infective Endocarditis and Pregnancy
- Aortopathy and Pregnancy – Marfan, Bicuspid Aortic Valve, Turner
- Pulmonary Embolism during Pregnancy
- Pregnancy and the Cardio-oncologic Patient
- Pregnancy after Heart Transplantation
- Heart Failure and Pregnancy, Drugs and Devices
- Registration Abstract submission

**17–18 апреля 2020 г.,
Астрахань, Российская
Федерация**

https://scardio.ru/events/ii_vserossiyskaya_konferenciya_s_mezhdunarodnym_uchastiem_kaspiyskie_vstrechi_novye_gorizonty_v_lechenii_serdechnoy_nedostatochnosti/

II ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «КАСПИЙСКИЕ ВСТРЕЧИ: НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ»**Основные темы конференции**

- Эпидемиология сердечной недостаточности
- Генетические предикторы сердечной недостаточности
- Острая сердечная недостаточность
- Диастолическая сердечная недостаточность
- Хроническая сердечная недостаточность и коморбидные состояния
- Медикаментозная коррекция хронической сердечной недостаточности
- Хирургическое лечение сердечной недостаточности
- Интервенционное лечение сердечной недостаточности
- Терминальная сердечная недостаточность

**22–24 апреля 2020 г.,
Томск, Российская
Федерация**
<https://forum.cardio-tomsk.ru/main>

ВТОРОЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «КАРДИОЛОГИЯ XXI ВЕКА: АЛЬЯНСЫ И ПОТЕНЦИАЛ»

Главные направления форума

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Междисциплинарные исследования в кардиологии
- Технологии будущего в кардиологии
- Цифровые технологии в медицине
- Актуальные проблемы популяционной и профилактической кардиологии
- Современные подходы к диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний
- Визуализирующие технологии в кардиологии
- Анестезиология и реаниматология сердечно-сосудистых заболеваний
- Сердечно-сосудистая патология в детском возрасте
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Актуальные вопросы неотложной кардиологии
- Проблемные аспекты реабилитации кардиологических больных
- Инновационные технологии в оказании специализированной кардиологической помощи населению

Научная программа форума будет включать пленарные доклады, лекции, симпозиумы, круглые столы, стендовые секции, мастер-классы, образовательные семинары и школы.

Совместно с форумом пройдут:

- XII Научно-практическая конференция с международным участием «Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология»;
- X Всероссийская школа-семинар «Актуальные проблемы детской кардиологии и кардиохирургии»;
- XX Научно-практический семинар молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» с конкурсом молодых ученых.

Документация по этим учебным мероприятиям будет представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для непрерывного медицинского образования.

**23–25 апреля 2020 г.,
Санкт-Петербург,
Российская Федерация**
https://scardio.ru/events/obrazovatelnyy_forum_rossijskie_dni_serdca/obrazovatelnyy_forum_rossijskie_dni_serdca_2020/

VIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА – 2020»

Интерактивная программа форума включает представление клинических случаев в свете последних рекомендаций Европейского кардиологического общества, а также лекции, посвященные современным проблемам кардиологии. Ведущие российские и европейские специалисты обсудят наиболее актуальные проблемы, а также ответят на вопросы аудитории. В ходе мероприятия будут рассмотрены вопросы, касающиеся острого коронарного синдрома, нарушений ритма, профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, сердечной недостаточности, а также некоторых сложных клинических ситуаций. Особое внимание будет уделено последним европейским рекомендациям по тромбозам легочной артерии, хронической ишемической болезни сердца, суправентрикулярным нарушениям ритма. Также отечественные и зарубежные специалисты будут обсуждать проблемы, касающиеся применения визуализирующих методов в кардиологии, транскатетерной имплантации клапанов, приверженности к терапии.

**28–29 апреля 2020 г.,
Владикавказ,
Российская Федерация**
<http://kavkazkardio.ru/>

III МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СЕРДЦЕ КАВКАЗА – МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ КОНСИЛИУМ В КАРДИОЛОГИИ»

Организаторы

- Минздрав Республики Северная Осетия – Алания
- ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России

- Региональное отделение Российского кардиологического общества
- ООО «Медицинская клиника Инкор»

Отличительной чертой конференции станет не только возможность получения теоретических знаний в ходе представления докладов, но и обсуждение конкретных клинических случаев.

В рамках конференции планируется проведение выставки новейших технических достижений в медицине: медицинского оборудования, лекарственных препаратов, расходных материалов и других товаров медицинского назначения. В ходе работы конференции будут обсуждаться вопросы профилактической и терапевтической кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии, спортивной кардиологии и реабилитации, клинической фармакологии, функциональной, лучевой и лабораторной диагностики, аритмологии, неотложной кардиологии и сочетанной патологии в кардиологической практике.

**16–17 мая 2020 г.,
Самара, Российская
Федерация**
[https://scardio.ru/
events/forum_molodyh_
kardiologov/](https://scardio.ru/events/forum_molodyh_kardiologov/)

ФОРУМ МОЛОДЫХ КАРДИОЛОГОВ

Научные направления

- Эпидемиология, профилактика и реабилитация. Спортивная медицина
- Артериальная гипертензия. Ишемическая болезнь сердца, липиды и атеросклероз
- Неотложная кардиология. Сердечная недостаточность. Трансплантация в кардиологии
- Визуализация в кардиологии, ультразвуковые и томографические технологии
- Некоронарогенные заболевания, клапанная патология, врожденные заболевания, детская кардиология, легочная гипертензия
- Сердечно-сосудистая хирургия, гибридная хирургия
- Интервенционная кардиология. Аритмология, стимуляция, ресинхронизация
- Междисциплинарные проблемы в кардиологии

Научная программа включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, школы для практикующих врачей, обучающие семинары и мастер-классы, клинические разборы, секционные заседания и модерлируемые электронные постерные сессии.

**23–26 May, 2020,
Barcelona, Spain**
[https://www.escardio.
org/Congresses-&-
Events/Heart-Failure](https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Heart-Failure)

HEART FAILURE 2020

Topic

- Atrial Fibrillation
- Device Therapy
- Chronic Heart Failure
- Acute Heart Failure
- Coronary Artery Disease (Chronic)
- Valvular Heart Disease
- Myocardial Disease
- Pulmonary Circulation, Pulmonary Embolism, Right Heart Failure
- Cardiovascular Surgery
- Hypertension
- Risk Factors and Prevention
- Rehabilitation and Sports Cardiology
- Cardiovascular Disease in Special Populations
- Pharmacology and Pharmacotherapy
- Cardiovascular Nursing
- E-Cardiology

**27–29 мая 202 г.,
Тюмень, Российская
Федерация**

https://scardio.ru/events/hi_mezhdunarodnyy_kongress_kardiologiya_na_perekrestke_nauk/

XI МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «КАРДИОЛОГИЯ НА ПЕРЕКРЕСТКЕ НАУК»

Тематика конгресса: кардиология и смежные специальности (ультразвуковая и функциональная диагностика, медицинская генетика, онкология, педиатрия, фармакология и регенеративная медицина, акушерство и гинекология, психиатрия, ревматология, гематология, нефрология, спортивная медицина).

Главные темы

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Новые подходы в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний
- Неинвазивные визуализирующие методики в кардиологии
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Интервенционная кардиология
- Вопросы воспаления в кардиологии
- Нарушения ритма сердца: диагностика, лечение и профилактика осложнений
- Детская кардиология
- Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Совершенствование организации кардиологической службы

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные доклады, научные и сателлитные симпозиумы по смежным специальностям, стендовые доклады. В рамках конгресса состоится конкурс молодых ученых.

**28–30 мая 2020 г.,
Санкт-Петербург,
Российская Федерация**

https://scardio.ru/events/iii_sanktpeterburgskiy_aritmologicheskij_forum/

III САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ АРИТМОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ

Научная тематика

Клиническая и интервенционная аритмология

- Новые методы диагностики аритмий
- Внезапная сердечная смерть
- Сердечная недостаточность и аритмии
- Фармакотерапия в аритмологии
- Картирование аритмий и катетерная абляция
- Имплантируемые антиаритмические устройства
- Детская кардиология и аритмология, наследственные заболевания
- Гериатрическая аритмология
- Антитромботическая терапия и профилактика инсульта
- Спортивная кардиология и аритмология

Фундаментальная и трансляционная аритмология

- Нейрокардиология и нейромодуляция
- Визуализация в аритмологии
- Клинические и трансляционные исследования в аритмологии
- Генетические аспекты аритмий
- Молекулярная и клеточная аритмология
- Математическое моделирование в аритмологии
- Digital Health: цифровое здоровье и цифровая медицина

**28–30 June, 2020,
Tel Aviv, Israel**

<https://cardiology-2020.isas.co.il/>

12th INTERNATIONAL CONFERENCE ON ACUTE CARDIAC CARE 2020

Topics for abstract submission

- Imaging
- Arrhythmias, General
- Atrial Fibrillation
- Syncope and Bradycardia
- Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death
- Device Therapy

- Acute Heart Failure
- Acute Coronary Syndromes
- Acute Cardiac Care
- Pericardial Disease
- Pulmonary Circulation, Pulmonary Embolism, Right Heart Failure
- Aortic Disease
- Interventional Cardiology
- Pharmacology and Pharmacotherapy
- Cardiovascular Nursing
- E-Cardiology

**29 сентября –
1 октября 2020 г.,
Казань, Российская
Федерация**

[https://scardio.ru/
events/rossiyskiy_
nacionalny_
kongress_kardiologov/
rossiyskiy_nacionalny_
kongress_
kardiologov_2020/](https://scardio.ru/events/rossiyskiy_nacionalny_kongress_kardiologov/rossiyskiy_nacionalny_kongress_kardiologov_2020/)

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2020

Научная программа конгресса

- Совершенствование кардиологической помощи
- Фундаментальные исследования
- Новые медицинские технологии
- Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний
- Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания
- Коморбидные состояния в кардиологии
- Врожденная патология сердечно-сосудистой системы
- Патология малого круга кровообращения
- Кардиологические проблемы в перинатологии и педиатрии
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Трансплантация сердца
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Визуализация в кардиологии, ультразвуковые и томографические технологии, радиология
- Организация здравоохранения и общественное здоровье
- Организация сестринского дела

**23–24 октября 2020 г.,
Самара, Россия**
<http://www.cardio63.ru/>

9-я ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ПРОТИВОРЕЧИЯ СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ: СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ»

МЕД КНИГА
С Е Р В И С
8-800-555-999-2
www.medknigaservis.ru

ГИПЕРМАРКЕТ ДЛЯ МЕДИКОВ

**ЭЛЕКТРОННЫЕ
БИБЛИОТЕКИ**

ИНСТРУМЕНТЫ

**МЕДИЦИНСКАЯ
ЛИТЕРАТУРА
(КНИГИ,
ЖУРНАЛЫ)**

**АНАТОМИЧЕСКИЕ
МОДЕЛИ**

**ОДЕЖДА,
ОБУВЬ
ДЛЯ ВРАЧЕЙ**

- **Заказ товара 24 часа в сутки 7 дней в неделю**
- **Акции, скидки и подарки покупателям**
- **Быстрая доставка**
- **Разные способы оплаты**