ISSN 2221-7185 (Print)
ISSN 2658-5707 (Online)

Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

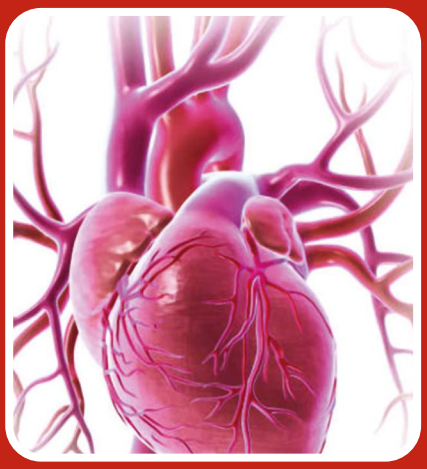
Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

CardioSomatics

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

Scientific and practical peer-reviewed Journal of Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

Том Vol. 12 № 1 | 2021



ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Роль американского врача S.A. Levine в развитии кардиореабилитации

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В КАРДИОЛОГИИ

Возможности speckle tracking-эхокардиографии для диагностики дисфункции миокарда

Прогнозирование тяжести коронарного атеросклероза у пациентов кардиологического профиля

Стенозирующее ремоделирование коронарных сосудов у пожилых больных с высоким кардиоваскулярным риском и наличием мультифокального атеросклероза

Роль маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса в прогнозировании инфаркта миокарда у коморбидных больных со стабильной ишемической болезнью сердца

КАРДИОГЕНЕТИКА

Ассоциация полиморфизма гена *ADRB2* с дилатационной кардиомиопатией

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Мнение врачей о необходимости и сроках отказа от курения перед плановым кардиохирургическим вмешательством

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Влияние растительных сапонинов на показатели эластичности магистральных артерий у больных с мультифокальным атеросклерозом

Питавастатин: фокус на безопасность и лекарственные взаимодействия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Синдром Бругада в практике врача-кардиолога

РосОКР

ISSN 2221-7185 (Print)
ISSN 2658-5707 (Online)

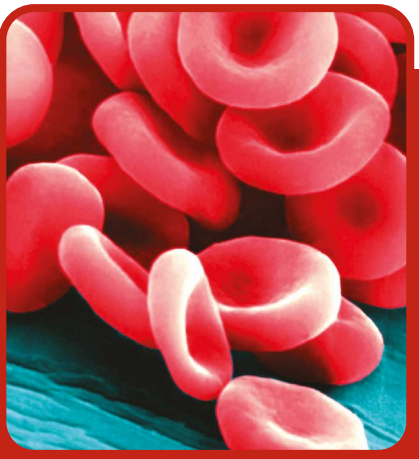
Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

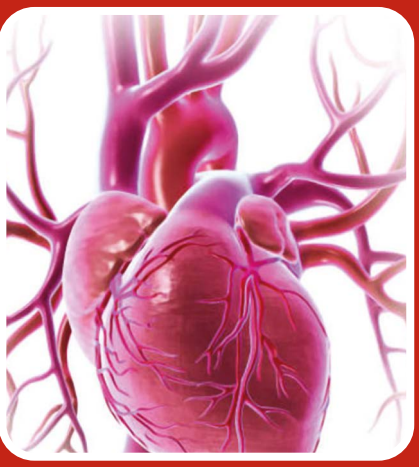
CardioSomatics

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

Scientific and practical peer-reviewed Journal of Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

Vol. 12 № 1 | 2021





DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE METHODS IN CARDIOLOGY

Possibilities of speckle tracking echocardiography for the diagnosis of myocardial dysfunction

Predicting the severity of coronary atherosclerosis in cardiac patients

Stenosing remodeling of coronary vessels in elderly patients with high cardiovascular risk and multifocal atherosclerosis

The role of markers of endothelial dysfunction, oxidative and cellular stress in predicting myocardial infarction in comorbid patients with stable coronary artery disease

CARDIOGENETICS

Association between ADRB2 gene polymorphism and dilated cardiomyopathy

SECONDARY PREVENTION

Doctors' opinion on the necessity and timing of smoking cessation before elective cardiac surgery

HYPOLIPIDEMIC THERAPY

The effects of plant saponins on great arteries elasticity in patients with multifocal atherosclerosis

Pitavastatin: focus on safety and drug interactions

CLINICAL CASE FROM PRACTICE

Brugada syndrome in the practice of a cardiologist

РосОКР

ISSN 2221-7185 (Print)
ISSN 2658-5707 (Online)

РосОКР Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

Том 12 №1
2021

CardioСоматика (КардиоСоматика)

cardiosomatics.orscience.ru

«CardioСоматика (КардиоСоматика)» **– рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере кардиологии, терапии, общей кардиологической, кардиосоматической и общей реабилитации, вторичной профилактики, коморбидной патологии. Год основания журнала – 2010.**

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки России от 12 февраля 2019 г. №21-р.

Журнал включен в базы данных Высшей аттестационной комиссии (ВАК), CrossRef, международную справочную систему «Ulrich's Periodicals Directory», международный каталог WorldCat, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), электронную библиотеку «Google Scholar».
Журнал индексируется в базах данных РИНЦ.

Главный редактор

Аронов Давид Меерович, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-0484-9805

Заместитель главного редактора

Бубнова Марина Геннадьевна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2250-5942

Международная редакционная коллегия

Belardinelli Riccardo, профессор, Анкона, Италия
Burgarella Flavio, профессор, Бергамо, Италия
Downey Fred H., профессор, Техас, США
Manukhina Eugenia B., профессор, Техас, США
Suceveanu Mihaela C., профессор, Ковасна, Румыния
Tenenbaum Alexander, профессор, Тель-Авив, Израиль
Vasiliauskas Donatas, профессор, Каунас, Литва

Редакционная коллегия

Арутюнов Григорий Павлович, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-6645-2515
Барбараш Ольга Леонидовна, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Кемерово, Россия. ORCID: 0000-0002-4642-3610
Бузиашвили Юрий Иосифович, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7016-7541
Дегтярева Елена Александровна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-3219-2145
Иоселиани Давид Георгиевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-6425-7428
Задионченко Владимир Семенович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2377-5266
Карпов Ростислав Сергеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-7011-4316
Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-8736-5851
Мартынов Анатолий Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-0783-488X
Никитин Юрий Петрович, академик РАН, д.м.н., профессор, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-3932-2299
Перепеч Никита Борисович, д.м.н., профессор, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-4057-5813
Шальнова Светлана Анатольевна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2087-6483
Шестакова Марина Владимировна, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-5057-127X

Редакционный совет

Болдуева Светлана Афанасьевна, д.м.н., профессор, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-1898-084X
Галявич Альберт Сарварович, д.м.н., профессор, Казань, Россия. ORCID: 0000-0002-4510-6197
Гарганеева Алла Анатольевна, д.м.н., профессор, Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-9488-6900
Иванова Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-3180-5525
Закирова Аляра Нурмухаметовна, д.м.н., профессор, Уфа, Россия. ORCID: 0000-0001-7886-2549
Калинина Анна Михайловна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2458-3629
Кухарчук Валерий Владимирович, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-7028-362X
Лямина Надежда Павловна, д.м.н., профессор, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0001-6939-3234
Мазаев Александр Павлович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-4907-7805
Мазаев Владимир Павлович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-9782-0296
Никулина Светлана Юрьевна, д.м.н., профессор, Красноярск, Россия. ORCID: 0000-0002-6968-7627
Перова Наталья Вячеславовна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-1598-5407
Репин Алексей Николаевич, д.м.н., профессор, Томск, Россия. ORCID: 0000-0001-7123-0645
Сыркин Абрам Львович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-9602-292X
Чумакова Галина Александровна, д.м.н., профессор, Барнаул, Россия. ORCID: 0000-0002-2810-6531
Шлык Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-3070-8424
Шульман Владимир Абрамович, д.м.н., профессор, Красноярск, Россия. ORCID: 0000-0002-1968-3476

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-64546
Периодичность: 4 раза в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Журнал распространяется бесплатно и по подписке.
Общий тираж: 5 тыс. экз.
Каталог «Пресса России» 13100.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором:
https://cardiosomatics.orscience.ru/2221-7185/about/submissions#copyrightNotice
К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов.
Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты.
В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.
Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя. Все права защищены. 2021 г.

РЕДАКЦИЯ:

Адрес: 127055, Москва, ул. Новослободская, 31с4

Телефон: +7 (495) 098-03-59
E-mail: e.gorbacheva@cardiosomatics.ru

Выпускающий редактор:
Екатерина Горбачева

Литературные редакторы-корректоры:
Марина Витвицкая, Евгения Аратова

Дизайн и верстка:
Вероника Заломенкова

Адрес типографии:
ООО «Радугапринт»
117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А

ИЗДАТЕЛЬ:
ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литера А, помещение 1Н

Сайт: https://eco-vector.com

Телефон: +7 (812) 648-83-67
E-mail: info@eco-vector.com

Коммерческий отдел
E-mail: sales@omnidoctor.ru

Работа с подписчиками:
subscribe@omnidoctor.ru

ISSN 2221-7185 (Print)
ISSN 2658-5707 (Online)

РосОКР Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

CardioSomatics

Vol. 12 No. 1
2021

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

Scientific and practical peer-reviewed Journal of Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

CardioSomatics

cardiosomatics.orscience.ru

«CardioSomatics» – **is a peer-reviewed scientific and practical periodical publication for healthcare professionals that provides a methodical, analytical, scientific and practical information on cardiology, therapy, cardiosomatic rehabilitation, secondary prevention and comorbid pathology, which is based on the principles of evidence-based medicine. The Journal was founded in 2010.**

The Journal is included in the List of peer-reviewed scientific publications, in which the main scientific results of dissertations for Candidate of Sciences degree or Doctor of Sciences degree have to be published, by order of the Ministry of Education and Science of Russia dated February 12, 2019 No. 21-r.

The Journal indexing in CrossRef, Ulrich's International Periodicals Directory, Worldcat, CyberLeninka, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Google Scholar, Russian Science Citation Index (RSCI) on Web of Science platform.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI).

Editor-in-Chief

David M. Aronov, M.D., Ph.D., Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-0484-9805

Deputy Editor-in-Chief

Marina G. Bubnova, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2250-5942

Editorial Board

Gregory P. Arutyunov, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-6645-2515
Olga L. Barbarash, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russia. ORCID: 0000-0002-4642-3610
Yuriy I. Buziashvili, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7016-7541
Elena A. Degtyareva, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-3219-2145
David G. Ioseliani, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6425-7428
Vladimir S. Zadionchenko, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2377-5266
Rostislav S. Karpov, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-7011-4316
Leonid B. Lazebnik, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-8736-5851
Anatoly I. Martynov, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-0783-488X
Yurii P. Nikitin, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-3932-2299
Nikita B. Perepech, M.D., Ph.D., Professor, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-4057-5813
Svetlana A. Shalnova, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2087-6483
Marina V. Shestakova, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-5057-127X

Editorial Council

Svetlana A. Boldueva, M.D., Ph.D., Professor, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-1898-084X
Albert S. Galyavich, M.D., Ph.D., Professor, Kazan, Russia. ORCID: 0000-0002-4510-6197
Alla A. Garganeeva, M.D., Ph.D., Professor, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9488-6900
Galina E. Ivanova, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-3180-5525
Aliara N. Zakirova, M.D., Ph.D., Professor, Ufa, Russia. ORCID: 0000-0001-7886-2549
Anna M. Kalinina, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2458-3629
Valeriy V. Kukharchuk, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-7028-362X
Nadezhda P. Lyamina, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6939-3234
Alexander P. Mazaev, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-4907-7805
Vladimir P. Mazaev, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-9782-0296
Svetlana Yu. Nikulina, M.D., Ph.D., Professor, Krasnoyarsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6968-7627
Natalia V. Perova, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-1598-5407
Aleksey N. Repin, M.D., Ph.D., Professor, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7123-0645
Abram L. Syrkin, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-9602-292X
Galina A. Chumakova, M.D., Ph.D., Professor, Barnaul, Russia. ORCID: 0000-0002-2810-6531
Sergey V. Shlyk, M.D., Ph.D., Professor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-3070-8424
Vladimir A. Shulman, M.D., Ph.D., Professor, Krasnoyarsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1968-3476

International Editorial Board

Riccardo Belardinelli, M.D., Professor, Ancona, Italy
Flavio Burgarella, M.D., Professor, Bergamo, Italy
Fred H. Downey, M.D., Professor, Texas, USA
Eugenia B. Manukhina, M.D., Professor, Texas, USA
Mihaela C. Suceveanu, M.D., Professor, Covasna, Romania
Alexander Tenenbaum, M.D., Professor, Tel-Aviv, Israel
Donatas Vasiliauskas, M.D., Professor, Kaunas, Lithuania

The Journal is registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.
Registration certificate: PI No. FS77-64546
Publication frequency: 4 times a year.
FOUNDER: MEDICAL EDITIONS CJSC

The Journal is distributed free of charge and by subscription.
Total circulation: 5 thousand copies.
Catalog "Press of Russia" 13100.

Authors submitting articles for publication must be familiar with the instructions for authors and the public author's agreement:
https://cardiosomatics.orscience.ru/2221-7185/about/submissions#copyrightNotice
Only articles prepared in accordance with the rules for authors are accepted for publication.
By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement.
The articles represent the point of view of the authors, which may not coincide with the opinion of the editorial board of the Journal.
The editors are not responsible for the content of advertising materials.
According to Roskomnadzor recommendations, the publication and distribution of this production and practical publication is allowed without placing a sign of information products.
Full or partial reproduction of materials published in the Journal is allowed only with the written permission of the publisher. All rights reserved. 2021.

EDITORIAL OFFICE:
Address: 31b4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59
E-mail: e.gorbacheva@cardiosomatics.ru

Production Editor:
Ekaterina Gorbacheva

Literary editors-proofreaders:
Marina Vitvitskaya, Evgeniia Aratova

Design and layout:
Veronica Zalomenkova

Printing House:
Radugaprint
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

PUBLISHER:
Eco-Vector LLC
Address: 3Ar1N Aptekarsky lane, Saint Petersburg, Russia

WEB: https://eco-vector.com

Phone: +7 (812) 648-83-67
E-mail: info@eco-vector.com

Sales Department
E-mail: sales@omnidoctor.ru

Subscribtion:
subscribe@omnidoctor.ru

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА — FROM THE CHIEF EDITOR

Роль американского врача Samuel A. Levine в развитии кардиореабилитации
Д.М. Аронов — 4
American physician Samuel A. Levine and his contribution into the cardiac rehabilitation
David M. Aronov

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В КАРДИОЛОГИИ — DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE METHODS IN CARDIOLOGY

ОБЗОР
Возможности speckle tracking-эхокардиографии для диагностики дисфункции миокарда
О.В. Гриценко, Г.А. Чумакова, Е.В. Трубина — 5
REVIEW
Features of speckle tracking echocardiography for diagnosis of myocardial dysfunction
Olesia V. Gritsenko, Galina A. Chumakova, Elena V. Trubina

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Прогнозирование тяжести коронарного атеросклероза у пациентов кардиологического профиля
Ю.Н. Федулаев, И.В. Макарова, Т.В. Пинчук, С.Э. Аракелов, И.Ю. Титова — 11
ORIGINAL ARTICLE
Predicting the coronary atherosclerosis severity in cardiac patients
Yuri N. Fedulaev, Irina V. Makarova, Tatiana V. Pinchuk, Sergey E. Arakelov, Irina Yu. Titova

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Стенозирующее ремоделирование коронарных сосудов у пожилых больных с высоким кардиоваскулярным риском и наличием мультифокального атеросклероза
А.Х. Хасанов, Б.А. Бакиров, Д.А. Кудлай, И.М. Карамова — 15
ORIGINAL ARTICLE
Stenotic remodeling of coronary vessels in the elderly patients with high cardiovascular risk and the presence of multifocal atherosclerosis
Azat Kh. Khasanov, Bulat A. Bakirov, Dmitry A. Kudlay, Irina M. Karamova

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Роль маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса в прогнозировании инфаркта миокарда у коморбидных больных со стабильной ишемической болезнью сердца
Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая, Е.Ю. Есина — 23
ORIGINAL ARTICLE
The role of markers of endothelial dysfunction, oxidative and cellular stress in the prediction of myocardial infarction in comorbid patients with stable coronary heart disease
Yuliya A. Kotova, Anna A. Zuikova, Natalia V. Strahova, Olga N. Krasnorutskaya, Elena Yu. Esina

КАРДИОГЕНЕТИКА — CARDIOGENETICS

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Ассоциация полиморфизма гена *ADRB2* с дилатационной кардиомиопатией
С.Ю. Никулина, О.О. Кузнецова, А.А. Чернова, Г.В. Матюшин, А.А. Гуражева, В.Н. Максимов — 28
ORIGINAL ARTICLE
Association of *ADRB2* gene polymorphism with dilated cardiomyopathy
Svetlana Yu. Nikulina, Oksana O. Kuznetsova, Anna A. Chernova, Gennadiy V. Matyushin, Anna A. Gurazheva, Vladimir N. Maksimov

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА — SECONDARY PREVENTION

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Мнение врачей о необходимости и сроках отказа от курения перед плановым кардиохирургическим вмешательством
Е.Д. Баздырев, Н.А. Галимова, О.Л. Барбараш — 34
ORIGINAL ARTICLE
The necessity and timing of smoking cessation before scheduled cardiovascular interventions – doctors' survey
Evgeny D. Bazdyrev, Natalia A. Galimova, Olga L. Barbarash

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ — HYPOLIPIDEMIC THERAPY

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Влияние растительных сапонинов на показатели эластичности магистральных артерий у больных с мультифокальным атеросклерозом
А.Р. Богданов, М.Е. Пыко, Т.А. Романова, Ю.Н. Федулаев — 41
ORIGINAL ARTICLE
The influence of plant saponins on the elasticity parameters of the great arteries in patients with multifocal atherosclerosis
Alfred R. Bogdanov, Mariia E. Pyko, Tatiana A. Romanova, Yuri N. Fedulaev

ОБЗОР
Питавастатин: фокус на безопасность и лекарственные взаимодействия
Л.О. Минушкина, Д.А. Затейщиков — 48
REVIEW
Pitavastatin: focus on safety and drug interactions
Larisa O. Minushkina, Dmitry A. Zateyshchikov

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ — CLINICAL PRACTICE

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
Синдром Бругада в практике врача-кардиолога
А.Г. Евдокимова, Л.В. Жуколенко, О.А. Шуйская, Е.В. Киякбаева — 54
CASE REPORT
Brugada syndrome in the practice of a cardiologist
Anna G. Evdokimova, Liudmila V. Zhukolenko, Olga A. Shuiskaia, Elena V. Kiiakbaeva

BY-NC-SA 4.0

Роль американского врача Samuel A. Levine в развитии кардиореабилитации

Д.М. Аронов

American physician Samuel A. Levine and his contribution into the cardiac rehabilitation

David M. Aronov

Наибольший вклад в формирование современной концепции ранней, с первых дней острого инфаркта миокарда (ИМ), активизации больных и решительного отказа от консервативной тактики длительной иммобилизации внес в 1952 г. американский кардиолог Samuel Albert Levine, рекомендовавший лечение больных в кресле. В одной из своих статей он назвал мифом якобы оберегающий миокард эффект строгого постельного режима для кардиальных больных [1].

Еще в 1939 г. J. McMichael и J. McGibbon установили, что при переходе из горизонтального положения в сидячее у здоровых людей происходит уменьшение объема крови в легких на 300 см^3 [2]. Знал ли об этом американский доктор S. Levine, неизвестно, но именно он впервые предложил лечение больных с ИМ и сердечной недостаточностью в кресле. Сам он вспоминал, как внезапно эта идея осенила его, когда он обратил внимание на больного с ИМ, лежавшего в кислородной палатке, получавшего ртутное мочегонное и морфин, но тем не менее задыхавшегося от отека легких. Промелькнула мысль – почему отек поразил легкие, а не ноги? Его осенило: нужно посадить больного на кровати ногами вниз, что и было предпринято. Через полчаса состояние больного значительно улучшилось, одышка ослабла. В последующие дни мочегонное действовало активнее. Больной был выписан и наблюдался еще в течение нескольких лет [3]. Так появился метод лечения больных с ИМ в кресле, перечеркнувший концепцию режима покоя при этом заболевании.

В последующие годы S. Levine вместе с будущим лауреатом Нобелевской премии B. Lown сообщил подробные сведения о ближайших и отдаленных результатах лечения 81 больного с ИМ (преимущественно осложненного течения) в кресле. Больничная летальность составила 9,9%, что было в несколько раз ниже, чем прежде. Результат лечения у большинства был оценен как хороший или очень хороший. Осложнения болезни наблюдались лишь у 6 человек, «застывший» подъем сегмента *ST* отмечался у 5 больных, у 1 из них была рентгенологически обнаружена аневризма сердца. Средняя длительность лечения в стационаре составила 24 дня. В течение 2 лет от начала болезни умерли 17 из 73 больных. При повторном обследовании 42 больных у 8 из них авторы наблюдали подъем сегмента *ST*, хотя рентгенологически аневризма сердца была выявлена лишь у 1 больного [4].

J. Mitchell и соавт. (1954 г.) у больных с острым ИМ изучали реакцию сердечно-сосудистой и дыхательной системы на само пересаживание из кровати в кресло. Были выявлены очень незначительное снижение уровня артериального давления и небольшое учащение сердцебиений. Иначе говоря, было показано, что ближайшие и отдаленные результаты лечения в кресле благоприятны, а само пересаживание в кресло ничуть не обременяет сердце [5].

Таким образом, этот реальный, но почти анекдотический эпизод, сохранивший жизнь одного человека, послужил значительным толчком к коренному изменению взглядов на режим двигательной активности при остром ИМ и дал возможность сохранить жизни и изменить судьбу миллионов других больных.

В данном случае «озарение» пришло под влиянием вопроса S. Levine: «Почему отек поразил легкие, а не ноги?» Мысль о характере отека могла возникнуть практически у каждого врача, но не все могли бы отважиться на нарушение строжайшего режима неподвижности. Только у S. Levine хватило силы воли нарушить запрет! Здесь сыграли роль характер человека, его сила и уверенность в себе. Сочетание светлого ума и сильной воли дали возможность человеку оставить свой яркий след в мире.

Главный редактор, доктор медицинских наук,
профессор Д.М. Аронов

Литература/References

1. Levine SA. The myth of strict bed in the treatment of heart disease. Acta Med Scand 1952; 266: 671–9.
2. McMichael J, McGibbon JP. Postural changes in the lung volume. Clin Sci 1939; 4: 175.
3. Levine SA. The management of patients with heart failure. JAMA 1940; 20: 1715–9.
4. Levine SA, Lown B. "Armchair" treatment of acute coronary thrombosis. J Am Med Assoc 1952; 148 (16): 1365–9.
5. Mitchell AM, Dealy JB, Lown B et al. Further observations on the armchair treatment of acute myocardial infarction. J Am Med Assoc 1954; 155 (9): 810–4.

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.12.2020
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2021
Статья опубликована / Article published: 31.03.2021

OMNIDOCTOR.RU

© CONSILIUM MEDICUM, 2021

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.1.200756

BY-NC-SA 4.0

ОБЗОР

Возможности speckle tracking-эхокардиографии для диагностики дисфункции миокарда

О.В. Гриценко✉[1], **Г.А. Чумакова**[2,3], **Е.В. Трубина**[1]

[1]КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия;
[3]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Аннотация

Несмотря на несомненные успехи в диагностике сердечной недостаточности с помощью эхокардиографии, остается недостаточно изученным вопрос, касающийся выявления диастолической дисфункции левого желудочка сердца на ранних стадиях. В статье рассмотрен неинвазивный ультразвуковой метод оценки функции миокарда, позволяющий на ранних стадиях выявить диастолическую дисфункцию левого желудочка вследствие фиброза миокарда.

Ключевые слова: фиброз миокарда, диастолическая дисфункция
Для цитирования: Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Трубина Е.В. Возможности speckle tracking-эхокардиографии для диагностики дисфункции миокарда. CardioСоматика. 2021; 12 (1): 5–10. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200756

REVIEW

Features of speckle tracking echocardiography for diagnosis of myocardial dysfunction

Olesia V. Gritsenko✉[1], **Galina A. Chumakova**[2,3], **Elena V. Trubina**[1]

[1]Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul, Russia;
[2]Altai State Medical University, Barnaul, Russia;
[3]Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Abstract

Despite the undoubted success in the diagnosis of heart failure using echocardiography, the issue of detecting diastolic dysfunction of theleft ventricle of the heart in the early stages remains insufficiently studied. The article describes a non-invasive ultrasound method for evaluating myocardial function, which allows early detection ofleft ventricle diastolic dysfunction due to myocardial fibrosis.

Keywords: myocardial fibrosis, diastolic dysfunction
For citation: Gritsenko OV, Chumakova GA, Trubina EV. Features of speckle tracking echocardiography for diagnosis of myocardial dysfunction. Cardiosomatics. 2021; 12 (1): 5–10. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200756

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) является одним из основных методов диагностики сердечной недостаточности (СН), позволяющей оценивать систолическую и диастолическую функцию левого (ЛЖ) и правого желудочка [1]. Основным показателем, который используется для оценки функции ЛЖ, является фракция выброса (ФВ). Однако на точность оценки этого показателя влияют такие факторы, как митральная регургитация, преднагрузка ЛЖ и др. [2]. На протяжении более чем 30 лет неинвазивные ультразвуковые (УЗ) методы оценки функции миокарда основывались на использовании серой шкалы ЭхоКГ и допплеровского картирования скоростных показателей внутрисердечного кровотока. За счет технологического прогресса обработки УЗ-сигнала можно

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Гриценко Олеся Валерьевна** – канд. мед. наук, врач-кардиолог общебольничного отделения КГБУЗ АККД. E-mail: qritzenko.olesia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5937-4128

Чумакова Галина Александровна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО АГМУ, вед. науч. сотр. отд. мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ КПССЗ. ORCID: 0000-0002-2810-6531

Трубина Елена Викторовна – канд. мед. наук, зав. отд-нием функциональной диагностики КГБУЗ АККД. ORCID: 0000-0002-4655-2068

✉**Olesia V. Gritsenko** – Cand. Sci. (Med.), Altai Regional Cardiology Dispensary. E-mail: qritzenko.olesia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5937-4128

Galina A. Chumakova – D. Sci. (Med.), Prof., Altai State Medical University, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID: 0000-0002-2810-6531

Elena V. Trubina – Cand. Sci. (Med.), Altai Regional Cardiology Dispensary. ORCID: 0000-0002-4655-2068

 © CONSILIUM MEDICUM, 2021

измерять такие параметры сокращения миокарда, как деформация, ротация, скручивание и раскручивание, которые обеспечивают оценку глобальной и региональной функции ЛЖ и правого желудочка, а также высокую точность диагностики [3]. Концепция тканевого допплера разработана K. Isaaz и соавт. в 1989 г. В 1998 г. описаны понятие и методы расчета в реальном времени скорости деформации миокарда в продольной проекции [3], а W. Harvey и R. Lower описали процесс скручивания сердца [4]. Внедрение таких методик в практику стало возможным после того, как описали фундаментальные особенности механики сердца.

Механика сокращения сердца

О том, что миокард при сокращении совершает скручивающие движения, известно давно, но оценить это явление известными неинвазивными методами не представлялось возможным. В процессе изучения данного механизма стало понятно, что мышечные волокна миокарда различаются по длине, толщине и собраны в пучки, располагающиеся в 3 направлениях. На макроскопическом уровне можно выделить 3 различных слоя миокарда: поверхностный, средний и внутренний. В поверхностном слое мышечные волокна имеют наклонное направление от основания к верхушке относительно вертикальной оси. Мышечные волокна на грудино-реберной поверхности сердца расположены справа налево, тогда как на диафрагмальной – слева направо, при этом они покрывают миокард желудочков в форме спиралей. В момент достижения мышечными волокнами верхушки сердца они проникают в так называемую субэндокардиальную зону. Мышечные волокна среднего слоя имеют преимущественно поперечное направление. Волокна глубокого слоя миокарда ЛЖ имеют ход, противоположный мышечным пучкам поверхностного слоя. Они поднимаются от верхушки к основанию, формируя папиллярно-трабекулярный аппарат и субэндокардиальную зону ЛЖ (рис. 1). Особенности расположения миокардиальных волокон в ЛЖ приводят к тому, что у здорового человека во время сокращения он совершает движение в 3 направлениях: радиальном, циркулярном и продольном [5, 6].

Такое спиралевидное расположение мышечных волокон генерирует вращательные движения по часовой стрелке на уровне митрального клапана в базальном отделе и против часовой стрелки в апикальном отделе. Скручивание миокарда играет основную роль в механической эффективности сердца, в результате чего ФВ составляет 60% при сокращении волокна только на 15% [7]. Во время сокращения кинетическая энергия накапливается в сердечных белках, таких как титин. Эта накопленная потенциальная энергия впоследствии высвобождается во время раннего расслабления миокарда, тем самым способствуя быстрому раскручиванию, создавая диастолическое наполнение. Таким образом, вращение ЛЖ обеспечивает ключевую механистическую связь между систолой и диастолой. Связь между систолическим скручиванием и диастолическим раскручиванием (механика скручивания ЛЖ) и их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остаются не до конца понятными и являются областью активных научных исследований [8].

Оценка деформации миокарда (strain)

Целостная картина механизма сокращения и расслабления определенных зон миокарда сформирована только в последние годы. В разработке новых технологий значимым моментом стала публикация свода рекомендаций по использованию количественных методов анализа контрактильности ЛЖ, предложенных в 2011 г. Американским эхокардиографическим обществом и Европейской ассоциацией эхокардиографии [9]. Применение пользующегося в последнее время значительной популярностью ЭхоКГ-метода ЭхоКГ speckle tracking дает возможность провести всесторонний анализ деформации миокарда, направленный на обеспечение возможности разноуровневой оценки показателей контрактильности сердечной мышцы [10]. Кроме того, данная методика предположительно позволяет проанализировать функционирование ЛЖ с точки зрения выполнения диастолической функции и оценить региональную и суммарную функции миокарда в количественных показателях [11, 12].

Основой разработки ЭхоКГ speckle tracking послужили данные, полученные в результате анализа динамики УЗ-изображения миокарда (серошкального) в В-модальном режиме [13]. На протяжении цикла работы сердца от кадра к кадру в 3 измерениях осуществляется мониторинг серошкальных УЗ-пятен [11, 13]. Сокращение саркомеров при сжатии левого и правого желудочка приводит к деформированию волокон миокарда, проявляющемуся в продольном и циркулярном укорочении и поперечном утолщении, что отображено на рис. 2 и 3. Значение данных процессов в случае удлинения объекта является положительным, в случае сокращения – отрицательным. Изучение циркулярной деформации проводится по короткой оси ЛЖ, продольной – из верхушечного доступа, а радиальной – из обеих позиций. При оценке систолической деформации в каждом из 17 сегментов ЛЖ она расценивается как локальная, в каждом из 3 верхушечных сечений – как средняя, а с учетом всех изученных сегментов – как глобальная [5].

Одним из надежных, хорошо проверенных и воспроизводимых методов измерения продольной функции ЛЖ является метод измерения глобальной продольной деформации (GLPS) с помощью speckle tracking-ЭхоКГ [15]. Эта деформация оценивается

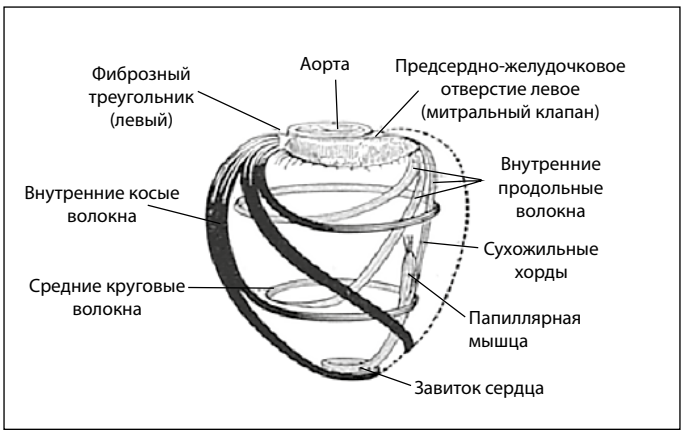


Рис. 1. Предсердно-желудочковое отверстие левое (митральный клапан).

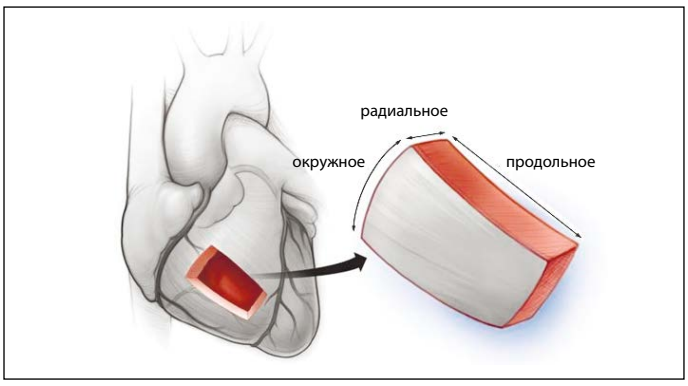
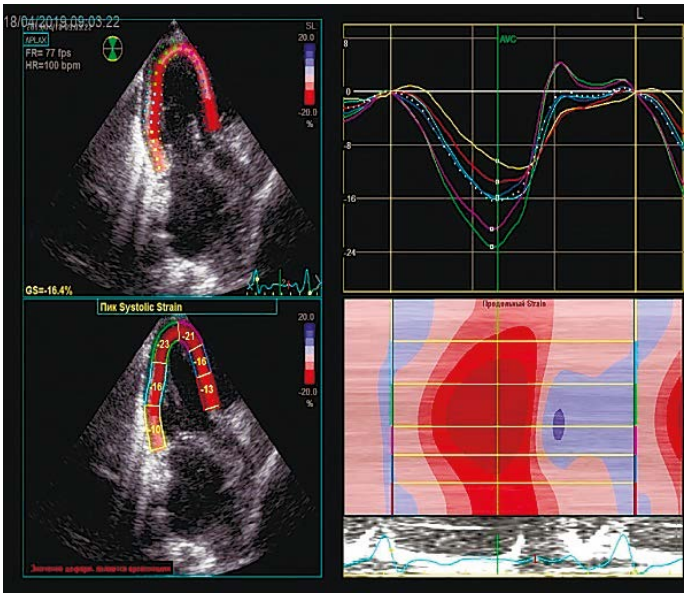


Рис. 2. Деформация миокарда происходит в продольном (от основания до вершины), радиальном (или «поперечном») и окружном измерении (окружающем короткую ось сердца) [14].



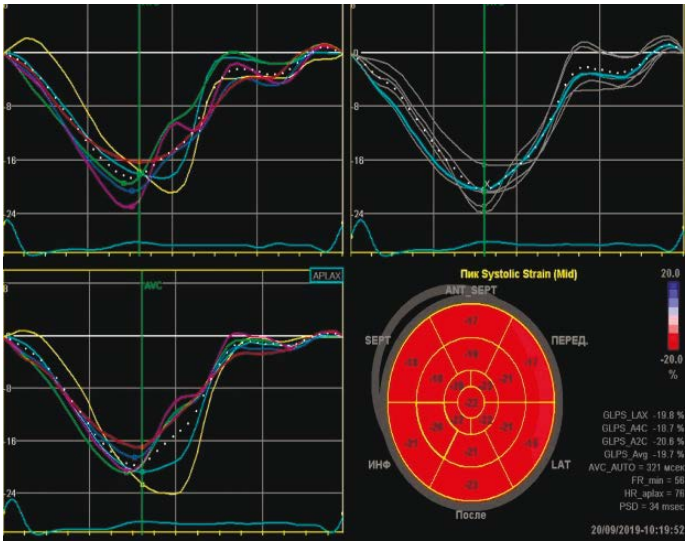


Рис. 3. Speckle tracking-ЭхоКГ: определение глобальной продольной деформации.

Рис. 4. Модель структуры миофибры и механики кручения [14].

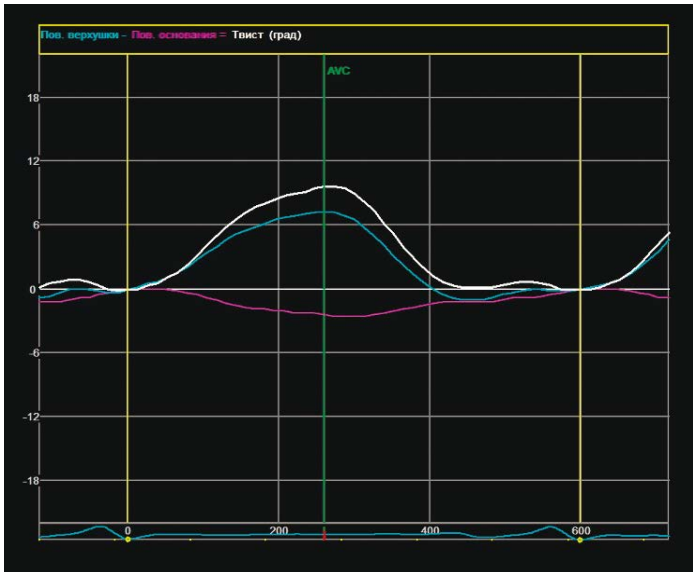


Рис. 5. Speckle tracking-ЭхоКГ: скручивание миокарда.

посегментарно, а также в субэндокардиальном, радиальном, эпикардиальном слое миокарда [16]. В ряде исследований показано, что GLPS является маркером раннего развития фиброза миокарда. Так, в исследовании, которое включало 86 пациентов с СН с сохраненной ФВ, показано, что GLPS уменьшался у пациентов СН в сравнении с контрольной группой без СН [17].

Ротация, скручивание (twist) и раскручивание ЛЖ

Speckle tracking-ЭхоКГ обеспечивает неинвазивную альтернативу сономикрометрии и меченой магнитно-резонансной томографии для оценки сложного сократительного движения ЛЖ, продиктованного спиральной структурой волокон миокарда. Субэндокард состоит из волокон миокарда, ориентированных в правую спираль, постепенно превращаясь в левую спираль в субэпикарде [18]. Субэндокардиальные волокна – почти продольно ориентированные (угол приблизительно 80° по отношению к направлению по окружности сердца); срединные волокна миокарда параллельны окружному направлению (приблизительно при 0°), а субэпикардиальные волокна – при -60°. Эта желудочковая структура обеспечивает вращательное, или «скручивающее» движение во время систолы (рис. 4, 5) [8, 18].

Во время изоволюмического сокращения верхушка кратковременно вращается в направлении по часовой стрелке, но затем быстро поворачивается в направлении против часовой стрелки во время выброса, если смотреть с верхушки. Тем временем основание вращается по часовой стрелке вокруг длинной оси ЛЖ. Это вращательное движение ЛЖ вызывает утолщение и продольное укорочение миокарда, которое вызывает выброс из ЛЖ. Раскручивание, следующее за скручиванием, происходит во время диастолы и диастолического всасывания, что облегчает раннее наполнение ЛЖ. Большая часть раскручивания происходит во время изоволюмического расслабления и завершается во время ранней диастолы [14]. Нормальное значение для скручивания у здоровых добровольцев составляет 7,7±3,5°. Эти значения увеличиваются с возрастом, вероятно, из-за меньшего сопротивления апикальной ротации [18]. Таким образом, поворот ЛЖ больше у здоровых людей старше 60 лет по сравнению с людьми младше 40 лет (10,8±4,9° против 6,7±2,9° соответственно) [14]. Скручивание и раскручивание ЛЖ оказывают большое влияние на систолическую и диастолическую механику ЛЖ и могут позволить выявить систолические и диастолические нарушения [14].

Клиническое применение speckle tracking-ЭхоКГ для диагностики дисфункции ЛЖ

Фиброз миокарда является патологическим состоянием, связанным с ремоделированием внеклеточного матрикса, что может привести к повышению жесткости миокарда и усугублению систолической и диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ [19]. Однако наиболее распространенная ЭхоКГ-мера функции миокарда, ФВ ЛЖ, имеет важные ограничения. Измерение ФВ ЛЖ ограничено субъективной интерпретацией, которая снижает точность и воспроизводимость [14]. Считается, что у пациентов с СН и сохраненной ФВ систолическая функция ЛЖ сохранена. При помощи рутинного ЭхоКГ-исследования нельзя детально оценить сократительную способность миокарда, поскольку ФВ отвечает только за изменения так называемых объемных параметров. Основным преимуществом speckle tracking-ЭхоКГ является количественная оценка деформации миокарда во всех имеющихся сегментах. За счет этого можно выявить начальные нарушения систолической функции ЛЖ. Ко всему прочему, выявлена корреляционная зависимость между ФВ ЛЖ и показателями продольной деформации миокарда. Таким образом, с целью оценки систолической функции ЛЖ может быть использована миокардиальная деформация [1]. Оценка GLPS с помощью speckle tracking-ЭхоКГ стала клинически возможной альтернативой измерения ФВ для изучения функции миокарда. Данные, собранные за последнее десятилетие, показали, что GLPS более чувствителен к дисфункции ЛЖ, чем традиционное определение ФВ, и предоставляет дополнительную прогностическую информацию. Также определение данного параметра может быть использовано для выявления бессимптомного нарушения функции ЛЖ, вызванного различными этиологическими факторами [20]. В ряде исследований получены убедительные доказательства ценности GLPS, которая превосходит прогностическую ценность по сравнению с определением ФВ для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [15, 21]. Определение нормальных значений GLPS, глобальной радиальной и глобальной циркулярной деформации имеет большое значение для клинического применения. Проведен метаанализ 24 исследований (2597 пациентов), где изучались нормальные значения деформации. Нормальные значения GLPS варьировали от -15,9 до -22,1%, средняя -19,7%; циркулярной деформации – от -20,9 до -27,8%, среднее значение -23,3%; радиальная деформация – от 35,1 до 59,0%, среднее значение -47,3% [22, 23]. В одном из исследований показано, что у больных с СН как с сохраненной, так и со сниженной ФВ ЛЖ имеются корреляционные связи между GLPS и уровнем сывороточного мозгового натрийуретического пептида. Также показано, что GLPS снижается у больных с диастолической СН, а по мере прогрессирования СН наблюдается еще и снижение радиальной и циркулярной деформации ЛЖ [24]. Снижение GLPS отражает прогрессирование заболевания, связано с худшими исходами и является предиктором повторной госпитализации и сердечной смерти [25]. Нарушение GLPS предсказывает смертность у пациентов с СН более точно, чем ФВ ЛЖ [26]. Нарушение деформации миокарда может быть выявлено на ранних стадиях нарушений систолической функции ЛЖ, даже если ФВ ЛЖ измеряется в пределах нормы при 2D-ЭхоКГ. Speckle tracking-ЭхоКГ позволяет оценить субклиническое повреждение миокарда с помощью параметров деформации. Известно, что субклиническая дисфункция ЛЖ может встречаться у лиц с ожирением [27–30]. Однако в другом исследовании показано, что не только у лиц с ожирением встречается субклиническая дисфункция миокарда ЛЖ, но и у лиц с избыточной массой тела, причем по мере увеличения индекса массы тела функция миокарда ухудшалась [27].

В настоящее время идет поиск методов ЭхоКГ для выявления ДД на ранних стадиях. В одном из исследований проводилась оценка систолической и диастолической функции ЛЖ у пациентов с СН с сохраненной ФВ с использованием speckle tracking-ЭхоКГ-методики. Показано, что у больных с СН функциональных классов различной выраженности (от I до III), у которых при помощи использования двухмерного режима по методу Симпсона не выявлено снижения показателей сократимости миокарда ЛЖ, а именно ФВ, с помощью speckle tracking-ЭхоКГ зарегистрировано изменение (снижение) значений глобальной и посегментарной систолической деформации. По мере увеличения функционального класса СН отмечалось значимое снижение продольной систолической деформации, тогда как показатель ФВ ЛЖ оставался в пределах нормальных значений. Полученные результаты в данном исследовании соответствуют данным M. Sengeløv и соавт., свидетельствующим, что по сравнению с другими стандартными ЭхоКГ-параметрами глобальная и по сегментарная систолическая деформация обладают более высокой информативностью в оценке функционального состояния миокарда и диагностики нарушений на ранних стадиях СН и у пациентов с СН с сохраненной ФВ [1, 31].

Возможно, использование оценки диастолической функции с помощью применения таких показателей, как скручивание и раскручивание ЛЖ, даст возможность понять механизмы расслабления ЛЖ и нагнетания крови [4]. Ввиду того что при помощи ЭхоКГ может быть измерена скорость раскручивания, она может являться маркером диастолической функции ЛЖ или эффективности терапевтического лечения, направленного на ее коррекцию [4]. Исследователями доказано, что методы speckle tracking-ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии сердца для оценки механики скручивания ЛЖ являются сопоставимыми [32].

Уже при небольшой ДД показатели скручивания и раскручивания увеличиваются, а далее по мере прогрессирования ДД и увеличения давления наполнения ЛЖ эти показатели обычно снижаются [24]. Однако уточнение механизмов, приводящих к изменению показателей скручивания и раскручивания при прогрессировании ДД, является объектом предстоящих исследований [24]. На ранних стадиях ДД нарушается раскручивание миокарда, а нарушение скручивания ЛЖ ассоциируется с более поздними нарушениями функции ЛЖ [14].

Миокардиальная деформация может дать более точную информацию о функции миокарда, а также может быть использована для выявления ранних стадий ССЗ, мониторинга изменений миокарда при различных методах лечения, чтобы дифференцировать кардиомиопатии и прогнозировать прогноз некоторых ССЗ [33]. В настоящее время признается, что раннее выявление ССЗ может улучшить качество жизни пациентов и снизить как заболеваемость, так и смертность [34]. Недавние исследования доказали, что такой глобальный показатель, как ФВ, является лишь индикатором глобальной функции сердца и не может быть использован для определения региональной функции или выявления какой-либо дисфункции желудочков на самых ранних стадиях заболеваний [34]. Speckle tracking-ЭхоКГ ограничена ее зависимостью от качества ЭхоКГ-изображений, которые влияют на способность отслеживать рисунок спекл и границы эндокарда. Может происходить неадекватное отслеживание, потому что сложное трехмерное движение сердца вызывает неплоскостное движение, что затрудняет отслеживание спеклов от изображения к изображению. Кроме того, акустическое затенение и реверберация мешают по кадровому отслеживанию, что снижает точность измерения [14]. Таким образом, тонкая оценка механической функции сердца позволяет более точно определить состояние глобальной и региональной функций миокарда и выявить изменения, возникающие на ранних стадиях заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДД – диастолическая дисфункция
ЛЖ – левый желудочек
СН – сердечная недостаточность
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
УЗ – ультразвуковой
ФВ – фракция выброса
ЭхоКГ – эхокардиография
GLPS – глобальная продольная деформация

Литература/References

1. Вдовенко Д.В., Либис Р.А. Показатели деформации миокарда и диастолическая функция левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Артериальная гипертензия. 2018; 24 (1): 74–80 [Vdovenko DV, Libis RA. The myocardial deformation and diastolic function of the left ventricle in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. Arterial Hypertension. 2018; 24 (1): 74–80 (in Russian)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-74-80
2. Parthenakis F, Maragkoudakis S, Marketou M, et al. Myocardial inotropic reserve: An old twist that constitutes a reliable index in the modern era of heart failure. Hellenic J Cardiol 2016; 57 (5): 311–4. DOI: 10.1016/j.hjc.2016.11.027
3. Какучая Т.Т. Тканевой допплер, деформация и скорость деформации миокарда в оценке функции миокарда – концептуальные технические основы и применение в клинике. Креативная кардиология. 2008; 1: 73–92 [Kakuchaya TT. Tissue Doppler, deformation and rate of myocardial deformation in the assessment of myocardial function-conceptual technical bases and application in the clinic. Creativecardiology. 2008; 1: 73–92 (in Russian)].
4. Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А., Матюшин Г.В., и др. Ротация, скручивание и раскручивание левого желудочка: физиологическая роль и значение в клинической практике. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11 (1): 68–78 [Pavlyukova EN, Kuzhel DA, Matyushin GV, et al. Rotation, twisting and unwinding of the left ventricle: the physiological role and significance in clinical practice. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2015; 11 (1): 68–78 (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-1-68-78
5. Целуйко В.И., Киношенко К.Ю., Мищук Н.Е. Оценка деформации миокарда левого желудочка в клинической практике. Фармакотерапия. 2014; 9 (140): 52–6 [Tseluiko VI, Kinoshenko KJ, Mishchuk NE. Evaluation of the myocardial deformation of the left ventricle in clinical practice. Pharmacotherapy. 2014; 9 (140): 52–6 (in Russian)].
6. Quintana RA, Bui LP, Moudgil R, et al. Speckle tracking Echocardiography in Cardio-Oncology and Beyond. Tex Heart Inst J 2020; 47 (2): 96–107. DOI: 10.14503/THIJ-18-6736
7. Kauer F, Geleijnse ML, van Dalen BM. Role of left ventricular twist mechanics in cardiomyopathies, dance of the helices. World J Cardiol 2015; 7 (8): 476–82. DOI: 10.4330/wjc.v7.i8.476
8. Stöhr EJ, Shave RE, Baggish AL, et al. Left ventricular twist mechanics in the context of normal physiology and cardiovascular disease: a review of studies using speackle tracking echocardiography. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2016; 311 (3): H633–44. DOI: 10.1152/ajpheart.00104.2016
9. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2011; 24 (3): 277–313. DOI: 10.1093/ejechocard/jer021
10. Abduch MC, Alencar AM, Mathias Jr W, et al. Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography. Arq Bras Cardiol 2014; 102 (4): 403–12.
11. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, et al. Speckle tracking Echocardiography. A new technique for assessing myocardial function. J Ultrasound Med 2011; 30 (1): 71–83. DOI: 10.7863/jum.2011.30.1.71
12. Faber L, Prinz C, Welge D, et al. Peak systolic longitudinal strain of the lateral left ventricular wall improves after septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a follow-up study using speckle tracking echocardiography. Int J Cardiovasc Imaging 2011; 27: 325–33. DOI: 10.1007/s10554-010-9678-0
13. Алехин М.Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение. М.: Видар-М, 2012; с. 88 [Alekhin MN. Ultrasound methods of myocardium strain evaluation and their clinical significance. Moscow: Vindar-M, 2012; p. 88 (in Russian)].
14. Duncan AE, Alfirevic A, Sessler DI, et al. Perioperative assessment of myocardial deformation. Anesth Analg 2014; 118 (3): 525–44. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000088
15. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. Heart 2014; 100 (21): 1673–80. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305538
16. Черных Н.Ю., Грознова О.С., Довгань М.И. Исследование кинетики миокарда в клинической практике: нормативные показатели деформации, ротации, скручивания. Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61 (4): 32–6 [Chernykh NY, Groznova OS, Dovgan MI. Investigation of myocardial kinetics in clinical practice: Reference values of deformity, rotation, and torsion. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2016; 61 (4): 32–6 (in Russian)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-32-36
17. Carluccio E, Biagioli P, Zuchi C, et al. Fibrosis assessment by integrated backscatter and its relationship with longitudinal deformation and diastolic function in heart failure with preserved ejection fraction. Int J Cardiovasc Imaging 2016; 32 (7): 1071–80. DOI: 10.1007/s10554-016-0881-5
18. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. Eur J Echocardiogr 2011; 12: 167–205. DOI: 10.1016/j.echo.2011.01.015
19. Zhang HJ, Wang H, Sun T, et al. Assessment of left ventricular twist mechanics by speckle tracking echocardiography reveals association between LV twist and myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Int J Cardiovasc Imaging 2014; 30 (8): 1539–48. DOI: 10.1007/s10554-014-0509-6
20. Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. JACC Cardiovasc Imaging

2018; 11 (2 Pt 1): 260–74. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.11.017
21. Luis SA, Yamada A, Khandheria BK, et al. Use of three-dimensional speckle tracking echocardiography for quantitative assessment of global left ventricular function: a comparative study to three-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2014; 27 (3): 285–91. DOI: 10.1016/j.echo.2013.11.002
22. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, et al. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. J Am Soc Echocardiogr 2013; 26 (2): 185–91. DOI: 10.1016/j.echo.2012.10.008
23. Nabeshima Y, Seo Y, Takeuchi M. A review of current trends in three-dimensional analysis of left ventricular myocardial strain. Cardiovasc Ultrasound 2020; 18: 23. DOI: 10.1186/s12947-020-00204-3
24. Алехин М.Н. Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Клиническое значение показателей деформации и вращения миокарда (лекция 3). Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2012; 1: 95–114 [Alekhin MN. Ultrasound Methods of Myocardium Strain Evaluation and Their Clinical Significance. Clinical Significance of Myocardium Strain and Rotation Measurements (Lecture 3). Ultrasound and functional diagnostics. 2012; 1: 95–114 (in Russian)].
25. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, et al. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 618–24. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.061
26. Mignot A, Donal E, Zaroui A, et al. Global longitudinal strain as a major predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function: a multicenter study. J Am Soc Echocardiogr 2010; 23: 1019–24. DOI: 10.1016/j.echo.2010.07.019
27. Doğduş M, Kılıç S, Vuruşkan E. Evaluation of subclinical left ventricular dysfunction in overweight people with 3D speckle tracking echocardiography. Anatol J Cardiol 2019; 21 (4): 180–6. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.40456
28. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 [Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian)].
29. Гриценко О.В., Чумакова Г. А., Шевляков И.В., и др. Механизмы развития сердечной недостаточности при ожирении. Рос. кардиологический журнал. 2018; 23 (5): 81–6 [Gritsenko OV, Chumakova GA, Shevlyakov IV, et al. The mechanisms of heart failure development in obesity. Russ J Cardiol. 2018; 23 (5): 81–6 (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-81-86
30. Leader CJ, Moharram M, Coffey S, et al. Myocardial global longitudinal strain: An early indicator of cardiac interstitial fibrosis modified by spironolactone, in a unique hypertensive rat model. PLoS One 2019 12; 14 (8): e0220837. DOI: 10.1371/journal.pone.0220837
31. Sengeløv MG, Jensen JS, Bruun NE, et al. Global longitudinal strain is a superior predictor of all-cause mortality in heart failure with reduced ejection fraction. JACC: Cardiovasc Imag 2015; 8 (12): 1351–9. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.0.013
32. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, et al. Newnoninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckletracking echocardiography. Circulation 2005; 112: 3149–56. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.531558
33. Park JH. Two-dimensional Echocardiographic Assessment of Myocardial Strain: Important Echocardiographic Parameter Readily Useful in Clinical Field. Korean Circ J 2019; 49 (10): 908–31. DOI: 10.4070/kcj.2019.0200
34. Almutairi HM, Boubertakh R, Miquel ME, Petersen SE. Myocardial deformation assessment using cardiovascular magnetic resonance-feature tracking technique. Br J Radiol 2017; 90 (1080): 20170072. DOI: 10.1259/bjr.20170072

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.03.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2021
Статья опубликована / Article published: 31.03.2021

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.1.200766

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Прогнозирование тяжести коронарного атеросклероза у пациентов кардиологического профиля

Ю.Н. Федулаев✉[1], **И.В. Макарова**[1], **Т.В. Пинчук**[1], **С.Э. Аракелов**[2,3], **И.Ю. Титова**[2]

[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ГБУЗ «Городская клиническая больница №13» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
[3]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Коронарный атеросклероз представляет собой непрерывно протекающий патологический процесс, проявления которого варьируют от бессимптомных форм до стенокардии, инфаркта миокарда и внезапной смерти. Раннее выявление лиц с высоким риском выраженного атеросклероза коронарного русла позволит осуществить адекватные диагностические и лечебные мероприятия, направленные на предупреждение сердечно-сосудистых осложнений.

Цель. Построить модель, позволяющую определить вероятность значимого коронарного атеросклероза у кардиологических больных.

Материал и методы. В исследование включены 116 пациентов кардиологического профиля с разной степенью тяжести атеросклероза по данным коронарографии: 1-я группа – стеноз, занимающий ≥70% просвета сосуда (≥50% при поражении ствола), 2-я группа – менее выраженный атеросклеротический процесс. Всем участникам были выполнены электрокардиография (ЭКГ) в состоянии покоя и холтеровское мониторирование ЭКГ. Во всех случаях определялось наличие патологических зубцов *Q*, оценивались качественные и количественные характеристики желудочковых нарушений ритма и фрагментации *QRS*-комплексов. У лиц с синусовым ритмом дополнительно рассчитывались турбулентность сердечного ритма, микроальтернация зубца *T*, дисперсии интервала *QT* и *QTc* на максимальных и минимальных значениях частоты сердечных сокращений.

Результаты. В прогностическую модель вошли следующие ЭКГ-переменные: турбулентность сердечного ритма, патологические зубцы *Q*, дисперсия *QTc* на максимальных значениях частоты сердечных сокращений и фрагментация *QRS* в отведениях I, AVL, V6. Все показатели имели прямую связь с вероятностью развития выраженного атеросклероза коронарного русла. Разработанная модель учитывала 71% факторов, влияющих на вероятность значимого атеросклероза, AUC оказалась равной 0,94±0,04, чувствительность приближалась к 90%, специфичность составила 94,4%.

Заключение. Комплексная оценка данных ЭКГ-методов исследования позволяет своевременно идентифицировать группу высокого риска тяжелого коронарного атеросклероза среди пациентов кардиологического профиля.

Ключевые слова: электрокардиография, холтеровское мониторирование, атеросклероз, дисперсия интервала *QT*, турбулентность сердечного ритма, фрагментация *QRS*-комплекса

Для цитирования: Федулаев Ю.Н., Макарова И.В., Пинчук Т.В., Аракелов С.Э., Титова И.Ю. Прогнозирование тяжести коронарного атеросклероза у пациентов кардиологического профиля. CardioСоматика. 2021; 12 (1): 11–14. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200766

Введение

Атеросклероз коронарных артерий представляет собой длительный, непрерывно протекающий патологический процесс, развитию которого способствуют как генетические, так и потенциально модифицируемые факторы риска. Проявления атеросклероза варьируют от бессимптомных форм до стенокардии, инфаркта миокарда и внезапной смерти [1]. Современные визуализирующие методы – коронароангиография, оптическая когерентная томография, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), радиоизотопные методы – позволяют оценить выраженность атеросклеротического процесса у конкретного

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Федулаев Юрий Николаевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kuwert@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4040-2971

Макарова Ирина Владимировна – ассистент каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-5127-1300

Пинчук Татьяна Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-7877-4407

Аракелов Сергей Эрнестович – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ ГКБ №13, зав. каф. семейной медицины с курсом паллиативной медицинской помощи ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0003-3911-8543

Титова Ирина Юрьевна – зам. глав. врача по мед. части ГБУЗ ГКБ №13. ORCID: 0000-0001-7056-0634

✉**Yuri N. Fedulaev** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kuwert@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4040-2971

Irina V. Makarova – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-5127-1300

Tatiana V. Pinchuk – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-7877-4407

Sergey E. Arakelov – D. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №13, People's Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0003-3911-8543

Irina Yu. Titova – Deputy Chief of City Clinical Hospital №13. ORCID: 0000-0001-7056-0634

© CONSILIUM MEDICUM, 2021

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.1.200766

ORIGINAL ARTICLE

Predicting the coronary atherosclerosis severity in cardiac patients

Yuri N. Fedulaev[1], Irina V. Makarova[1], Tatiana V. Pinchuk[1], Sergey E. Arakelov[2,3], Irina Yu. Titova[2]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[2]City Clinical Hospital №13, Moscow, Russia;
[3]People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Background. Coronary atherosclerosis is an ongoing pathological process, varying from asymptomatic forms to angina pectoris, myocardial infarction and even sudden cardiac death. Early identification of persons with an increased risk of the severe atherosclerosis will promote adequate diagnostic and therapeutic measures to prevent cardiovascular complications.

Aim. To make a prognostic model determining the probability of a severe coronary atherosclerosis in cardiac patients.

Material and methods. The actual study included 116 patients of cardiology departments with various degree of coronary atherosclerosis measured by coronary angiography: group I ⩾70% coronary stenosis (⩾50% in case ofleft main coronary artery), group II – those withless severe atherosclerotic process. All patients underwent electrocardiography (ECG) at rest and Holter monitoring. Pathological *Q*-waves, qualitative and quantitative characteristics of ventricular extrasystoles as well as *QRS*-fragmentation were assessed in all cases. In individuals having sinus rhythm, heart rate turbulence (HRT), *T*-wave alternans and *QT*, *QTc* dispersion on maximum and minimum heart rate were additionally calculated.

Results. The prognostic model included the following ECG-markers: HRT, pathological *Q*-waves, *QTc* dispersion on maximum heart rate and *QRS*-fragmentation in lateral leads (I, AVL, V6). All parameters have demonstrated a direct relationship with the likelihood of severe coronary atherosclerosis. The current model took into account 71% of the factors influencing significant atherosclerosis, AUC=0.94±0.04, the sensitivity and the specificity were 90.0 and 94.4% respectively.

Conclusion. A comprehensive assessment of the ECG data helps to identify the group with an increased risk of severe coronary atherosclerosis among cardiac patients.

Keywords: electrocardiography, Holter monitoring, atherosclerosis, *QT* dispersion, heart rate turbulence, *QRS*-fragmentation

For citation: Fedulaev YuN, Makarova IV, Pinchuk TV, Arakelov SE, Titova IYu. Predicting the coronary atherosclerosis severity in cardiac patients. Cardiosomatics. 2021; 12 (1): 11–14. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200766

пациента, а немедикаментозные (диета, физическая активность) и медикаментозные (статины, ингибиторы PCSK9) мероприятия – замедлить его прогрессирование [2]. Однако на сегодняшний день рутинное проведение указанных исследований в популяции больных с подозреваемой ишемической болезнью сердца (ИБС) не обосновано [3]. Необходимость дифференцированного подхода к обследованию пациентов с жалобами на стенокардию (или ее эквиваленты) не вызывает сомнений. Один из путей решения данной задачи – использование шкалы оценки предтестовой вероятности (ПТВ) ИБС. Так, низкая ПТВ делает диагноз ИБС маловероятным и в большинстве случаев позволяет отказаться от дальнейших инструментальных методов диагностики. И, наоборот, высокая клиническая вероятность ИБС, как правило, указывает на необходимость проведения коронароангиографии. Помимо ПТВ, дополнительно могут быть оценены факторы сердечно-сосудистого риска, результаты электрокардиографии (ЭКГ), индекс Агатстона и другие показатели. Необходимо отметить, что, несмотря на свою простоту, шкала ПТВ ИБС сопряжена с рядом ограничений. В частности, в нее не включены пациенты с неангинозными жалобами (перебои в работе сердца/неритмичное сердцебиение и т.д.), а также бессимптомные больные. Важность своевременной диагностики и лечения у последних объясняется тем, что почти в 50% случаев первым проявлением ИБС становится инфаркт миокарда или внезапная смерть [4]. С другой стороны, сохраняется потребность в проведении дополнительных (в том числе дорогостоящих и сопряженных с рядом осложнений) инструментальных исследований, подтверждающих наличие ишемии миокарда, у лиц с промежуточной ПТВ ИБС. Указанные факторы подчеркивают необходимость разработки модели, позволяющей на основании доступных и безопасных параметров осуществлять оценку целесообразности проведения коронароангиографии у пациентов с различными проявлениями ИБС (в том числе с безболевой ишемией миокарда).

Цель – построить модель, позволяющую определить вероятность выраженного атеросклероза коронарных артерий у пациентов кардиологического профиля.

Материал и методы

В проспективное исследование включены 116 пациентов с сердечно-сосудистой патологией, проходивших обследование в ГБУЗ ГКБ №13 в 2017–2020 гг. Всем участникам, согласившимся принять участие в исследовании и подписавшим информированное добровольное согласие, проведены: ЭКГ покоя, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография и коронароангиография. Пациенты с реваскуляризацией в анамнезе, а также с инфарктом миокарда и/или нарушением мозгового кровообращения, зафиксированным в течение 2 последних месяца, не включались в актуальное исследование. Протокол исследования составлен в соответствии с ключевыми положениями Хельсинкской декларации и получил одобрение локального этического комитета. Основываясь на данных коронароангиографии, мы разделили пациентов на 2 группы, сопоставимые по возрасту и полу: со значимым атеросклерозом (стеноз коронарной артерии ⩾70% или ⩾50% при поражении ствола) – 1-я группа и без значимого атеросклероза – 2-я группа. У всех участников оценены следующие показатели стандартной ЭКГ: патологические зубцы *Q* и фрагментация *QRS*-комплексов. Фрагментация вычислялась в соответствии с критериями, указанными в таблице [5, 6]. Оценивалось количество отведений с фрагментированными комплексами, а также локализация фрагментации.

В ходе 12-канального холтеровского мониторирования ЭКГ всем пациентам, имевшим синусовый ритм на момент обследования, помимо базовых показателей дополнительно определены микроальтернация зубца Т (МАТ) временным методом, дисперсии интервалов *QT* и *QTc* на максимальной и минимальной частоте сердечных сокращений – ЧСС (по формуле Базетта при нормосистолии и по формуле

Критерии фрагментации *QRS*-комплексов	Узкие комплексы	Широкие комплексы
Ширина комплексов базового ритма, мс	<120	≥120
Количество зазубрин зубца *R*	≥1	>2
Количество зазубрин зубца *S*	≥1	>2
Количество зубцов *R'*	≥1	>2

Фремингема при тахи-/брадикардии), а также параметры turbulence onset (TO) и turbulence slope (TS) турбулентности сердечного ритма (TCP) [7, 8]. Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием программного пакета SPSS (version 26, SPSS Inc, IBM Corporation, New York). Нормальность распределения количественных переменных определялась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Для проведения сравнительного анализа использовались U-критерий Манна–Уитни и критерий χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми в случаях, если $p<0,05$. При построении прогностической модели применялись методы бинарной логистической регрессии и построение ROC-кривых.

Результаты

Результаты коронароангиографии представлены в виде бинарного показателя, где 0 – отсутствие значимого атеросклероза коронарных артерий (2-я группа), 1 – наличие значимого атеросклероза (1-я группа). В качестве факторных признаков рассмотрены следующие переменные: патологические зубцы *Q*, MAT, TCP, дисперсии интервалов *QT* и *QTc* на максимальной и минимальной ЧСС, а также качественные и количественные характеристики желудочковых нарушений ритма и фрагментации *QRS*-комплексов. Полученное уравнение бинарной логистической регрессии выглядело следующим образом:

$$p = \frac{1}{(1+e^{-z})},$$

$$z=-24+0,1*X_{QT}+20,6*X_{TCP}+40,8*X_{fQRS}+22,9*X_{Q}(1),$$

где p – вероятность значимого атеросклероза коронарных артерий, XQT – дисперсия интервала *QTc* на максимальных значениях ЧСС (мс), XTCP – TCP (0 – нет, 1 – есть), X_{fQRS} – фрагментация *QRS*-комплексов в отведениях I, AVL, V6 (0 – нет, 1 – есть), X_Q –патологические зубцы *Q* (0 – нет, 1 – есть). Представленная прогностическая модель статистически значимая ($p<0,001$) и учитывает 71% факторов, влияющих на тяжесть коронарного атеросклероза. Все переменные, включенные в модель, имели прямую связь с вероятностью развития выраженного атеросклероза коронарного русла. Для определения порогового значения логистической функции мы воспользовались методом построения ROC-кривых (см. рисунок).

Площадь под кривой (AUC) оказалась равной 0,94±0,04 (95% доверительный интервал 0,87–1,0). Значение логистической функции в точке cut-off составило 0,4. При p равном или превышающем данное значение, прогнозировался значимый атеросклероз коронарных сосудов. При заданном пороговом значении функции p (1) чувствительность модели приблизилась к 90%, специфичность, в свою очередь, составила 94,4%.

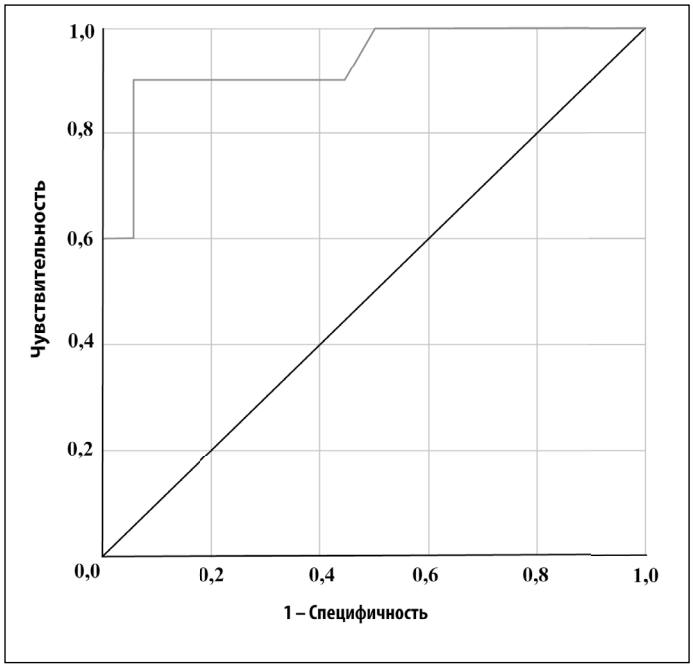


Рис. 1. ROC-кривая, описывающая зависимость тяжести атеросклероза коронарных артерий от значений логистической функции *p*.

Обсуждение

За последние десятилетия разработаны несколько моделей, прогнозирующих тяжесть ИБС. Так, в обновленных европейских рекомендациях по хроническому коронарному синдрому обосновывается необходимость оценки анамнестических факторов, ЭКГ-данных и индекса коронарного кальция для уточнения диагноза ИБС. В то же время чувствительность ЭКГ, зарегистрированной как в состоянии покоя, так и при физической нагрузке, в диагностике ишемических изменений остается низкой. МСКТ коронарных артерий является высокочувствительным и специфичным методом (99 и 89% соответственно) у больных с ИБС, однако сопряжена с лучевой нагрузкой и требует соответствующего оснащения и уровня подготовки специалистов [3, 9, 10]. При этом наличие коронарного кальциноза не всегда соответствует тяжелому атеросклеротическому поражению коронарных артерий по данным коронароангиографии [3]. Н.Г. Веселовской и соавт. предложена модель, основанная на клинических (повышение артериального давления, нарушение углеводного обмена) и лабораторных параметрах (уровень триглицеридов, С-реактивного белка, адипонектина и лептина), позволяющая прогнозировать наличие коронарного атеросклероза у больных с ожирением. К ограничениям исследования следует отнести малый размер выборки, а также использование в качестве эталона как коронароангиографии, так и МСКТ. Пациенты с клиническими проявлениями ИБС не включались в анализ [11]. В другой работе продемонстрирована возможность неинвазивного прогнозирования ангиографической картины при помощи нейросетей. Ключевыми предикторами атеросклероза оказались, в частности, гипертрофия левого желудочка, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, а также результаты нагрузочного тестирования [12]. В еще одном исследовании указывалось на высокое диагностическое значение утолщения комплекса интима–медиа, атеросклероза сонных и бедренных артерий в выявлении коронарного атеросклероза [13]. Впрочем, среди бессимптомных лиц использование толщины интимы–медиа для скрининга ИБС в настоящее время не рекомендуется [3]. Результаты нашего исследования позволяют рассматривать ряд ЭКГ-параметров (TCP, дисперсию интервала *QTc*, фрагментацию *QRS*-комплексов в боковых отведениях и патологические зубцы *Q*) в качестве маркеров тяжелого атеросклероза коронарного русла. Однако сохраняется необходимость подтверждения значения вышеупомянутых маркеров в более масштабных и продолжительных исследованиях, а также изучения динамики показателей на фоне медикаментозной терапии и интервенционного лечения.

Заключение

Комплексная оценка ЭКГ-показателей позволяет своевременно идентифицировать группу высокого риска тяжелого коронарного атеросклероза среди пациентов, обратившихся за медицинской помощью в кардиологический стационар.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИБС – ишемическая болезнь сердца
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
ПТВ – предтестовая вероятность
ТСР – турбулентность сердечного ритма
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография

Литература/References

1. Parsons C, Agasthi P, Mookadam F, Arsanjani R. Reversal of coronary atherosclerosis: Role of life style and medical management. Trends Cardiovasc Med 2018; 28 (8): 524–31.
2. Boudoulas KD, Triposciadis F, Geleris P, Boudoulas H. Coronary Atherosclerosis: Pathophysiologic Basis for Diagnosis and Management. Prog Cardiovasc Dis 2016; 58 (6): 676–92.
3. Knuuti J, Wijns W, Achenbach S, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020; 3 (41): 407–77.
4. Gutterman DD. Silent myocardial ischemia. Circ J 2009; 73 (5): 785–97.
5. Das MK, Saha C, El Masry H, et al. Fragmented *QRS* on a 12-lead ECG: A predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. Heart Rhythm 2007; 4: 1385–92.
6. Das MK, Suradi H, Maskoun W, et al. Fragmented wide *QRS* on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. Circ Arrhythm Electrophysiol 2008; 1 (4): 258–68.
7. Bauer A, Malik M, Schmidt G, et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. J Am Coll Cardiol 2008; 52 (17): 1353–65.
8. Hostetler B, Xue J, Young B, et al. Detect short run of TWA event with time-domain algorithm. Comput Cardiol 2005; 32: 483–6.
9. Mowatt G, Cook JA, Hillis GS, et al. 64-Slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. Heart 2008; 94 (11): 1386–93.
10. Prati F. Utilizzo appropriato dell'angiografia coronarica con tomografia computerizzata nella cardiopatia ischemica: indicazioni e limiti [Coronary computed tomography angiography in coronary heart disease: clinical applications and limitations]. G Ital Cardiol (Rome) 2019; 20 (7): 409–16.
11. Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Шенкова Н.Н., и др. Модель прогнозирования риска коронарного атеросклероза у пациентов с висцеральным ожирением. Рос. кардиол. журн. 2015; 4 (120): 49–54 [Veselovskaia NG, Chumakova GA, Shenkova NN, et al. Model' prognozirovaniia riska koronarnogo ateroskleroza u patsientov s vistseral'nym ozhireniem. Ros. kardiol. zhurn. 2015; 4 (120): 49–54 (in Russian)].
12. Котельникова Е.В., Гриднев В.И., Довгалевский П.Я., Беспятов А.Б. Прогнозирование коронарного атеросклероза для выбора тактики ведения больных ишемической болезнью сердца в амбулаторной практике. Кардиология. 2004; 44 (3): 15–9 [Kotel'nikova EV, Gridnev VI, Dovgalevskii Pla, Bespiatov AB. Prognozirovanie koronarnogo ateroskleroza dlia vybora taktiki vedeniia bol'nykh ishemicheskoi bolezn'iu serdtsa v ambulatornoi praktike. Kardiologiia. 2004; 44 (3): 15–9 (in Russian)].
13. Шарафеев А.З., Зыятдинов К.Ш., Акберов Р.Ф. Возможности ультразвукового ангиосканирования в раннем выявлении коронарного атеросклероза. Казан. мед. журн. 2011; 92 (4): 525–9 [Sharafeev AZ, Zyiatdinov KSh, Akberov RF. Vozmozhnosti ul'trazvukovogo angioskanirovaniia v rannem vyiavlenii koronarnogo ateroskleroza. Kazan. med. zhurn. 2011; 92 (4): 525–9 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.02.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2021
Статья опубликована / Article published: 31.03.2021

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.1.200767

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Стенозирующее ремоделирование коронарных сосудов у пожилых больных с высоким кардиоваскулярным риском и наличием мультифокального атеросклероза

А.Х. Хасанов✉[1], **Б.А. Бакиров**[1], **Д.А. Кудлай**[2], **И.М. Карамова**[1]

[1]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;
[2]ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Выявление лиц, которые отличаются повышенной частотой стенозирующего атеросклероза коронарных артерий, затрагивает также и процесс выявления особенностей анализируемого заболевания.

Материал и методы. Основным методом исследования выступал метод иерархического анализа категориальных переменных. При этом они дифференцировались на 3 кластера в зависимости от возраста и продолжительности болезней. Возраст анализируемых пациентов составляет от 61 до 75 лет. Для проведения диагностики проводили общую оценку клинического состояния, коронароангиографию, эходопплероскопию ряда сонных и артерий на нижних конечностях. Базой исследования выступает Региональный сосудистый центр г. Уфы.

Результаты. В работе выявлено, что возрастной особенностью 65+ является устойчивое поражение коронарных сосудов. При этом определено, что этим страдают как мужчины, так и женщины.

Заключение. Показано, что это характеризуется повышенной частотой ремоделирования стенозирующего типа.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, коморбидность, ишемическая болезнь сердца, острое и хроническое нарушение мозгового кровообращения, хроническая артериальная ишемия нижних конечностей, кластерный анализ

Для цитирования: Хасанов А.Х., Бакиров Б.А., Кудлай Д.А., Карамова И.М. Стенозирующее ремоделирование коронарных сосудов у пожилых, больных с высоким кардиоваскулярным риском и наличием мультифокального атеросклероза. CardioСоматика. 2021; 12 (1): 15–22. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200767

Введение

Концепцию сердечно-сосудистого континуума сформулировали в 1991 г. американские патофизиолог V. Dzau и клиницист E. Braunwald. Они высказали гипотезу, что развитие атеросклероза начинается с момента рождения и продолжается до конца жизни человека, и в центре патогенеза этого процесса – изменения в структуре сосудистой стенки. Слово «континуум» происходит из математики и означает непрерывность существования функции в любой период. Влияние определенных факторов риска, генетических и поведенческих факторов со временем реализуется в виде структурных изменений, накопления в стенке сосудов, прежде всего артериол, продуктов окисления холестерина липопротеидов низкой плотности, которое затем переходит в липидные полоски, атеросклеротические бляшки, после чего развиваются собственно клинические проявления атеросклероза.

Самое частое проявление атеросклероза – ишемическая болезнь сердца. Вследствие атеротромботических осложнений, коронарного тромбоза возникают острая ишемия миокарда, острый коронарный синдром, который может привести к развитию инфаркта миокарда (ИМ) или закончиться в момент возникновения ишемии внезапной аритмией, что будет трактоваться как внезапная коронарная смерть. После развития ИМ теряется определенное количество сократительной мышцы сердца, он замещается рубцом, остальная его часть берет на себя функцию сократимости. Изменяются структура и геометрия левого желудочка (ЛЖ), его сокращение: возникает ремоделирование. Это приводит к дилатации полостей сердца, что, в свою очередь, вызывает развитие дисфункции ЛЖ, сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса ЛЖ, после чего развивается терминальная стадия сердечно-сосудистого заболевания.

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Хасанов Азат Хамитович** – канд. мед. наук, доц., преподаватель каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БашГУ.
E-mail: khasanov5812-1@unesp.co.uk; ORCID: 0000-0001-7723-8488

Бакиров Булат Ахатович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БашГУ. ORCID: 0000-0002-3297-1608

Кудлай Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии». ORCID: 0000-0003-1878-4467

Карамова Ирина Марсиловна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БашГУ. ORCID: 0000-0002-8594-737X

✉**Azat Kh. Khasanov** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: khasanov5812-1@unesp.co.uk; ORCID: 0000-0001-7723-8488

Bulat A. Bakirov – D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0002-3297-1608

Dmitry A. Kudlay – D. Sci. (Med.), Prof., National Research Center "Institute of Immunology". ORCID: 0000-0003-1878-4467

Irina M. Karamova – D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0002-8594-737X

© CONSILIUM MEDICUM, 2021

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.1.200767

ORIGINAL ARTICLE

Stenotic remodeling of coronary vessels in the elderly patients with high cardiovascular risk and the presence of multifocal atherosclerosis

Azat Kh. Khasanov✉[1], **Bulat A. Bakirov**[1], **Dmitry A. Kudlay**[2], **Irina M. Karamova**[1]

[1]Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;
[2]National Research Center "Institute of Immunology", Moscow, Russia

Abstract

Aim. Identifying persons who are distinguished by an increased frequency of stenosing atherosclerosis of the coronary arteries also affects the process of identifying the features of the analyzed disease.

Material and methods. The main research method was the method of hierarchical analysis of categorical variables. At the same time, they differentiated into 3 clusters depending on the age and duration of the disease. The age of the analyzed patients is from 61 to 75 years. For diagnostics, a general assessment of the clinical condition, coronary angiography, and echodopleroscopy of a number of carotid and lower limb arteries were performed. The research base is the Regional Vascular Center of Ufa.

Results. The work revealed that the age-related feature of 65+ is a stablelesion of the coronary vessels. At the same time, it was determined that both men and women suffer from this.

Conclusion. It has been shown that this is characterized by an increased frequency of stenosing-type remodeling.

Keywords: multifocal atherosclerosis, comorbidity, ischemic heart disease, acute and chronic cerebrovascular accident, chronic arterial ischemia of thelower extremities, cluster analysis

For citation: Khasanov AKh, Bakirov BA, Kudlay DA, Karamova IM. Stenotic remodeling of coronary vessels in the elderly patients with high cardiovascular risk and the presence of multifocal atherosclerosis. Cardiosomatics. 2021; 12 (1): 15–22. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200767

Восходящая часть отражает период прогрессирования заболевания достаточно длительного периода – десятки лет. На этом этапе можно вмешиваться и предотвратить прогрессирование развития заболевания. Горизонтальная часть – период, который может длиться несколько лет или несколько месяцев, а если наступает внезапная смерть – несколько дней. Своевременное вмешательство на этом этапе может вызвать определенный регресс процессов, которые уже существовали у пациента, и таким образом замедлить прогрессирование заболевания. Нисходящая часть, при которой течение заболевания значительно ускоряется, может длиться несколько месяцев. Ресурс жизни пациентов после возникновения хронической сердечной недостаточности небольшой и составляет примерно 5 лет. В течение этого периода можно замедлить патологический процесс, но следует понимать, что продление жизни пациента не может быть значительным.

Таким образом, чем раньше начать правильно лечить пациентов, тем большую продолжительность жизни можно обеспечить и тем сильнее можно вмешаться в процесс прогрессирования атеросклероза и обеспечить пациенту более длинную продолжительность жизни и лучшее ее качество.

Анализ частоты возникновения повторных осложнений свидетельствует, что в течение 1 года инсульт повторяется у 10,6%, ИМ – 5,9% пациентов. Через 1 год после острого эпизода частота развития повторных событий составляет 5,2% как для ИМ, так и для инсульта (R. Kaplan и соавт., 2005). То есть примерно каждый 20-й пациент будет иметь осложнения в течение следующего года после острого эпизода. И это то, что можно изменить благодаря мерам вторичной профилактики.

Применение антигипертензивных препаратов является очень важным, снижает риск возникновения коронарных событий примерно на 20–25%, цереброваскулярных событий – на 30–40%. Проведен ряд клинических исследований по эффективности антигипертензивного лечения, в частности, с помощью рамиприла. Так, очень большое исследование CARE включало 11 100 больных, которым на первичном звене оказания медицинской помощи назначали рамиприл. Дозу препарата титровали с 2,5 до 10 мг/сут. Снижение систолического артериального давления (САД) в среднем составило 21,3, диастолического (ДАД) – 13,8 мм рт. ст. Это стандартное снижение артериального давления (АД), которое наблюдают при применении одного эффективного антигипертензивного препарата (N. Kaplan, 1996).

При ревматоидном артрите (РА), системной красной волчанке (СКВ) и иных поражениях органов и сосудов при развитии по типу артрита существуют системные риски, которые являются возбудителями системных заболеваний и носят порой необратимый характер. Однако многоцентровые исследования по оценке менеджмента сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с РА и СКВ продемонстрировали, что сердечно-сосудистые факторы риска недостаточно учитываются при этих заболеваниях [1]. Более того, также показан недостаточный объем лечебных мероприятий, направленных на коррекцию факторов риска у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов [2]. В то же время следует отметить, что в условиях хронического воспаления влияние традиционных факторов риска может отличаться по сравнению с общей популяцией [3]. В современных литературных источниках также обсуждается возможная роль генотипа больных РА в модификации действия общепринятых факторов атерогенеза и содействии ускоренному развитию атеросклероза [4, 5].

Общепризнанными самыми частыми факторами риска при РА и СКВ являются артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия и курение [6, 7], что продемонстрировано и в отечественных исследованиях [8]. Предыдущие исследования указывают, что распространенность АГ увеличивается при РА [8], что, возможно, связано с клиническим течением [9], физической активностью [5], а также генетическими факторами [6, 10]. В последние годы все больше внимания привлекает сочетание АГ с РА из-за высокого уровня нетрудоспособности и смертности, ведь наличие АГ у больных РА является одним из факторов сердечно-сосудистых осложнений [2]. Если заболевания связаны преимущественно с сердечно-сосудистой системой, то у больных, которые имеют в анамнезе АГ и РА, стандартный показатель SMR, который затрагивает аспекты уровня заболеваемости, находится в пределах

1,13–5,15 [11]. При этом анализируемый показатель в исследуемых группах носит характер непостоянного и одновременно выступает как активный инициатор и прогрессор акселеративного типа. Это позволяет диагностировать атеросклероз при ремоделировании левосторонних отделов сердечной системы.

Частота сочетания АГ при РА может колебаться от 18 до 70,5% по разным данным [5, 6], при этом распространенность АГ существенно (примерно на 42%) выше, чем в общей популяции [2]. Результаты популяционного исследования (280 тыс. больных РА и 113 тыс. лиц без ревматических заболеваний) свидетельствуют о достоверном повышении частоты развития АГ у пациентов с РА (34 и 23% соответственно) [8]. Международное исследование, посвященное вопросу коморбидности при РА (COMORA), продемонстрировало, что АГ является одним из наиболее распространенных коморбидных заболеваний у этих больных – распространенность АГ составила 40,4% (95% доверительный интервал 38,9–41,9%) [2]. По данным отечественных авторов, частота встречаемости АГ среди больных РА составляет 37,3% и является достоверно выше в сравнении с контрольной группой [1].

Материал и методы

Дизайн исследования

Настоящая работа стала продолжением исследования, опубликованного в Евразийском кардиологическом журнале (2018; 4: 52–64) «Гендерные особенности раннего стенозирующего поражения коронарных артерий у больных высокого риска с наличием мультифокального атеросклероза», в котором в выборку включены больные среднего возраста (45–60 лет). В данном случае мы провели обследование больных пожилой возрастной категории (от 61 до 75 лет). В исследование включены 1547 пациентов, из них с наличием мультифокального атеросклероза (МФА) отобраны 288 человек, верифицированных согласно современным рекомендациям по атеросклерозу [12].

Критерии соответствия

За основу взяты клинические рекомендации национального уровня по определению уровня стабильности стенокардии. Если поражение коронарной артерии (КА) достигало 50%, то это считалось существенным поражением. Если уровень ниже 50%, то уровень определялся как гемодинамически незначимый [13]. Здесь стоит провести аналогию уже с рекомендациями европейского профессионального сообщества, которые полагают, что при подъеме сегмента *ST* (2017 г. исследования) поражение в интервале 50–75 следует считать пограничным, а гемодинамический уровень начинается от 90%. Также он носит название субкритического [14]. С помощью ультразвуковой допплероскопии для установления развития атеросклеротического ремоделирования магистральных сосудов, верифицированных соответствующими рекомендациями [15–18], проведен ангиоскрининг с характеристикой средней степени стеноза сонных и бедренных артерий, наличием или отсутствием атеросклеротической бляшки, а также толщины комплекса интима–медиа и лодыжечно-плечевого индекса.

Условия проведения

Источники информации для исследования отобраны в соответствии с этическими принципами. Основой исследования являлось проведение коронароангиографии в Региональном сосудистом центре №1. Базой исследования выступала Больница скорой медицинской помощи г. Уфы. Период исследования составил 9 лет, начиная с 2010 г. Информационно-аналитическая база при анализе коморбидности при МФА основывалась на кодировочной таблице. В данной таблице отображались все данные по больным, а также получаемые данные. База данных аккумулирует информацию обо всех случаях МФА в Региональном сосудистом центре №1.

Анализ в подгруппах

Средний возраст больных 1-го кластера составил 65,88±3,84 года, во 2-м кластере – 66,98±3,66 года, 3-й кластер представлен возрастом 66,95±3,87 года. В перечень стандартных процедур входили электрокардиография, эхокардиография, при необходимости – магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование и иные исследования. Если отмечалась коморбидная патология, то проводился анализ сравнительного типа по встречаемости симптоматики клинического типа МФА. Проводился корреляционный анализ с другими заболеваниями и формировалась общая клиническая картина. При этом анализ проводился не только в количественном порядке, но включал и корреляцию на стороне частоты выздоровления и ложных патологий. Обработку полученных данных осуществляли с помощью методов вариационной статистики с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 22, для определения вида распределения – критерий Шапиро–Уилка. При сравнении более двух групп по качественному и количественному признакам использовался метод рангового анализа Краскела–Уоллиса. Для сравнения двух связанных выборок по количественным признакам при распределении, отличном от нормального, использован критерий Уилкоксона. Комбинацию значений категориальных переменных реализовывали с помощью иерархического алгоритма трехкластерной модели с использованием критерия χ^2. На основании дендрограмм, диаграмм и цифровых характеристик выполняли стратификацию клинико-инструментальных данных на кластеры МФА с определением их количества и высчитыванием процентного соотношения. Статистическую значимость различия определяли при уровне значимости $p<0,05$.

Этическая экспертиза

Пациенты для их включения в программу исследования и последующей обработки полученных результатов заполняют и подписывают форму, которая позволяет получить их информированное согласие. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции и комитета по этике научных исследований ФГБОУ ВО БашГМУ.

Результаты

Согласно табл. 1 частотная зависимость встречаемости АГ III стадии составила в 1 случае 100%, в других случаях величина достигала 77,1%. Критерий достоверности исследования составлял $p_{1-2}=0,0015$. Значения инсультных типов определялись согласно собранному анамнезу от 14,6 до 57,3% в зависимости от кластера. Хромота выявлена у пациентов в 75% случаях в среднем по кластерам. Критерий достоверности исследования составлял $p_{3-1,2}=0,0000$.

Среди больных 3-го кластера консультации специалистов кардиологического и неврологического отделений показали наличие цереброваскулярного заболевания. Отмечены дополнительно и клинические симптомы нарушений в мозговом отделе после острых нарушений кровообращения. Частота регистрации случаев достигала 65%.

Анализ частоты и степени (табл. 2) стенозирующего поражения 2-го сегмента правой КА (ПКА) показал, что у больных пожилой возрастной категории чаще выявлялись гемодинамически незначимые стенозы (степень стенозирования <50%), преобладавшие у женщин 1-го кластера ($p_{2-1}=0,0000$) и мужчин 2 и 3-го кластера ($p_{1-2}=0,0000$). Характер стенозирующего поражения 3-го сегмента ПКА также имел преимущественное сужение <50% у женщин 1-го кластера ($p_{2-1}=0,0000$) и мужчин 2 и 3-го класте-

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.1.200767

Таблица 1. Общая клинико-сосудистая характеристика МФА высокого риска

Показатель	*p*-value	1-й кластер (n=96)	2-й кластер (n=96)	3-й кластер (n=96)
Средний возраст, лет		65,88±3,84	66,98±3,66	66,95±3,87
Пол, мужчины/женщины	всего	48/48	48/48	48/48
ИМ в анамнезе, всего	$p_{1-2,3}$=0,0000	41 (42,7%)	8 (8,3%)	15 (15,6%)
	p_{3-2}=0,0000			
ОНМК в анамнезе, всего	$p_{2-1,3}$=0,0000	14 (14,6%)	55 (57,3%)	17 (17,7%)
	p_{3-1}=0,0087			
ЗАНК, всего	$p_{3-1,2}$=0,0000 p_{2-1}=0,0000	39 (40,6%)	57 (59,3%)	95 (98,9%)
АГ III стадии, всего	p_{1-2}=0,0000	96 (100%)	74 (77,1%)	77 (80,2%)
	p_{3-2}=0,0087			

Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЗАНК – заболевание артерий нижней конечности.

ра – по 100% (p_{1-2}=0,0000), что свидетельствовало о тенденции к большей выраженности у них субклинического поражения ПКА с наличием стабильной стенокардии у женщин 1-го кластера в 79,2% случаев и мужчин 3-го кластера – в 100% случаев (табл. 3).

Сравнительная характеристика поражения ветвей левой КА (ЛКА) показала (табл. 4) преобладание у женщин гемодинамически незначимых стенозов (<50%) 6-го сегмента передней межжелудочковой артерии (ПМЖА), выявленных у 60,4% обследованных 1-го кластера (p_{2-1}=0,0000), также у 100% мужчин 2-го (p_{1-2}=0,0000) и 3-го кластера (p_{1-2}=0,0008). Атеросклеротическое сужение диагональной ветви (ДВ) менее 50% среди больных 1-го кластера зарегистрировано у 75% женщин (p_{2-1}=0,0003), у которых в 22,9% случаев выявлена вазоспастическая стенокардия и в 18,7% случаев – стенокардия напряжения (см. табл. 3). Гемодинамически незначимое изменение 15-го сегмента огибающей артерии (ОА) – достоверное преобладание женщин 1-го кластера – 47,9% (p_{2-1}=0,0000), а также мужчин 3-го кластера – 100% (p_{1-2}=0,0000).

Частотный анализ пограничных показателей стеноза (50–75%) ветвей ЛКА показал их сужение преимущественно среди женщин 1-го кластера с поражением 6-го сегмента ПМЖА у 20,8% (p_{2-1}=0,0644) с вовлечением ДВ у 12,5%, а также 15-го сегмента ОА у 33,3%, сопровождавшиеся наличием прогрессирующей стенокардии в 16,6% случаев (см. табл. 3). В то же время пограничные цифры стеноза 6-го сегмента ПМЖА получены у 14,6% женщин со 2-м кластером (p_{2-1}=0,0006) и у 12,5% женщин с 3-м кластером (p_{2-1}=0,0008).

Большинство пациентов с гемодинамически значимым изменением ветвей ЛКА (76–90%) относились к 1-му кластеру с поражением 6-го сегмента ПМЖА у 43,8% мужчин (p_{1-2}=0,0000), ДВ у 31,2% мужчин (p_{1-2}=0,0000), 15-го сегмента ОА у 37,5% мужчин (p_{1-2}=0,0000), при этом нестабильная стенокардия установлена у 22,9% мужчин (см. табл. 4). Субтотальное сужение 6-го сегмента ПМЖА от 76 до 90% также наблюдалось у 4,2% женщин 2-го кластера (p_{2-1}=0,0338), а также у 29,2% женщин 3-го кластера с поражением 15-го сегмента ОА, установленное у больных со стабильной стенокардией.

Таблица 2. Частота поражения сегментов ПКА у больных МФА пожилой возрастной категории

Степень стенозирующего поражения КА,%		Кластер	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	$p_{1-2,\ 2-1}$
			1	2	
Пожилая возрастная категория (61–75 лет)					
2-й сегмент ПКА	<50	1	17 (35,4)	35 (72,9)	p_{2-1}=0,0000
		2	48 (100)	33 (68,7)	p_{1-2}=0,0000
		3	48 (100)	37 (77,1)	p_{1-2}=0,0000
	50–75	1	24 (50)	11 (22,9)	p_{1-2}=0,0000
		2	–	15 (31,3)	p_{2-1}=0,0000
		3	–	6 (12,5)	p_{2-1}=0,0008
	76–90	1	7 (14,6)	2 (4,2)	p_{1-2}=0,0009
		2	–	–	–
		3	–	5 (10,4)	p_{2-1}=0,0009
3-й сегмент ПКА	<50	1	24 (50)	43 (89,6)	p_{2-1}=0,0000
		2	48 (100)	36 (75)	p_{1-2}=0,0000
		3	48 (100)	37 (77,1)	p_{1-2}=0,0000
	50–75	1	16 (33,3)	4 (8,3)	p_{1-2}=0,0000
		2	–	12 (25)	p_{2-1}=0,0000
		3	–	8 (16,7)	p_{2-1}=0,0005
	76–90	1	8 (16,7)	1 (2,1)	p_{-2}=0,0007
		2	–	–	–
		3	–	3 (6,25)	p_{2-1}=0,0214

Обсуждение

По результатам проведенного нами исследования с включением 100 пациентов с РА в возрасте 45–65 лет (средний возраст – 53,19±5,40 года, средняя продолжительность заболевания – 10,23±6,8 года) со стабильно подобранной терапией РА АГ выявлено у 41 (41%) больного, из них у 8 (19,51%) больных – I стадии, у 33 (80,49%) – II стадии. У 10 (24,39%) пациентов установлена 1-я степень АГ, 2-я степень – у 26 (63,41%), 3-я степень – у 5 (12,20%) больных. В группе пациентов с РА в сочетании с АГ показатель САД в среднем составил 142,8±16,5 мм рт. ст., ДАД – 85,73±9,25 мм рт. ст., в группе больных РА без сопутствующей АГ – 120,34±10,99 и 74,4±7,2 мм рт. ст. соответственно. Установлена прямая корреляционная связь между уровнем САД и увеличенным показателем окружности талии, повышенным индексом массы тела (ИМТ), показателем BSA и длительным приемом глюкокортикостероидов (ГКС) среди обследованных больных РА (r=0,54, p<0,05; r=0,46, p<0,05, r=0,49, p<0,05, r=0,61, p<0,05 соответственно).

Следует отметить, что достаточно сложным является вопрос патогенетических взаимоотношений между АГ и РА. В современной научной литературе дискутируется вопрос о взаимосвязи между активностью РА и уровнем АД, но результаты исследований остаются весьма противоречивыми [11]. Причины повышения

Таблица 3. Частота поражения ветвей и сегментов ЛКА у мужчин и женщин при МФА пожилой возрастной категории

Степень стенозирующего поражения КА,%		Кластер	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	$p_{1-2, 2-1}$
			1	2	
Пожилая возрастная категория (61–75 лет)					
6-й сегмент ПМЖА	<50	1	18 (37,5)	29 (60,4)	p_{2-1}=0,0000
		2	48 (100)	39 (81,2)	p_{1-2}=0,0000
		3	48 (100)	42 (87,5)	p_{1-2}=0,0008
	50–75	1	9 (18,7)	10 (20,8)	p_{2-1}=0,0644
		2	–	7 (14,6)	p_{2-1}=0,0006
		3	–	6 (12,5)	p_{1-2}=0,0008
	76–90	1	21 (43,8)	9 (18,8)	p_{1-2}=0,0000
		2	–	2 (4,2)	p_{2-1}=0,0338
		3	–	–	–
ДВ	<50	1	27 (56,3)	36 (75)	p_{2-1}=0,0003
		2	41 (85,4)	43 (89,6)	p_{2-1}=0,0338
		3	48 (100)	47 (97,9)	p_{1-2}=0,0644
	50–75	1	6 (12,5)	6 (12,5)	p_{1-2}=0,8152
		2	–	–	–
		3	–	1 (2,1)	p_{2-1}=0,0644
	76–90	1	15 (31,2)	6 (12,5)	p_{1-2}=0,0000
		2	7 (14,6)	5 (10,4)	p_{1-2}=0,0338
		3	–	–	–
15-й сегмент ОА	<50	1	13 (27,1)	23 (47,9)	p_{2-1}=0,0000
		2	41 (85,4)	45 (93,7)	p_{2-1}=0,0018
		3	48 (100)	34 (70,8)	p_{1-2}=0,0000
	50–75	1	17 (35,4)	16 (33,3)	p_{1-2}=0,0644
		2	7 (14,6)	3 (6,3)	p_{1-2}=0,0018
		3	–	–	–
	76–90	1	18 (37,5)	9 (18,8)	p_{1-2}=0,0000
		2	–	–	–
		3	–	14 (29,2)	p_{2-1}=0,0000

Таблица 4. Частота встречаемости различных форм стенокардии у мужчин и женщин при МФА пожилой возрастной категории

Форма стенокардии	Кластер	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	$p_{1-2, 2-1}$
		1	2	
Пожилая возрастная категория (61–75 лет)				
Вазоспастическая стенокардия	1	8 (16,6)	11 (22,9)	p_{2-1}=0,0212
	2	–	–	–
	3	–	–	–
Впервые возникшая стенокардия	1	1 (2,1)	3 (6,3)	p_{2-1}=0,0441
	2	–	–	–
	3	–	–	–
Прогрессирующая стенокардия	1	7 (14,6)	8 (16,6)	p_{2-1}=0,0643
	2	–	–	–
	3	–	–	–
Постинфарктная стенокардия	1	7 (14,6)	9 (18,7)	p_{2-1}=0,0443
	2	–	–	–
	3	–	–	–
Стабильная стенокардия	1	41 (85,4)	38 (79,2)	p_{1-2}=0,0214
	2	37 (77,1)	44 (91,6)	p_{2-1}=0,0006
	3	48 (100)	48 (100)	p_{1-2}=0,8152
Нестабильная стенокардия	1	11 (22,9)	9 (18,7)	p_{1-2}=0,0441
	2	–	–	–
	3	–	–	–

давления регистрируются при наличии хронических нарушений как воспалительного, так и аутоиммунного нарушения. Дополнительно отмечается возможность повышения встречаемости при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов и ГКС в базе и при расширенном варианте [8]. Системное воспаление низкой активности может способствовать развитию АГ с помощью нескольких механизмов: снижение продукции оксида азота в эндотелиальных клетках, что приводит к вазоконстрикции; повышение продукции эндотелина-1 и активации тромбоцитов. Кроме того, С-реактивный белок (СРБ) может регулировать экспрессию рецепторов ангиотензина 1-го типа и способствовать активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Как следствие, системное сосудистое сопротивление при РА увеличивается, в то же время эластичность мелких и крупных артерий уменьшается. Эти процессы наряду с увеличением жесткости артерий, что также наблюдается при РА, могут привести к росту АД [7].

При РА отмечено частое (до 46%) и раннее формирование изолированной систолической АГ [2], которая является наиболее неблагоприятной в плане развития сердечно-сосудистых осложнений и значительно превышает распространенность в общей популяции (от 0,1 до 23%) [5]. Существуют данные, что АГ что оказывается «вне офиса» в когорте пациентов с РА без установленных сердечно-сосудистых заболеваний, характеризуется высокой распространенностью, низкой осведомленностью, слабым контролем и увеличением сосудистых повреждений, связанных с эффектом «белого халата» [3].

Существуют определенный диссонанс среди нормативных документов и неопределенность относительно особенностей ведения пациентов с АГ в условиях сочетания с РА, в частности в вопросе оценки кардиоваскулярного риска у этих больных, что обусловливает актуальность изучения этого вопроса.

Известно, что у больных СКВ часто диагностируется АГ, которая может быть как признаком сопутствующего заболевания (гипертонической болезни, феохромоцитомы [9]), так и СКВ, которая может быть его первым клиническим проявлением [6]. Чаще всего диагностируются АГ ренопаренхиматозного (обусловлена волчаночным гломерулонефритом), реноваскулярного (часто возникает вследствие антифосфолипидного синдрома или аутоиммунного васкулита), медикаментозного (индуцированная приемом ГКС) генеза, а также их комбинации [6].

По результатам нашего исследования АГ выявлена у 20 (67%) обследованных больных СКВ (среднее значение САД – 154,00±20,18 мм рт. ст., ДАД – 90,00±18,36 мм рт. ст.), из них у 18 больных (90%) выявлена систолическая гипертензия, у 2 – изолированная диастолическая гипертензия [10].

Следует отметить, что факторы, которые касаются патогенеза СКВ, в одиночку или в их комбинации сочетаются с патогенетическими факторами сопутствующих болезней с повышенным АД, что приводит к образованию сложных, специфических только для больных СКВ, патогенетических механизмов возникновения АГ. Все это делает проблему АГ у больных СКВ такой, которая ждет своего решения, а ключом к нему является выяснение особенностей патогенетических механизмов ее возникновения, которое позволит отработать и рекомендовать для практического применения не только ревматологам, но и врачам общей практики адекватные алгоритмы ее диагностики и лечения.

Сегодня наряду с иммунными механизмами поражения почек у больных СКВ с возникновением и прогрессированием нефрита все большее значение придается нарушениям внутрипочечной гемодинамики [3]. Одновременно увеличение почечного кровотока (гиперперфузия) приводит к повышению внутриклубочкового гидростатического давления (гипертензии) и, следовательно, повышению скорости клубочковой фильтрации (гиперфильтрации). Эти механизмы имеют адаптационный характер, однако в длительных случаях повреждаются нефроны и возникает хроническая почечная недостаточность [9]. Наиболее изучены эти процессы у больных хроническим гломерулонефритом [7], в частности, выявлено, что при наличии нефротического варианта гломерулонефрита внутриклубочковая гипертензия определяет прогрессирование болезни и существенно влияет на выживаемость [9]. Выявлены пониженная скорость клубочковой фильтрации и сниженный почечный плазмоток у больных СКВ, что является важным аргументом относительно участия нарушенной почечной гемодинамики в патогенезе волчаночной гипертензии [7]. Однозначно не стоит обесценивать роль пораженных почечных клубочков в патогенезе волчаночной АГ. Несмотря на значительные потери нефронов, которые обусловливают гипертензию, прогрессирование поражения клубочков и потеря нефронов могут достоверно ухудшить почечную гемодинамику, ассоциированную с СКВ [7]. Однако СКВ является также и самостоятельным фактором риска в отношении гипертензии, а потому последняя может возникнуть и без гломерулонефрита [5]. Это подтверждено также исследованиями, проведенными с использованием 2 моделей мышей (MRL/lpr и NZBWF1), больных СКВ. Обе имели люпус-нефрит, однако лишь у модели NZBWF1 возникла АГ [3]. Полученные результаты наталкивают на мысль о различных механизмах как АГ в целом, так и почечной АГ пациентов с СКВ. Информация по реноваскулярной АГ у больных СКВ малоизвестна. Однако имеются сообщения, свидетельствующие о связи реноваскулярной АГ с антифосфолипидными антителами, высокой частотой артериальных и венозных тромбозов. Такой вариант АГ очень часто является злокачественным, а потому требует своевременного и адекватного лечения: транслюминальная ангиопластика, пульс-лечение преднизолоном, гепарином и дипиридамолом [10].

Неоспоримым фактом является то, что РАС играет весомую роль в контроле АД и гемодинамики в человеческом организме путем биохимически-ферментативных механизмов с образованием ангиотензина II, который сужает сосуды, повышает АД и ускоряет кровоток. Однако существуют противоречивые факты относительно ее влияния на давление у пациентов с СКВ. По результатам многочисленных генетических исследований, которые проводились в разных популяциях СКВ [9], не выявлено четкой связи между РАС и прогрессированием волчанки. Зато повышенный уровень ренина и эффективность лечения СКВ ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) по результатам некоторых исследований подтверждают ассоциацию между волчанкой и активацией ренина [12]. Среди гипотензивных лекарств, которые следует применять у больных СКВ, ведущее место принадлежит ингибиторам АПФ и блокаторам рецепторов АПФ. Они эффективно снижают АД, уменьшают альбуминурию, а также в случае длительного применения являются нефропротекторами. Однако стоит быть осторожными во время применения этих препаратов у пациентов с волчаночным люпус-нефритом, осложненным АГ, в связи со свойством задерживать в организме калий, что может привести к гиперкалиемии, нарушениям ритма и асистолии. В случае неэффективности этих препаратов, что может быть обусловлено низкой дозой, повышенной индивидуальной чувствительностью пациента, к лечению следует добавить мочегонные препараты и/или антагонисты кальция.

По нашим данным, у 17 (56,7%) больных был установлен ИМТ>25, из них у 13 (43,3%) больных СКВ избыточная масса тела, ожирение – у 4 (13,3%). Увеличение показателя окружности талии было выявлено у 21 (70%) больного СКВ, причем только у 14 (66,7%) из них был увеличенный ИМТ. Среди пациентов контрольной группы более распространенным было увеличение ИМТ – у 226 больных (77%), увеличение окружности талии при этом наблюдался в 19 случаев (64,8%). Таким образом, для диагностики ожирения среди пациентов с СКВ более значимым был показатель окружности талии, чем ИМТ, что, скорее всего, связано с развитием синдрома Кушинга у этих пациентов, что соотносится с литературными данными.

Поскольку традиционные кардиоваскулярные факторы уже включены в существующие модели оценки рисков, важно выявить другие факторы, связанные с повышенным кардиоваскулярным риском у больных ревматологического профиля. Каскад провоспалительных механизмов, имеющих место при системных заболеваниях, напоминает хронический воспалительный процесс, который приводит к развитию атеросклероза в целом. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α, которые определяются в пределах локального поражения суставов при воспалительных артритах, могут способствовать развитию как традиционных (например, дислипидемии, резистентности к инсулину), так и нетрадиционных (например, окислительный стресс) сердечно-сосудистых факторов риска. Экспрессия провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления влияет на все стадии развития атеросклероза, от формирования ранней атеромы до развития тромбов, что приводит к сердечно-сосудистым осложнениям. Оценка воспалительного процесса разделяется при имеющихся ревматологических заболеваниях и атеросклерозе, однако должна усиливаться при этой неблагоприятной ассоциации патологических состояний и приводить к более широкому признанию и управления сердечно-сосудистого риска у больных ревматологического профиля.

Заключение

При анализе основных факторов кардиоваскулярного риска установлено, что большинство больных АГ в сочетании с РА имели повышенный ИМТ. Так, увеличенная масса тела и ожирение от-

мечались у 40,5% больных соответственно, в то же время только 19,0% пациентов имели нормальный ИМТ. При оценке распределения жировой ткани выявлено преобладание абдоминального типа ожирения. Следует отметить, что достоверных различий по этим показателям среди групп сравнения не было (p>0,05). Установлены прямые корреляционные связи между показателем окружности талии и активностью РА по DAS28 – R=0,31; p<0,05, продолжительностью терапии ГКС – R=0,31; p<0,05.

При воспалительных заболеваниях, характеризующихся высоким уровнем СРБ, может происходить вторичная активация иммунных клеток, что может привести к усилению атерогенеза. Стабильно повышенный уровень СРБ ассоциируется с увеличением смертности от инфаркта миокарда, инсульта и аритмии, в том числе внезапной сердечной смерти. Таким образом, СРБ следует рассматривать как провоспалительный фактор патогенеза как ревматологических заболеваний, так и атеросклероза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ГКС – глюкокортикостероиды
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДВ – диагональная ветвь
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
КА – коронарная артерия
ЛЖ – левый желудочек
ЛКА – левая коронарная артерия
МФА – мультифокальный атеросклероз
ОА – огибающая артерия
ПКА – правая коронарная артерия
ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия
РА – ревматоидный артрит
РАС – ренин-ангиотензиновая система
САД – систолическое артериальное давление
СКВ – системная красная волчанка
СРБ – С-реактивный белок

Литература/References

1. Бугаенко В.В. Гендерные особенности диагностики, течения и лечения ишемической болезни сердца. Украинский кардиологический журнал. 2015; 6: 100–12 [Bugayenko VV. Gendernyye osobennosti diagnostiki, techeniya i lecheniya ishemicheskoy bolezni serdtsa. Ukrainskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2015; 6: 100–12 (in Russian)].
2. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease. A prospective follow–up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. Circulation 1999; 99: 1165–72.
3. Carcagni A, Milone F, Zavalloni D, et al. Absence of gender difference in immediate and long-term clinical outcomes after percutaneous transluminal coronary angioplasty in the stent era. Eur Heart J 2003; 24: 478.
4. Сумин А.Н., Корок Е.В., Райх О.И., и др. Психосоматические и гендерные особенности мультифокального атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2014; 2 (13): 74–80 [Sumin AN, Korok EV, Reich OI, et al. Psikhosomaticheskiye i gendernyye osobennosti mul'tifokal'nogo ateroskleroza u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa. Serdtse: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachey. 2014; 2 (13): 74–80 (in Russian)].
5. World Health Organization. The World Health Report: conquering, suffering, enriching humanity. World Health Organization, 2005; p. 53–7.
6. Сумин А.Н., Корок Е.В., Гайфулин Р.А., и др. Гендерные особенности распространенности и клинических проявлений мультифокального атеросклероза. Клин. медицина. 2014; 1 (92): 34–40 [Sumin AN, Korok EV, Gaifulin RA, et al. Gendernyye osobennosti rasprostranennosti i klinicheskikh proyavleniy mul'tifokal'nogo ateroskleroza. Klin. meditsina. 2014; 1 (92): 34–40 (in Russian)].
7. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.Т., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 6 (16): 5–56 [Oganov RG, Denisov IN, Simanenkov VT, et al. Komorbidnaya patologiya v klinicheskoy praktike. Klinicheskiye rekomendatsii. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2017; 6 (16): 5–56 (in Russian)].
8. Ferreira-Gonzalez I, Permanyer Miralda G, Heras M, et al. Prognosis and Management of Patients With Acute Coronary Syndrome and Polyvascular Disease. Rev Esp Cardiol 2009; 62 (9): 1012–21.
9. Хасанов А.Х., Бакиров Б.А., Кудлай Д.А., и др. Влияние эндотелиальной дисфункции на гендерно-сосудистую и нейрокогнитивную гетерогенность при мультифокальном атеросклерозе у пожилых пациентов. Профилактическая медицина. 2019; 4 (22): 129–37 [Khasanov AH, Bakirov BA, Kudlay DA, et al. Influence of endothelial dysfunction on gender-vascular and neurocognitive heterogeneity in multifocal atherosclerosis in elderly patients. Profilakticheskaya medicina. 2019; 4 (22): 129–37 (in Russian)].
10. Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Кудлай Д.А., и др. Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: связь с когнитивной дисфункцией и данными магнитно-резонансных методов исследования. Проблемы эндокринологии. 2018; 64 (5): 286–91 [Samoilova YuG, Rotkank MA, Kudlay DA, et al. Variabel'nost' glikemii u patsiyentov s sakharnym diabetom 1-go tipa: svyaz' s kognitivnoy disfunktsiyey i dannymi magnitno-rezonansnykh metodov issledovaniya. Problemy endokrinologii. 2018; 64 (5): 286–91 (in Russian)].
11. Lusier AB, Killian A, Wilton JH, et al. Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 1999; 66: 594–601.
12. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 3: 5–22 [Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to

prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2017; 3: 5–22 (in Russian)].
13. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 6 (Прил. 4): 1–40 [Natsional'nyye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu stabil'noy stenokardii. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2008; 6 (Pril. 4): 1–40 (in Russian)].
14. The management of the European Society of Cardiology (2017) for the management of acute myocardial infarction in patients with ST segment elevation. Eur Heart J 2017; 00: 1–66.
15. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях. М.: Практическая медицина, 2011; с. 39 [Mamaev AN, Kudlay DA. Data visualization in presentations, reports and research. Moscow: Prakticheskaya medicina, 2011; p. 39 (in Russian)].
16. Горшунова Н.К., Медведев Н.В. Сопряженность гипертензивной эндотелиальной дисфункции с выраженностью миокардиальных поражений и хронической сердечной недостаточности у больных старшего возраста. Артериальная гипертензия. 2017; 23 (2): 112–21 [Gorshunova NK, Medvedev NV. Association of hypertensive endothelial dysfunction with the severity of myocardial lesions and chronic heart failure in older patients. Arterial hypertension. 2017; 23 (2): 112–21 (in Russian)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-112-121
17. Рекомендации ЕОК/EOCX по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. Рос. кардиол. журн. 2018; 23 (8): 164–221 [2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European society for vascular surgery (esvs). Russian journal of cardiology. 2018; 23 (8): 164–221 (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-8-164-221
18. Какорин С.В., Круглый Л.Б., Мкртумян А.М. Клинико-морфологические особенности, прогноз и тактика лечения острого коронарного синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2013; 2: 36–42 [Kokorin SV, Krugly LB, Mkrtumyan AM. Clinical and morphological features, prognosis and tactics of treatment of acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2013; 2: 36–42 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.02.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2021
Статья опубликована / Article published: 31.03.2021

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.1.200768

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Роль маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса в прогнозировании инфаркта миокарда у коморбидных больных со стабильной ишемической болезнью сердца

Ю.А. Котова✉, А.А. Зуйкова, Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая, Е.Ю. Есина

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Россия

Аннотация

Цель. Изучить роль маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса в прогнозировании инфаркта миокарда (ИМ) у коморбидных больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 336 пациентов с диагнозом ИБС. Наличие ИБС подтверждалось проведением диагностической коронароангиографии с расчетом индекса Gensini. Все пациенты разделены на 2 группы: 1-я группа – 288 пациента без ИМ в анамнезе, 2-я группа – 48 пациентов с ИМ в анамнезе. Всем пациентам определяли уровень окисленных модифицированных белков, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), гомоцистеина, белка теплового шока 70 (БТШ70), активности супероксиддисмутазы.

Результаты. Все пациенты сопоставимы по возрасту. По другим клинико-антропометрическим характеристикам мы увидели достоверные различия (по критерию Манна–Уитни): у пациентов с перенесенным ИМ в прошлом оказались выше показатели индекса массы тела, окружности талии, цифр артериального давления. При проведении корреляционного анализа установлены положительные достоверные средней силы взаимосвязи между перенесенным в прошлом ИМ и индексом Gensini, уровнем липопротеинов низкой плотности, уровнем общего холестерина, уровнем гомоцистеина, уровнем вчСРБ, уровнем окисленных модифицированных белков; отрицательные достоверные средней силы взаимосвязи между перенесенным в прошлом ИМ и уровнем активности супероксиддисмутазы, уровнем БТШ70. При проведении ROC-анализа установлено, что не все маркеры оказались значимыми в прогнозировании риска развития ИМ. Показано, что наиболее ожидаемые характеристики показал вчСРБ. Однако при дальнейшем анализе прогностической значимости маркеров продемонстрировано, что добавление к вчСРБ БТШ70 увеличивает прогностическую значимость вчСРБ в отношении риска развития ИМ.

Заключение. Мы продемонстрировали, что стратегия, использующая совокупную оценку риска, состоящую из 2 биомаркеров (индивидуально участвующих в воспалении и вызванных стрессом клеточных реакциях), позволяет идентифицировать пациентов с установленным диагнозом ИБС, которые имеют повышенный риск развития острого ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, белки теплового шока, коронарный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, окислительная модификация белков, гомоцистеин, высокочувствительный С-реактивный белок

Для цитирования: Котова Ю.А., Зуйкова А.А., Страхова Н.В., Красноруцкая О.Н., Есина Е.Ю. Роль маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса в прогнозировании инфаркта миокарда у коморбидных больных со стабильной ишемической болезнью сердца. CardioСоматика. 2021; 12 (1): 23–27. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200768

В общей статистике Всемирной организации здравоохранения с начала третьего тысячелетия лидирующая позиция группы заболеваний сердечно-сосудистой системы заметно укрепилась [1, 2]: уже к 2030–2035 гг. смертность от них достигнет 23,6 млн человек в год [3]. В Российской Федерации, несмотря на работу системы здравоохранения, направленную на повышение качества оказания медицинской помощи и кажущееся улучшение общих и специальных профилактических мероприятий, общая тенденция заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии не снижается, общее число больных достигает 31,8 млн человек (по данным на 2016 г.), причем доля имеющих ишемическую болезнь сердца (ИБС) составляет около 7,4 млн пациентов

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Котова Юлия Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко».
E-mail: kotova_u@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-0236-2411

Зуйкова Анна Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0003-2392-3134

Страхова Наталия Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0003-2454-0397

Красноруцкая Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко».
ORCID: 0000-0003-4796-7334

Есина Елена Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-7048-9428

✉**Yuliya A. Kotova** – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: kotova_u@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-0236-2411

Anna A. Zuikova – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0000-0003-2392-3134

Natalia V. Strahova – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0000-0003-2454-0397

Olga N. Krasnorutskaya – D. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0000-0003-4796-7334

Elena Yu. Esina – D. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0000-0001-7048-9428

© CONSILIUM MEDICUM, 2021

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.1.200768

ORIGINAL ARTICLE

The role of markers of endothelial dysfunction, oxidative and cellular stress in the prediction of myocardial infarction in comorbid patients with stable coronary heart disease

Yuliya A. Kotova✉, **Anna A. Zuikova, Natalia V. Strahova, Olga N. Krasnorutskaya, Elena Yu. Esina**

Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

Abstract

Aim. To study the role of markers of endothelial dysfunction, oxidative and cellular stress in the prediction of myocardial infarction (MI) in comorbid patients with stable coronary heart disease (CHD).

Material and methods. The study involved 336 patients with a diagnosis of CHD. The presence of CHD was confirmed by diagnostic coronary angiography with the calculation of the Gensini index. All patients were divided into 2 groups: group 1–288 patients without a history of MI, group 2–48 patients with a history of MI. All patients were assessed for thelevels of oxidized modified proteins, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), homocysteine, heat shock protein (HSP70), and superoxide dismutase activity.

Results. All patients were comparable in age. For other clinical and anthropometric characteristics, we saw significant differences (according to the Mann–Whitney criterion): patients with previous MI had higher BMI, waist circumference, and blood pressure. The correlation analysis revealed positive significant average strength relationships between past MI and the Gensini index,low-densitylipoproteinlevel, total cholesterol level, homocysteinelevel, hs-CRPlevel, and thelevel of oxidized modified proteins; and negative significant average strength relationships between past MI and SOD activitylevel (r=-0.374, p=6.4 E-07) and HSP70level (r=-0.563, p=2.6 E-15). The ROC analysis revealed that not all markers were significant in predicting the risk of MI. It is shown that the most expected characteristics were shown by the hs-CRP. However, further analysis of the predictive significance of the markers demonstrated that the addition of HSP70 to hs-CRP increases the predictive significance of hs-CRP in relation to the risk of developing MI.

Conclusion. We have demonstrated that a strategy using a cumulative risk assessment consisting of 2 biomarkers (individually involved in inflammation and stress-induced cellular responses) can identify patients with an established diagnosis of CHD who have an increased risk of acute MI.

Keywords: myocardial infarction, heat shock proteins, coronary atherosclerosis, coronary heart disease, oxidizing protein modification, homocysteine, high-sensitivity C-reactive protein

For citation: Kotova Yu, Zuikova AA, Strahova NV, Krasnorutskaya ON, Esina EYu. The role of markers of endothelial dysfunction, oxidative and cellular stress in the prediction of myocardial infarction in comorbid patients with stable coronary heart disease. Cardiosomatics. 2021; 12 (1): 23–27. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200768

в год [4], а летальность от инфаркта миокарда (ИМ) в нашей стране достигает 13,2%, тогда как аналогичный показатель в развитых странах Европы и в США значительно ниже и находится на уровне 6–8%.

Определенную тревогу вызывает и нарастающая закономерность в вариабельности ИМ: летальность от него в течение последних лет у мужчин, особенно трудоспособного возраста, значительно выше, чем у женщин аналогичной возрастной группы [5]. Сохранение высокого уровня популяционной составляющей патологии в мире и особенно в нашей стране в основном связано с недостаточным влиянием на основные факторы риска, их изучением, учетом возрастных особенностей и самое важное – осознанием разновекторности и полиэтиологичности патологии. Определенные сдвиги в заблаговременном прогнозе и диагностике ИБС и ИМ возможны только при комплексном подходе к выявлению провоцирующих факторов, установлению достоверных корреляционных взаимосвязей между ними, что, в свою очередь, повлечет за собой создание дифференциального и индивидуального подхода к выбору тактики лечения. Ряд зарубежных авторов придерживаются особого мнения: только проанализировав весь спектр маркеров этиологии, патогенеза и исходов ИМ, можно выявить *primus inter pares* («первый среди равных») [6, 7]. Разнообразие алгоритмов и подходов в анализе патологий в организме человека, в том числе и различных вариантов течения и исходов сердечно-сосудистых заболеваний, не позволяет прогнозировать риски их развития и осложнений у здоровых и не всегда достоверно оценивать риск развития осложнений у больных с уже установленными диагнозом.

Цель исследования – оценить роль маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса в прогнозировании ИМ у коморбидных больных со стабильной ИБС.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 336 пациентов с диагнозом ИБС, верифицированной стандартизированными валидизированными критериями и клинико-функциональными методами, в том числе 178 женщин и 158 мужчин в возрасте от 47 до 75 лет, средний возраст 61,8±8,1 года, находившихся на лечении в кардиологическом отделении №2 БУЗ ВО ВГКБСМП №1.

Наличие ИБС подтверждалось проведением диагностической коронароангиографии с расчетом индекса Gensini [8].

Всем пациентам в стационаре проводился полный спектр обследования с проведением антропометрии и расчетом индекса массы тела (ИМТ), определением показателей липидного профиля: общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ).

Все пациенты разделены на 2 группы: 1-я группа – 288 пациентов без ИМ в анамнезе, 2-я группа – 48 пациентов с ИМ в анамнезе.

Определение окислительной модификации белков в сыворотке крови проводили по методике Дубининой [9]. Оптическую плотность 2,4-динитрофенилгидразонов регестрировали на приборе спектрофотометр СФ-36: при длине волны 356 и 370 нм

определялось содержание альдегидо- (АДФГн) и кетонопроизводных динитрофенилгидразонов нейтрального характера (КДФГн), при длине волны 430 и 530 нм – альдегидо- (АДФГо) и кетонопроизводных основного характера (КДФГо). Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли спектрофотометрическим методом. Для определения уровня гомоцистеина использовали тест-систему для количественного определения общего L-гомоцистеина в человеческой сыворотке или плазме (фирма-производитель Axis-Shield, фирма-поставщик «БиоХимМак», Россия). Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) определялся с помощью набора High sensitive Elisa Kit for C reactive protein (производитель Cloud-Clone Corp.). Уровень белка теплового шока 70 (БТШ70) определяли с помощью набора ELISA (SEA873Hu – 96 определений, фирма-производитель Cloud-Clone Corp.).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов программ SPSS Statistics 20. Различия между группами определялись с помощью критерия Манна–Уитни (достоверные различия при $p<0,05$). Описание признаков с распределением, отличным от нормального, представлено в виде Me [Q_{25}; Q_{75}], где Me – медиана, Q_{25} и Q_{75} – 25 и 75-й квартили. Для сравнения качественных признаков использовался χ_2-критерий Пирсона. Для оценки корреляционных связей между параметрами использовался критерий Спирмена. Коэффициент корреляции считался значимым при $p<0,05$. При проведении ROC-анализа учитывается площадь под кривой (AUC). Модель считалась удовлетворительной, если площадь под кривой >0,7.

Результаты

Все пациенты сопоставимы по возрасту ($p=0,507$ по критерию Манна–Уитни). По другим клинико-антропометрическим характеристикам мы увидели достоверные различия (по критерию Манна–Уитни): у пациентов с перенесенным ИМ в прошлом оказались выше показатели ИМТ, окружности талии, цифр артериального давления (табл. 1). Наиболее достоверные различия получены по тяжести коронарного атеросклероза, рассчитанного по индексу Gensini.

При оценке показателей липидного профиля выявлены достоверные различия ($p<0,05$ по критерию Манна–Уитни) по всем его показателям (рис. 1).

При сравнении показателей маркеров между группами определены достоверные различия (по критерию Манна–Уитни); табл. 2.

Уровень гомоцистеина в группе больных без ИМ оказался на 17,5% меньше, чем в группе больных с ИМ. Уровень активности СОД оказался ниже на 15,7% в группе больных с ИМ в анамнезе. Уровень БТШ70 в группе больных с ИМ ниже на 52,4%, а шаперонная активность БТШ70 – на 31,4%.

Таблица 1. Клинико-антропометрическая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (n=288)	2-я группа (n=48)	*p*
Возраст, лет	58,9±6,1	59,8±5,9	0,454
ИМТ, кг/м^2	26,5 [25,6; 27,8]	29,6 [26,6; 32,2]	0,01
Окружность талии, см	90 [80; 97]	101 [92; 112,5]	2,1E-06
САД, мм рт. ст.	140 [140; 160]	170 [140; 180]	0,002
ДАД, мм рт. ст.	90 [80; 90]	100 [90; 100]	1,9E-08
Индекс Gensini, баллы	0 [0; 11]	30 [12,5; 32]	3,8E-08

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

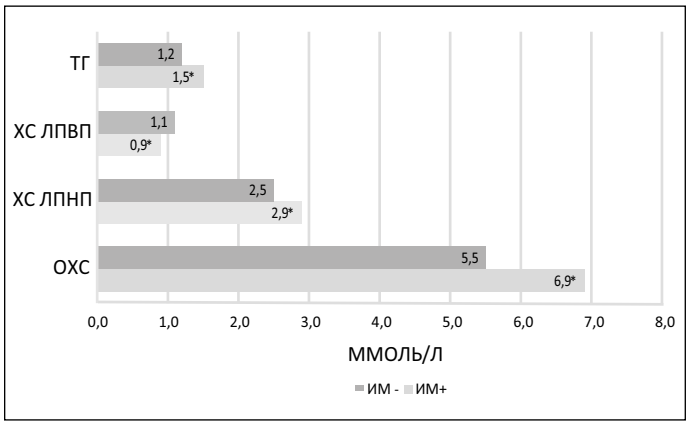


Рис. 1. Показатели липидного профиля в зависимости от перенесенного ИМ.

При оценке маркеров окислительной модификации белков также между группами определены достоверные различия по всем показателям: в группе больных без ИМ уровень АДФГн ниже на 20%, уровень КДФГн – на 14,3%, уровень АДФГо – на 3,6%, уровень КДФГо – на 28,4%.

При проведении корреляционного анализа установлены положительные достоверные средней силы взаимосвязи между перенесенным в прошлом ИМ и индексом Gensini (r=0,427, *p*=8,7E-09), уровнем ХС ЛПНП (r=0,211, *p*=0,006), уровнем ОХС (r=0,340, *p*=6,8E-06), уровнем гомоцистеина (r=0,507, *p*=1,6E-06), уровнем вчСРБ (r=0,463, *p*=2,9E-10), уровнем АДФГн (r=0,496, *p*=8,9E-12), уровнем КДФГн (r=0,412, *p*=3,2E-08), уровнем АДФГо (r=0,336, *p*=9,1E-06), уровнем КДФГо (r=0,420, *p*=1,5E-08); и отрицательные достоверные средней силы взаимосвязи между перенесенным в прошлом ИМ и уровнем активности СОД (r=-0,374, *p*=6,4E-07), уровнем БТШ70 (r=-0,563, *p*=2,6E-15).

При проведении ROC-анализа (рис. 2) установлено, что не все маркеры оказались значимыми в прогнозировании риска развития ИМ. Показано, что наиболее ожидаемые характеристики показал вчСРБ: площадь под ROC-кривой (AUC) данного маркера составила 0,877±0,041, 95% доверительный интервал 0,818–0,923 при z=9,042, *p*<0,0001.

Однако при дальнейшем анализе прогностической значимости маркеров продемонстрировано, что добавление к вчСРБ БТШ70 увеличивает прогностическую значимость вчСРБ в отношении риска развития ИМ (рис. 3). Показатель AUC для получен-

Таблица 2. Уровень биомаркеров в изучаемых группах

Показатель	1-я группа (n=288)	2-я группа (n=48)	*p*
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,9 [9,2; 10,9]	12,0 [11,7; 12,3]	6,5E-11
вчСРБ, мг/л	0,1 [0,1; 2,1]	7,6 [3,2; 8,7]	2,4E-09
СОД,%	38,1 [35,2; 39,1]	32,1 [32,0; 33,9]	1,4E-06
БТШ70, нг/мл	2,1 [1,5; 2,9]	1,0 [0,8; 1,1]	2,6E-12
АДФГн усл. Ед/мг	22,8 [21,9; 25,4]	28,5 [26,5; 29,5]	1,6E-10
КДФГн усл. Ед/мг	20,3 [19,9; 21,4]	23,8 [22,1; 24,4]	1,1E-07
АДФГо усл. Ед/мг	10,7 [10,5; 11,3]	11,1 [10,9; 13,3]	0,00001
КДФГо усл. Ед/мг	6,3 [2,4; 8,4]	8,8 [6,9; 9,8]	6,1E-08

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.1.200768

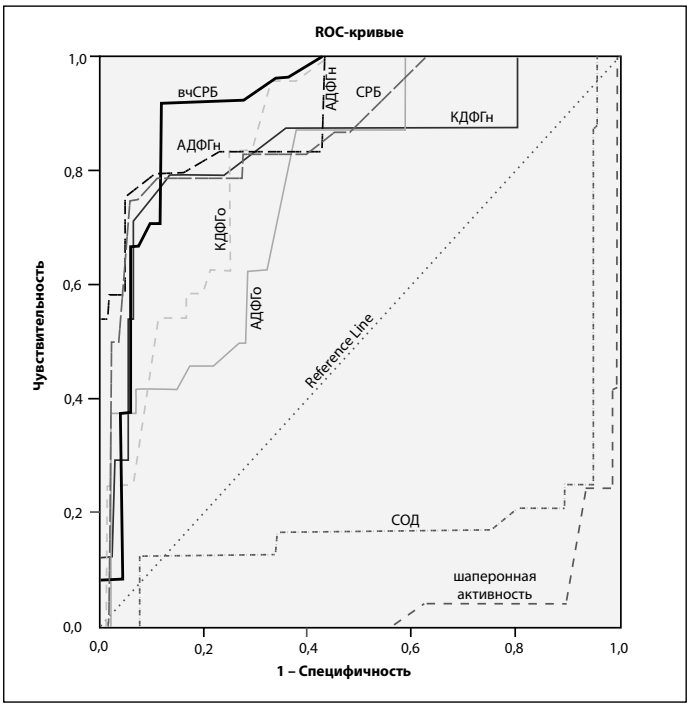


Рис. 2. ROC-кривая диагностической значимости изучаемых маркеров в прогнозировании ИМ.

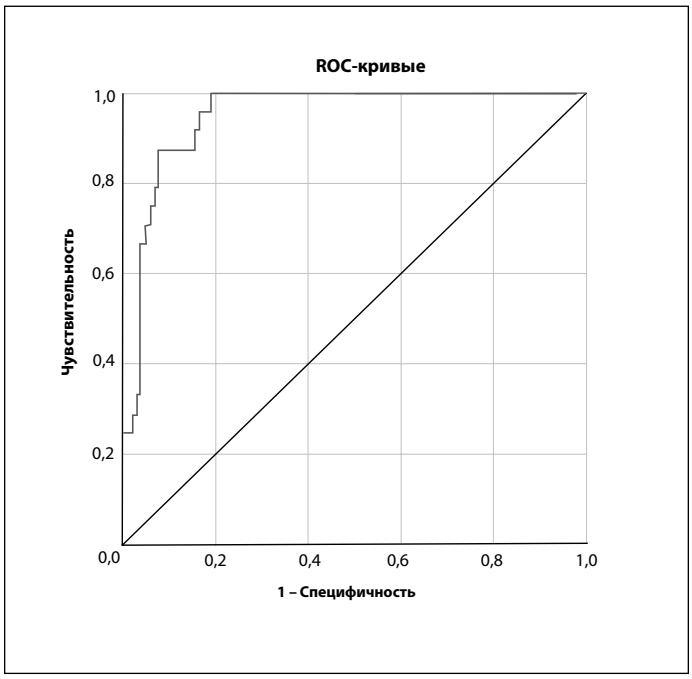


Рис. 3. ROC-кривая оценка эффективности разработанной диагностической модели.

ной прогностической модели составляет 0,961 (при p<0,0001), что подтверждает отличную прогностическую способность.

Предыдущие исследования, изучающие роль биомаркеров в популяции больных с ИБС, продемонстрировали лишь незначительное улучшение предсказательной способности при добавлении изучаемых биомаркеров в стандартные клинические модели [10]. Напротив, в нашем исследовании показано значение совокупной оценки по мультимаркерам в популяции больных с установленным диагнозом ИБС, в группе, в которой обычные оценки риска, такие как оценка риска Фрамингема, не смогли определить риск повторных сердечных событий.

Клинические сердечные события, которые включают смерть, ИМ и реваскуляризацию, потенциально являются результатом сложных кинетических взаимодействий между величиной стенозов сосудов и факторами, которые характеризуют нестабильность бляшки [11]. Тяжесть стеноза, отраженная шкалой Gensini, определяет симптомы и некоторые процедуры реваскуляризации, тогда как нестабильность бляшки приводит к смерти и событиям ИМ. Наши результаты согласуются с этой концепцией, потому что шкала Gensini и биомаркеры – независимые предикторы результата.

Заключение

Мы продемонстрировали, что стратегия, использующая совокупную оценку риска, состоящую из 2 биомаркеров (индивидуально участвующих в воспалении и вызванных стрессом клеточных реакциях), позволяет идентифицировать пациентов с установленным диагнозом ИБС, которые имеют повышенный риск развития острого ИМ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФГн – альдегидопроизводные динитрофенилгидразоны нейтрального характера
АДФГо – альдегидопроизводные основного характера
БТШ70 – белок теплового шока 70
вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
КДФГн – кетонопроизводные динитрофенилгидразоны нейтрального характера
КДФГо – кетонопроизводные основного характера
ОХС – общий холестерин
СОД – супероксиддисмутаза
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

Литература/References

1. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheets. Available at: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds). Accessed: 12.10.2020
2. Искаков Е.Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний. Медицина и экология. 2017; 2: 19–28 [Iskakov EB. Epidemiologiia serdechno-sosudistykh zabolevanii. Meditsina

i ekologiia. 2017; 2: 19–28 (in Russian)].
3. Lawrence J, Laslett MD, Alagona PJr. The Worldwide Environment of Cardiovascular Disease: Prevalence, Diagnosis, Therapy, and Policy Issues: A Report From the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 2012; 60 (Suppl. 25): S1–49.
4. Суслицына Н.И., Сукманова И.А. Факторы риска и прогнозирование развития инфаркта миокарда у мужчин различных возрастных групп. Рос. кардиол. журн. 2016; 8 (136): 58–63 [Suslitsyna NI, Sukmanova IA. Faktory riska i prognozirovanie razvitiia infarkta miokarda u muzhchin razlichnykh vozrastnykh grupp. Ros. kardiol. zhurn. 2016; 8 (136): 58–63 (in Russian)].
5. Aydin S, Ugur K, Aydin S, et al. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. Vasc Health Risk Manag 2019; 15: 1–10. DOI: 10.2147/VHRM.S166157
6. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. Study Eur Heart J 2020; 41 (22): 2083–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa409.
7. Концевая А.В., Мырзаматова А.О., Драпкина О.М. Биомаркеры в прогнозировании сердечно-сосудистого риска: новые возможности тропонина I. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (3): 219–26 [Kontsevaia AV, Myrzamatova AO, Drapkina OM. Biomarkery v prognozirovanii serdechno-sosudistogo riska: novye vozmozhnosti troponina. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2020; 19 (3): 219–26 (in Russian)].
8. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. Am J Cardiol 1983; 51 (3): 606.
9. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., и др. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. Вопросы медицинской химии. 1995; 1: 24–6 [Dubinina EE, Burmistrov SO, Khodov DA, et al. Okislitel'naia modifikatsiia belkov syvorotki krovi cheloveka, metod ee opredeleniia. Voprosy meditsinskoi khimii. 1995; 1: 24–6 (in Russian)].
10. Eapen DJ, Manocha P, Patel RS, et al. Aggregate risk score based on markers of inflammation, cell stress, and coagulation is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes. J Am Coll Cardiol 2013; 62: 329–37.
11. Diamond GA, Kaul S. From here to eternity: a unified kinetic model for the pathophysiology of atherosclerotic events. Am J Med 2007; 120: 5–11.

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.02.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2021
Статья опубликована / Article published: 31.03.2021

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.1.200772

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Ассоциация полиморфизма гена *ADRB2* с дилатационной кардиомиопатией

С.Ю. Никулина[1], О.О. Кузнецова✉[1,2], А.А. Чернова[1,3], Г.В. Матюшин[1], А.А. Гуражева[4], В.Н. Максимов[4]

[1]ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;
[2]ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Красноярск, Россия;
[3]ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», Красноярск, Россия;
[4]Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН"», Новосибирск, Россия

Аннотация

Цель. Изучить ассоциацию полиморфизма rs1042713 гена *ADRB2* с кардиомиопатиями различного генеза.

Материал и методы. В исследование включались пациенты с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и дилатацией миокарда ишемического генеза (ДМ ИГ). Общее число обследованных – 221 человек. Средний возраст обследуемых – 55,30±9,69 года. Пациенты поделены на 2 группы: первая – пациенты с диагнозом «ДКМП идиопатическая» (исключены предикторы расширения полостей сердца) и другая – пациенты с ДМ ИГ (в анамнезе ишемическая болезнь сердца). Число пациентов 1-й группы составило 111 человек, из них 99 (89,2%) мужчин и 12 (10,8%) женщин. Средний возраст пациентов этой группы – 51,73±9,74 года. Во 2-ю группу отнесены пациенты с ДМ ИГ. Их число – 110 человек, из них 100 (91,5%) мужчин и 10 (8,5%) женщин. Средний возраст респондентов – 58,68±8,38 года. Контрольная группа – это лица, у которых отсутствовали проявления сердечно-сосудистых заболеваний. Их число – 221 человек (средний возраст 53,6±4,8 года). Всем пациентам проведены лабораторные и инструментальные исследования, коронарография, молекулярно-генетическое исследование полиморфизма rs1042713 гена *ADRB2*.

Результаты. В группе с ДКМП 10,8% пациентов – носители распространенного гомозиготного генотипа AA, гетерозиготного генотипа AG – 48,6%, редкого гомозиготного генотипа GG – 40,5%. В группе пациентов с ДМ ИГ 16,4% пациентов – носители распространенного гомозиготного генотипа AA, гетерозиготного генотипа AG – 51,8%, редкого гомозиготного генотипа GG – 31,8%. В группе контроля выявлено 11,8% пациентов – носителей гомозиготного генотипа по распространенному аллелю, 47,5% – носителей гетерозиготного генотипа, а гомозиготного генотипа по редкому аллелю – 40,7%. Статистически значимых различий в частотах генотипов и аллелей в группе пациентов с ДКМП и ДМ ИГ по сравнению с контрольной группой полиморфизма rs1042713 гена *ADRB2* не получено.

Заключение. Ассоциация полиморфизма rs1042713 гена *ADRB2* с ДКМП и ДМ ИГ не выявлена.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, дилатация миокарда ишемического генеза, молекулярно-генетическое исследование, ген *ADRB2*, rs1042713

Для цитирования: Никулина С.Ю., Кузнецова О.О., Чернова А.А., Матюшин Г.В., Гуражева А.А., Максимов В.Н. Ассоциация полиморфизма гена *ADRB2* с дилатационной кардиомиопатией. CardioСоматика. 2021; 12 (1): 28–33. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200772

Введение

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – это заболевание, при котором отмечается расширение полости левого желудочка, сопровождающееся развитием систолической сердечной недостаточности. Эта патология, вероятнее всего, идиопатического генеза и не связана с ишемической болезнью сердца (ИБС) или патологией клапанов сердца [1–3]. ДКМП может привести к прогрессирующей сердечной недостаточности, аритмиям, тромбоэмболии и преждевременной смерти, что значительно увеличивает расходы на здравоохранение. Во многих случаях дилатация миокарда возникает в результате приобретенных факторов, влияющих на функцию или выживаемость кардиомиоцитов. Наследственные генетические варианты также в настоящее время признаны играющими важную роль в этиологии ДКМП [4].

ДКМП представляет собой конечный фенотип повреждения миокарда, индуцированного различными механизмами, но конкретные причины могут быть идентифицированы с помощью молекулярно-генетических анализов, высокоразрешающих и функциональных методов тестирования [5].

Открытия, сделанные в течение последних 20 лет, выявили генетическое происхождение многих случаев ДКМП. В настоящее время с этим заболеванием ассоциировано более 40 генов. Мута-

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Кузнецова Оксана Олеговна** – канд. мед. наук, доц. каф. кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», врач-кардиолог ФГБУ ФЦ ССХ. E-mail: Isachenko102@inbox.ru

Никулина Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0002-6968-7627

Чернова Анна Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», рук. отд. науки и инноваций ФГБУ ФСНКЦ ФМБА ORCID: 0000-0003-2977-1792

✉**Oksana O. Kuznetsova** – Cand. Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Federal Centre of Cardiovascular Surgery. E-mail: Isachenko102@inbox.ru

Svetlana Yu. Nikulina – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-6968-7627

Anna A. Chernova – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Federal Siberian Research Clinical Center. ORCID: 0000-0003-2977-1792

© CONSILIUM MEDICUM, 2021

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.1.200772

ORIGINAL ARTICLE

Association of *ADRB2* gene polymorphism with dilated cardiomyopathy

Svetlana Yu. Nikulina[1], Oksana O. Kuznetsova✉[1,2], Anna A. Chernova[1,3], Gennadiy V. Matyushin[1], Anna A. Gurazheva[4], Vladimir N. Maksimov[4]

[1]Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;
[2]Federal Centre of Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, Russia;
[3]Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia;
[4]Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

Abstract

Aim. To study the association of the rs1042713 polymorphism of the *ADRB2* gene with cardiomyopathies of various origins.

Material and methods. The study included patients with dilated cardiomyopathy (DCMP) and myocardial dilatation of ischemic genesis (DM IG). The total number of people surveyed is 221. The average age of the subjects was 55.30±9.69 years. Patients were divided into 2 groups: one of them – patients with a diagnosis of dilated cardiomyopathy idiopathic (predictors of expansion of the heart cavities are excluded) and the other-patients with dilated myocardium of ischemic origin (a history of IHD). The number of patients in the first group was 111, including 99 (89.2%) men and 12 (10.8%) women. The average age of patients in this group is 51.73±9.74 years. The second group included patients with myocardial dilatation of ischemic origin. Their number is 110 people, including 100 (91.5%) men and 10 (8.5%) women. The average age of the respondents is 58.68±8.38 years. The control group consists of individuals who did not have any manifestations of cardiovascular diseases. Their number is 221 people (average age 53.6±4.8 years). Laboratory and instrumental studies, coronary angiography, and molecular genetic studies of the rs1042713 polymorphism of the *ADRB2* gene were performed for all participants in the study. Those patients who were excluded predictors of the occurrence of dilation of the heart cavities were assigned to the first group. The second group included patients with a history of CHD.

Results. In the group with DCMP, 10.8% of patients were carriers of the common homozygous AA genotype, the heterozygous AG genotype – 48.6%, and the rare homozygous GG genotype – 40.5%. In the group of patients with DM IG, 16.4% of patients were carriers of the common homozygous AA genotype, the heterozygous AG genotype – 51.8%, and the rare homozygous GG genotype – 31.8%. In the control group, 11.8% of patients were identified as carriers of the homozygous genotype for the common allele, 47.5% – carriers of the heterozygous genotype, and 40.7% – carriers of the homozygous genotype for the rare allele. No statistically significant results were obtained in the group of patients with DCMP and DM IG compared to the control group of the rs1042713 polymorphism of the *ADRB2* gene.

Conclusion. No association of *ADRB2* gene rs1042713 polymorphism with DCMI and DM IG was revealed.

Keywords: dilated cardiomyopathy, genetic polymorphism, dilatation of heart, ischemic genesis, *ADRB2* protein, polymorphism rs1042713, heart failure, genetic predisposition

For citation: Nikulina SYu, Kuznetsova OO, Chernova AA, Matyushin GV, Gurazheva AA, Maksimov VN. Association of *ADRB2* gene polymorphism with dilated cardiomyopathy. Cardiosomatics. 2021; 12 (1): 28–33. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200772

ции в генах, вызывающих ДКМП, индуцируют это состояние через множество различных патологических путей со сложными и не до конца понятными механизмами. Гены, кодирующие саркомерные, цитоскелетные, ядерные мембраны, дистрофин-ассоциированный комплекс гликопротеинов и десмосомные белки, являются основными вовлеченными генами [6].

В работе оценивается ассоциация полиморфизма rs1042713 гена *ADRB2* с кардиомиопатиями различного генеза.

Ген *ADRB2* кодирует β_2-адренергический рецептор, который связан с белком G. Этот рецептор непосредственно связан с кальциевым каналом класса C L-типа Ca(V)1.2. Такой комплекс рецептор–канал также содержит G-белок, аденилатциклазу, цАМФ–зависимую протеинкиназу и фосфатазу PP2A. Ген *ADRB2* не имеет интронов. Различные полиморфизмы и мутации этого гена связаны с бронхиальной астмой, ожирением, диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями, сниженным ответом на агонисты β_2-адренорецепторов [7].

Передачу сигналов с помощью катехоламиновых медиаторов в организме человека обеспечивают специфические адренергические рецепторы – ионные белковые каналы, встроенные в цитоплазматическую мембрану клетки, воспроизводящие возбуждающие и тормозящие влияния симпатико-адреналовой системы на функции и обменные процессы в разных органах.

Различают несколько видов адренергических рецепторов, имеющих различную локализацию в организме и опосредуемые ими эффекты.

На поверхности клеток гладких мышц бронхиол и артерий скелетных мышц, печени и жировой ткани располагаются преимущественно β_2-рецепторы. β_2-Адренергические рецепторы кодируются геном *ADRB2*. Участок ДНК в кодирующей белок

Матюшин Геннадий Васильевич – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0002-0150-6092

Гуражева Анна Александровна – мл. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. ORCID: 0000-0003-1547-624X

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. ORCID: 0000-0002-7165-4496

Gennadiy V. Matyushin – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-0150-6092

Anna A. Gurazheva – Research Assistant Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics. ORCID: 0000-0003-1547-624X

Vladimir N. Maksimov – D. Sci. (Med.), Prof., Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics. ORCID: 0000-0002-7165-4496

области гена *ADRB2*, в которой происходит замена гуанина (G) на аденин (A), называется генетическим маркером G46A. В результате этой замены в аминокислотной последовательности белка *ADRB2* в позиции 16 аргинин заменяется на глицин (Arg16Gly) [7].

Цель исследования – изучить ассоциацию полиморфизма rs1042713 гена *ADRB2* с идиопатической ДКМП и дилатацией миокарда ишемического генеза (ДМ ИГ).

Материал и методы

В исследование включались пациенты с ДКМП и ДМ ИГ. Общее число обследованных – 221 человек. Средний возраст обследуемых – 55,30±9,69 года.

Пациенты поделены на 2 группы: одна из них – пациенты с диагнозом «ДКМП идиопатическая» и другая – это пациенты с ДМ ИГ. Число пациентов 1-й группы составило 111 человек, из них 99 (89,2%) мужчин и 12 (10,8%) женщин. Средний возраст пациентов этой группы – 51,73±9,74 года, у мужчин – 51,00±8,96 года, у женщин – 57,75±3,71 года.

Во 2-ю группу отнесены пациенты с ДМ ИГ. Их число – 110 человек, из них 100 (91,5%) мужчин и 10 (8,5%) женщин. Средний возраст респондентов – 58,68±8,38 года, у мужчин – 58,29±8,46 года, у женщин – 62,90±6,29 года.

Контрольная группа – это лица, у которых отсутствовали проявления сердечно-сосудистых заболеваний. Их число – 221 человек (средний возраст 53,6±4,8 года).

Всем включенным в исследование проведены лабораторные и инструментальные исследования, коронарография, молекулярно-генетическое исследование полиморфизма rs1042713 гена *ADRB2* [8]. Те пациенты, у которых исключены предикторы возникновения расширения полостей сердца, отнесены в 1-ю группу. Во 2-й группе наблюдались пациенты, у которых в анамнезе имеется ИБС.

Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование rs1042713 гена *ADRB2* проводили при помощи полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения Statistica v. 7.0. Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием Харди–Вайнберга. Используя критерий χ^2, проводили оценку значимости межгрупповых различий. Для оценки значимости отношения шансов (ОШ) рассчитываются границы 95% доверительного интервала (ДИ). При ОШ>1 прямая связь аллеля или генотипа с заболеванием, ОШ<1 – обратная связь аллеля или генотипа с патологией. Если интервал ОШ включает в себя 1 – шансы обнаружить фактор риска в сравниваемых группах одинаковы. Соответственно, фактор не оказывает никакого воздействия на вероятность исхода.

Результаты и обсуждение

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма гена *ADRB2* среди больных с ДКМП и лицами контрольной группы представлено в табл. 1. Носителями гомозиготного генотипа AA являлись 10,8%, в большинстве процентов случаев отмечалось число носителей гетерозиготного генотипа AG – 48,6% пациентов, а гомозиготного генотипа GG – 40,5%. При проведении анализа полученных данных по полиморфизму rs1042713 гена *ADRB2* в группе пациентов с ДКМП статистически значимые результаты не получены в сравнении с контрольной группой.

Частота встречаемости распространенного гомозиготного генотипа AA среди больных мужчин с ДКМП составила 11,1%, гетерозиготного генотипа AG – 48,5%, редкого гомозиготного генотипа GG – 40,4%. В контрольной группе число мужчин – носителей гетерозиготного генотипа AG – 47,7%. Число мужчин – носителей гомозиготного генотипа по распространенному аллелю AA составило 12,1%, а гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 40,2% (табл. 2).

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1042713 гена *ADRB2* среди больных с ДКМП и лиц контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ДКМП (n=111)		Контроль (n=221)		*p*
	абс.	%	абс.	%	
AA	12	10,8	26	11,8	0,797
AG	54	48,6	105	47,5	0,845
GG	45	40,5	90	40,7	0,974
Итого	111	100,0	221	100,0	
Аллели					
	абс.	%	абс.	%	
Аллель A	78	35,1	157	35,5	0,922
Аллель G	144	64,9	285	64,5	
Итого	222	100,0	442	100,0	
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,983 [0,701–1,378]				
AA	12	10,8	26	11,8	0,797
AG+GG	99	89,2	195	88,2	
Итого	111	100,0	221	100,0	
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,909 [0,440–1,878]				

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–6: *p* – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Статистически достоверных различий по частотам генотипов и аллелей в этой группе по сравнению с контрольной группой не получено.

Частота встречаемости распространенного гомозиготного генотипа AA среди больных женщин с ДКМП составила 8,3%, гетерозиготного генотипа AG – 50,0%, редкого гомозиготного генотипа GG – 41,7%. В контрольной группе преобладало число лиц женского пола – носителей гетерозиготного генотипа AG – 8,3%. Число женщин группы контроля – носителей гомозиготного генотипа по распространенному аллелю AA составило 9,1%, гетерозиготного генотипа AG – 45,5%, а гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 45,5% (табл. 3).

Среди больных женщин с ДКМП по сравнению с контрольной группой статистически значимых результатов ассоциации полиморфизма rs1042713 гена *ADRB2* не выявлено.

В группе пациентов с ДМ ИГ частота встречаемости распространенного гомозиготного генотипа AA составила 16,4%, гетерозиготного генотипа AG – 51,8%, редкого гомозиготного генотипа GG – 31,8%. Число носителей гомозиготного генотипа по распространенному аллелю AA в контрольной группе составило 11,8%, гетерозиготного генотипа AG – 47,5%, а гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 40,7% (табл. 4).

Среди пациентов с ДМ ИГ по сравнению с контрольной группой статистически значимых результатов ассоциации полиморфизма rs1042713 гена *ADRB2* не выявлено.

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1042713 гена *ADRB2* среди больных мужчин с ДКМП и лиц контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ДКМП, муж. (n=99)		Контроль, муж. (n=199)		*p*
	абс.	%	абс.	%	
AA	11	11,1	24	12,1	0,811
AG	48	48,5	95	47,7	0,903
GG	40	40,4	80	40,2	0,973
Итого	99	100,0	199	100,0	
Аллели					
	абс.	%	абс.	%	
Аллель A	70	35,4	143	35,9	0,890
Аллель G	128	64,6	255	64,1	
Итого	198	100,0	398	100,0	
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,975 [0,683–1,392]				
AA	11	11,1	24	12,1	0,811
AG+GG	88	88,9	175	87,9	
Итого	99	100,0	199	100,0	
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,909 [0,440–1,878]				

Таблица 3. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1042713 (AG) гена *ADRB2* среди больных женщин с ДКМП и женщин контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ДКМП, жен. (n=12)		Контроль, жен. (n=22)		*p*
	абс.	%	абс.	%	
AA	1	8,3	2	9,1	0,941
AG	6	50,0	10	45,5	0,800
GG	5	41,7	10	45,5	0,832
Итого	12	100,0	22	100,0	
Аллели					
	абс.	%	абс.	%	
Аллель A	8	33,6	14	31,8	0,898
Аллель G	16	66,7	30	68,2	
Итого	24	100,0	44	100,0	
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,071 [0,371–3,091]				
AA	1	8,3	2	9,1	0,941
AG+GG	11	91,7	20	90,9	
Итого	12	100,0	22	100,0	
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,909 [0,074–11,194]				

Таблица 4. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1042713 (AG) гена *ADRB2* среди больных с ДМ ИГ и контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ДМ ИГ (n=110)		Контроль (n=221)		*p*
	абс.	%	абс.	%	
AA	18	16,4	26	11,8	0,248
AG	57	51,8	105	47,5	0,461
GG	35	31,8	90	40,7	0,116
Итого	110	100,0	221	100,0	
Аллели					
	абс.	%	абс.	%	
Аллель A	93	42,3	157	35,5	0,092
Аллель G	127	57,7	285	64,5	
Итого	220	100,0	442	100,0	
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,329 [0,955–1,850]				
AA	18	16,4	26	11,8	0,248
AG+GG	92	83,6	195	88,2	
Итого	110	100,0	221	100,0	
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,467 [0,766–2,811]				

Таблица 5. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1042713 (AG) гена *ADRB2* среди больных мужчин с ДМ ИГ и мужчин контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ДМ ИГ, муж. (n=100)		Контроль, муж. (n=199)		*p*
	абс.	%	абс.	%	
AA	15	15,0	24	12,1	0,477
AG	54	54,0	95	47,7	0,307
GG	31	31,0	80	40,2	0,121
Итого	100	100,0	199	100,0	
Аллели					
	абс.	%	абс.	%	
Аллель A	84	42,0	143	35,9	0,149
Аллель G	116	58,0	255	64,1	
Итого	200	100,0	398	100,0	
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,291 [0,912–1,828]				
AA	15	15,0	24	12,1	0,477
AG+GG	85	85,0	175	87,9	
Итого	100	100,0	199	100,0	
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,287 [0,642–2,579]				

Таблица 6. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1042713 (AG) гена *ADRB2* среди больных женщин с ДМ ИГ и женщин контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ДМ ИГ, жен. (n=10)		Контроль, жен. (n=22)		*p*
	абс.	%	абс.	%	
AA	3	30,0	2	9,1	0,151
AG	3	30,0	10	45,5	0,413
GG	4	40,0	10	45,5	0,773
Итого	10	100,0	22	100,0	
Аллели					
	абс.	%	абс.	%	
Аллель A	9	45,0	14	31,8	0,311
Аллель G	11	55,0	30	68,2	
Итого	20	100,0	44	100,0	
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,753 [0,592–5,192]				
AA	3	30,0	2	9,1	0,151
AG+GG	7	70,0	20	90,9	
Итого	10	100,0	22	100,0	
ОШ; 95% ДИ ОШ	4,286 [0,589–31,212]				

Частота встречаемости распространенного гомозиготного генотипа AA среди больных мужчин с ДМ ИГ составила 15,0%, гетерозиготного генотипа AG – 54,0%, редкого гомозиготного генотипа GG – 31,0%. В контрольной группе число мужчин – носителей гомозиготного генотипа по распространенному аллелю AA составило 12,1%, число мужчин – носителей гетерозиготного генотипа AG – 47,7%, а гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 40,2% (табл. 5).

Частота встречаемости распространенного гомозиготного генотипа AA среди больных женщин с ДМ ИГ составила 30,0%, гетерозиготного генотипа AG – 30,0%, редкого гомозиготного генотипа GG – 40,0%. В контрольной группе число женщин группы контроля – носителей гомозиготного генотипа по распространенному аллелю AA составило 9,1%, носителей гетерозиготного генотипа AG – 45,5%, а гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 45,5% (табл. 6).

В группе пациентов с ДМ ИГ как у мужчин, так у женщин статистически значимых результатов по сравнению с контрольной группой ассоциации полиморфизма rs1042713 гена *ADRB2* не выявлено.

В одном из исследований на татарской популяции проводилась оценка ассоциации полиморфизма rs1042713 гена *ADRB2* с развитием эссенциальной гипертонии. По результатам проведенного исследования показано, что полиморфизм rs1042713 гена *ADRB2* ассоциирован с риском развития эссенциальной гипертонии, причем выраженность данного эффекта возрастает с увеличением индекса массы тела [9].

C. Forleo и соавт. (2004 г.) исследовали полиморфизм гена *ADRB2* у итальянцев с идиопатической ДКМП. По результатам исследования выявлено, что аллели Arg16 и Gln27 полиморфизмов rs1042713 и rs1042714 гена *ADRB2* и сопряжены с низким риском развития хронической сердечной недостаточности [10].

Результаты исследования на азиатской популяции подтверждают, что полиморфизмы rs1042713 и rs1042714 гена *ADRB2* имеют сильную корреляцию с инфарктом миокарда и коронарной болезнью сердца, когда тестируются как по аллельной, так и по доминантной моделям. Этот метаанализ может послужить отправной точкой для разработки дальнейших исследований и стратегий оценки восприимчивости к инфаркту миокарда и ИБС на основе изучения полиморфизмов гена *ADRB2* [11].

Заключение

Ассоциация полиморфизма rs1042713 гена *ADRB2* с дилатационной идиопатической кардиомиопатией (ДКМП) и ДМ ИГ в нашем исследовании не обнаружена. Однако мы не можем исключить существование такой ассоциации в связи тем, что размер групп, включенных в исследование, не позволяет обнаружить слабые влияния. Для этого требуются большие независимые исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
ДМ ИГ – дилатация миокарда ишемического генеза
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ОШ – отношение шансов

Литература/References

1. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Eds Mann DL, Zipes DP, Libby P, et al. 10th ed. Saunders, 2015.
2. Кардиология: национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. Под ред. Шляхто ЕВ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 [Cardiology: national guidelines. 2nd ed., rev. and add. Ed. Shlyakhto EV. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (in Russian)].
3. Филиппов Е.В., Якушин С.С. Дилатационная кардиомиопатия: дифференциальная диагностика, подходы к терапии, хирургическое лечение. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2017; 2 [Filippov E.V., Iakushin S.S Dilatatsionnaia kardiomiopatiia: differentsial'naia diagnostika, podkhody k terapii, khirurgicheskoe lechenie. Kardiologiia: novosti, mneniia, obuchenie. 2017; 2 (in Russian)].

4. Fatkin D, Otway R, Richmond Z. Genetics of dilated cardiomyopathy. Heart Fail Clin 2010; 6 (2): 129–40. DOI: 10.1016/j.hfc.2009.11.003
5. Favalli V, Serio A, Grasso M, Arbustini E. Genetic causes of dilated cardiomyopathy. Heart 2016; 102 (24): 2004–14. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308190
6. Garcia-Pavia P, Cobo-Marcos M, Guzzo-Merello G, Alonso-Pulpon L. Genetics in dilated cardiomyopathy. Biomark Med 2013; 7 (4): 517–33. DOI: 10.2217/bmm.13.77
7. Zhao S, Zhang W, Nie X. Association of β_2-adrenergic receptor gene polymorphisms (rs1042713, rs1042714, rs1042711) with asthma risk: a systematic review and updated meta-analysis. BMC Pulm Med 2019; 19 (1): 202. DOI: 10.1186/s12890-019-0962-z
8. Цветкова О.А., Мустафина М.Х. Полиморфизм гена ADRB2: Роль в предрасположенности к заболеванию, тяжести течения и терапевтическом ответе при хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2013; 2: 5–9 [Tsvetkova OA, Mustafina MKh. Polimorfizm gena ADRB2: Rol' v predraspolozhennosti k zabolevaniiu, tiazhesti techeniia i terapevticheskom otvete pri khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. Pul'monologiia. 2013; 2: 5–9 (in Russian)].
9. Тимашева Я.Р., Насибулин Т.Р., Имаева Э.Б., и др. Полиморфизм генов бета-адренорецепторов и риск эссенциальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2015; 21 (3): 259–66 [Timasheva IaR, Nasibulin TR, Imaeva EB, et al. Polimorfizm genov beta-adrenoretseptorov i risk essentsial'noi gipertenzii. Arterial'naia gipertenziia. 2015; 21 (3): 259–66 (in Russian)].
10. Хазова Е.В., Булашова О.В., Ослопов В.Н., Кравцова О.А. Значение определения адренореактивности организма и полиморфизмов гена β_2-адренорецептора в развитии ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность. 2013: 4 (75): 34–9 [Khazova EV, Bulashova OV, Oslopov VN, Kravtsova OA. Znachenie opredeleniia adrenoreaktivnosti organizma i polimorfizmov gena β_2-adrenoretseptora v razvitii remodelirovaniia miokarda u bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu. Serdechnaia nedostatochnost'. 2013: 4 (75): 34–9 (in Russian)].
11. Wang DW, Liu M, Wang P, et al. ADRB2 polymorphisms predict the risk of myocardial infarction and coronary artery disease. Genet Mol Biol 2015; 38 (4): 433–43.

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.01.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2021
Статья опубликована / Article published: 31.03.2021

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.1.200757

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Мнение врачей о необходимости и сроках отказа от курения перед плановым кардиохирургическим вмешательством

Е.Д. Баздырев✉, **Н.А. Галимова, О.Л. Барбараш**

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

Аннотация

Обоснование. В настоящее время нет официальных рекомендаций по срокам отказа от курения пациентов перед кардиохирургическим вмешательством. И хотя, по данным большинства экспертных российских и зарубежных документов, продолжение курения является прогностически неблагоприятным фактором, в руководствах не указаны сроки отказа от курения, позволяющие минимизировать послеоперационные осложнения и улучшить прогноз данной категории пациентов.

Цель. Анализ мнений врачей различных специальностей о необходимости и сроках отказа от курения пациентов перед плановым вмешательством на сердце и сосудах.

Материал и методы. Проведено анкетирование 320 специалистов терапевтического – 250 (78,1%) – и хирургического – 70 (21,9%) – профилей со стажем работы не менее 10 лет, выполняющих предоперационную подготовку пациентов к коронарному шунтированию, вмешательство и послеоперационную реабилитацию. Анкета включала 7 вопросов, позволяющих отразить мнение врача о целесообразности и времени, а также лимитирующих факторах отказа от курения у пациентов, направленных для планового выполнения коронарного шунтирования.

Результаты. Большая часть респондентов, 218 (68,1%) человек, рекомендовали бы пациентам отказаться от курения в период, предшествующий операции; вдвое меньше специалистов, 102 (31,9%) врача, посоветовали бы отказаться от курения после хирургического вмешательства. Большинство опрошенных, 166 (76,2%) врачей, считают, что пациентам следует отказаться от употребления табачной продукции за 2 мес до планируемой операции. 1/3 респондентов отметили целесообразным отказ после оперативного лечения: 31 (30,4%) специалист рекомендовал это сделать сразу после лечения, 43 (42,1%) – в течение 1-го месяца. Причиной, почему специалисты не рекомендовали бы пациенту отказ от курения в период, близкий к хирургическому вмешательству, большинство анкетируемых назвали повышенный риск ухудшения клинического статуса больного: усиление кашля – 200 (62,5%) специалистов, секреции мокроты – 85 (26,6%), одышки – 25 (7,8%); 10 (3,1%) врачей отметили риск развития абстинентного синдрома и стресса.

Заключение. У врачей, занимающихся подготовкой и ведением кардиохирургических пациентов, отсутствует единое мнение о сроках и периоде отказа от употребления табачной продукции.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, курение, отказ от курения, кардиохирургическое вмешательство

Для цитирования: Баздырев Е.Д., Галимова Н.А., Барбараш О.Л. Мнение врачей о необходимости и сроках отказа от курения перед плановым кардиохирургическим вмешательством. CardioСоматика. 2021; 12 (1): 34–40. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200757

Введение

В настоящее время доказано, что курение является одним из наиболее распространенных факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. По данным опроса GATS 2016 г., в России 30,5% (36,4 млн) взрослого населения постоянно употребляют табак в любом виде, из них курительный табак – 30,3% (36,3 млн): 49,5% мужчин и 14,4% женщин [1].

Крайне актуальна проблема курения с точки зрения влияния на ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с атеросклерозом любого сосудистого бассейна. Пациенты, сохраняющие эту вредную привычку в послеоперационном периоде, имеют более высокий риск развития повторных ишемических событий в реваскуляризированных и ранее не реваскуляризированных бассейнах, более высокий риск нарушений ритма сердца (фибрилляции предсердий) и проявлений сердечной недостаточности [2–5]. Логичным выглядит утверждение о том, что пациенты с любыми проявлениями атеросклероза, в том числе требующими хирургической коррекции, должны быть информированы о необходимости прекращения курения.

В настоящее время нет четких рекомендаций по срокам отказа от курения перед кардиохирургическим вмешательством. Большинство официальных документов декларирует, что продолжение курения является прогностически неблагоприятным фактором [6, 7]. Однако, к сожалению, в экспертных документах не приводятся сроки отказа от курения, позволяющие минимизировать послеоперационные осложнения и улучшить прогноз данной категории пациентов. Вероятнее всего, с одной стороны, это связано с небольшим количеством исследований, посвященных данной проблеме, а также противоречивостью опубликованных

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Баздырев Евгений Дмитриевич** – д-р мед. наук, зав. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ КПССЗ. E-mail: edb624@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3023-6239

Галимова Наталья Александровна – аспирант НИИ КПССЗ. ORCID: 0000-0003-4948-2429

Барбараш Ольга Леонидовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. НИИ КПССЗ. ORCID: 0000-0002-4642-3610

✉**Evgeny D. Bazdyrev** – D. Sci. (Med.), Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. E-mail: edb624@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3023-6239

Natalia A. Galimova – Graduate Student, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID: 0000-0003-4948-2429

Olga L. Barbarash – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID: 0000-0002-4642-3610

© CONSILIUM MEDICUM, 2021

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.1.200757

ORIGINAL ARTICLE

The necessity and timing of smoking cessation before scheduled cardiovascular interventions – doctors' survey

Evgeny D. Bazdyrev✉, **Natalia A. Galimova, Olga L. Barbarash**

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

Abstract

Background. No specific time frames are specified in the guidelines for smoking cessation for patients preparing for cardiovascular intervention. Current smoking is an adverse prognostic factor according to the Russian and foreignlegal documents, but the recommendations do not specify the timing of smoking cessation, even though it could help minimize postoperative complications and improve the prognosis.

Aim. To analyze doctors' opinions on the necessity and timing of smoking cessation for patients before scheduled cardiovascular surgery.

Material and methods. 320 specialists – 250 (78.1%) general practitioners and 70 (21.9%) surgeons, were surveyed, each participant had at least 10 years of experience performing preoperative program before coronary artery bypass graft surgeries or other interventions and providing postoperative rehabilitation. The questionnaire included seven questions reflecting the doctors' opinion on the feasibility, timing andlimiting factors of smoking cessation in patients referred for planned coronary artery bypass graft surgery.

Results. Most of the respondents – 218 (68.1%) people would recommend patients to stop smoking during preoperative period; fewer specialists – 102 (31.9%), would advise them to quit smoking after surgery. The majority of respondents, 166 (76.2%) doctors, believe that patients should quit smoking 2 months before the operation. A third of respondents said it would be appropriate to stop smoking after surgical treatment: 31 (30.4%) specialists recommended it immediately after the operation; 43 (42.1%) – within the first month. The majority of respondents noted an increased risk of patient's health deterioration, such as: increased cough – according to 200 (62.5%) specialists; sputum secretion – 85 (26.6%); shortness of breath – 25 (7.8%); and 10 (3.1%) doctors mentioned the risk of developing withdrawal syndrome and anxiety. All of those are the reasons why experts consider not recommending patient to stop smoking during preoperative period.

Conclusion. Doctors, involved in the caring for and management of cardiac surgery patients, do not have unanimous opinion on the time frames of smoking cessation.

Keywords: coronary artery disease, smoking, smoking cessation, cardiovascular intervention

For citation: Bazdyrev ED, Galimova NA, Barbarash OL. The necessity and timing of smoking cessation before scheduled cardiovascular interventions – doctors' survey. Cardiosomatics. 2021; 12 (1): 34–40. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200757

результатов [8–13]. С другой стороны, у практикующих врачей нет убежденности в необходимости отказа от курения в периоперационном периоде. Считается, что отказ от курения накануне операции может спровоцировать обострение хронических заболеваний легких – ухудшение респираторной симптоматики в виде усиления кашля и секреции мокроты, что негативно отразится на течении послеоперационного периода. Обсуждается и то, что предоперационный отказ от курения может привести к несостоятельности швов грудины, нестабильности и расхождению ее фрагментов. Однако данные ранее опубликованных работ показали, что все эти риски в большей степени характерны для курящих на момент лечения пациентов [8–11, 14].

Цель исследования – анализ мнения врачей различных специальностей о необходимости и сроках отказа от курения пациентов перед плановым вмешательством на сердце и сосудах.

Материал и методы

Во время VIII Съезда кардиологов Сибирского федерального округа 2019 г. в Кемерове проведено анкетирование 320 врачей, принимающих непосредственное участие в подготовке и проведении коронарного шунтирования либо в послеоперационном ведении пациентов. Другое условие участия в опросе – стаж работы (на момент анкетирования) 10 и более лет. Вопросы анкеты позволяли проанализировать мнение врачей о необходимости и рекомендуемых ими сроках отказа от курения пациентов перед плановым кардиохирургическим вмешательством, а также выявить ограничивающие факторы (см. таблицу).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Анализ показателей, измеренных в качественных шкалах, представлен в виде распределения частот (n,%). Возраст и стаж работы респондентов представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения.

Результаты

В анкетировании приняли участие 250 (78,1%) врачей терапевтического профиля – 200 (62,5%) кардиологов, 50 (15,6%) терапевтов и 70 (21,9%) врачей хирургического профиля: 54 (16,9%) сердечно-сосудистых хирурга, 16 (5%) анестезиологов-реаниматологов. Среди принявших участие в опросе большая часть – врачи женского пола: 204 (63,8%) против 116 (36,2%); средний возраст респондентов составил 40,2±3,4 года, стаж работы по специальности – 17,1±2,8 года.

Первый вопрос анкеты направлен на выяснение мнения врачей о необходимости отказа пациентов от курения перед запланированной кардиохирургической операцией. Большая часть специалистов, 218 (68,1%) человек, рекомендовали бы пациенту отказаться от курения перед операцией. В 2 раза меньше врачей, 102 (31,9%) специалиста, посоветовали бы пациентам отказаться от данной привычки уже после вмешательства.

Из 250 представителей терапевтической специальности (терапевты, кардиологи) 178 (71,2%) рекомендовали бы отказаться от курения до оперативного вмешательства, 72 (28,8%) специалиста – после вмешательства. Из 70 врачей хирургической специальности (кардиохирурги, анестезиологи-реаниматологи), принявших участие в анкетировании, 40 (57,1%) рекомендовали бы бросить курение до коронарного шунтирования, 30 (42,9%) – после.

Большая часть опрошенных рекомендовали отказаться от курения за 2 мес до планируемого вмешательства – 166 (76,2%) врачей, за 1 мес – 26 (11,9%), за 3 нед – 4 (1,8%), за 2 нед – 4 (1,8%) и накануне операции – 18 (8,3%) специалистов.

Из 102 врачей, считающих целесообразным отказ от употребления табачной продукции после операции, большинство посоветовали бы отказаться в первые дни после вмешательства – 31 (30,4%) специалист, через 2 нед – 20 (19,6%), через 1 мес – 23 (22,5%), че-

Анкета для анализа мнения врачей о необходимости отказа от курения пациентов, готовящихся к вмешательству на сердце или сосудах		
№	**Вопрос**	**Варианты ответа**
1	Укажите свою специальность	
2	Курящему пациенту планируется кардиохирургическое вмешательство. Когда, по вашему мнению, ему следует отказаться от курения?	А. Перед операцией (если вы отметили данный пункт, переходите к вопросу №3)
		Б. После хирургического вмешательства (если вы выбрали данный пункт, переходите к вопросу №4)
3	В какие сроки перед планируемым кардиохирургическим вмешательством вы бы порекомендовали пациенту отказаться от курения?	А. За 2 мес
		Б. За 1 мес
		В. За 3 нед
		Г. За 2 нед
		Д. Накануне оперативного вмешательства
4	В какие сроки после кардиохирургического вмешательства вы бы порекомендовали пациенту отказаться от курения?	А. Сразу после вмешательства
		Б. Через 2 нед
		В. Через 1 мес
		Г. Через 2 мес
		Д. Через 3 мес
5	Несмотря на ранее выбранный ответ, вы бы рекомендовали пациенту отказаться от курения во время госпитализации для кардиохирургического вмешательства?	А. Да
		Б. Нет
6	Несмотря на ранее выбранный ответ, вы бы рекомендовали пациенту отказаться от курения сразу (в первые дни) после кардиохирургического вмешательства?	А. Да
		Б. Нет
7	Несмотря на ранее выбранный ответ, по какой причине вы бы не стали рекомендовать пациенту отказаться от курения накануне кардиохирургического вмешательства?	А. Из-за опасения усиления кашля
		Б. Из-за опасения усиления секреции мокроты
		В. Из-за опасения усиления одышки
		Г. Другое (укажите причину)

рез 2 мес – 18 (17,7%) и 3 мес – 10 (9,8%) врачей. Причем среди анкетируемых, рекомендующих отказаться от курения через 3 мес, – врачи исключительно хирургической специальности.

Мнения врачей о возможности отказа от курения в момент поступления на операцию разделились: 53,1% специалистов ответили отрицательно, 46,9% – положительно. Интересно, что врачи терапевтического профиля в равной степени проголосовали за отказ от курения и против него, в то время как большинство врачей хирургической специальности не рекомендовали бы этого делать (за – 24 человека, против – 46). Более подробно распределение ответов на данный вопрос представлено на рис. 1.

Аналогичное отношение анкетируемых к отказу от курения сразу после оперативного лечения: 184 (57,5%) респондента из 320 участвовавших в опросе ответили отрицательно (рис. 2).

Причиной, почему не рекомендовали бы отказ от курения в период, близкий к хирургическому вмешательству, большинство врачей указали повышенный риск ухудшения клинического статуса пациентов: усиление кашля – 200 (62,5%) опрошенных, секреции мокроты – 85 (26,6%), одышки – 25 (7,8%); 10 (3,1%) врачей отметили риск развития абстинентного синдрома и стресса (рис. 3).

Таким образом, большинство респондентов рекомендовали бы отказаться от курения не позднее 2 мес до планируемого кардиохирургического вмешательства. 1/3 опрошенных выбрали вариант отказа от курения после операции, причем большая часть врачей (30,4%) – сразу после операции; несколько меньше, 22,5% специалистов, – через 1 мес после вмешательства. Больше 1/2 респондентов не рекомендовали бы отказ от употребления табачной продукции в первые дни после операции по причине опасения ухудшения респираторной симптоматики – усиления кашля и секреции мокроты.

Обсуждение

В различных исследованиях [8–11, 14] доказано, что курение является фактором развития как периоперационных, так и ближайших и отдаленных послеоперационных осложнений при многих видах хирургической помощи. У пациентов общей

Рис. 1. Распределение ответов респондентов об отказе от курения накануне или во время госпитализации в зависимости от врачебной специализации (n).

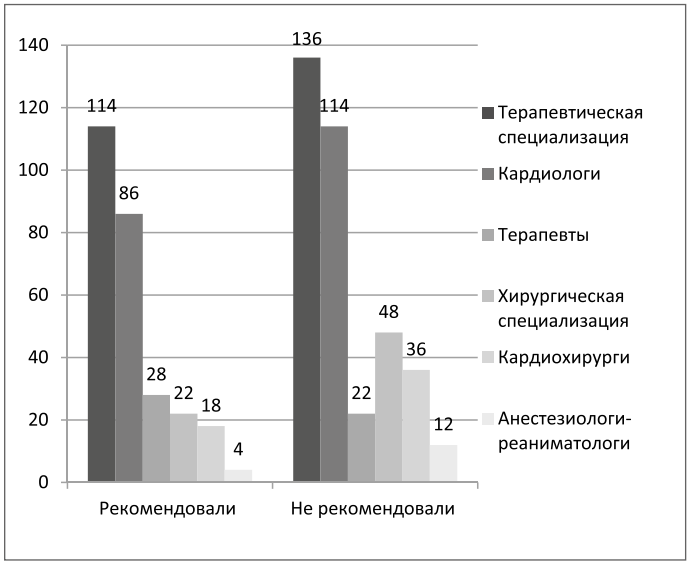


Рис. 2. Распределение ответов респондентов об отказе от курения в первые дни после кардиохирургического вмешательства в зависимости от врачебной специализации (n).

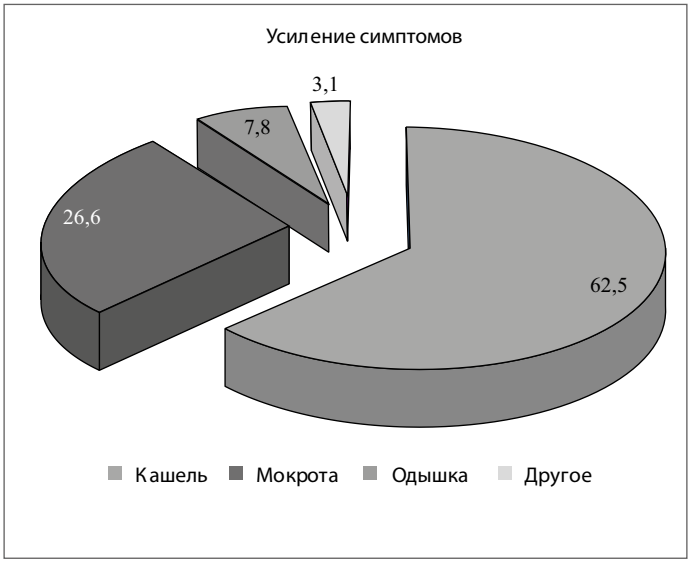


Рис. 3. Опасения врачей, связанные с отказом пациентов от курения накануне кардиохирургического вмешательства (%).

хирургии курение ассоциировано с увеличением риска развития поверхностной и глубокой инфекции области хирургического вмешательства, сепсиса, инфаркта миокарда, инсульта, пневмонии, продленной искусственной вентиляции легких. При вмешательствах на сердце и сосудах курение обусловливает повышение риска развития бронхолегочных осложнений, стернальной инфекции, дисфункции венозного шунта, более длительной искусственной вентиляции легких. При оперативных методах лечения в ортопедии курение увеличивает риск не только инсульта, пневмонии, инфекции области хирургического вмешательства, но ассоциируется с нарушением процесса репарации костей, увеличением продолжительности послеоперационного периода и более выраженным болевым синдромом. Негативное влияние курения отмечено и в пластической хирургии: увеличение послеоперационных рубцов, более медленное заживление ран, а также дисфункция имплантата при реконструкции груди.

По данным многих исследований, у курящих пациентов выше риск периоперационной смертности в сравнении с некурящими: отношение шансов (ОШ) 1,17, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,10–1,24. Курящие пациенты имеют более высокую вероятность кардиальных осложнений (ОШ 1,77, 95% ДИ 1,57–1,99), а также острых респираторных расстройств (ОШ 1,73, 95% ДИ 1,35–2,23). Статус «активно курящие» ассоциирован с более длительным пребыванием в отделении реанимации (ОШ 1,60, 95% ДИ 1,14–2,25) и развитием пневмонии (ОШ 1,50, 95% ДИ 1,43–1,59). Кроме этого, риск стернальной дегисценции (несостоятельность швов грудины, прорезывание швов, нестабильность грудины, расхождение ее фрагментов), задержка консолидации грудины, инфекции области хирургического вмешательства у активно курящих пациентов также выше в сравнении с некурящими (ОШ 2,15, 95% ДИ 1,87–2,49; ОШ 2,15, 95% ДИ 1,58–2,09 и ОШ 1,29, 95% ДИ 1,18–1,40 соответственно) [8–11].

При этом исследования, посвященные проблеме отказа от курения перед хирургическим лечением, демонстрируют противоречивые результаты. В работах Møller и соавт. 2002 г. (отказ за 8 нед до хирургического вмешательства), Lindström и др. 2008 г. (отказ за 4 нед до вмешательства) и Shi и соавт. 2013 г. (отказ за 4 нед до вмешательства) показан высокий процент осложнений послеоперационного периода у пациентов, продолжавших курить. В исследованиях Thomsen и соавт. 2003 г. (отказ за 3 нед до хирургического вмешательства), Sørensen и соавт. 2007 г. (отказ за 4 нед до вмешательства), Thomsen и соавт. 2010 г. (отказ за 4 нед до вмешательства) послеоперационные результаты лечения курящих пациентов в сравнении с некурящими не имели статистически значимой разницы [12].

Результаты рандомизированного исследования 168 пациентов по оценке влияния программы периоперационного отказа от курения на показатели прекращения/сокращения курения и периоперационные осложнения продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий в развитии интра- и послеоперационных (как в раннем, так и через 30 дней после оперативного лечения) осложнений среди пациентов, которые получали никотинзамещающую терапию (т.е. не курили) в течение 6 нед, в сравнении с курящими [13].

Таким образом, анализ литературы, посвященный вопросам сроков отказа от курения перед хирургическим вмешательством, не дает однозначного ответа. В ряде исследований продемонстрировано, что отказ от курения в течение нескольких недель до операции либо не имеет преимуществ перед его продолжением [13], либо увеличивает риск осложнений [12]. Существует и противоположная точка зрения [8–11]. Однако важно понимать, что некоторые значимые неблагоприятные эффекты, вызванные никотином и угарным газом, могут быть прекращены в течение 24–48 ч после прекращения курения [15, 16].

Наблюдательные исследования показывают, что наиболее благоприятным является воздержание от употребления табачной продукции в течение не менее 2 мес до операции, что согласуется с результатами представленного в нашем исследовании опроса [17]. Так, 68,1% кузбасских врачей рекомендовали бы пациентам отказаться от курения до оперативного лечения, причем 76,2% опрошенных считают, что сроки отказа от курения должны быть не менее чем за 8 нед (2 мес) до планируемой операции.

Следующий вывод проведенного опроса заключается в том, что большинство врачей не рекомендовали бы пациентам отказываться от курения в период госпитализации (53,1 против 46,9%) из-за опасения усиления кашля (62,5%) и продукции мокроты (26,6%). Действительно, усиление продукции мокроты и, соответственно, кашля может негативно сказываться на процессах заживления раны после стернотомии. Но ухудшение данной симптоматики отчасти является закономерным процессом (за счет длительного нахождения в горизонтальном положении, поверхностного дыхания из-за болевого синдрома и др.) у лиц, имеющих бронхолегочную патологию, в том числе развивающуюся при длительном курении. В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России «Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых» [18], при выявлении респираторных симптомов (кашель, мокрота) рекомендовано назначение муколитических или отхаркивающих препаратов, что, вероятно, поможет нивелировать данную респираторную симптоматику.

Из-за отсутствия хорошо спланированных и выполненных на высоком доказательном уровне рандомизированных исследований вопрос сроков отказа от курения перед плановым хирургическим вмешательством не отражен в экспертных отечественных и зарубежных документах.

Согласно российским клиническим рекомендациям 2016 г. «Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика» [6], во время госпитализации все курильщики должны быть включены в программу по отказу от курения (уровень доказательности 1А), а также получать неоднократные советы по отказу от курения и применению никотинзамещающей терапии (уровень доказательности 1А). При этом данные о сроках отказа от курения при вмешательствах на сердце и сосудах отсутствуют.

В клинических рекомендациях Федерации анестезиологов-реаниматологов России 2018 г. «Периоперационное ведение пациентов с дыхательной недостаточностью» [15] представлены плюсы и минусы отказа от курения в разные сроки перед хирургическим вмешательством у пациентов с проявлением дыхательной недостаточности. Авторы утверждают, что в срок отказа от курения за 2–3 дня до оперативного лечения нормализуются уровни угарного газа (карбоксигемоглобина) и никотина, снижается частота интраоперационной ишемии миокарда и улучшается дренажная функция бронхов. При этом опасения специалистов связаны с повышением реактивности дыхательных путей, что может обусловливать риск интра- и послеоперационного бронхоспазма, ларингоспазма. Кроме этого, отказ от курения (за 2–3 дня до операции) может спровоцировать усугубление острых респираторных заболеваний, увеличение продукции мокроты, а также повышение риска тромбоза глубоких вен, раздражительность и беспокойство.

В рекомендациях Канадского общества сердечно-сосудистых хирургов 2017 г. по периоперационной оценке сердечно-сосудистого риска и ведению пациентов, перенесших некардиальную операцию, несмотря на высокий уровень экспертных заключений, но низкую доказательность (IC), приводятся следующие положения: поскольку даже краткие консультации по отказу от курения во время предоперационной оценки могут положительно влиять на прекращение употребления табака, авторы считают, что важно использовать эту возможность для оптимизации долгосрочного сердечного риска [19].

В рекомендациях Общества по усиленному восстановлению после операции 2015 г. по предоперационной и интраоперационной помощи в гинекологической/онкологической хирургии авторы также отмечают, что курение связано с высоким риском послеоперационных осложнений. Результат отказа от курения будет более благоприятным, если пациент воздержится от никотина в течение 4 нед до оперативного вмешательства. При этом в руководстве указано, что поведенческая поддержка и заместительная никотиновая терапия приводят к кратковременному периоду прекращению курения и имеют слабую доказательную базу, но, несмотря на это, могут снижать послеоперационную заболеваемость [20].

В рекомендациях Американского общества сосудистой хирургии по уходу за пациентами с аневризмой брюшной аорты (2018 г.), несмотря на экспертность, но низкую доказательность (IC), приводятся данные о необходимости отказа от курения как минимум за 2 нед до реконструктивного лечения аневризмы брюшного отдела аорты [21].

В 2017 г., основываясь на результатах метаанализов, систематических обзоров и крупных когортных исследований, Французское общество анестезии и интенсивной терапии опубликовало руководство по контролю курения в периоперационном периоде [22]. Французское общество анестезии и интенсивной терапии рекомендует (IA) отказаться от курения независимо от сроков вмешательства; при этом чем продолжительнее период воздержания от курения, тем выше польза. Кроме этого, авторы рекомендуют предлагать поведенческое лечение и назначать никотинзамещающую терапию для прекращения курения перед любым запланированным хирургическим вмешательством. Также в руководстве сделан акцент на том, что все специалисты, участвующие в оказании медицинской помощи (хирурги, анестезиологи-реаниматологи и др.), должны информировать курящих пациентов о положительных эффектах отказа от курения и предлагать им специальное руководство и индивидуальное наблюдение [22].

В настоящее время убедительно доказано, что пациенты с большей серьезностью относятся к прекращению курения в связи с определенными событиями. В качестве триггера отказа от курения могут выступать беременность, диагностика заболеваний, госпитализация, а также планируемое хирургическое вмешательство. В ряде исследований [17] продемонстрировано увеличение частоты самопроизвольного прекращения курения у данной категории лиц по сравнению с показателями среди населения в целом. Среди госпитализированных пациентов шансы бросить курить увеличиваются с интенсивностью медицинских вмешательств по поводу основного заболевания.

Планируемое на сердце или сосудах вмешательство является поводом для пациента отказаться от курения для снижения периоперационных осложнений и улучшения отдаленного послеоперационного прогноза.

Несмотря на отсутствие официальных рекомендаций о сроках отказа от курения перед запланированным хирургическим вмешательством, результаты исследований и данные экспертных документов при невысоком уровне доказательности свидетельствуют о необходимости как можно более раннего отказа пациентов от курения с целью снижения рисков неблагоприятного прогноза.

В связи с этим участвующие в ведении пациентов врачи должны определять статус курения пациента, информировать о рисках курения и предлагать различные методы воздействия, а при необходимости – назначать никотинзамещающую терапию для более раннего отказа пациента до предполагаемых сроков хирургиче-

ского вмешательства. Все клиницисты должны занять активную позицию в отношении рекомендаций по отказу от курения среди пациентов. Ключевой шаг в усилиях по прекращению курения заключается не только в рекомендациях терапевтов (кардиологов), но анестезиологов и хирургов.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, не приведен расчет необходимого числа респондентов для дальнейшего статистического анализа, так как предполагался лишь опрос. Во-вторых, анализируемые группы врачей терапевтической и хирургической специальностей не сопоставимы по численности. В третьих, не учтен статус курения самих медицинских работников.

Заключение

Результаты опроса показали, что отказ от курения – необходимая мера предотвращения неблагоприятного исхода у пациентов, готовящихся к плановой операции на сердце и сосудах. Однако у врачей, занимающихся подготовкой и ведением пациентов сердечно-сосудистого профиля, отсутствует единое мнение о сроках и периоде отказа от употребления табачной продукции, что требует дальнейшего исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал
ОШ – отношение шансов

Литература/References

1. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака: Российская Федерация. Краткий обзор. 2016. Режим доступа: http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/tobacco/publications/2017/global-adult-tobacco-survey-russian-federation.-executive-summary-2016-2017. Ссылка активна на 10.06.2020 [Global Adult Tobacco Survey: Russian Federation. Executive Summary. 2016. Available at: http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/tobacco/publications/2017/global-adult-tobacco-survey-russian-federation.-executive-summary-2016-2017. Accessed: 10.06.2020 (in Russian)].
2. Самородская И.В., Баздырев Е.Д., Барбараш О.Л. «Парадокс» факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Фокус на курение. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (1): 90–9 [Samorodskaya I.V., Bazdyrev E.D., Barbarash O.L. Cardiovascular risk factor paradox. A focus on smoking. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019; 8 (1): 90–9 (in Russian)]. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-1-90-99
3. Остроумова О.Д., Извеков А.А., Воеводина Н.Ю. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: распространенность, влияние на прогноз, возможные стратегии прекращения курения и их эффективность. Часть 1. Распространенность курения и влияние на прогноз. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (6): 871–9 [Ostroumova OD, Izvekov AA, Voevodina NYu. Smoking as a risk factor of cardiovascular and cerebrovascular diseases: prevalence, impact on prognosis, possible smoking cessation strategies and their effectiveness. Part 1. Smoking prevalence and impact on prognosis. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017; 13 (6): 871–9 (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-871-879
4. Zhang YJ, Iqbal J, van Klaveren D, et al. Smoking is associated with adverse clinical outcomes in patients undergoing revascularization with PCI or CABG: the SYNTAX trial at 5-year follow-up. J Am Coll Cardiol 2015; 65 (11): 1107–15. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.01.014
5. Ruppert AM, Amrioui F, Fallet V, Cadranel J. Peri-operative management of smoking. Rev Pneumol Clin 2018; 74 (3): 154–9. DOI: 10.1016/j.pneumo.2018.04.007
6. Бокерия Л.А., Аронов Д.М. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. CardioСоматика. 2016; 7 (3–4): 5–71 [Bokeriya LA, Aronov DM. Russian clinical guidelines Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. Cardiosomatics. 2016; 7 (3–4): 5–71 (in Russian)].
7. Кардиоваскулярная профилактика. 2017. Российские национальные рекомендации. Рос. кардиол. журн. 2018; 23 (6): 7–122 [Cardiovascular prevention. 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018; 23 (6): 7–122 (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
8. Pierre S, Rivera C, Le Maître B, et al. Guidelines on smoking management during the perioperative period. Anaesth Crit Care Pain Med 2017; 36 (3): 195–200. DOI: 10.1016/j.accpm.2017.02.002
9. Musallam KM, Rosendaal FR, Zaatari G, et al. Smoking and the risk of mortality and vascular and respiratory events in patients undergoing major surgery. JAMA Surg 2013; 148 (8): 755–62. DOI: 10.1001/jamasurg.2013.2360
10. Turan A, Mascha EJ, Roberman D, et al. Smoking and perioperative outcomes. Anesthesiology 2011; 114 (4): 837–46. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318210f560
11. Grønkjær M, Eliasen M, Skov-Ettrup LS, et al. Preoperative smoking status and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg 2014; 259 (1): 52–71. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182911913
12. Тинюков А.Н., Кудряшов Д.А., Никитин Л.Н. Влияние табакокурения на развитие послеоперационных осложнений. Междунар. студенческий научный вестник. 2017; (2): 25. Режим доступа: http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=16827. Ссылка активна на 10.06.2020 [Tinyukov AN, Kudryashov DA, Nikitin LN. The effect of smoking on the development of postoperation complications. Mezhdunar. studencheskij nauchnyj vestnik. 2017; (2): 25. Available at: http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=16827. Accessed: 10.06.2020 (in Russian)].
13. Wong J, Abrishami A, Riazi S, et al. A perioperative smoking cessation intervention with varenicline, counseling, and fax referral to a telephone quitline versus a brief intervention: a randomized controlled trial. Anesth Analg 2017; 125 (2): 571–9. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001894

14. Khullar D, Maa J. The impact of smoking on surgical outcomes. J Am Coll Surg 2012; 215 (3): 418–26. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.05.023
15. Заболотских И.Б., Трембач Н.В., Грицан А.И., и др. Периоперационное ведение пациентов с дыхательной недостаточностью. Анестезиология и реаниматология. 2018; 1–2: 102–16 [Zabolotskikh IB, Trembach NV, Gritsan AI, et al. Perioperative management of patients with respiratory failure. Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology. 2018; 1–2: 102–16 (in Russian)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology201801-021102
16. Iida H. Preoperative assessment of smoking patient. Masui 2010; 59 (7): 838–43.
17. Oztürk O, Yılmazer I, Akkaya A. The attitudes of surgeons concerning preoperative smoking cessation: a questionnaire study. Hippokratia 2012; 16 (2): 124–9. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3738413/. Accessed: 10.06.2020.
18. Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых. Клинические рекомендации. 2018. Режим доступа: http://objects.narcologos.ru/01/000897.pdf. Ссылка активна на 10.06.2020 [Syndrome of dependence on tobacco, tobacco withdrawal syndrome in adults. Clinical recommendations. 2018. Available at: http://objects.narcologos.ru/01/000897.pdf. Accessed: 10.06.2020 (in Russian)].
19. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on perioperative cardiac risk asssessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. Can J Cardiol 2017; 33 (1): 17–32. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.09.008
20. Nelson G, Altman AD, Nick A, et al. Guidelines for pre- and intra-operative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERASR) Society recommendations – Part I. Gynecol Oncol 2016; 140 (2): 313–22. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.11.015
21. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg 2018; 67 (1): 2–77. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.10.044
22. Pierre S, Rivera C, Le Maître B, et al. Guidelines on smoking management during the perioperative period. Anaesth Crit Care Pain Med 2017; 36 (3): 195–200. DOI: 10.1016/j.accpm.2017.02.002

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.02.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2021
Статья опубликована / Article published: 31.03.2021

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/ 10.26442/22217185.2021.1.200631

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Влияние растительных сапонинов на показатели эластичности магистральных артерий у больных с мультифокальным атеросклерозом

А.Р. Богданов[✉1–3], **М.Е. Пыко**[4,5], **Т.А. Романова**[1], **Ю.Н. Федулаев**[3]

[1]ГБУЗ «Городская клиническая больница №13» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», Москва, Россия;
[3]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[4]ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия;
[5]ГБУЗ «Городская клиническая больница №5», Рязань, Россия

Аннотация

Обоснование. Среди целей патогенетической терапии пациентов с мультифокальным атеросклерозом все большее значение приобретает управление не только интенсивностью атерогенеза, но и эластическими свойствами артериальной системы, что открывает дополнительные пути снижения общей и сердечно-сосудистой смертности у данной категории пациентов.

Цель. Оценка эффективности препарата Вазоспонин (ЗАО «Вифитех», Россия) – источника растительных сапонинов в дозировке 400 мг/сут – на показатели эластичности магистральных артерий.

Материал и методы. В исследование включены 100 пациентов с мультифокальным атеросклерозом: перенесшие инфаркт миокарда или чрескожное коронарное вмешательство в течение предшествующих 2–12 мес и имеющие стенозирующий атеросклероз периферических артерий – брахиоцефальных артерий и/или артерий нижних конечностей. Основную группу – ОГ (n=50) составили пациенты, которые получали комбинированное гиполипидемическое лечение: аторвастатин в дозе 40 мг/сут + Вазоспонин 400 мг/сут на фоне базисной терапии. В контрольную группу (КГ) вошли 50 пациентов, получавших только аторвастатин в дозе 40 мг/сут на фоне базисной терапии. Период наблюдения за каждым пациентом составил 90 дней с 3 контрольными точками (на 1, 10 и 90-й дни терапии), в которых оценивались показатели эластичности магистральных артерий: скорость пульсовой волны (СПВ), линейная скорость кровотока (ЛСК), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), фактическое удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПССф).

Результаты. Выявлено снижение скорости пульсовой волны в обеих группах к 90-м суткам исследования с достоверным преимуществом в группе пациентов, получавших Вазоспонин: в КГ показатель снизился на 7,3% (p<0,05), в ОГ – на 19,3% (p<0,05). Снижение линейной скорости кровотока в ОГ составило 14,3% (p<0,05), в КГ показатель снизился на 5,7% (p<0,05). Динамика показателей периферического сосудистого сопротивления (ПСС) показала очевидное преимущество в группе пациентов, получавших Вазоспонин: в ОГ было выявлено снижение ОПСС в среднем на 11,0% (p=0,006) и фактическое удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПССф) – на 39,3% (p=0,0008), в то время как в КГ – на 4,5 и 5,0% соответственно.

Заключение. Препараты растительных сапонинов обладают антиатеросклеротическим действием: улучшают функциональное состояние эндотелия сосудов, что позволяет снизить жесткость (периферическое сосудистое сопротивление) и повысить эластичность артерий, предотвратить прогрессирование атеросклероза и снизить риск возникновения сердечно-сосудистых событий. Добавление препарата Вазоспонин к базисной антиатеросклеротической и гипотензивной терапии пациентов с мультифокальным атеросклерозом позволяет повысить ее эффективность и нивелировать «эффект ускользания» лечения.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, эластичность артерий, жесткость сосудистой системы, периферическое сосудистое сопротивление, растительные сапонины, ишемическая болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения

Для цитирования: Богданов А.Р., Пыко М.Е., Романова Т.А., Федулаев Ю.Н. Влияние растительных сапонинов на показатели эластичности магистральных артерий у больных с мультифокальным атеросклерозом. CardioСоматика. 2021; 12 (1): 41–47.
DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200631

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Богданов Альфред Равилевич** – д-р мед. наук, зав. отд-нием неотложной кардиологии ГБУЗ ГКБ №13, проф. каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», рук. центра нутрициологии и адаптивного питания ФГБОУ ВО РГСУ. E-mail: bogdanov.ar@mail.ru

Пыко Мария Евгеньевна – врач неврологического отд-ния ГБУЗ ГКБ №5, ассистент каф. поликлинической терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО РязГМУ

Романова Татьяна Александровна – врач отд-ния неотложной кардиологии ГБУЗ ГКБ №13

Федулаев Юрий Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-4040-2971

✉**Alfred R. Bogdanov** – D. Sci. (Med.), Prof., City Clinical Hospital №13, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian State Social University. E-mail: bogdanov.ar@mail.ru

Mariia E. Pyko – doctor, City Clinical Hospital №5, Pavlov Ryazan State Medical University

Tatiana A. Romanova – doctor, City Clinical Hospital №13

Yuri N. Fedulaev – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-4040-2971

 © CONSILIUM MEDICUM, 2021

https://doi.org/ 10.26442/22217185.2021.1.200631

ORIGINAL ARTICLE

The influence of plant saponins on the elasticity parameters of the great arteries in patients with multifocal atherosclerosis

Alfred R. Bogdanov[1–3], Mariia E. Pyko[4], Tatiana A. Romanova[1], Yuri N. Fedulaev[3]

[1]City Clinical Hospital №13, Moscow, Russia;
[2]Russian State Social University, Moscow, Russia;
[3]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[4]Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;
[5]City Clinical Hospital №5, Ryazan, Russia

Abstract

Background. Among the goals of pathogenetic therapy in patients with multifocal atherosclerosis, not only control of the intensity of atherogenesis, but also the elastic properties of the arterial system is becoming increasingly important, which opens up additional ways to reduce overall and cardiovascular mortality in this category of patients.

Aim. To evaluate effectiveness of medication Vazosponin (ZAO "Vifitekh", Russia), which is a source of plant saponins in a dosage 400 mg per day, on the indicators of the elasticity of the great arteries.

Materials and methods. The study included 100 patients with multifocal atherosclerosis: those who had had myocardial infarction or percutaneous coronary intervention during the previous 2–12 months and who had stenosing atherosclerosis of peripheral arteries – brachiocephalic arteries and/or arteries of the lower extremities. The main group – MG (n=50) consisted of patients who received combined hypolipidemic treatment: atorvastatin in dosage 40 mg/day + Vazosponin 400 mg/day along with baseline treatment. The control group (CG) included 50 patients who received only atorvastatin in dosage 40 mg/day along with baseline treatment. The observation period for each patient was 90 days with 3 control points (on the 1st, 10th and 90th days of therapy), in which were evaluated the elasticity indicators of the main arteries – pulse wave velocity, linear blood flow velocity, total peripheral vascular resistance, actual specific vascular resistance.

Results. There was a decrease in pulse wave velocity in both groups by the 90th day of the study, with a significant advantage in the group of patients who received Vazosponin: in the CG the indicator decreased by 7.3% (p<0.05), in the MG – by 19.3% (p<0.05). The decrease inlinear blood flow velocity was 14.3% (p<0.05), in the CG the indicator decreased by 5.7% (p<0.05). The dynamics of peripheral vascular resistance indicators showed an obvious advantage in the group of patients who received plant saponins: in the MG of patients, a decrease in total peripheral vascular resistance was detected by an average of 11.0% (p=0.006) and actual specific vascular resistance – by 39.3% (p=0.0008), while in the CG – by 4.5% and 5.0%, respectively.

Conclusion. The addition of Vazosponin to the basic therapy of patients with multifocal atherosclerosis made it possible to achieve an additional increase in the elasticity of the arterial system, a significant decrease in peripheral vascular resistance, and the elimination of the "escape effect" of basic therapy. The data presented make it possible to consider the possibility of using preparations of plant saponins in combination therapy of patients with multifocal atherosclerosis who have instrumentally verified violations of the elastic properties of the arterial system.

Key words: multifocal atherosclerosis, elasticity of arteries, rigidity of the vascular system, peripheral vascular resistance, plant saponins, ischemic heart disease, impaired cerebral circulation

For citation: Bogdanov AR, Pyko ME, Romanova TA, Fedulaev YuN. The influence of plant saponins on the elasticity parameters of the great arteries in patients with multifocal atherosclerosis. Cardiosomatics. 2021; 12 (1): 41–47. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200631

Введение

Атеросклероз, а также его клинические осложнения – атеротромбоз и тромбоэмболия – являются центральной проблемой современной кардиологии, прежде всего вследствие их бесспорного лидерства среди причин преждевременной смерти. Первое место в этом вопросе делят между собой ишемическая болезнь сердца и нарушение мозгового кровообращения, ведущую роль в патогенезе которых играет атеросклероз. Атеросклероз – это всегда системный процесс, поэтому в большинстве случаев поражение затрагивает несколько сосудистых бассейнов. По данным международного регистра REACH (2006 г.), примерно у 20% пациентов с клинически манифестной ишемической болезнью сердца, ишемической болезнью мозга или атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей имеются симптомы атеротромбоза более чем в одном сосудистом бассейне. При этом необходимо учитывать и асимптомные поражения, доля которых среди пациентов может достигать нескольких десятков процентов. Именно такие пациенты должны быть в фокусе кардиологов и неврологов, так как они характеризуются высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском. Риск смерти у больных данной категории, согласно регистру REACH, составляет 3,8% в год, в то время как аналогичный показатель среди пациентов, имеющих нестенозирующий атеросклероз, составляет около 0,63% в год [1–3].

В основе развития мультифокального поражения артериального русла лежит представление о прогрессирующем атероматозном поражении сосудов эластического типа, которое развивается в течение длительного времени под воздействием биологических эффектов различных факторов риска [4–6]. Основой современного лечения атеросклероза является применение ингибиторов гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (статинов), имеющих мощную доказательную базу эффективности в отношении как первичной, так и вторичной профилактики клинических проявлений атеросклероза [7, 8]. Согласно современным клиническим рекомендациям, в случае недостижения целевых показателей липопротеидов низкой плотности на фоне оптимальной терапии статинами эскалация антиатерогенной терапии осуществляется путем добавления селективных ингибито-

ров абсорбции холестерина (ХС) и далее – перехода на ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) [9].

В свою очередь, наряду с ингибиторами кишечной абсорбции ХС на сегодняшний день не менее перспективными представляются препараты – источники растительных сапонинов, имеющих доказательства гиполипидемического действия [10–12]. Механизм антилипидемической активности данных средств основан не только на снижении абсорбции ХС в кишечной стенке, но и на повышении выведения ХС в составе желчи. Применение препаратов этого класса имеет все более широкую клиническую практику благодаря их высокой эффективности и безопасности, а также дополнительной способности влияния на иные патогенетически значимые процессы в развитии атеросклероза, такие как снижение жесткости артериальной системы.

Так, среди целей патогенетической терапии пациентов с мультифокальным атеросклерозом все большее значение приобретает управление не только интенсивностью атерогенеза, но и эластическими свойствами артериальной системы. Повышение жесткости артерий на фоне атеросклероза ассоциировано с достоверным повышением общей и сердечно-сосудистой смертности. Как показывают результаты эпидемиологических и клинических исследований, изменение упругоэластических свойств магистральных артерий вносит существенный вклад в кардиоваскулярную заболеваемость и смертность у больных с мультифокальным атеросклерозом. Описан целый ряд патологических процессов, инициируемых снижением эластичности сосудов. К ним относятся апоптоз кардиомиоцитов за счет гемодинамической перегрузки и формирование хронической сердечной недостаточности; дальнейшее прогрессирование атерогенеза и развитие его осложнений; грубые церебральные нарушения. Повышение жесткости внутримозговых артерий приводит к шунтированию кровотока по крупным и средним артериальным стволам, гипоперфузии микроциркуляторного русла, что вызывает поражение церебральных микрососудов и структурные изменения в головном мозге, является одним из механизмов лакунарных микроинфарктов и корковой атрофии мозга [13]. Таким образом, поиск новых подходов к управлению эластическими свойствами артериальной системы открывает дополнительные пути снижения общей и сердечно-сосудистой смертности у больных с мультифокальным атеросклерозом.

В этой связи крайне актуальными представляются описанные в литературе плейотропные эффекты растительных сапонинов, такие как способность расширять периферические артерии, снижать показатели периферического сосудистого сопротивления (ПСС) и оказывать позитивное влияние на эластические свойства сосудистой системы. Предположительными механизмами такого влияния являются антиатерогенный и холиномиметический эффекты растительных сапонинов [10, 11, 14, 15]. На сегодняшний день имеются данные клинических исследований по изучению эффективности препаратов, содержащих растительные сапонины. Наиболее изученным препаратом в данном вопросе является экстракт корневищ диоскореи ниппонской (Полиспонин), эффективность которого изучалась у больных с атеросклерозом сосудов головного мозга и сердца. В настоящее время в Российской Федерации единственным зарегистрированным лекарственным средством с данным действующим веществом является пероральный препарат Вазоспонин (ЗАО «Вифитех», Россия).

Цель настоящего исследования – оценка влияния препарата Вазоспонин (источника растительных сапонинов) на показатели эластичности магистральных артерий у больных с мультифокальным атеросклерозом.

Материал и методы

Характеристика больных. В исследование включались больные со стабильной ишемической болезнью сердца высокого сердечно-сосудистого риска: перенесшие инфаркт миокарда (острый инфаркт миокарда) или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в течение предшествующих 2–12 мес и имеющие стенозирующий атеросклероз периферических артерий – брахиоцефальных артерий и/или артерий нижних конечностей.

При проведении исследования учитывался тот факт, что основным показанием для назначения препаратов, содержащих растительные сапонины, является коррекция остаточной дислипидемии на фоне терапии статинами. В связи с этим показанием для назначения препарата Вазоспонин являлись уровень липопротеидов низкой плотности в плазме крови более 3,0 ммоль/л на фоне употребления оптимальных доз статинов (аторвастатин более 40 мг/сут, или розувастатин более 20 мг/сут, или симвастатин более 60 мг/сут), отсутствие приема других гиполипидемических препаратов.

Все пациенты были информированы о целях и характере наблюдения и подписали информированное согласие до начала исследования. Базисная терапия включала в себя двойную антитромбоцитарную терапию (клопидогрел 75 мг/сут или тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки + ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут), β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп пациентов

Показатели	Исследуемые группы больных (M±m)	
	Основная группа	Контрольная группа
Число больных	50	50
Гендерные и возрастные характеристики		
Средний возраст, лет	73,8±5,9	71,1±6,9
Мужчины, абс. (%)	29 (58%)	27 (54%)
Женщины, абс. (%)	21 (42%)	23 (46%)
Характеристика коронарной анатомии и кровообращения		
Число больных с односсудистым поражением коронарных артерий до ЧКВ, абс. (%)	3 (6%)	3 (6%)
Число больных с атеросклерозом (>75%) двух и более коронарных артерий, до ЧКВ, абс. (%)	44 (89%)	43 (86%)
Среднее число имплантированных стентов, абс.	1,41	1,53
Характеристика распространенности экстракардиального атеросклероза		
Число больных, имеющих гемодинамически значимый атеросклероз брахиоцефальных артерий, абс. (%)	44 (89%)	44 (89%)
Число больных, имеющих гемодинамически значимый атеросклероз артерий нижних конечностей, абс. (%)	20 (40%)	16 (32%)
Число больных с атеросклерозом двух и более экстракоронарных бассейнов, абс. (%)	49 (98%)	48 (96%)

фермента (ИАПФ), по показаниям – антигипертензивные средства других групп, диуретики, терапию сопутствующих заболеваний.

Всего в исследование были включены 100 пациентов, рандомизированных случайным образом на две сопоставимые по полу и возрасту группы:

• Пациенты основной группы – ОГ (50 человек) в качестве гиполипидемической терапии получали комбинированное лечение: аторвастатин в дозе 40 мг/сут + Вазоспонин по 200 мг 2 раза в сутки на фоне базисной терапии.

• Пациенты контрольной группы – КГ (50 пациентов) получали только аторвастатин в дозе 40 мг/сут на фоне базисной терапии.

Возрастная, гендерная и клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Продолжительность наблюдения за каждым пациентом составила 90 дней и включала 3 точки контроля: 1, 10 и 90-й дни терапии, в ходе которых проводили оценку показателей эластичности магистральных артерий с использованием диагностического комплекса «АнгиоСкан-01» (Россия), имеющего два канала для подключения фотоплетизмографических датчиков, что обеспечивает возможность проведения окклюзионной пробы для оценки состояния эндотелиальной функции. Оценивались следующие показатели: жесткость артериальной стенки, эластичность аорты, величина центрального артериального давления и эндотелиальной функции в области мелких резистивных артерий (системы микроциркуляции) и крупных артерий мышечного типа; показатели артериального давления (диастолическое, систолическое, среднее, конечное и пульсовое давление; ударное давление по Короткову), показатели периферической гемодинамики (податливость артерии, линейная скорость кровотока – ЛСК, скорость пульсовой волны – СПВ, податливость сосудистой системы, удельное периферическое сопротивление сосудов фактическое – УПССф, удельное периферическое сопротивление сосудов рабочее – УПССр); функциональные показатели сердца (пульс, сердечный выброс, ударный объем сердца, ударный индекс). В настоящей статье будут обсуждаться только наиболее значимые изменения показателей сосудистого сопротивления, выявленные в ходе комплексного обследования пациентов. С первого дня наблюдения в группах осуществлялась регистрация больших сердечно-сосудистых событий: сердечно-сосудистой смерти, острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 10.0. При анализе основных характеристик пациентов использовались параметрические критерии, и данные представлялись как среднее ± стандартное отклонение или процент от общего числа пациентов. Вероятность $p<0,05$ считали достаточной для вывода о достоверности различий между вариационными рядами; при $p>0,05$ разницу между величинами расценивали как статистически недостоверную.

Результаты и обсуждение

Результаты оценки показателей эластичности магистральных артерий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом представлены в табл. 2.

В первую очередь анализировались характеристики жесткости артериальной системы, такие как СПВ и ЛСК.

Одним из наиболее валидных показателей сосудистой жесткости, коррелирующих с соотношением эластин/коллаген сосудистой стенки и рассматриваемых в качестве независимого фактора сердечно-сосудистого риска, является СПВ. В качестве оптимальных значений СПВ в большинстве исследований указывается диапазон 500–800 см/с. Достоверно высокой СПВ, свидетельствующей о значимом повышении жесткости сосудов, считается уровень более 1000 см/с. Результаты настоящего исследования показали, что исходные значения СПВ в обеих группах пациентов были существенно выше нормы – в среднем на 38,0–38,4% – и составили 1105,04±48,52 см/с в ОГ и 1104,58±47,87 см/с в КГ.

Было установлено, что показатель ЛСК в обеих группах пациентов также был выше нормальных значений (норма 20–40 см/с) и составлял в КГ 58,18±5,72 см/с (+45,4% от нормы) и в ОГ – 59,54±5,55 см/с (+48,8% от нормы). Среднее повышение ЛСК для обеих групп составило 46,9%, межгрупповые различия были недостоверны ($p<0,05$). Приведенные данные свидетельствуют о том, что больные с мультифокальным атеросклерозом характеризуются существенным снижением эластических свойств артериальной системы. Это согласуется с многочисленными литературными данными. Значимое повышение сосудистой жесткости артерий, подобное выявленному в нашем исследовании, ассоциируется с гемодинамическим микроповреждением эндотелия самой артериальной системы (особенно в местах бифуркаций артерий), включая аорту и клапанный аппарат сердца. В свою очередь, повреждение и дисфункция эндотелия приводят к дальнейшей эскалации системного атеросклероза и тем самым замыкают порочный круг прогрессирования заболевания у пациентов с мультифокальным атеросклерозом.

Если приведенные выше показатели относятся к характеристикам самой сосудистой стенки магистральных артерий, то интегральная оценка вклада эластичности артериальной сети в общую картину гемодинамики сердечно-сосудистой системы включает в себя следующие расчетные показатели: общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), УПССф, отнесенное к площади поверхности тела, а также соотношение УПССф к расчетным (должным) значениям (УПССр) при данной площади поверхности тела – УПССф/УПССр. Формулы расчета данных показателей учитывают значения сердечного выброса и артериального давления и тем самым отражают сбалансированность периферического сопротивления и насосной функции сердца в обеспечении глобального перфузионного давления и состоятельности тканевого кровообращения.

Таблица 2. Показатели эластичности магистральных артерий и ПСС у пациентов с мультифокальным атеросклерозом на фоне терапии растительными сапонинами

Показатели	Основная группа						Контрольная группа					
	1-е сутки		10-е сутки		90-е сутки		1-е сутки		10-е сутки		90-е сутки	
	M	±m	M	±m	M	±m	M	±m	M	±m	M	±m
ЛСК, см/с	59,54	5,55	59,20	6,59	50,94	4,77	58,16	5,72	57,74	5,29	54,84	4,64
СПВ, см/с	1105,04	48,52	1058,12	45,62	891,74	49,93	1104,58	47,87	1064,38	48,23	1023,58	39,13
ОПСС, дин×с×см$^{-5}$	1581,74	106,48	1460,08	69,84	1407,62	64,12	1572,26	99,39	1527,06	76,49	1501,58	93,50
УПССф, у.е.	50,14	12,47	36,26	7,63	30,46	5,14	49,26	5,18	42,44	4,61	46,82	10,62
УПССф/УПССр	1,73	0,43	1,25	0,26	1,05	0,18	1,64	0,17	1,41	0,15	1,56	0,35

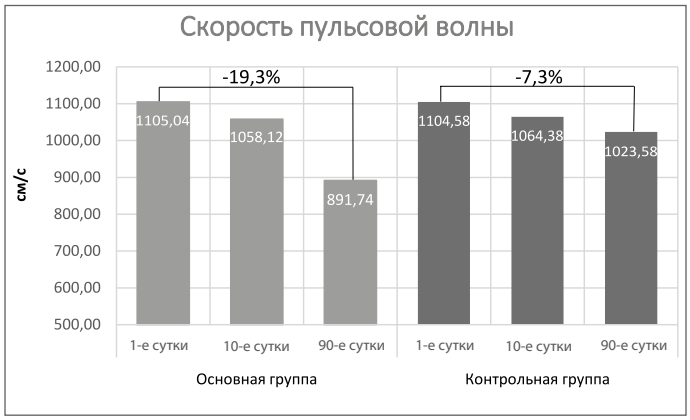


Рис. 1. Динамика показателей СПВ в сравниваемых группах (см/с).

Рис. 2. Динамика показателя ЛСК у пациентов (см/с).

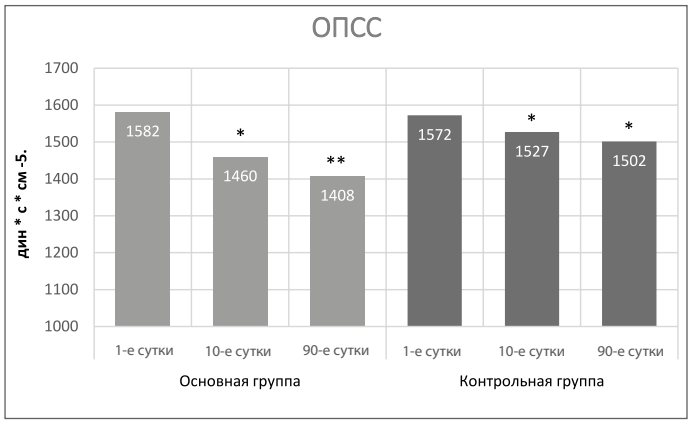


Рис. 3. Динамика показателей ОПСС у пациентов на фоне терапии (дин×с×см$^{-5}$).

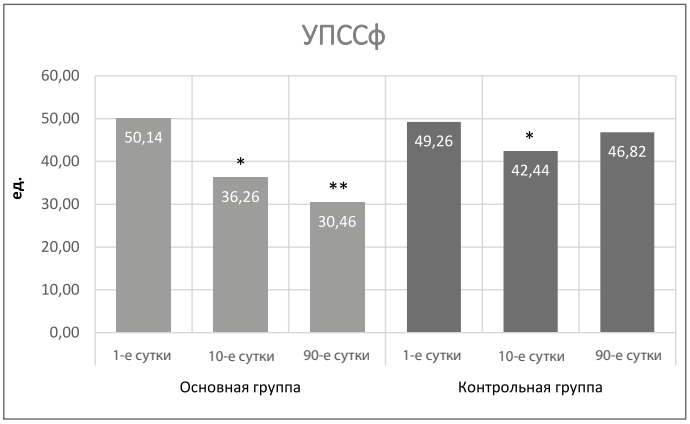


Рис. 4. Показатели УПССф на фоне терапии (ед).

Результаты настоящего исследования показали умеренное превышение ОПСС выше нормы в ОГ больных на 18,2% (p<0,05), в КГ – на 12,8% (p<0,05). Относительный показатель УПССф также умеренно превышал референсные значения: в ОГ был равен 50,14 у.е., в КГ – 49,26 у.е. Статистических различий между группами не выявлено. Ориентируясь на выявленные ранее грубые нарушения эластических свойств артериальной системы у больных с мультифокальным атеросклерозом, можно было ожидать более выраженных смещений ОПСС и УПССф от нормальных показателей. Однако мы видим все же умеренное превышение нормы. Это означает наличие процессов адаптации сердечно-сосудистой системы к экстремальной жесткости артериальной системы, позволяющей длительно обеспечивать достаточную тканевую перфузию в сложившихся условиях системного атеросклероза.

Индекс УПССф/УПССр отражает отклонение фактического УПСС от оптимального при текущих значениях фракции выброса левого желудочка и артериального давления. Результаты настоящего исследования выявили выраженное отклонение индекса от оптимальных параметров гемодинамики – в обеих группах больных значение УПССф/УПССр было существенно больше 1,0 ед. В ОГ показатель составил 1,73 ед, в КГ – 1,64 ед. Таким образом, несмотря на наличие адаптационных процессов, показатели ПСС далеки от оптимальных. Сердце работает в условиях хронической гемодинамической перегрузки за счет увеличения постнагрузки на миокард левого желудочка. Данный процесс отражает патогенез формирования хронической сердечной недостаточности у больных с мультифокальным атеросклерозом и свидетельствует в пользу необходимости поиска дополнительных возможностей по снижению жесткости и ПСС артериальной системы у исследуемой когорты пациентов.

Результаты изучаемой возможности применения растительных сапонинов с целью снижения параметров постнагрузки на миокард в условиях системного атеросклероза также представлены в табл. 2.

На фоне лечения в стационаре достичь существенной нормализации значений СПВ не удалось – и в КГ, и в ОГ выявлена лишь недостоверная тенденция к снижению показателя на 3,6–4,2% от исходных значений (p>0,05). В то же время к 90-м суткам наблюдения было выявлено значимое снижение СПВ в обеих группах с достоверным преимуществом в группе пациентов, получавших Вазоспонин: в КГ показатель снизился на 7,3% (p<0,05), в ОГ – на 19,3% (p<0,05), межгрупповые различия был достоверны при уровне значимости p=0,014.

Следует отметить, что в ОГ среднее значение СПВ к 90-м суткам наблюдения снизилось ниже критически важного уровня в 1000 см/с, что имеет патогенетическое значение с позиции риска прогрессирования атеросклероза и прогноза пациентов (рис. 1). В то же время оптимального уровня СВП (<800 см/с) достигнуто не было, что, вероятно, связано с временными ограничениями исследования.

Оценка ЛСК показала, что к моменту выписки из стационара (на 10-е сутки лечения) достоверных различий между ОГ и КГ не определяется ни в сравнении с исходными значениями, ни между сравниваемыми группами. При этом на 90-е сутки наблюдения были зафиксированы значимые межгрупповые различия – в ОГ снижение ЛСК составило 14,3% (p<0,05), в то время как в КГ показатель снизился на 5,7% (p<0,05), межгрупповые различия были достоверны при уровне значимости p=0,03 (рис. 2).

Оценка ПСС показала более раннее развитие изменений. Так, значение ОПСС уже на этапе стационарного лечения достоверно снизилось в ОГ на 7,7% (p=0,03), а в КГ – на 2,3% (p=0,041) (рис. 3). Анализ УПССф и УПССф/УПССр показал еще более выраженные изменения на раннем госпитальном этапе исследования (рис. 4). Значение УПССф в ОГ снизилось за первые 10 сут наблюдения на 27,7% (p=0,02), в КГ – на 13,8% (p=0,021).

Выявленные изменения, вероятно, отражают суммарный эффект комбинированной кардиотропной и сосудистой терапии в стационаре, а именно препаратов из групп ИАПФ, сартанов, β-адреноблокаторов, антагонистов альдостерона и статинов, которые являлись основой патогенетической терапии больных. Одновременно с этим следует отметить, что комбинация стандартной терапии с препаратом Вазоспонин позволяет достигать достоверно более выраженного эффекта в отношении параметров ОПСС. Так, редукция ОПСС и УПССф на госпитальном этапе лечения в ОГ была почти в 2 раза более выраженной, чем в КГ (p=0,007).

Наиболее выраженные различия в сравниваемых группах были выявлены к концу 3-го месяца наблюдения. В ОГ пациентов было выявлено снижение ОПСС в среднем на 11,0% (p=0,006) и УПССф – на 39,3% (p=0,0008), в то время как в КГ – на 4,5 и 5,0% соответственно (см. рис. 3, 4). Как видно из диаграммы, отражающей динамику УПССф, у пациентов КГ к 90-м суткам исследования отмечался «эффект ускользания» в виде возвратного увеличения УПССф, который отсутствовал у больных ОГ, получавших дополнительно растительные сапонины. Это позволило зафиксировать почти 8-кратное преимущество по данному показателю у пациентов ОГ в динамике.

Представленные данные свидетельствуют о том, что наиболее значимый эффект растительных сапонинов в отношении повышения эластичности артерий развивается к 90-м суткам лечения, потенцируя комбинированную патогенетическую терапию больных с мультифокальным атеросклерозом. Полученные результаты исследования согласуются с концепцией вазомоторного влияния растительных сапонинов, складывающегося из двух основных компонентов – холиномиметического и антиатерогенного эффектов. Холиномиметический эффект состоит в периферической вазодилатации и снижении ОПСС, антиатерогенный – в снижении жесткости артериальной стенки.

Сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистая смерть, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) за период наблюдения в исследуемых группах зафиксированы не были.

Заключение

В рамках настоящей работы было показано, что пациенты с мультифокальным атеросклерозом характеризуются грубыми нарушениями эластических свойств артерий, что подтверждается значимым увеличением СПВ (на 38,2%) и ЛСК (на 46,9%) на магистральных артериях и может рассматриваться в качестве независимого риска прогрессирования системного атеросклероза. У больных отмечаются выраженные нарушения показателей системной гемодинамики в виде увеличения постнагрузки на миокард левого желудочка, что выражается в увеличении ОПСС (на 14,4%) и его удельных характеристик. Данные показатели служат предикторами апоптоза кардиомиоцитов, миокардиального фиброза и прогрессирования явлений хронической сердечной недостаточности. На фоне базисной кардиотропной терапии, включающей ИАПФ/сартаны, β-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, статины и ацетилсалициловую кислоту, отмечается редукция отдельных показателей сосудистой жесткости и ПСС. Однако выявлены признаки «ускользания эффективности» терапии к 90-м суткам наблюдения, что требует мероприятий дополнительной превенции.

Препараты растительных сапонинов обладают антиатеросклеротическим действием: улучшают функциональное состояние эндотелия сосудов, что позволяет снизить жесткость (периферическое сосудистое сопротивление) и повысить эластичность артерий, предотвратить прогрессирование атеросклероза и снизить риск возникновения сердечно-сосудистых событий.

Добавление препарата Вазоспонин к базисной антиатеросклеротической и гипотензивной терапии пациентов с мультифокальным атеросклерозом позволяет повысить ее эффективность и нивелировать «эффект ускользания» лечения. Наибольшая эффективность терапии препаратом Вазоспонин развивается к 3-му месяцу лечения, что выражается в достоверном снижении СПВ на 14,4%, ЛСК – на 19,3%, ОПСС – на 11,0% и УПССф – на 39,3%. Представленные данные позволяют рассматривать возможность применения растительных сапонинов в комбинированной терапии больных с мультифокальным атеросклерозом, имеющих инструментально верифицированные нарушения эластических свойств артериальной системы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
КГ – контрольная группа
ЛСК – линейная скорость кровотока
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление
ОГ – основная группа
ПСС – периферическое сосудистое сопротивление
СПВ – скорость пульсовой волны
УПССр – удельное периферическое сопротивление сосудов рабочее
УПССф – удельное периферическое сопротивление сосудов фактическое
ХС – холестерин
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Литература/References

1. Kandaswamy E, Zuo L. Recent advances in treatment of coronary artery disease: role of science and technology. Int J Mol Sci 2018; 19 (2): 424.
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics 2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2012; 125 (1): 2–220.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). Терапевтический архив. 2011; 83 (1): 7–12 [Shal'nova SA, Deev AD. Ischemic heart disease in Russia: prevalence and treatment (according to clinical and epidemiological studies). Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh). 2011; 83 (1): 7–12 (in Russian)].

4. Балева Е.С. Оценка качества жизни в ракурсе оптимизации медико-социальной реабилитации больных ишемической болезнью. Автореф. дис. … канд. мед. наук. Волгоград, 2011 [Baleva ES. Ocenka kachestva zhizni v rakurse optimizacii mediko-social'noj reabilitacii bol'nyh ishemicheskojbolezn'yu. Avtoref. dis. … kand. med. nauk. Volgograd, 2011 (in Russian)].
5. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. N Engl J Med 2012; 366 (1): 54–63.
6. Tomiyama H, Matsumoto C, Shiina K, et al. Brachial-ankle PWV: current status and future directions as a useful marker in the management of cardiovascular disease and/or cardiovascular risk factors. J Atheroscler Thromb 2016; 23 (2): 128–46.
7. Морозова Т.Е., Вартанова О.А. Статины в лечении и профилактике прогрессирования атеросклероза у больных с ишемической болезнью сердца. CardioСоматика. 2013; 4 (1): 28–35 [Morozova TE, Vartanova OA. Statiny v lechenii I profilaktike progressirovaniya ateroskleroza u bol'nyh s ishemicheskoy bolezn'yu serdca. Cardiosomatics. 2013; 1: 28–35 (in Russian)].
8. Lee SE, Chang HJ, Sung JM, et al. Effects of statins on coronary atherosclerotic plaques: the PARADIGM study. JACC: Cardiovasc Imaging 2018; 11 (10): 1475–84.
9. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., и др. Кардиоваскулярная профилактика. 2017. Российские национальные рекомендации. Кардиоваскулярная профилактика. 2018; 6 [Boitsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, et al. Kardiovaskuliarnaia profilaktika. 2017. Rossiiskie natsional'nye rekomendatsii. Kardiovaskuliarnaia profilaktika. 2018; 6 (in Russian)].
10. Гусев А.А. Сравнительное изучение биологических свойств сапонинов. Ветеринария. 1980; 1: 26 [Gusev AA. Sravnitel'noe izuchenie biologicheskih svojstv saponinov. Veterinariya. 1980; 1: 26 (in Russian)].
11. Turgeon RD, Pearson GJ. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors for reduction of cardiovascular events. Am J Health Syst Pharm 2018; 75 (11): 747–54.
12. Saborowski M, Dölle M, Manns MP, et al. Lipid-lowering therapy with PCSK9-inhibitors in the management of cardiovascular high-risk patients: Effectiveness, therapy adherence and safety in a real world cohort. Cardiol J 2018; 25 (1): 32–41.
13. Zeki Al Hazzouri, Newman AB, Simonsick E, et al. Pulse wave velocity and cognitive decline in elders: The Health, Aging and Body Composition study. Stroke 2013; 44: 388–93.
14. Шулутко И.Б., Тугбаева Л.Я., Нестеров В.А. Терапевтическая эффективность сапонинов диоскореи при лечении больных атеросклерозом. В кн.: Лекарственные средства из растений. Под ред. А.Д. Туровой. М., 1962; с. 143 [Shulutko IB, Tugbaeva LYa, Nesterov VA. Terapevticheskaya effektivnost' saponinov dioskorei pri lechenii bol'nyh aterosklerozom. V kn.: Lekarstvennye sredstva iz rastenij. Pod red. A.D. Turovoj. Moscow, 1962; p. 143 (in Russian)].
15. Милимовка М.Е., Коновалов М.Н., Рыбников М.И., Димат М.И. Опыт лечения больных атеросклерозом полиспонином. Врач. дело. 1963; 1 [Milimovka ME, Konovalov MN, Rybnikov MI, Dimat MI. Opyt lecheniya bol'nyh aterosklerozom polisponinom. Vrach. delo. 1963; 1 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.01.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2021
Статья опубликована / Article published: 31.03.2021

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.1.200634

BY-NC-SA 4.0

ОБЗОР

Питавастатин: фокус на безопасность и лекарственные взаимодействия

Л.О. Минушкина✉[1], **Д.А. Затейщиков**[1,2]

[1]ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;
[2]ГБУЗ «Городская клиническая больница №51» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Питавастатин – препарат из группы ингибиторов редуктазы гидроксиметил-глютарового кофермента А, обладающий хорошей гиполипидемической эффективностью, отсутствием значимого влияния на риск развития сахарного диабета. Этот препарат в незначительной степени метаболизируется системой цитохромов Р450, что минимизирует риск возможных лекарственных взаимодействий. С другой стороны, на эффективность и безопасность этого препарата могут влиять ингибиторы пептидного органического анионного транспортера. В обзоре суммированы данные существующих в настоящее время исследований, посвященных проблемам лекарственных взаимодействий питавастатина.

Ключевые слова: питавастатин, безопасность, лекарственные взаимодействия, цитохром, транспортер

Для цитирования: Минушкина Л.О., Затейщиков Д.А. Питавастатин: фокус на безопасность и лекарственные взаимодействия. CardioСоматика. 2021; 12 (1): 48–53. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200634

REVIEW

Pitavastatin: focus on safety and drug interactions

Larisa O. Minushkina✉[1], **Dmitry A. Zateyshchikov**[1,2]

[1]Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;
[2]City Clinical Hospital №51, Moscow, Russia

Abstract

Pitavastatin is a drug from the group of HMG-CoA reductase inhibitors, which has goodlipid-lowering efficacy and has no significant effect on the risk of diabetes mellitus. This drug is non significantly metabolized by the P450 cytochrome system, which minimizes the risk of possible drug-drug interactions. Peptide organic anionic transporter inhibitors also may affect the efficacy and safety of the drug. This review summarizes the data on the problems of drug interactions of pitavastatin.

Keywords: pitavastatin, safety, drug interactions, cytochrome, transporter

For citation: Minushkina LO, Zateyshchikov DA. Pitavastatin: focus on safety and drug interactions. Cardiosomatics. 2021; 12 (1): 48–53. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200634

Введение

В последние годы подходы к проведению гиполипидемической терапии становятся все более агрессивными, пересматриваются и становятся ниже целевые уровни липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Согласно последней версии Европейских рекомендаций по лечению дислипидемий они составляют для больных очень высокого риска 1,4 ммоль/л, для больных высокого риска – 1,8 ммоль/л [1]. Основой проводимой гиполипидемической терапии при этом остается применение ингибиторов редуктазы гидроксиметил-глютарового кофермента А – статинов. Следует, однако, отметить, что к категории больных высокого или очень высокого риска относятся прежде всего больные старших возрастных групп, имеющие сопутствующую патологию (перенесшие уже сердечно-сосудистые события, имеющие сахарный диабет или нарушение функции почек). Большинство этих пациентов постоянно принимают большое число лекарственных препаратов – гипотензивных, противодиабетических, антитромботических и др. Кроме того, в некоторых этнических группах, прежде всего у представителей монголоидной расы, чувствительность к лекарствам и, соответственно, значимость лекарственных взаимодействий может быть существенно выше, чем у европеоидов. Статины, как правило, имеют значимый печеночный метаболизм, что делает крайне актуальной проблему возможных лекарственных взаимодействий. Популяционное исследование, проведенное в США на базе анализа электронных амбулаторных карт,

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Минушкина Лариса Олеговна** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО ЦГМА. E-mail: minushkina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4203-3586

Затейщиков Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, проф., зав каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО ЦГМА, зав. первичным сосудистым отд-нием ГБУЗ ГКБ №51. ORCID: 0000-0001-7065-2045

✉**Larisa O. Minushkina** – D. Sci. (Med.), Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation. E-mail: minushkina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4203-3586

Dmitry A. Zateyshchikov – D. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, City Clinical Hospital №51. ORCID: 0000-0001-7065-2045

показало, что 83% таких больных получают статины, метаболизирующиеся цитохромом CYP3A4. При этом 27–30% таких пациентов получают препараты-ингибиторы этого цитохрома по другим показаниям [2]. Из применяемых на сегодняшний день препаратов симвастатин и аторвастатин метаболизируются в основном цитохромом CYP3A4, розувастатин – CYP2C9. Лишь сравнительно новый препарат этой группы питавастатин только в небольшой степени метаболизируется CYP2C9 и практически не взаимодействует с цитохромом CYP3A4 [3]. По-видимому, он может быть более безопасен с точки зрения возможных фармакокинетических взаимодействий. В данном обзоре суммированы имеющиеся в настоящее время данные о возможных лекарственных взаимодействиях питавастатина.

Фармакокинетика питавастатина

Особенностями фармакокинетики питавастатина являются его достаточно высокая биодоступность (более 60%) и высокая степень абсорбции в желудочно-кишечном тракте (более 80%). Препарат является умеренно липофильным и применяется в виде активного соединения, а не пролекарства. При этом питавастатин имеет минимальную степень почечной экскреции и выводится в основном желчью. Он практически не участвует в реакциях метаболизма I фазы и лишь незначительно метаболизируется цитохромами CYP2C9 и CYP2C8. Препарат не обладает собственным ингибирующим действием на цитохромы печени. Питавастатин метаболизируется с помощью разнообразных реакций конъюгации (гидроксилирование, лактозинизация, конъюгация с таурином) [4]. Основным метаболитом питавастатина является питавастатин-лактон, при этом в печеночных микросомах вначале происходит его глюкуронизация [5]. Еще одной важной особенностью питавастатина является то, что его транспорт практически независим от гликопротеина P. Основным его переносчиком является органический пептидный анионный транспортер (OATP) 2-го типа, который у людей кодируется геном *SLCO1B1* [6].

Эффективность питавастатина

Питавастатин относится к числу статинов умеренной активности. Диапазон назначаемых доз составляет от 1 до 4 мг/сут. В исследовании питавастатина у пациентов японской популяции показано, что препарат способствует снижению уровня общего холестерина на 21,0%, холестерина ЛНП – на 31,3%, триглицеридов – на 6,1% [7]. У больных старше 65 лет в рандомизированном исследовании снижение уровня холестерина ЛНП на фоне терапии питавастатином 4 мг/сут и симвастатином 40 мг/сут оказалось аналогичным (44 и 42% соответственно) [8]. Согласно данным R. Mukhtar и соавт., питавастатин в дозе 2–4 мг/сут вызывает снижение уровня холестерина ЛНП на 42–47%. Аналогичное снижение уровня ЛНП происходит при терапии аторвастатином в дозах 20–40 мг/сут [4]. В сравнительном исследовании JAPAN-ACS показано, что терапия питавастатином в дозе 4 мг не уступает терапии аторвастатином 20 мг/сут по влиянию на объем атером коронарных артерий по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования при назначении этих препаратов пациентам с острым коронарным синдромом [9]. Следует отметить, что в клинических исследованиях использование питавастатина в монотерапии в дозе 4 мг/сут позволяло не только добиться целевого снижения уровня ЛНП, но и имело существенную клиническую эффективность – снижение риска смерти от любых причин, инфаркта миокарда, риска комбинированной конечной точки. Так, в крупномасштабном исследовании REAL-CAD питавастатин снижал относительный риск инфаркта миокарда на 43% и смерти от всех причин на 19% [10].

Казалось бы, концепция применения интенсивных доз статинов исключает применение этого лекарства у больных с высоким и очень высоким риском ишемических событий. Тем не менее целевого уровня у значительного числа больных все же удается достигнуть на дозе 4 мг/сут, а в случае необходимости применение рациональных сочетаний гиполипидемических лекарств с разным механизмом действия может полностью решить эту проблему. Следует также иметь в виду, что ужесточение целевого уровня ЛНП у больных высокого и очень высокого риска до 1,4 ммоль/л и ниже вообще ставит под вопрос использование любого статина в виде монотерапии [1].

Одной из наиболее рациональных комбинаций является одновременное применение статина и специфического блокатора транспортера холестерина в энтероцитах, так называемого белка Ниманна–Пика типа C1 – эзетимиба. Рациональность данной комбинации связана с тем, что снижение синтеза холестерина в гепатоцитах при применении статина нивелируется по механизму обратной связи увеличением активности всасывания холестерина в кишечнике. В Японии проведено клиническое исследование эффективности комбинации питавастатина и эзетимиба при остром коронарном синдроме HIJ-PROPER (Heart Institute of Japan PRoper level of lipid lOwering with Pitavastatin and Ezetimibe in acute coRonary syndrome). Такая комбинация позволила достигнуть целевого уровня холестерина ЛНП, рекомендованного на тот период времени (исследование опубликовано в 2017 г., целевой уровень составлял менее 1,8 ммоль/л). В среднем в группе комбинированного лечения уровень ЛНП составил 1,68 (1,66–1,71) ммоль/л. При этом увеличения частоты неблагоприятных событий – миопатии, случаев рабдомиолиза, ухудшения функции почек, поражения печени не зарегистрировано [11].

Необходимость в неопределенно долгом приеме статинов увеличивает риск развития нарушений углеводного обмена, в том числе сахарного диабета, и приводит к определенному снижению функции почек. В этом смысле питавастатин выглядит предпочтительнее, поскольку у него подобные побочные эффекты не регистрировались. Частота побочных эффектов при лечении питавастатином невелика. В большом длительном исследовании IV фазы LIVES (LIVALO Effectiveness and Safety) 20 278 больных получали питавастатин и наблюдались в течение 104 нед. Побочные эффекты регистрировались у 2069 (10,4%) из 19 925 больных, закончивших наблюдение. В большинстве случаев они классифицировались как легкие. Чаще всего регистрировалось повышение уровня креатинфосфокиназы (2,74%), аланинаминотрансферазы (1,79%) и аспартатаминотрансферазы (1,50%), миалгии (1,08%) и повышение уровня γ-глутаматаминотрансферазы (1,00%). Частота тяжелых побочных эффектов, потребовавших госпитализации, составила всего лишь 0,01% [12].

Безопасность питавастатина в комбинированной гиполипидемической терапии

Анализ данных исследования LIVES показал, что использование питавастатина совместно с препаратами, метаболизирующимися через или ингибирующими цитохром CYP2C9, не приводит к увеличению частоты неблагоприятных эффектов [13].

Известно, что комбинация статинов с препаратами из группы фибратов может увеличивать риск неблагоприятных побочных эффектов, прежде всего рабдомиолиза. Необходимость назначения фибратов обычно связана с гипертриглицеридемией. В отличие от других статинов питавастатин может быть одним из препаратов этой группы, для которых такое сочетание может быть относительно не опасным. В исследовании in vitro изучено фармакокинетическое взаимодействие между различными статинами и препаратом из группы фибратов – гемфиброзилом. Минимальное взаимодействие зафиксировано для питавастатина, концентрация которого мало изменялась при совместном применении с фибратом. Для других статинов ингибирование

цитохромов CYP2C8, CYP2C9 и CYP3A4 в большей степени влияло на концентрацию статинов в плазме крови [14]. В аналогичном исследовании с гемфиброзилом концентрация питавастатина менялась в минимальной степени, а церивастатина и аторвастатина менялась значительно [15].

Сочетание фенофибрата и питавастатина обычно хорошо переносится и не приводит к значимому увеличению риска побочных эффектов терапии. При этом на группе из 24 здоровых добровольцев показано, что такое сочетание существенно не меняет и параметры фармакокинетики питавастатина [16].

Комбинация питавастатина и ингибиторов анионных транспортеров

Одним из ключевых транспортеров питавастатина является OATP 2-го типа. Снижение активности этого транспортера ассоциировано со снижением эффективности препаратов, которые взаимодействуют с этим белком, и увеличением риска побочных эффектов. В частности, это касается риска миопатии, ассоциированной с приемом статинов [17]. Возможно фармакокинетическое взаимодействие питавастатина с препаратами, ингибирующим OATP. Например, показано существенное воздействие циклоспорина А на концентрацию питавастатина в плазме крови. При этом влияние активности цитохромов CYP2C9 и CYP3A4 на концентрацию питавастатина не показано, что говорит о незначительном влиянии этих цитохромов на кинетику препарата [18]. Вместе с тем нарастание концентрации питавастатина при совместном применении с циклоспорином заставило исключить возможность такого сочетания, что и внесено в инструкцию по медицинскому применению препарата.

Ингибирует активность полипептидных анионных транспортеров и такой противомолярийный препарат, как хлорохин. Согласно данным Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США применение хлорохина совместно с питавастатином, правастатином и розувастатином может приводить к увеличению риска миопатий [17].

Для питавастатина показано небольшое, но статистически значимое увеличение его плазменной концентрации при применении препарата совместно с грейпфрутовым соком. Этот эффект опосредуется не ингибирующим влиянием на цитохром CYP3A4, который практически не влияет на метаболизм питавастатина, а снижением активности OATP 1-го типа. Данных о том, может ли это взаимодействие приводить к клинически значимым изменениям эффективности или безопасности питавастатина, в настоящее время нет [19].

В исследовании на группе здоровых добровольцев не отмечено существенного нарастания уровня питавастатина в плазме крови при совместном использовании с ингибитором цитохрома CYP3A4 интраконазолом [20].

Другие возможные лекарственные взаимодействия

Изменение скорости метаболизма типичных субстратов цитохромов CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 на фоне приема различных статинов изучено в эксперименте. Оказалось, что только 2 статина имеют минимальный уровень взаимодействия с системой цитохрома P450. Это питавастатин и правастатин. Ингибирующий эффект в отношении активности лекарственного транспортера MDR1 коррелировал с ингибирующим влиянием на цитохром CYP3A4. В целом более значимое ингибирующее влияние на систему печеночного метаболизма и транспорта оказывают высоколипофильные статины [21].

К числу препаратов, метаболизирующихся цитохромом CYP3A4, относятся антагонисты кальция (амлодипин, фелодипин, верапамил, дилтиазем, никардипин и некоторые другие). В большом популяционном исследовании данных электронных медицинских карт в Тайване проанализировали риск побочных эффектов терапии при сочетании антагонистов кальция со статинами, которые метаболизируются (ловастатин, симвастатин и аторвастатин) и не метаболизируются (питавастатин, розувастатин и флувастатин) цитохромом CYP3A4. Оказалось, что риск побочных эффектов существенно выше при использовании статинов, метаболизирующихся этим путем, – острого почечного повреждения (отношение шансов – ОШ 2,12; 95% доверительный интервал – ДИ 1,35–3,35), гиперкалиемии (ОШ 2,94; 95% ДИ 1,36–6,35), острого инфаркта миокарда (ОШ 1,55; 95% ДИ 1,16–2,07), ишемического инсульта (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,08–1,68) [22].

Другие антигипертензивные препараты – блокаторы рецепторов ангиотензина – также имеют существенный метаболизм I фазы. В эксперименте на крысах линии Вистар изучили лекарственные взаимодействия питавастатина и кандесартана. Существенных изменений плазменной концентрации и кинетики препаратов не выявлено [23]. Также в эксперименте на свиньях изучены лекарственные взаимодействия при совместном назначении питавастатина и телмисартана. При этом не отмечалось снижения гиполипидемического действия статина. Кроме того, хотя на фоне терапии и увеличивалась экспрессия ядерного рецептора PPARG2, но в отличие от монотерпии телмисартаном не изменялась экспрессия PPARA, лептина и адипонектина, что может иметь значение для лечения пациентов с абдоминальным ожирением и факторами риска атеросклероза [24].

Изучалась и ассоциация эффективности терапии варфарином и его фармакокинетики на фоне сопутствующей терапии питавастатином. Эффективность варфарина оценивали по уровню международного нормализованного отношения (МНО). Кроме того, измеряли и основные показатели фармакокинетики варфарина. Ни параметры эффективности, ни концентрация варфарина и его метаболитов существенно не отличались у пациентов, получавших только варфарин, и пациентов, получавших сочетание варфарина и питавастатина [25].

В сравнительном исследовании изучили возможные лекарственные взаимодействия между варфарином и двумя статинами – питавастатином и розувастатином. Оценивали влияние терапии статинами на уровень МНО. Сначала подбиралась доза варфарина, а затем к терапии добавляли или питавастатин в дозе 4 мг/сут, или розувастатин в дозе 40 мг/сут. На фоне добавления к терапии питавастатина МНО незначимо выросло с 1,73 ± 0,18 до 1,78 ± 0,29, а на фоне терапии розувастатином выросло достоверно с 1,74 ± 0,20 до 1,90± 0,30 (p<0,01) [26].

Одним из препаратов с неблагоприятным профилем лекарственных взаимодействий является клопидогрел – блокатор P2Y12-рецепторов тромбоцитов. Одним из механизмов таких взаимодействий является влияние клопидогрела на активность цитохрома CYP2C8 и OATP1B1. В небольшом исследовании оценили влияние клопидогрела и рифампина, которые являются ингибиторами этих ферментов, на плазменную концентрацию питавастатина, пиоглитазона и репаглинида. Существенного изменения концентрации питавастатина не произошло, а уровни пиоглитазона и репаглинида достоверно увеличивались [27].

Проводилось исследование параметров фармакокинетики питавастатина при совместном применении с противовирусными препаратами дарунавиром и ритонавиром, применяемыми в лечении больных с ВИЧ-инфекцией. Параметры фармакокинетики тестировались на 28 добровольцах в возрасте 30,5 года. Показатели AUC (0–τ) и максимальной концентрации при совместном приеме для питавастатина 0,74 (0,69–0,80) и 0,96 (0,84–1,09). При этом показатель AUC оказался внутри ожидаемого интервала, обеспечивающего достаточную клиническую эффективность. Фармакокинетика дарунавира и ритонавира существенно не изменялась [28]. Похожее исследование проведено для комбинации лопинавир/ретиновар

Некоторые клинически значимые лекарственные взаимодействия, которые необходимо учитывать (по данным https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker)

Некоторые лекарства	Симвастатин	Аторвастатин	Розувастатин	Питавастатин
Амиодарон	Не комбинировать (запрещено превышать дозу 20 мг)	Увеличение уровня аторвастатина (более частое наблюдение за больным)	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия
Амлодипин	Не комбинировать (запрещено превышать дозу 20 мг)	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия
Тикагрелор	Описаны случаи рабдомиолиза	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия
Варфарин	Строгий контроль МНО при совместном назначении	Нет взаимодействия	Строгий контроль МНО – увеличивает эффект варфарина	Нет взаимодействия
Дабигатран	Нет взаимодействия	Увеличение уровня дабигатрана, особенно при сниженной функции почек – избегать совместного применения	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия
Валсартан	Может увеличивать токсичность статина (требуется мониторирование)	Может увеличивать токсичность статина (требуется мониторирование)	Может увеличивать токсичность статина (требуется мониторирование)	Может увеличивать токсичность статина (требуется мониторирование)
Нифедипин	Избегать комбинации	Возможно увеличение концентрации – требуется мониторирование	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия
Пиоглитазон	Может увеличивать токсичность статина (требуется мониторирование)	Может увеличивать токсичность статина (требуется мониторирование)	Может увеличивать токсичность статина (требуется мониторирование)	Может увеличивать токсичность статина (требуется мониторирование)
Лираглутид	Нет взаимодействия	Возможно снижение эффективности аторвастатина	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия

на группе из 24 добровольцев. Площадь под кривой концентрации несколько уменьшалась, однако максимальная концентрация препарата в крови существенно не изменилась. Таким образом, фармакокинетическое взаимодействие питавастатина и противовирусных препаратов может быть расценено как незначительное [29].

Множественные лекарственные взаимодействия нескольких новых лекарственных препаратов изучены в исследовании на здоровых добровольцах. Использовались аденовир/дипивоксил, ситаглиптин, метформин, питавастатин и дигоксин. Существенных изменений плазменной концентрации всех этих препаратов при совместном использовании не зарегистрировано [30].

В таблице приведены данные взаимодействия с лекарствами, которые могут часто использоваться у больных, имеющих показания к назначению статинов.

Питавастатин и инфекция SARS-CoV-2

Пандемия новой коронавирусной инфекции поставила вопросы о возможных путях профилактики и лечения этой инфекции, а также возможного снижения риска тяжелых осложнений заболевания. В качестве возможных препаратов для лечения инфекции рассматривались уже имеющиеся противовирусные препараты, некоторые противомолярийные лекарства (гидроксихлорохин). Для купирования процессов активного воспаления (цитокинового шторма), вызванного воздействием нового коронавируса, рассматривается возможность использования глюкокортикоидов, ингибиторов интерлейкина-6 и других подобных препаратов. Присоединение бактериальной инфекции может требовать назначения антибактериальной терапии. Все это делает особенно важным учет возможных лекарственных взаимодействий. Появились данные наблюдательных исследований, рассматривающих влияние сопутствующей терапии на течение коронавирусной инфекции. Так, в шведском госпитальном регистре, включавшем всех пациентов, находившихся в отделениях интенсивной терапии, показано, что применение антикоагулянтов и статинов является независимым протективным фактором, а применение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы существенно на прогноз пациентов не влияет [31]. Проведенный в конце 2020 г. метаанализ 13 наблюдательных исследований не подтвердил протективных эффектов статинов в отношении риска смерти от новой коронавирусной инфекции, однако данные многофакторного регрессионного анализа подтвердили версию об их возможном протективном действии [32]. В любом случае не следует отменять назначенные до заболевания коронавирусной инфекцией статины. Среди возможных механизмов влияния гиполипидемической терапии статинами на течение новой коронавирусной инфекции обсуждается прямое противовирусное действие, связанное со снижением проникновения вирусов в клетку из-за снижения содержания холестерина в клеточных мембранах, способность некоторых статинов блокировать основную протеазу вируса, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, а также противотромботический эффект статинов. Экспериментальные исследования показали достаточно высокую силу связывания и возможность блокировать основную протеазу вируса SARS-CoV-2 при использовании питавастатина, розувастатина, ловастатина и флувастатина. Это позволяет предположить у этих препаратов потенциальное противовирусное действие [33]. Также возможная активность питавастатина в отношении вируса SARS-CoV-2 показана при тестировании 14 близких по хими-

ческой структуре субстанций методом молекулярной динамической стимуляции [34]. Кроме того, для питавастатина показаны и противовоспалительное действие, а также способность стабилизировать состояние эндотелия, в том числе у пациентов с вирусными инфекциями [35]. Учитывая все эти факторы, а также низкую вероятность лекарственных взаимодействий, в том числе и с противовирусными препаратами, питавастатин оказывается одним из препаратов, которые могут использоваться у пациентов высокого кардиологического риска, в том числе в условиях инфекции COVID-19.

Заключение

Таким образом, питавастатин является препаратом, который имеет низкий риск лекарственных взаимодействий. В настоящее время он единственный препарат группы статинов, в метаболизме которого не принимают участие ферменты системы цитохрома P450.

Благодаря хорошему гиполипидемическому действию, доказанному влиянию на атерому и прогноз при вторичной профилактике, низкому риску развития нежелательных явлений, а также минимальному риску лекарственных взаимодействий питавастатин может применяться у коморбидных пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, что особенно актуально для пациентов, вынужденных применять несколько лекарственных препаратов одновременно.

Конфликт интересов. Д.А. Затейщиков. Научные гранты/клинические исследования: GlaxoSmithKline, Servier, Novartis, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Takeda, Johnson & Johnson, Boehringer Ingelheim, Amgen, Bayer, Pfizer. Лектор/участие в экспертных советах: Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, KRKA, GlaxoSmithKline, Novartis, Takeda, Sanofi-Aventis, Bayer, Акрихин, Аспен, Pfizer, BMS, Siemens, Recordati. Л.О. Минушкина. Лектор/участие в экспертных советах: Pfizer, Ново-Нордиск, Servier, ProMed, Boehringer-Ingelheim, Sandoz.

Conflict of interests. D.A. Zateyshikov. Scientific grants/clinical studies: GlaxoSmithKline, Servier, Novartis, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Takeda, Johnson & Johnson, Boehringer Ingelheim Amgen, Bayer, Pfizer. Lecturer/participation in expert councils: Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, KRKA, GlaxoSmithKline, Novartis, Takeda, Sanofi-Aventis, Bayer, Akrikhin, Aspen, Pfizer, BMS, Siemens, Recordati. L.O. Minushkina. Lecturer/participation in expert councils: Pfizer, Novo-Nordisk, Servier, ProMed, Boehringer-Ingelheim, Sandoz.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал
ЛНП – липопротеины низкой плотности
МНО – международное нормализованное отношение
ОАТР – органический полипептидный анионный транспортер
ОШ – отношение шансов

Литература/References

1. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis 2019; 290: 140–205.
2. Ming EE, Davidson MH, Gandhi SK, et al. Concomitant use of statins and CYP3A4 inhibitors in administrative claims and electronic medical records databases. J Clin Lipidol 2008; 2 (6): 453–63.
3. Masana L. Pitavastatin in cardiometabolic disease: therapeutic profile. Cardiovasc Diabetol 2013, 12 (Suppl. 1): S2.
4. Mukhtar RY, Reid J, Reckless JP. Pitavastatin. Int J Clin Pract 2005; 59 (2): 239–52.
5. Fujino H, Yamada I, Shimada S, et al. Metabolic fate of pitavastatin, a new inhibitor of HMG-CoA reductase: human UDP-glucuronosyltransferase enzymes involved in lactonization. Xenobiotica 2003; 33 (1): 27–41.
6. Kajinami K, Takekoshi N, Saito Y. Pitavastatin: efficacy and safety profiles of a novel synthetic HMG-CoA reductase inhibitor. Cardiovasc Drug Rev 2003; 21 (3): 199–215.
7. Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES Study. Atheroscler Suppl 2011; 12 (3): 285–8.
8. Chamberlin KW, Baker WL. Benefit-risk assessment of pitavastatin for the treatment of hypercholesterolemia in older patients. Clin Interv Aging 2015; 10: 733–40.
9. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, et al. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). J Am Coll Cardiol 2009; 54 (4): 293–302.
10. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, et al. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): A Randomized Superiority Trial. Circulation 2018; 137 (19): 1997–2009.
11. Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. Eur Heart J 2017; 38 (29): 2264–76.
12. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. Exp Opin Pharmacother 2010; 11 (5): 817–28.
13. Gosho M, Tanahashi M, Hounslow N, Teramoto T. Pitavastatin therapy in polymedicated patients is associated with a low risk of drug-drug interactions: analysis of real-world and phase 3 clinical trial data. Int J Clin Pharmacol Ther 2015; 53 (8): 635–46.
14. Fujino H, Yamada I, Shimada S, et al. Interaction between fibrates and statins – metabolic interactions with gemfibrozil. Drug Metabol Drug Interact 2003; 19 (3): 161–76.
15. Fujino H, Shimada S, Yamada I, et al. Studies on the interaction between fibrates and statins using human hepatic microsomes. Arzneimittelforschung 2003; 53 (10): 701–7.
16. Lee HW, Kang WY, Jung W, et al. Evaluation of the Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction between Micronized Fenofibrate and Pitavastatin in Healthy Volunteers. Pharmaceutics 2020; 12 (9).
17. Alam K, Pahwa S, Wang X, et al. Downregulation of Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) 1B1 Transport Function by Lysosomotropic Drug Chloroquine: Implication in OATP-Mediated Drug-Drug Interactions. Mol Pharmaceut 2016; 13 (3): 839–51.
18. Fujino H, Nakai D, Nakagomi R, et al. Metabolic stability and uptake by human hepatocytes of pitavastatin, a new inhibitor of

HMG-CoA reductase. Arzneimittelforschung 2004; 54 (7): 382–8.
19. Hu M, Mak VW, Yin OQ, et al. Effects of grapefruit juice and SLCO1B1 388A>G polymorphism on the pharmacokinetics of pitavastatin. Drug Metab Pharmacokinet 2013; 28 (2): 104–8.
20. Nakagawa S, Gosho M, Inazu Y, Hounslow N. Pitavastatin Concentrations Are Not Increased by CYP3A4 Inhibitor Itraconazole in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev 2013; 2 (2): 195–200.
21. Sakaeda T, Fujino H, Komoto C, et al. Effects of acid and lactone forms of eight HMG-CoA reductase inhibitors on CYP-mediated metabolism and MDR1-mediated transport. Pharm Res 2006; 23 (3): 506–12.
22. Wang YC, Hsieh TC, Chou CL, et al. Risks of Adverse Events Following Coprescription of Statins and Calcium Channel Blockers: A Nationwide Population-Based Study. Medicine (Baltimore) 2016; 95 (2): 2487.
23. Patel M, Kothari C. Quantitative bio-analysis of pitavastatin and candesartan in rat plasma by HPLC-UV: Assessment of pharmacokinetic drug-drug interaction. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2020; 1138: 121962.
24. Xu C, Fang D, Chen X, et al. Effect of telmisartan on the therapeutic efficacy of pitavastatin in high-fat diet induced dyslipidemic guinea pigs. Eur J Pharmacol 2015; 762: 364–71.
25. Inagaki Y, Hunt T, Arana B, et al. Drug-drug interaction study to assess the effects of multiple-dose pitavastatin on steady-state warfarin in healthy adult volunteers. J Clin Pharmacol 2011; 51 (9): 1302–9.
26. Yu CY, Campbell SE, Zhu B, et al. Effect of pitavastatin vs. rosuvastatin on international normalized ratio in healthy volunteers on steady-state warfarin. Curr Med Res Opin 2012; 28 (2): 187–94.
27. Kim SJ, Yoshikado T, Ieiri I, et al. Clarification of the Mechanism of Clopidogrel-Mediated Drug-Drug Interaction in a Clinical Cassette Small-dose Study and Its Prediction Based on In Vitro Information. Drug Metab Dispos 2016; 44 (10): 1622–32.
28. Yu CY, Campbell SE, Sponseller CA, et al. Steady-state pharmacokinetics of darunavir/ritonavir and pitavastatin when co-administered to healthy adult volunteers. Clin Drug Investig 2014; 34 (7): 475–82.
29. Morgan RE, Campbell SE, Suehira K, et al. Effects of steady-state lopinavir/ritonavir on the pharmacokinetics of pitavastatin in healthy adult volunteers. J Acquir Immune Defic Syndr 2012; 60 (2): 158–64.
30. Trueck C, Hsin CH, Scherf-Clavel O, et al. A Clinical Drug-Drug Interaction Study Assessing a Novel Drug Transporter Phenotyping Cocktail With Adefovir, Sitagliptin, Metformin, Pitavastatin, and Digoxin. Clin Pharmacol Ther 2019; 106 (6): 1398–07.
31. Ahlström B, Frithiof R, Hultström M, et al. The swedish covid-19 intensive care cohort: risk factors of icu admission and icu mortality. Acta Anaesthesiol Scand 2021.
32. Scheen AJ. Statins and clinical outcomes with COVID-19: Meta-analyses of observational studies. Diabetes Metab 2020; 47 (6): 101220.
33. Reiner Ž, Hatamipour M, Banach M, et al. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. Arch Med Sci 2020; 16 (3): 490–6.
34. Baby K, Maity S, Mehta CH, et al. Targeting SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase: An in silico drug repurposing for COVID-19. F1000Res 2020; 9: 1166.
35. DeFilippi C, Toribio M, Wong LP, et al. Differential Plasma Protein Regulation and Statin Effects in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected and Non-HIV-Infected Patients Utilizing a Proteomics Approach. J Infect Dis 2020; 222 (6): 929–39.

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.01.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2021
Статья опубликована / Article published: 31.03.2021

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.1.200773

BY-NC-SA 4.0

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Синдром Бругада в практике врача-кардиолога. Клиническое наблюдение

А.Г. Евдокимова✉, Л.В. Жуколенко, О.А. Шуйская, Е.В. Киякбаева

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Сердечно-сосудистая смертность занимает лидирующие позиции в структуре общей смертности. Синдром Бругада – один из синдромов, связанных с риском внезапной некоронарной смерти в молодом возрасте. Однако распространенность данного синдрома и его клинические проявления недооценены ввиду низкой выявляемости. В данной статье представлен клинический случай диагностики синдрома Бругада с установкой кардиовертера-дефибриллятора в практике врача-кардиолога и краткий литературный обзор указанного синдрома.

Ключевые слова: синдром Бругада, внезапная смерть, кардиовертер-дефибриллятор

Для цитирования: Евдокимова А.Г., Жуколенко Л.В., Шуйская О.А., Киякбаева Е.В. Синдром Бругада в практике врача-кардиолога. Клиническое наблюдение. CardioСоматика. 2021; 12 (1): 54–58. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200773

CASE REPORT

Brugada syndrome in the practice of a cardiologist. Case report

Anna G. Evdokimova✉, Liudmila V. Zhukolenko, Olga A. Shuiskaia, Elena V. Kiiakbaeva

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Cardiovascular mortality occupies aleading position in the structure of total mortality. Brugada syndrome is one of the syndromes associated with the risk of sudden non-coronary death at a young age. However, the prevalence of this syndrome and its clinical manifestations are underestimated due tolow detectability. This article presents a clinical case of the diagnosis of Brugada syndrome with the installation of a cardioverter-defibrillator in the practice of a cardiologist and a briefliterature review of this syndrome.

Keywords: Brugada syndrome, sudden death, cardioverter-defibrillator

For citation: Evdokimova AG, Zhukolenko LV, Shuiskaia OA, Kiiakbaeva EV. Brugada syndrome in the practice of a cardiologist. Case report. Cardiosomatics. 2021; 12 (1): 54–58. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200773

Нами представлен клинический случай синдрома Бругада (СБ), демонстрация которого имеет определенный интерес для клиницистов с точки зрения этиологии опасных нарушений ритма и проводимости у молодого мужчины, не имеющего в анамнезе органической патологии сердца.

При плановом диспансерном обследовании в поликлинике у больного К. 1989 года рождения (30 лет) на электрокардиографии (ЭКГ) впервые выявлены изменения в виде элевации сегмента *ST* в правых грудных отведениях (V_1–V_2) до 2 мм, расцененные как ишемия миокарда.

Пациент экстренно госпитализирован в клинику с подозрением на острый коронарный синдром.

При поступлении в кардиологическое отделение предъявлял жалобы на редкие перебои в работе сердца и приступы сердцебиений с эпизодами слабости в стрессовых ситуациях, кашель с мокротой светлого цвета, больше в утренние часы.

Из анамнеза известно, что в последние 2 мес отмечались повторные обострения хронического бронхита. За 4 дня до настоящей госпитализации отмечалась гипертермия до 38,7°С. Получал антибактериальную терапию с положительным эффектом.

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Евдокимова Анна Григорьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», засл. врач РФ. E-mail: Aevdokimova@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3310-0959

Жуколенко Людмила Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Шуйская Ольга Арсеньевна – зав. кардиологическим отд-нием клинической базы ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Киякбаева Елена Владимировна – врач-кардиолог кардиологического отд-ния ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

✉**Anna G. Evdokimova** – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: Aevdokimova@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3310-0959

Liudmila V. Zhukolenko – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

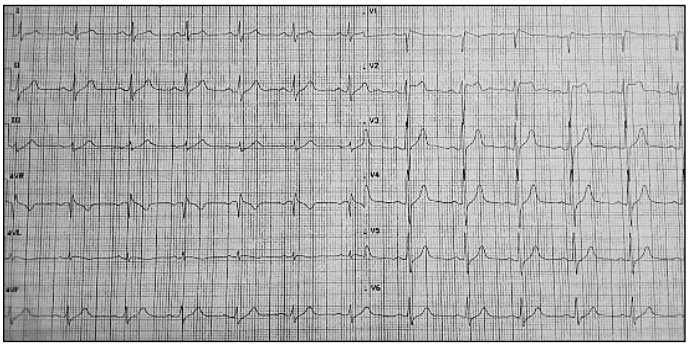
Olga A. Shuiskaia – Head of the cardiology department, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Elena V. Kiiakbaeva – cardiologist, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

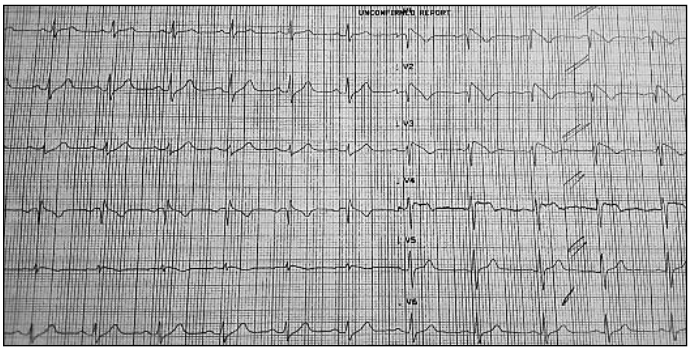
© CONSILIUM MEDICUM, 2021

Курит по 1/2 пачки сигарет в сутки. Проводимые ежегодные профосмотры патологии не выявляли.

При осмотре в отделении: жалоб не предъявляет, патологии со стороны внутренних органов не выявлено. Тропониновый тест отрицательный, в общем анализе крови – лейкоцитоз до 10,62 тыс., без сдвига лейкоцитарной формулы. Биохимические показатели в норме.



а



б

Рис. 1. ЭКГ пациента К., 21.12.2020: а – ЭКГ при поступлении (описание в тексте); б – высокие (на 2 межреберья выше) правые грудные отведения. Признаки СБ в отведениях V_1–V_3.

На ЭКГ при поступлении: ритм синусовый, частота сердечных сокращений 78 уд/мин, полугоризонтальное положение электрической оси сердца. *PQ* – 0,16 с, *QRS* – 0,08 с, *QT* – 0,36 с. В отведениях V_1 и V_2 имеется горизонтальный подъем сегмента *ST* до 2 мм (рис. 1, а).

Для уточнения характера подъема сегмента *ST* снята ЭКГ на 2 ребра выше, на которой зарегистрирован выраженный подъем точки *J*, сводчатое изменение сегмента *ST* и инверсия *T*-волны в отведениях V_1–V_3. Полученная картина соответствует СБ (рис. 1, б).

Проведены дополнительные исследования.

ЭхоКГ. Заключение: выявлена небольшая (около 3 см) хорда/трабекула, параллельная межжелудочковая перегородка на уровне среднего и верхушечного сегмента. Размеры камер сердца, толщина и сократимость миокарда – в пределах нормы. Показатели внутрисердечной гемодинамики в норме. Незначительная трикуспидальная недостаточность. Глобальная систолическая и диастолическая функция левого желудочка в пределах нормы. Фракция выброса левого желудочка 65% (норма).

Холтеровское мониторирование ЭКГ: регистрировались синусовый ритм, эпизоды синусовой аритмии с частотой сердечных сокращений от 47 до 143 уд/мин, с периодами синусовой тахикардии в дневные, вечерние и утренние часы и синусовой брадикардии в ночное время и ранние утренние часы.

Наджелудочковые нарушения ритма сердца не зафиксированы.

Желудочковые нарушения ритма сердца: зафиксирована 1 желудочковая экстрасистола.

Изменения конечной части желудочкового комплекса не выявлено.

Депрессия сегмента *ST* не зарегистрирована; элевация сегмента *ST* не зарегистрирована.

Нарушения внутрижелудочковой проводимости.

Радионуклидное исследование миокарда, синхронизированное с ЭКГ в покое. Заключение: радионуклидных признаков значимых зон трансмурального кардиосклероза не выявлено. Выявленные изменения в приверхушечных, переднеперегородочном и переднем сегменте миокарда с учетом данных ЭхоКГ могут быть обусловлены наличием хорды/трабекулы.

Коронарная ангиография диагностическая гемодинамически значимого стенозирования коронарного русла не показала.

Данных за острую коронарную патологию не получено.

Пациент проконсультирован кардиохирургом ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова», заведующим отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции. Высказано предположение о наличии у пациента СБ. Рекомендована имплантация двухкамерного кардиовертера-дефибриллятора, которая проведена в плановом порядке.

На основании анамнеза, результатов клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования, консультации специалиста больному поставлен клинический диагноз: СБ, имплантация кардиовертер-дефибриллятора – ИКД (12.02.2020). Хронический бронхит курильщика в стадии разрешения.

Краткий обзор литературы

СБ – это клинико-электрокардиографический синдром, объединяющий случаи синкопальных состояний и внезапной сердечной смерти (ВСС) вследствие фатальных желудочковых аритмий (полиморфной желудочковой тахикардии – ЖТ и фибрилляции желудочков – ФЖ) у больных без органических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы и электролитных нарушений, передающийся по аутосомно-доминантному типу [1, 2].

Историческая справка

В 1992 г. братьями P. и J. Brugada впервые описан клинико-электрокардиографический синдром, который включал в себя блокаду правой ножки пучка Гиса, стойкую элевацию сегмента *ST* в правых грудных отведениях и ВСС [3].

С 1980 г. данный синдром стал выделяться как самостоятельное заболевание в связи с регистрацией американским Центром контроля за заболеваемостью в Атланте необычно высокого (25 на 100 тыс. человек) уровня внезапной смертности у молодых людей, выходцев из Юго-Восточной Азии. Смерть наступала преимущественно в ночное время суток, а при аутопсии поражение мышцы сердца или коронарных сосудов не выявлялось [4].

Распространенность

В различных этнических группах частота встречаемости СБ варьирует. Наиболее часто данный синдром встречается в странах Юго-Восточной Азии и гораздо реже – в Северной Америке [5].

На территории Европы, а также Российской Федерации частота встречаемости СБ – от 1 до 3 случаев на 10 тыс. населения [6].

В 70–80% случаев синдром наблюдается среди мужчин 30–40 лет [7].

Истинные показатели распространенности СБ, по всей видимости, далеки от представленных в связи с низкой информированностью врачей о данном синдроме, а также отсутствием доступности проведения генетического исследования.

Причины развития СБ

Причиной СБ является мутация генов, ответственных за синтез белков, транспортирующих ионы натрия в клетку. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу.

В настоящее время известно по крайней мере 5 генов, ответственных за развитие СБ. Мутация в любом из них может привести к развитию заболевания. ДНК-диагностика на территории РФ доступна при исследовании мутаций в генах *SCN5A* и *SCN4B* [8–10].

В анамнезе жизни у пациентов с СБ следует обратить внимание на случаи синкопальных состояний, сопровождающиеся нарушением ритма, ВСС у родственников, в первую очередь молодого возраста, а также наличие у них диагностированного СБ.

Приобретенный СБ

В литературе встречается описание типичных для СБ изменений на ЭКГ под воздействием различных причин. Лекарственно-индуцированный СБ описан при лечении месалазином, ваготоническими препаратами, β-адренергическими агонистами, β-адреноблокаторами, антигистаминными препаратами I поколения, антималярийными средствами, седативными, антиконвульсантами, нейролептиками, три- и тетрациклическими антидепрессантами, препаратами лития и рядом других препаратов.

Клинические проявления СБ

Течение СБ бывает с явными клиническими признаками и асимптомным.

Наиболее частыми проявлениями СБ являются: перебои в работе сердца и учащенное сердцебиение, которое сопровождается синкопальными состояниями, судорогами, нарушением дыхания и остановкой сердечной деятельности [11–13].

Основное проявление синдрома – это пароксизм ЖТ, в большинстве случаев сопровождающийся потерей сознания.

Пациент в покое (вечером или ночью) или после провоцирующих факторов ощущает внезапное недомогание, толчки в области сердца, сердцебиение. Клиническая картина может быть расширена оглушенностью, потливостью, головокружением, мельканием мушек перед глазами, возможны потеря сознания, судороги. Через 20–30 с сознание полностью восстанавливается, но в 11% случаев могут развиться ФЖ и остановка сердца.

В ряде случаев СБ проявляется пароксизмом тахикардии без потери сознания.

У ряда пациентов отмечается асимптомное течение и диагноз СБ можно заподозрить при случайном выявлении изменений на ЭКГ (характерный подъем сегмента *ST* в V_1–V_3) [13, 14].

Лихорадка, переедание, прием алкоголя, кокаина могут спровоцировать или усугубить клинические проявления СБ.

В анамнезе жизни у пациентов с СБ следует обратить внимание на случаи синкопальных состояний, сопровождающиеся нарушением ритма, ВСС у родственников.

СБ, по мнению многих специалистов, ассоциирован с высоким риском ВСС в молодом возрасте, у лиц без органических изменений коронарных артерий и миокарда (некоронарогенная смерть). Как при наличии симптомов, так и при бессимптомном течении частота остановки сердца в течение 3 лет составляет около 30% [13].

Патофизиология изменений на ЭКГ при СБ

СБ является примером каналопатий. Подавление потока ионов через натриевый канал вызывает гетерогенную потерю верхушки потенциала действия во время II фазы в эпикарде правого желудочка, что ведет к значительной дисперсии реполяризации, рефрактерности, как представлено на рис. 2.

Диагноз СБ может быть затруднен из-за преходящих изменений на ЭКГ. Скрытые формы могут быть обнаружены во время пробы с антиаритмиками класса IC.

Внутривенное введение изопротеренола уменьшает ЭКГ-признаки, а ацетилхолина – увеличивает.

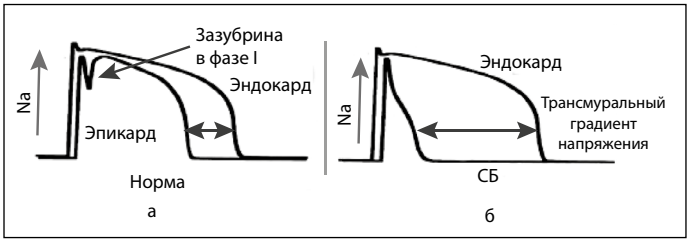


Рис. 2. Потенциал действия в эпикарде правого желудочка: а – в норме; б – при СБ.

Эта особенность согласуется с тем, что сердечные события наступают главным образом в покое или во время сна. До сих пор остается предметом обсуждений точный механизм ЭКГ-изменений и аритмогенеза при СБ.

ЭКГ-диагностика СБ

Выделяются следующие клинико-электрокардиографические и варианты СБ (см. таблицу, рис. 3).

Диагностические критерии СБ. Аномалии сегмента *ST* в V_1–V_3 отведениях

ЭКГ-изменения	СБ		
	1-й тип	2-й тип	3-й тип
Волна *J*	>2 мм	>2 мм	>2 мм
Зубец *T*	Отрицательный (-)	+ или +/-	+
Тип *ST–T* сегмента	Сводчатый	Седловидный	Седловидный
Конечная часть *ST*	Постоянно отрицательная	>1 мм	Подъем >1 мм

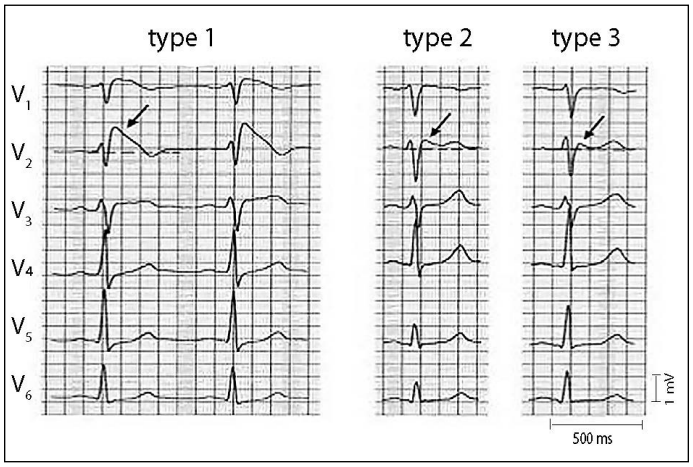


Рис. 3. ЭКГ-варианты СБ.

Выделяют 3 типа подъема сегмента *ST* при СБ:

- 1-й тип – отмечаются выраженный подъем точки J, сводчатое изменение сегмента *ST* и инверсия *T*-волны в отведениях V_1 и V_2;
- 2-й тип – регистрируется седловидный подъем сегмента *ST* (более 1 мм);
- 3-й тип – подъем сегмента *ST* менее 1 мм.

В соответствии с согласительным документом 1-й тип ЭКГ-изменений является показательным для выставления диагноза СБ. По сути, выделяют две морфологии ЭКГ-паттерна СБ: первый – coved type («куполообразный») и второй – saddle-back («седлообразный»), включающий в себя 2 и 3-й, описанные ранее.

Некоторые авторы для диагностики СБ предлагают использовать высокие (на 1–2 межреберья выше) правые грудные отведения [14, 15].

В отличие от других врожденных аритмогенных каналопатий (синдрома удлиненного интервала *QT*) СБ является непостоянным, типичные ЭКГ-признаки могут носить интермиттирующий характер. Характерные изменения ЭКГ более выражены в период перед развитием ЖТ (или ФЖ) или сразу после нее, могут провоцироваться рядом факторов (подъемом температуры, интоксикацией, электролитными нарушениями, приемом ряда лекарственных препаратов и т.д.).

Критерии диагностики СБ:

• Подъем сегмента *ST* спонтанный или индуцированный в правых грудных отведениях на 1 мм и более (может меняться в течение нескольких суток).

• Блокада правой ножки пучка Гиса (полная и неполная).

• Обморочные состояния, ЖТ, ФЖ (ВСС) [15, 16].

Осложнениями СБ являются фатальные нарушения ритма (устойчивая ЖТ, переходящая в ФЖ), асистолия и клиническая смерть.

Дифференциальная диагностика

СБ необходимо дифференцировать, в первую очередь, с блокадой правой ножки пучка Гиса, острым коронарным синдромом с подъемом сегмента *ST*, перикардитом, синдромом ранней реполяризации желудочков, вазоспастической стенокардией, тромбоэмболией легочной артерии, передозировкой антидепрессантов, электролитными нарушениями (гиперкальциемия, гиперкалиемия) [15].

Лечение СБ

В отечественных и европейских клинических рекомендациях по лечению желудочковых аритмий и профилактике ВСС представлены мероприятия по коррекции образа жизни для пациентов с диагностированным СБ (исключение приема лекарственных препаратов, провоцирующих элевацию сегмента *ST* в правых грудных отведениях, ограничение избыточного употребления алкоголя, переедания, своевременный прием жаропонижающих препаратов при гипертермии любой этиологии), показания для медикаментозной и хирургической терапии [15, 16].

В настоящее время не существует лекарственных препаратов с доказанной эффективностью для лечения пациентов с СБ, единственным методом, снижающим риск развития ВСС, является ИКД [17–19].

ИКД рекомендована пациентам с СБ:

• имеющим указания на эпизод сердечного ареста в анамнезе;

• со спонтанным подъемом сегмента *ST* в правых грудных отведениях в сочетании с эпизодами синкопе в анамнезе;

• с верифицированной ЖТ, не приведшей к остановке сердечно-сосудистой деятельности [18].

Прогноз при СБ

Пациенты с СБ должны находиться под амбулаторным наблюдением кардиолога.

К факторам, ухудшающим прогноз, относятся: спонтанные изменения на ЭКГ, синкопальные состояния в анамнезе, дебют в молодом возрасте.

Ведение пациентов с аритмическими синдромами предполагает оценку степени риска развития ВСС. Наиболее высокий риск развития ВСС в течение 1 года (7,7%) отмечается у пациентов, переживших фатальную аритмию; высокий риск (1,9%) – у пациентов, имеющих синкопе в анамнезе; наименьший риск (0,5%) – у асимптомных пациентов с ЭКГ-признаками СБ 1-го типа [18].

Пациентам с СБ не рекомендуется заниматься профессиональным спортом, так как повышенная физическая активность может вести к повышению тонуса блуждающего нерва и увеличению вероятности развития фатальных аритмий [20, 21].

Информация о лекарственных препаратах с потенциально аритмогенным действием представлена на сайте http://brugadadrugs.org [22].

В соответствии с рекомендациями Консультативного совета (Brugadadrugs.org) лекарственные препараты разделены на 4 группы, что значительно помогает в ведении пациентов данной категории.

Красный список: лекарства, которых следует избегать пациентам с СБ (аймалин, Аллапинин, прокаинамид, пропафенон, амитриптилин, кломипрамин, прокаин, пропофол и др.).

Оранжевый список: препараты, которых желательно избегать пациентам с СБ (амиодарон, лидокаин, пропранолол, верапамил, карбамазепин, клотиапин, кетамин, трамадол, Димедрол, индапамид, метоклопрамид и др.).

Зеленый список: препараты, которые могут оказывать антиаритмическое действие у пациентов с СБ (хинидин, изопротеренол).

Синий список: препараты, используемые для диагностики СБ (аймалин, прокаинамид, флеинид и др.).

Заключение

СБ – это клинико-электрокардиографический феномен, связанный с высокой вероятностью развития фатальных аритмий и ВСС. Несмотря на сравнительную редкость СБ в популяции, необходима его своевременная диагностика. Большую сложность в диагностике представляет асимптомное течение СБ.

Представленный нами клинический пример демонстрирует СБ, возникший на фоне лихорадки, подтвержден классической картиной ЭКГ, снятой на 2 ребра выше. Единственным доказательным методом лечения СБ является ИКД, что и проведено нашему пациенту. Родственникам пациента предложено пройти генетическое тестирование.

Прогноз при СБ крайне неблагоприятный в связи с высокой летальностью.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВСС – внезапная сердечная смерть
ЖТ – желудочковая тахикардия
ИКД – имплантация кардиовертер-дефибриллятора
ЭКГ – электрокардиография
СБ – синдром Бругада
ФЖ – фибрилляция желудочков

Литература/References

1. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Киртбая Л.Н. Синдром Бругада: клеточные механизмы и подходы к лечению. Анналы аритмологии. 2010; 3: 45–9 [Bokeriya LA, Bokeriya OL, Kirtbaja LN. Sindrom Brugada: kletochnie mechanizmi i podchodi k lecheniyu. Annali aritmologii. 2010; 3: 45–9 (in Russian)].
2. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. Heart Rhythm 2013; 10 (12): 85–108.
3. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. JACC 1992; 15; 20 (6): 1391–6.
4. Макаров Л.М. Синдром Бругада. Лечащий врач. 2008; 7: 23–8 [Makarov LM. Sindrom Brugada. Lechachij vrach. 2008; 7: 23–8 (in Russian)].
5. Sarkozy A, Paparella G, Boussy T, et al. The usefulness of the consensus clinical diagnostic criteria in Brugada syndrome. Int J Cardiol 2013; 167 (6): 2700–4.
6. Заклязьминская Е.В., Шестак А.Г., Ревишвили А.Ш., и др. Клинико-генетический полиморфизм синдрома Бругада, обусловленного мутациями в гене SCN5A в российской группе больных. Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. 2013; 2: 49–53 [Zakljazminskaja EV, Schestak AG, Revischvili Sh, et al. Kliniko-geneticheskij poliformizm sindroma Brugada, obuslovlennogo mutazijami v gene SCN5A v rossijskoj gruppe bolnich. Chirurgija. Gurnal im. N.I. Pirogova. 2013; 2: 49–53 (in Russian)].
7. Curcio A, Mazzanti A, Bloise R, et al. Clinical presentation and outcome of Brugada syndrome diagnosed with the new 2013 criteria. J Cardiovasc Electrophysiol 2016; 27 (8): 937–43. DOI: 10.1111/jce.12997
8. Бокерия О.Л., Сергеев А.В. Синдром Бругада. Креативная кардиология. 2014; 2: 36–47 [Bokeria OL, Sergeev AV. Sindrom Brugada. Kreativnaja kardiologija. 2014; 2: 36–47 (in Russian)].
9. Campuzano O, Fernandez-Falgueras A, Iglesias A, Brugada P. Brugada syndrome and PKP2: evidences and uncertainties. Int J Cardiol 2016; 214: 403–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.194
10. Crotti L, Kellen CA, Tester DJ, et al. Spectrum and prevalence of mutations involving BrS1-12-susceptibility genes in a cohort of unrelated patients referred for Brugada syndrome genetic testing: implications for genetic testing. J Am Coll Cardiol 2012; 60 (15): 1410–08. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.037
11. Li A, Behr ER. Brugada syndrome: an update. Future Cardiol 2013; 9 (2): 253–71.
12. Hasdemir C, Payzin S, Kocabas U, et al. High prevalence of concealed Brugada syndrome in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. Heart Rhythm 2015; 12 (7): 1584–94. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.03.015
13. Киякбаев Г.К. Аритмии сердца. Основы электрофизиологии, диагностика, лечение и современные рекомендации. Под ред. В.С. Моисеева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009 [Kijakbaev GK. Aritmii serdza. Osnovi elektrofiziologii, diagnostika, lechenie I sovremennie rekomendazii. Pod red. V.S. Moiseeva. Moscow: GEOTAR-Media, 2009 (in Russian)].
14. Francis J, Antzelevitch C. Atrial Fibrillation and Brugada Syndrome. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 1149–53.
15. Рекомендации ESC по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике внезапной сердечной смерти. 2015. Рос. кардиол. журн. 2016; 7 (135): 5–86 [Rekomendazii ESC po lecheniyu pazientov s geludochkovimi naruschenijami ritma I profilaktike vnezapnoj serdechnoj smerti. 2015. Ross. kardiol. gurn. 2016; 7 (135): 5–86 (in Russian)].
16. Клинические рекомендации. Желудочковые аритмии. 2017. ФГБУ «ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ. Центр хирургической и интервенционной аритмологии. Режим доступа: https://racvs.ru/clinic/files/2017/Ventricular-Arrhythmias.pdf. Ссылка активна на: 10.02.2020 [Klinicheskie rekomendazii. Geludochkovie aritmii, 2017. FGBU "NNPZCCX im. A.N.Bakuleva" MZ RF. Zentr xirurgicheskoi I intervencionnoj aritmologii. Available at: https://racvs.ru/clinic/files/2017/Ventricular-Arrhythmias.pdf. Accessed: 10.02.2020 (in Russian)].
17. Tadros R, Cadrin-Tourigny J, Abadir S. Pharmacotherapy for inherited arrhythmia syndromes: mechanistic basis, clinical trial evidence and practical application. Expert Rev Cardiovasc Ther 2015; 20: 1–14.
18. Моисеев В.С., Киякбаев Г.К. Синдром Бругада. Кардиомиопатии и миокардиты. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011; с. 119–28 [Moiseev VS, Kijakbaev GK. Sindrom Brugada. Kardiomiopatii I miokarditi. Moscow: GEOTAR-Media, 2011; p. 119–28 (in Russian)].
19. Cortez-Dias N, Plácido R, Marta L, et al. Epicardial ablation for prevention of ventricular fibrillation in a patient with Brugada syndrome. Rev Port Cardiol 2014; 33: 56–305.
20. Masrur S, Memon S, Thompson PD. Brugada syndrome, exercise, and exercise testing. Clin Cardiol 2015; 38 (5): 323–6.
21. Nakajima T, Kaneko Y, Kurabayashi M. Unveiling specific triggers and precipitating factors for fatal cardiac events in inherited arrhythmia syndromes. Circ J 2015; 79 (6): 1185–92.
22. Postema PG, Wolpert C, Amin AS, et al. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website (www.brugadadrugs.org). Heart Rhythm 2009; 6 (9): 1335–41.

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.02.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2021
Статья опубликована / Article published: 31.03.2021

OMNIDOCTOR.RU