

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 14 № 1 | 2023
Vol.



- ◆ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ
- ◆ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ С ДРУГИМИ ХРОНИЧЕСКИМИ НЕИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
- ◆ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

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. 14 № 1 | 2023



- ◆ CARDIAC REHABILITATION AFTER SURGERY
- ◆ CARDIAC PATHOLOGY AND CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES: INTERACTION MECHANISMS
- ◆ NEW OPPORTUNITIES FOR THE DIAGNOSIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES



РосОКР Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

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

CardioСоматика

Том 14 № 1

2023

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

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 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), Scopus, 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 (eLIBRARY.RU).

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

Burgarella Flavio, профессор, Бергамо, Италия
Downey Fred H., профессор, Техас, США.
ORCID: 0000-0002-7280-1021
Manukhina Eugenia B., профессор, Техас, США.
ORCID: 0000-0002-8102-173X
Suceveanu Mihaela C., профессор, Ковасна, Румыния
Tenenbaum Alexander, профессор, Тель-Авив, Израиль.
ORCID: 0000-0002-0010-4200
Zelveian Parounak H., профессор, Ереван, Армения.
ORCID: 0000-0002-6513-6772
Saner Hugo, профессор, Берн, Швейцария.
ORCID: 0000-0002-8025-7433
Kurbanov Ravshanbek D., профессор,
Ташкент, Узбекистан. ORCID: 0000-0001-7309-2071

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
Задонченко 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
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
Галаявич 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 Нурмухамбетовна, 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: 10 тыс. экз.
Каталог «Пресса России» 13100.

OPEN ACCESS

В электронном виде журнал распространяется бесплатно —
в режиме немедленного открытого доступа

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://cardiosomatics.orscience.ru/2221-7185/>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».

РЕДАКЦИЯ:

Адрес: 191186, Санкт-Петербург,
Аптекарский переулок, д. 3, Литера А,
помещение 1Н

E-mail: cs@eco-vector.com

Зав. редакцией:
Екатерина С. Мищенко

Литературный редактор-корректор:
Анастасия С. Островская

Дизайн и вёрстка:
Лариса А. Минченко

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@omnidocor.ru

Работа с подписчиками:
subscribe@omnidocor.ru



© ООО «Эко-Вектор», 2023



PocoCKP Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

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

CardioSomatics

Vol. 14 No. 1

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

2023

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 Scopus, 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 [eLIBRARY.RU].

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

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

Flavio Burgarella, M.D., Professor, Bergamo, Italy

Fred H. Downey, M.D., Professor, Texas, USA. ORCID: 0000-0002-7280-1021

Eugenia B. Manukhina, M.D., Professor, Texas, USA. ORCID: 0000-0002-8102-173X

Mihaela C. Suceveanu, M.D., Professor, Covasna, Romania

Alexander Tenenbaum, M.D., Professor, Tel-Aviv, Israel. ORCID: 0000-0002-0010-4200

Parounak H. Zelveian, M.D., Professor, Yerevan, Armenia. ORCID: 0000-0002-6513-6772

Hugo Saner, M.D., Professor, Bern, Switzerland. ORCID: 0000-0002-8025-7433

Ravshanbek D. Kurbanov, M.D., Professor, Academician of Academy of Science of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan. ORCID: 0000-0001-7309-2071

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: 10 thousand copies.

Catalog "Press of Russia" 13100.

OPEN ACCESS

Immediate Open Access is mandatory for all published articles

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://cardiosomatics.orscience.ru/2221-7185/>. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher — the Eco-Vector publishing house.

EDITORIAL OFFICE:

Address: 3Ar1N Aptekarsky lane,
Saint Petersburg, Russia

E-mail: cs@eco-vector.com

Executive Editor:

Ekaterina S. Mischenko

Literary Editor-proofreader:

Anastasia S. Ostrovskaya

Design and layout:

Larisa A. Minchenko

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@omnidoc.ru

Subscription:

subscribe@omnidoc.ru



© Eco-Vector, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.Н. Ляпина, Ю.А. Аргунова, В.А. Шалева, Е.В. Дрень, С.А. Помешкина, О.Л. Барбараш

Динамика качества жизни, уровня тревоги и депрессии на фоне ранней физической реабилитации пациентов после хирургической коррекции приобретённого порока митрального клапана: клиническое проспективное рандомизированное исследование. 5

В.В. Евдокимов, А.Г. Евдокимова, Р.И. Стрюк, Е.Н. Ющук, Н.О. Кувырдина, Г.В. Воронина

Современные возможности коррекции бронхообструктивного синдрома при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких: простое рандомизированное исследование в параллельных группах. 17

А.Ю. Лазуткина

Предикторы микроальбуминурии у работников локомотивных бригад: проспективное наблюдательное исследование. 27

ОБЗОРЫ

П.А. Лебедев, Н.А. Давыдова, Е.В. Паранина, М.А. Скуратова

Аутофлуоресценция кожи как индикатор аккумуляции конечных продуктов гликирования в прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с возрастом: обзор литературы. 37

С.А. Помешкина, О.Л. Барбараш, Е.В. Помешкин, А.И. Брагин-Мальцев

Механизмы взаимосвязи атеросклероза и рака предстательной железы: обзор литературы. 49

Ю.А. Толстокорова, С.Ю. Никулина, А.А. Чернова

Клиническая, электрофизиологическая, молекулярно-генетическая характеристика пациентов с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта: обзор литературы. 59

Н.А. Сурикова, А.С. Глухова

Синдром обструктивного апноэ сна: обзор литературы. 67

CONTENTS

ORIGINAL STUDY ARTICLES

- Irina N. Lyapina, Yulia A. Argunova, Veronika A. Shaleva, Elena A. Dren', Svetlana A. Pomeschkina, Olga L. Barbarash*
Dynamics of anxiety, depression, and quality of life after early physical rehabilitation of patients
who underwent surgical correction of acquired mitral valve defect: clinical prospective randomized study 5
- Vladimir V. Evdokimov, Anna G. Evdokimova, Raisa I. Stryuk, Elena N. Yushchuk, Natalia O. Kuvyrkina, Galina V. Voronina*
Modern possibilities of correction of broncho-obstructive syndrome in chronic heart failure of ischemic origin
in combination with chronic obstructive pulmonary disease: simple randomized parallel group study 17
- Anna Yu. Lazutkina*
Predictors of microalbuminuria in workers of locomotive crews: prospective observational study 27

REVIEWS

- Petr A. Lebedev, Naila A. Davydova, Elena V. Paranina, Maria A. Skuratova*
Skin autofluorescence as an indicator of advanced glycation end-product accumulation
in the prognosis of age-related cardiovascular disease: literature review 37
- Svetlana A. Pomeschkina, Olga L. Barbarash, Evgeny V. Pomeschkin, Andrey I. Bragin-Maltsev*
Relationship between the mechanisms of atherosclerosis and prostate cancer: literature review 49
- Yuliya A. Tolstokorova, Svetlana Yu. Nikulina, Anna A. Chernova*
Clinical, electrophysiological, molecular, and genetic characteristics of patients
with Wolf–Parkinson–White syndrome: literature review 59
- Nina A. Surikova, Anna S. Glukhova*
Obstructive sleep apnea syndrome: literature review 67

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS230840>

Динамика качества жизни, уровня тревоги и депрессии на фоне ранней физической реабилитации пациентов после хирургической коррекции приобретённого порока митрального клапана: клиническое проспективное рандомизированное исследование

И.Н. Ляпина, Ю.А. Аргунова, В.А. Шалева, Е.В. Дрень, С.А. Помешкина, О.Л. Барбараш

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Активизация пациента с 1-х сут после хирургической коррекции порока митрального клапана (МК) с подключением к стандартной кардиореабилитации физических тренировок на раннем стационарном этапе при неосложнённом течении послеоперационного периода представляется перспективной с позиции улучшения не только функционального статуса, но и качества жизни (КЖ).

Цель. Изучить эффект ранней физической реабилитации на динамику показателей КЖ, уровня тревоги и депрессии у пациентов после хирургической коррекции порока МК.

Материалы и методы. В клиническое проспективное рандомизированное исследование включены 80 пациентов (медиана возраста 60,8 [47,5; 69,0] года) после хирургической коррекции приобретённого порока МК. Начиная с 7-х сут после операции пациентам проводили спirovelozergometriyu (СВЭМ) с целью оценки функционального статуса и подбора интенсивности нагрузки тренировок с повтором на 24-е сут после вмешательства. В эти же сроки оценивали параметры КЖ по шкале SF-36 и уровень тревоги и депрессии по шкале HADS. Пациентам группы контроля ($n=47$) с 1-х сут после операции осуществляли стандартную программу кардиореабилитации. В основной группе ($n=33$), помимо этого, начиная с 8-х сут после вмешательства инициировали физические тренировки на тредмиле длительностью 14 дней с персонализированным выбором программы тренировок по результатам СВЭМ.

Результаты. Помимо улучшения функционального состояния, проведение ранних физических тренировок отразилось на улучшении динамики показателей КЖ пациентов основной группы. Так, на фоне 14 дней тредмил-тренировок показатель физического компонента здоровья увеличился с медианы 35,1 до 64,4 ($p=0,03$), а показатель психического компонента здоровья — с медианы 49,1 до 82,1 ($p=0,03$). Кроме того, в основной группе отмечено значимое увеличение числа лиц с отсутствием тревоги и депрессии (с 9 до 27,3%; $p=0,04$) согласно шкале HADS, в то время как динамика КЖ, уровня тревоги и депрессии в группе контроля была незначимой.

Заключение. Проведение ранней физической реабилитации, включающей тренировки умеренной интенсивности с индивидуальным расчётом скорости/угла наклона беговой дорожки начиная с 8-х сут после хирургической коррекции приобретённого порока МК, продемонстрировало эффективность в отношении улучшения показателей КЖ, снижения уровня тревоги и депрессии уже спустя 24 дня после операции.

Ключевые слова: приобретённые пороки клапанов сердца; митральный клапан; операция на сердце; ранняя реабилитация; качество жизни; тревога и депрессия.

Как цитировать:

Ляпина И.Н., Аргунова Ю.А., Шалева В.А., Дрень Е.В., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. Динамика качества жизни, уровня тревоги и депрессии на фоне ранней физической реабилитации пациентов после хирургической коррекции приобретённого порока митрального клапана: клиническое проспективное рандомизированное исследование // CardioСоматика. 2023. Т. 14, № 1. С. 5–15. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS230840>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS230840>

Dynamics of anxiety, depression, and quality of life after early physical rehabilitation of patients who underwent surgical correction of acquired mitral valve defect: clinical prospective randomized study

Irina N. Lyapina, Yulia A. Argunova, Veronika A. Shaleva, Elena A. Dren', Svetlana A. Pomeschkina, Olga L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: The activation of the patient from the day after an acquired mitral valve (MV) defect with standard cardiorehabilitation surgery and further physical training at an early uncomplicated inpatient stage of the postoperative period appears promising to improve not only the functional status but also the quality of life (QL).

AIM: Our aim was to examine the effect of early physical rehabilitation on the dynamics of anxiety, depression, and QL in patients after surgical correction of the MV defect.

MATERIALS AND METHODS: The study included 80 patients (median age 60.8 [47.5; 69.0] years) who underwent surgical correction of an acquired MV defect. Starting from the 7th day after the surgery, patients were assessed for functional status, and the intensity of the training load was selected, and this was done again on the 24th day after the surgery. Moreover, the QL parameters on the SF-36 scale and levels of anxiety and depression on the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) were evaluated. The control group ($n=47$) underwent a standard cardiac rehabilitation program from 1st day after surgery. In the main group ($n=33$), based on the results of the cardiopulmonary exercise testing, physical training on a treadmill was initiated for 14 days, from the 8th day after the surgery, in addition to a personalized training program.

RESULTS: In addition to improving the functional state, early physical training improved the dynamics of QL indicators in the main group. After 14 days of treadmill training, the physical health component increased from a median of 35.1 to 64.4 ($p=0.03$), and the mental health component from a median of 49.1 to 82.1 ($p=0.03$). In addition, after the early physical rehabilitation program in the main group, the number of people without anxiety and depression, according to the HADS scale, significantly increased from 9% to 27.3% ($p=0.04$), whereas the dynamics of the QL, anxiety, and depression levels in the control group were not significant.

CONCLUSION: Early physical rehabilitation, including moderate-intensity workouts with an individual calculation of the speed / angle of the treadmill, starting from 8 days after surgical correction of the acquired MV defect demonstrated efficacy in improving the QL and reducing anxiety and depression levels 24 days after surgery.

Keywords: acquired valvular heart defects; anxiety and depression; early rehabilitation; heart surgery; mitral valve; quality of life.

To cite this article:

Lyapina IN, Argunova YuA, Shaleva VA, Dren' EA, Pomeschkina SA, Barbarash OL. Dynamics of anxiety, depression, and quality of life after early physical rehabilitation of patients who underwent surgical correction of acquired mitral valve defect: A clinical prospective randomized study. *Cardiosomatics*. 2023;13(4):5-15. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS230840>

Received: 14.12.2022

Accepted: 14.02.2023

Published: 28.04.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Кардиологическая реабилитация подразумевает под собой мультидисциплинарный подход, состоящий из физических тренировок, психологической поддержки пациента, обучения правилам здорового образа жизни и его модификации, медикаментозного лечения, что в совокупности направлено на улучшение физического состояния и эмоционального фона, качества жизни (КЖ) и социального благополучия пациентов с сердечно-сосудистой патологией [1, 2]. Главным принципом реабилитации после операции на сердце является ранняя активизация больного, инициированная в 1-е сут после операции, с постепенным расширением режимов двигательной активности. Тем не менее до сих пор не разработана единая программа реабилитации для пациентов после хирургической коррекции приобретённых пороков сердца (ППС). Остаются спорными вопросы, связанные с обоснованием сроков начала физических тренировок, их интенсивности и длительности [3–5].

Проведённое ранее в НИИ КПССЗ (Кемерово) исследование продемонстрировало безопасность и эффективность разработанной программы ранней стационарной реабилитации пациентов с ППС, включающей физические тренировки умеренной интенсивности, начиная минимум с 8-х сут послеоперационного периода. Эффект разработанной программы ранней реабилитации выражался в виде увеличения толерантности к физической нагрузке (ТФН) и пикового потребления кислорода (VO_2 -peak) к концу 14-дневного курса тредмил-тренировок [6, 7].

Однако, помимо динамики физического состояния, крайне важен эмоциональный фон пациента, бесспорно меняющийся уже на предоперационном этапе — в период ожидания открытого хирургического вмешательства на сердце. Факт перенесённой операции на сердце в условиях искусственного кровообращения может оказывать негативный долгосрочный эффект на КЖ и эмоциональный фон пациентов. В течение 1-го мес после операции этому способствуют и физические ограничения, связанные с перенесённой стернотомией и сохраняющимся болевым синдромом. Развитие послеоперационных осложнений и продление срока пребывания пациента в стационаре, в свою очередь, также влияют на проявления депрессии и снижение комплаентности пациентов к реабилитации, что снижает её эффективность [8]. Показатель КЖ напрямую связан с толерантностью пациентов к физическим нагрузкам, что зависит от обратного ремоделирования сердца и нормализации внутрисердечной гемодинамики после операции на сердце [9]. Таким образом, раннее вовлечение пациента в процесс физической реабилитации может сказаться на улучшении не только его физического состояния, но и на изменении КЖ и эмоционального фона.

Цель исследования — изучить эффект ранней физической реабилитации на динамику КЖ, уровня тревоги и депрессии у пациентов после хирургической коррекции приобретённых пороков клапанов сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено клиническое проспективное рандомизированное исследование.

Описание процедуры рандомизации

Для рандомизации пациентов использовали метод последовательных номеров. Каждому пациенту на 7-е сут после операции присваивали номер, являющийся случайным числом из таблицы случайных чисел. При наличии чётного номера пациента распределяли в группу контроля (стандартная кардиореабилитация), при наличии нечётного — в основную группу (ранняя реабилитация с аэробными физическими тренировками, ФТ, на тредмиле).

Критерии соответствия

Критерии включения:

- изолированная коррекция приобретённого порока митрального клапана (МК) или в сочетании с коррекцией порока аортального клапана (АК) / трикуспидального клапана (ТК) у пациентов с ППС, ассоциированным с ревматической болезнью сердца, соединительнотканной дисплазией или дегенеративным поражением;
- возраст пациента от 35 до 75 лет;
- письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- пациенты с ППС на фоне инфекционного эндокардита;
- гемодинамически значимые стенозы коронарных и периферических артерий, требующие реваскуляризации;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III стадии (по Василенко–Стражеско) после операции;
- выраженная дыхательная недостаточность II–III стадии;
- аневризма сердца и сосудов;
- стойко повышенное артериальное давление (систолическое давление >180 мм рт.ст. или диастолическое >120 мм рт.ст.);
- гипертермия в послеоперационном периоде;
- острый тромбофлебит;
- нарушения ритма и проводимости сердца — частая желудочковая экстрасистолия, стойкая синусовая тахикардия (>120 уд./мин), фибрилляция или трепетание предсердий (тахисистолический вариант), атрио-вентрикулярная блокада 2-й и 3-й степени, блокада левой ножки пучка Гиса;
- тяжёлые сопутствующие заболевания, препятствующие участию в программе тренировок (заболевания опорно-двигательного аппарата, онкологические заболевания, анемия средней / тяжёлой степени);
- тромбоэмболия лёгочной артерии, развившаяся в течение последних 3 мес;
- резидуальный период острого нарушения мозгового кровообращения давностью менее 3 мес с остаточным неврологическим дефицитом.

Условия проведения и продолжительность исследования

Исследование проведено на базе НИИ КПССЗ (Кеморо). Включение пациентов в исследование проводили в период с декабря 2020 по июль 2022 года. Контрольные точки — стандартное клиничко-инструментальное обследование, спирометрия (СВЭМ), анкетирование пациентов с использованием опросников для оценки КЖ (SF-36) и уровня тревоги и депрессии (HADS) — на 7-е и 24-е сут после хирургического лечения ППС.

Описание медицинского вмешательства

Характеристика поражения клапанного аппарата сердца в изучаемой группе представлена в табл. 1.

Изолированная коррекция порока МК проведена 49 (61,25%), двухклапанная коррекция — 31 (38,75%) пациенту (коррекция порока МК и пластика ТК — $n=18$, коррекция митрально-аортального порока — $n=13$). Изолированная пластика МК была выполнена 4 (5%) пациентам с недостаточностью МК на фоне синдрома соединительнотканной дисплазии и 5 (6,25%) пациентам с частичным отрывом хорд МК, опорное кольцо Неокор установлено 28 (35%) пациентам с недостаточностью МК. Протезирование МК было выполнено 43 (53,75%) пациентам: использовали механические протезы «МЕДИНЖ-2» (МедИнж, Россия) и «St. Jude» (St. Jude Medical, Канада) — 29 и 5 пациентов соответственно; биологический протез «ЮниЛайн» (Неокор, Россия) — 9 человек. У 50% пациентов интраоперационно выполнено лигирование ушка левого предсердия, у 36,2% человек — радиочастотная абляция лёгочных вен по поводу фибрилляции предсердий, у 7,5% — биатриальная процедура MAZE IV.

После кардиохирургического вмешательства пациенты получали медикаментозную терапию в зависимости от клинического состояния. Реабилитационные мероприятия, такие как ранняя активизация (с первых часов после операции), занятия дозированной ходьбой и лечебной гимнастикой со 2-х сут после операции, проводили с постепенным расширением двигательного режима. После стандартного клиничко-лабораторно-инструментального обследования, начиная с 7-х сут после кардиохирургической коррекции ППС, всем пациентам выполняли нагрузочное тестирование (СВЭМ на аппарате «Schiller», Германия) с целью оценки функционального статуса и подбора интенсивности нагрузки. В эти же сроки оценивали параметры КЖ по шкале SF-36 и уровень тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS. Пациентам группы контроля ($n=47$) с 1-х сут после операции проводили стандартную программу кардиореабилитации. В основной группе ($n=33$), помимо этого, начиная с 8-х сут после операции инициировали ФТ на тредмиле с персонализированным выбором программы тренировок по результатам СВЭМ.

Таблица 1. Характеристика поражения клапанного аппарата сердца в изучаемой выборке пациентов

Table 1. Characteristics of valvular lesion of the heart in the studied sample of patients

Характер поражения клапанного аппарата	Пациенты ($n=80$)
Стеноз МК, n (%)	25 (31,25)
Недостаточность МК, n (%)	24 (30,0)
Стеноз / недостаточность МК + недостаточность ТК, n (%)	18 (22,5)
Митрально-аортальный ППС, n (%)	13 (16,25)
Этиология ППС	
Ревматическая болезнь сердца, n (%)	42 (55,0)
Синдром соединительнотканной дисплазии, n (%)	26 (32,5)
Частичный отрыв хорд МК, n (%)	5 (6,25)
Дегенеративные изменения АК и вторичная митральная недостаточность, n (%)	7 (8,75)

Примечание (здесь и в табл. 2). ТК — трикуспидальный клапан, АК — аортальный клапан, ППС — приобретённый порок сердца.

Note (here and in Table 2). ТК — tricuspid valve, АК — aortic valve, ППС — acquired heart disease.

Характер тренировок на тредмиле подразумевал нагрузку умеренной интенсивности с индивидуальным расчётом скорости / угла наклона беговой дорожки: значение целевого потребления кислорода — 60% VO_2 -peak; тренирующий пульс не более 75% максимальной частоты сердечных сокращений при СВЭМ; воспринимаемое напряжение по шкале Борга — не более 13 баллов по 20-балльной шкале. Такая интенсивность нагрузки была выбрана в соответствии с рекомендациями по физическим тренировкам при ХСН [10], рекомендациями по реабилитации пациентов после коронарного шунтирования [11], а также исходя из собственного опыта ранней реабилитации пациентов после планового коронарного шунтирования [12]. Методика тренировок подробно описана в ранее опубликованных статьях [12].

Медиана пребывания пациента в стационаре после операции составила 10 [8; 13] сут. После выписки из отделения кардиохирургии всех пациентов основной и контрольной группы переводили на 2-й этап стационарной реабилитации продолжительностью 15–18 дней. На этом этапе тренировки в основной группе были продолжены наряду с другими мероприятиями кардиореабилитации: лечебной и респираторной гимнастикой, дозированной ходьбой, массажем, занятиями с психологом, посещением школы здоровья. Курс тренировок составил 14 дней. В группе контроля программа реабилитации на 2-м этапе выполнялась в том же объёме (за исключением тредмил-тренировок). На 24–26-е сут послеоперационного периода всем участникам исследования производили оценку

Таблица 2. Клинико-демографические характеристики, характер поражения клапанного аппарата, функциональный статус и состояние гемодинамики на 7-е сут после хирургической коррекции приобретённых пороков сердца**Table 2.** Clinical and demographic characteristics, features of valvular lesion of the heart, functional and hemodynamic status 7 day after surgical correction of valvular heart disease

Параметры	Основная группа (n=33)	Группа контроля (n=47)	p
Возраст на момент операции, лет	60,7 [47,5; 69,0]	61,3 [49,0; 67,6]	0,2
Пол (мужчины), n (%)	18 (54,5)	29 (61,7)	0,24
Индекс массы тела, кг/м ²	26,9 [24,7; 30,5]	27,2 [24,3; 31,6]	0,15
ФК ХСН, n (%):	0	0	
I	21 (63,64)	29 (61,7)	0,26
II	12 (36,36)	18 (38,3)	0,34
IV	0	0	0
Фибрилляция / трепетание предсердий, n (%)	17 (51,5)	23 (48,9)	0,3
Гипертоническая болезнь, n (%)	27 (81,8)	41 (87,2)	0,25
<i>Структура поражения клапанного аппарата и объём вмешательства</i>			
Стеноз / недостаточность МК, n (%)	11 (33,3)/10 (30,3)	14 (29,8)/14 (29,8)	>0,05
ППС с поражением МК и недостаточностью ТК, n (%)	7 (21,2)	11 (23,4)	>0,05
ППС МК и АК, n (%)	5 (15,1)	8 (17)	>0,05
Одноклапанная коррекция (МК), n (%)	21 (63,6)	28 (59,6)	>0,05
Двухклапанная коррекция (МК + ТК/МК + АК), n (%)	7 (21,2)/5 (15,1)	11 (23,4)/8 (17)	>0,05
<i>Функциональные характеристики, параметры внутрисердечной гемодинамики</i>			
VO ₂ -peak, мл/кг в мин	11,7 [8,8; 12,5]	11,5 [10,0; 12,2]	0,1
ТФН, Ватт	50,0 [50,0; 50,0]	50,0 [50,0; 75,0]	0,2
ФВ ЛЖ, %	58,6 [48,4; 63,2]	56,9 [46,2; 62,8]	0,27
КДР ЛЖ, см	5,9 [5,2; 6,4]	5,7 [5,0; 6,1]	0,1
Систолическое ДЛА, мм рт.ст.	34,7 [31,5; 36,5]	32,3 [29,7; 35,8]	0,36

Примечание. VO₂-peak — пиковое потребление кислорода, АК — аортальный клапан, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, ТК — трикуспидальный клапан, ТФН — толерантность к физической нагрузке, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ДЛА — давление в лёгочной артерии, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Note. VO₂-peak — peak oxygen consumption, АК — aortic valve, КДР ЛЖ — end-diastolic size of left ventricle, ТК — tricuspid valve, ТФН — physical exercise tolerance, ФВ ЛЖ — ejection fraction of left ventricle, ФК — functional class, ДЛА — pulmonary artery pressure, ХСН — chronic heart failure.

вышеописанных параметров в динамике. У пациентов, включённых в исследование, 3-й этап реабилитации проходил в амбулаторных условиях; кардиологом были даны рекомендации по домашним тренировкам, диете и образу жизни.

Анализ в подгруппах

Методом случайной рандомизации пациенты были разделены на 2 группы: *группа контроля* (n=50) и *основная группа* (n=50). В группе контроля 3 пациента были исключены из исследования ввиду их отказа от прохождения 2-го этапа стационарной реабилитации и динамического наблюдения после выписки из стационара. В основной группе 13 пациентов не вошли в итоговый анализ по причине низкой комплаентности и 4 пациента — ввиду контакта с новой коронавирусной инфекцией. Таким образом, в итоговый анализ были включены 80 пациентов.

Соответствие принципам этики

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации; протокол исследования одобрен учёным советом и Локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (заседание № 11 от 25.12.2020). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с помощью программы Statistica v. 6.1 для Windows (StatSoft Inc., США). Распределение данных отличалось от нормального. Данные представлены в виде абсолютных значений (n) и их долей в процентах (%), а также медианы (Me) и интерквартильного размаха [IQR]. При оценке различий количественных показателей использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для оценки различий

Таблица 3. Динамика параметров спировелоэргометрии пациентов основной и контрольной группы
Table 3. Dynamics of cardiopulmonary exercise test parameters in patients from the main and control groups

Параметр	Основная группа (n=33)			Группа контроля (n=47)			P _{2,4}
	1	2		3	4		
	7-е сут	24-е сут	P _{1,2}	7-е сут	24-е сут	P _{3,4}	
VO ₂ -peak, мл/кг в мин	11,7 [8,8; 12,5]	13,4 [12,0; 14,5]	0,001	11,5 [10,0; 12,2]	12,6 [10,4; 13,3]	0,09	0,04
ТФН, Ватт	50,0 [50,0; 50,0]	75,0 [65,0; 75,0]	0,002	50,0 [50,0; 75,0]	62,5 [50,0; 75,0]	0,08	0,03

Примечание. ТФН — толерантность к физической нагрузке, VO₂-peak — пиковое потребление кислорода.

Note. ТФН — physical exercise tolerance, VO₂-peak — peak oxygen consumption.

качественных показателей применяли критерий χ^2 (хи-квадрат) Пирсона. Динамику показателей внутри группы оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Изначально в исследование были включены 100 пациентов после хирургической коррекции ППС, проведённой в условиях искусственного кровообращения. После выполнения СВЭМ, на 7-е сут послеоперационного периода методом случайной рандомизации пациентов разделили на 2 группы: группа контроля (n=50) и основная группа (n=50). В группе контроля 3 пациентов исключили из исследования по причине их отказа от прохождения 2-го этапа стационарной реабилитации и динамического наблюдения после выписки из стационара. В основной группе 13 пациентов не вошли в итоговый анализ по причине низкой комплаентности и 4 пациента — ввиду контакта с новой коронавирусной инфекцией. Таким образом, в итоговый анализ вошли 80 пациентов (медиана возраста — 60,8 [47,5; 69,0] года).

За время стационарного лечения у включённых в исследование пациентов после хирургической коррекции ППС не было зарегистрировано жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, эпизодов коронарной недостаточности, нестабильности гемодинамики, диастаза грудины, развития синдрома полиорганной недостаточности.

Изучаемые группы были сопоставимы по структуре поражения клапанного аппарата сердца до операции, параметрам интраоперационного периода и объёму выполненного вмешательства, а также не различались по клинико-демографическим характеристикам, показателям трансторакальной эхокардиографии и функциональному статусу на 7-е сут после операции (табл. 2).

Основные результаты исследования

На 7-е сут пациенты обеих групп значимо не отличались по характеру принимаемой медикаментозной терапии: 100% пациентов в основной группе и группе контроля принимали варфарин под контролем значений международного нормализованного отношения, 29 (87,9%) пациентов

основной группы и 43 (91%) пациента группы контроля получали терапию β -блокаторами ($p=0,38$). Терапию ивабрадином получал 1 (3%) пациент в основной группе и 2 (4,25%) человека в группе контроля ($p=0,5$), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II — 27 (81,8%) и 41 (87,2%) пациентов основной и контрольной группы соответственно ($p=0,25$). Петлевые диуретики принимали 100% пациентов в обеих группах, терапию статинами по поводу имеющегося незначимого атеросклероза коронарных / периферических артерий — 14 (42,5%) пациентов основной и 23 (48,9%) человека контрольной группы ($p=0,3$).

Раннее начало аэробных тренировок негативно не отражалось на параметрах внутрисердечной гемодинамики с равнозначным обратным ремоделированием сердца в обеих группах пациентов. В течение тренировок на тредмиле не наблюдалось жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца, как и смены ритма, эпизодов ишемии, десатурации, не отмечено эпизодов гипотонии. Основным поводом для прекращения тренировки послужили слабость и усталость пациентов.

Более выраженная динамика функционального статуса с приростом VO₂-peak и ТФН к концу периода наблюдения после операции отмечалась в основной группе пациентов, включённых в программу ранней физической реабилитации, по сравнению с группой стандартной послеоперационной кардиореабилитации (табл. 3).

Проведение ранних физических тренировок оказалось эффективным в улучшении динамики показателей КЖ пациентов основной группы при отсутствии значимых межгрупповых различий на 7-е сут после операции. Так, показатель физического компонента здоровья в основной группе увеличился с 35,1 [33,2; 38,1] до 64,4 [53,4; 66,9] на фоне 14 дней тредмил-тренировок ($p=0,03$), а показатель психического компонента здоровья — с 49,1 [39,5; 63,4] до 82,1 [66,9; 88,1] ($p=0,03$). При этом динамика КЖ в группе контроля была незначимой ($p=0,1$ и $p=0,16$ соответственно; рис. 1).

На фоне 14 дней физических тренировок в основной группе отмечалось значимое увеличение числа лиц с отсутствием тревоги и депрессии — с 9 до 27,3% ($p=0,04$), в том числе за счёт тенденции к уменьшению клинически выраженной депрессии (с 30,3 до 15,2%; $p=0,07$) согласно шкале HADS (рис. 2).

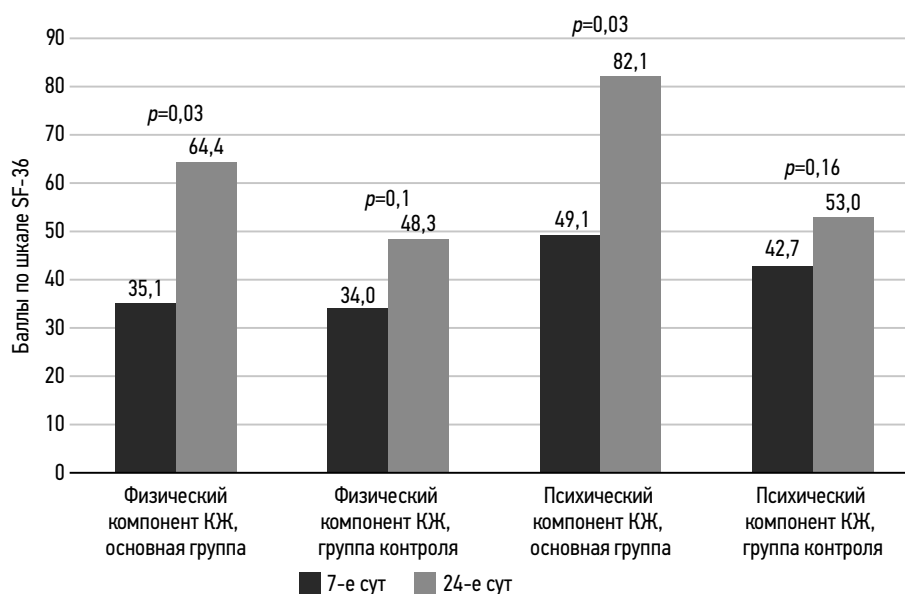


Рис. 1. Динамика качества жизни согласно опроснику SF-36 в зависимости от включения пациентов в программу ранней реабилитации.

Примечание. КЖ — качество жизни.

Fig. 1. Dynamics of quality of life according to the SF-36 questionnaire, depending on inclusion of patients in the early rehabilitation program.

Note. КЖ — quality of life.

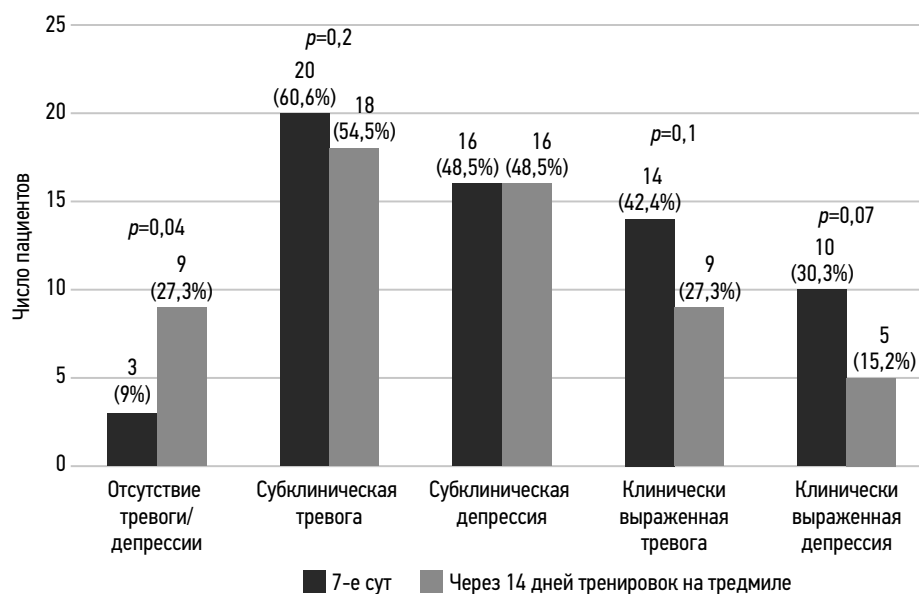


Рис. 2. Динамика уровня тревоги и депрессии у пациентов основной группы через 14 дней тренировок на тредмиле.

Fig. 2. Dynamics of anxiety and depression level in main group patients 14 days after treadmill exercise trainings.

В свою очередь, у пациентов группы контроля, проходивших стандартную программу послеоперационной кардиореабилитации, к 24-м сут наблюдения при оценке результатов шкалы HADS не установлено значимого уменьшения уровня тревоги и депрессии.

- Динамика числа лиц без тревоги / депрессии: 7-е сут — 7 (14,9%)/24-е сут — 10 (21,3%; $p=0,12$).
- Динамика числа пациентов с субклинической тревогой: 7-е сут — 22 (46,8%)/24-е сут — 26 (55,3%; $p=0,1$), с субклинической депрессией: 7-е сут — 24 (51,1%)/24-е сут — 23 (48,93%; $p=0,6$).

- Динамика числа лиц с клинически выраженной тревогой: 7-е сут — 18 (38,2%)/24-е сут — 12 (25,5%; $p=0,08$), с клинически выраженной депрессией: 7-е сут — 16 (34%)/24-е сут — 13 (27,7%; $p=0,16$).

Впервые на основании проведённого анализа установлено, что включение начиная с 8-х сут послеоперационного периода тредмил-тренировок умеренной интенсивности в программу реабилитации пациентов после неосложнённой хирургической коррекции ППС безопасно и эффективно с позиции улучшения функционального статуса, повышения показателей КЖ, снижения уровня тревоги и депрессии в раннем послеоперационном периоде.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обсуждение основного результата исследования

Факт хирургической коррекции патологии клапанов сердца непосредственно сказывается на улучшении переносимости физических нагрузок, социализации пациента, а, следовательно, и на его КЖ при неосложнённом течении послеоперационного периода [13]. КЖ пациента определяется как объёмом оперативного вмешательства, типом имплантируемого протеза и характером реконструктивной операции на клапане, необходимостью приёма антикоагулянтной терапии и контроля международного нормализованного отношения [13], сроков пребывания в стационаре, так и исходным настроением пациента на операцию, наличием коморбидной патологии и возрастной группы, не позволяющей иметь высокий реабилитационный потенциал. Более того, эмоциональное состояние играет ключевую роль в темпе физического восстановления пациента и его приверженности мерам вторичной профилактики [14]. В то же время восстановление пациента как личности и его социальная интеграция в общество, то есть достижение удовлетворённости человека своим физическим, психическим состоянием и социальным статусом, не могут быть в полной мере достигнуты без комплексной реабилитации [15]. Всё большее внимание акцентируется на необходимости инициации аэробных ФТ на раннем стационарном этапе реабилитации при неосложнённом послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Это важно с точки зрения более быстрого восстановления физического статуса пациента, возвращения его к трудовой деятельности и уменьшения риска инвалидизации, что, в свою очередь, является отражением КЖ пациента.

Существуют исследования, демонстрирующие комплексный эффект программ кардиореабилитации, в том числе на КЖ пациентов после хирургической коррекции ППС. Однако эти работы включают в основном программы физической реабилитации, начатые не ранее 2 нед после вмешательства, с изучением динамики КЖ пациентов в отдалённом периоде наблюдения. Одним из первых рандомизированных клинических исследований, посвящённых изучению эффективности и безопасности программы комплексной реабилитации с применением аэробных ФТ после коррекции ППС в дополнение к стандартной кардиореабилитации, стало исследование CorenHeartVR [16]. Пациентам с патологией АК (62%), МК (36%) или ТК/лёгочного клапана (2%) в течение месяца после хирургической коррекции ППС инициировали программу ФТ интенсивностью 70–85% максимальной частоты сердечных сокращений (65–75% VO_2 -peak) и длительностью 45–60 мин. В рамках программы применяли различные виды аэробных нагрузок — тредмил, эллипс, греблю, велотренировки — которые чередовали с силовыми упражнениями на различные группы мышц; при этом тренировку мышц верхней части

тела начинали не ранее, чем через 3 мес после операции. Также проводили занятия с клиническим психологом. Длительность курса тренировок составила 12 нед. Применение вышеописанной программы комплексной кардиореабилитации по сравнению со стандартной реабилитацией (без структурированных ФТ и психологической поддержки) ассоциировалось со статистически значимым увеличением VO_2 -peak через 4 мес после операции (24,8 vs 22,5 мл/кг в мин, $p=0,045$), но не повлияло на показатель психологического компонента здоровья по шкале SF-36 спустя 6 мес после операции (53,7 vs 55,2 балла, $p=0,40$).

В другом исследовании, включавшем 85 пациентов с хронической ревматической болезнью сердца, которым была выполнена хирургическая коррекция ППС, оценивали влияние персонифицированных ФТ на показатели КЖ согласно модифицированному Миннесотскому опроснику КЖ для пациентов с ХСН — MLHFQ. Методом рандомизации были сформированы 2 группы пациентов: контрольная группа, которой назначали стандартную физическую реабилитацию, и основная группа, для которой была разработана индивидуальная программа тренировок, включавшая велотренировки начиная с 12–18-х сут после хирургического лечения. Авторами отмечено, что показатель КЖ через 3, 6 и 12 мес в основной группе был значимо лучше такового в группе контроля на всех указанных этапах обследования (в группе стандартной кардиореабилитации — $29,6 \pm 3,65$, $31,6 \pm 2,09$ и $31,25 \pm 3,86$, в основной группе — $17,9 \pm 2,85$, $20,9 \pm 4,46$ и $18,0 \pm 4,84$ балла соответственно; $p < 0,05$) [17].

Характер ФТ в рамках разработанной нами персонифицированной программы ранней реабилитации пациентов с ППС подразумевал нагрузки умеренной интенсивности с индивидуальным расчётом скорости / угла наклона беговой дорожки, начинающиеся уже с 8-х сут послеоперационного периода. Полученные на фоне 2-недельного курса тренировок результаты свидетельствуют о безопасности и эффективности предложенной программы ранней реабилитации пациентов с ППС, проявляясь не только отсутствием ухудшения параметров внутрисердечной гемодинамики, но и значимым улучшением функционального состояния пациентов, а также физического и психического компонента КЖ, уменьшением выраженности тревоги / депрессии уже в течение 3 нед после операции на сердце.

Ограничения исследования

Применявшиеся в настоящем исследовании критерии включения / невключения не позволяют распространять основные его выводы на всю популяцию пациентов, подвергающихся хирургической коррекции ППС. Расширение в последние годы спектра гибридных хирургических вмешательств на сердце и сосудах, наличие различного коморбидного статуса и характера нарушений внутрисердечной гемодинамики, расширение возрастной структуры пациентов определяют дальнейшую необходимость формирования и оценки эффективности персонифицированных направленных программ реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение ранней физической реабилитации, включающей тренировки умеренной интенсивности с индивидуальным расчётом скорости/угла наклона беговой дорожки начиная с 8-х сут после хирургической коррекции приобретённого порока МК, продемонстрировало эффективность в отношении функционального состояния пациентов, улучшения показателей КЖ, снижения уровня тревоги и депрессии уже спустя 24 дня после операции. Такой подход может быть рекомендован на стационарном этапе реабилитации пациентов с неосложнённым течением послеоперационного периода. В рамках следующего этапа исследования планируется оценить отдалённые эффекты разработанной программы ранней послеоперационной реабилитации, а также прогноз пациентов с ППС.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования — О.Л. Барбараш, С.А. Помешкина, И.Н. Ляпина; сбор и обработка материала — И.Н. Ляпина, В.А. Шалева, Е.В. Дрень; интерпретация и анализ данных, написание текста статьи — И.Н. Ляпина, Ю.А. Аргунова; редактирование и экспертиза рукописи — Ю.А. Аргунова, С.А. Помешкина, О.Л. Барбараш.

Источник финансирования. Исследование выполнено на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» в рамках фундаментальной темы № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учётом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири». Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для публикации статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. Study design — O.L. Barbarash, S.A. Pomeschkina, I.N. Lyapina; collection and processing of the material — I.N. Lyapina, V.A. Shaleva, E.V. Dren'; interpretation and analysis of data, writing the text — I.N. Lyapina, Yu.A. Argunova; editing and examination of manuscript — Yu.A. Argunova, S.A. Pomeschkina, O.L. Barbarash.

Funding source. The study was performed in Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases within fundamental topic N 0419-2022-0002 «Development of innovative models of risk management of circulatory system diseases, taking into account comorbidity based on the study of fundamental, clinical, epidemiological mechanisms and organizational technologies of medical care in the industrial region of Siberia». The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. Т. 21, № 4. С. 3235. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235
2. Ambrosetti M., Abreu A., Corrà U., et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology // Eur J Prev Cardiol. 2021. Vol. 28, N 5. P. 460–495. doi: 10.1177/2047487320913379
3. Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F., et al. ESC/EACTS Scientific Document Group, 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Eur Heart J. 2022. Vol. 43, N 7. P. 561–632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395
4. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines // Circulation. 2021. Vol. 143, N 5. P. e35–e71. doi: 10.1161/CIR.0000000000000932
5. Бокерия Л.А., Какучая Т.Т., Джитава Т.Г., и др. Ранняя физическая реабилитация у взрослых больных на стационарном этапе после операций на открытом сердце // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАН. 2018. Т. 19, № 4. С. 536–548. doi: 10.24022/1810-0694-2018-19-4-536-548
6. Шалева В.А., Ляпина И.Н., Теплова Ю.Е., и др. Особенности ранней реабилитации пациентов после коррекции приобретённых пороков сердца // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021. Т. 10, № 2S. С. 99–103. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2S-99-103
7. Ляпина И.Н., Шалева В.А., Теплова Ю.Е., и др. Эффект ранней послеоперационной реабилитации с аэробными нагрузками на динамику функционального статуса и ремоделирование сердца у пациентов после хирургической коррекции приобретённых пороков клапанов сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023. Т. 22, № 1. С. 3381. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3381
8. Bermudez T., Bierbauer W., Scholz U, Hermann M. Depression and anxiety in cardiac rehabilitation: differential associations with changes in exercise capacity and quality of life // Anxiety Stress Coping. 2022. Vol. 35, N 2. P. 204–218. doi: 10.1080/10615806.2021.1952191
9. Роголина Н.В., Горбунова Е.В., Кондюкова Н.В., и др. Сравнительная оценка качества жизни реципиентов механических и биологических протезов при митральном пороке // Российский кардиологический журнал. 2015. № 7. С. 94–97. doi: 10.15829/1560-4071-2015-7-94-97
10. Pelliccia A., Sharma S., Gati S., et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in

patients with cardiovascular disease // *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42, N 1. P. 17–96. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa605

11. Бокерия Л.А., Аронов Д.М. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика // *CardioSomatics*. 2016. Т. 7, № 3–4. С. 5–71. doi: 10.26442/CS45210

12. Таран И.Н., Аргунова Ю.А., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. Влияние ранней программы реабилитации с аэробными нагрузками на течение послеоперационного периода у пациентов с коронарным шунтированием // *Профилактическая медицина*. 2021. Т. 24, № 1. С. 86–92. doi: 10.17116/profmed20212401186

13. Базылев В.В., Немченко Е.В., Абрамова Г.Н., и др. Качество жизни после хирургической коррекции митрального порока сердца // *CardioSomatics*. 2020. Т. 11, № 4. С. 30–35. doi: 10.26442/22217185.2020.4.200553

14. Бубнова М.Г. Актуальные проблемы участия и обучения кардиологических пациентов в программах кардиореабилитации и вторичной профилактики // *Кардиоваску-*

лярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19, № 6 С. 2649. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2649

15. Смычек В.Б. Медицинская реабилитация: история становления, современное состояние, перспективы развития // *Физическая и реабилитационная медицина*. 2020. Т. 2, № 2. С. 7–17. doi: 10.26211/2658-4522-2020-2-2-7-17

16. Sibilitz K.L., Berg S.K., Hansen T.B., et al. Effect of comprehensive cardiac rehabilitation after heart valve surgery (CopenHeartVR): study protocol for a randomised clinical trial // *Trials*. 2013. N 14. P. 104. doi: 10.1186/1745-6215-14-104

17. Губич Т.С., Суджаева С.Г., Казаева Н.А., и др. Качество жизни и переносимость теста 6-минутной ходьбы у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца после хирургической коррекции клапанных пороков при использовании различных программ медицинской реабилитации // *Кардиология в Беларуси*. 2021. Т. 13, № 1. С. 31–39. doi: 10.34883/PI.2021.13.1.003

REFERENCES

1. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines 2022. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235

2. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(5):460–495. doi: 10.1177/2047487320913379

3. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group, 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2022;43(7):561–632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395

4. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e35–e71. doi: 10.1161/CIR.0000000000000932

5. Bockeria LA, Kakuchaya TT, Dzhitava TG, et al. Early physical rehabilitation in adult patients at the stationary phase after open-heart surgery. *Bakoulev Journal for Cardiovascular Diseases*. 2018;19(4):536–548. (In Russ). doi: 10.24022/1810-0694-2018-19-4-536-548

6. Shaleva VA, Lyapina IN, Teplova YuE, et al. The features of early rehabilitation in patients after surgical repair of valvular heart disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2021;10(2S):99–103. (In Russ). doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2S-99-103

7. Lyapina IN, Shaleva VA, Teplova YuE, et al. Effect of early postoperative rehabilitation with aerobic exercise on functional status and cardiac remodeling in patients after heart valve surgery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(1):3381 (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2023-3381

8. Bermudez T, Bierbauer W, Scholz U, Hermann M. Depression and anxiety in cardiac rehabilitation: differential associations with

changes in exercise capacity and quality of life. *Anxiety Stress Coping*. 2022;35(2):204–218. doi: 10.1080/10615806.2021.1952191

9. Rogulina NV, Gorbunova EV, Kondyukova NV, et al. Comparison of the life quality with mechanical and biological mitral prostheses. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(7):94–97. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2015-7-94-97

10. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021;42(1):17–96. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa605

11. Bokeria 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 Russ). doi: 10.26442/CS45210

12. Taran IN, Argunova YuA, Pomeschkina SA, Barbarash OL. Influence of an early rehabilitation program with aerobic activity on the postoperative period in patients with coronary artery bypass grafting. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;24(1):86–92. (In Russ). doi: 10.17116/profmed20212401186

13. Bazylev VV, Nemchenko EV, Abramova GN, et al. Quality of life after surgical treatment of mitral heart disease. *Cardiosomatics*. 2020;11(4): 30–35. (In Russ). doi: 10.26442/22217185.2020.4.200553

14. Bubnova MG. Relevant problems of participation and education of patients in cardiac rehabilitation and secondary prevention programs. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2649. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2020-2649

15. Smychek VB. Medical Rehabilitation: History of Formation, Modern Condition, Prospects of the Development. *Physical and Rehabilitation Medicine*. 2020;2(2):7–17. (In Russ). doi: 10.26211/2658-4522-2020-2-2-7-17

16. Sibilitz KL, Berg SK, Hansen TB, et al. Effect of comprehensive cardiac rehabilitation after heart valve surgery (CopenHeartVR): study protocol for a randomised clinical trial. *Trials*. 2013;14:104. doi: 10.1186/1745-6215-14-104

17. Gubich T, Sudzhaeva S, Kazayeva N, et al. The Quality of Life and Tolerability of the 6-Minute Walk Test in Patients with Chronic Rheumatic Heart Disease after Surgical Correction of Valve Defects in the Use of Various Medical Rehabilitation Programs. *Cardiology in Belarus*. 2021;13(1):31–39. (In Russ). doi: 10.34883/PI.2021.13.1.003

ОБ АВТОРАХ

*** Ляпина Ирина Николаевна**, к.м.н.;

адрес: Россия, 650000, Кемерово, Сосновый б-р, 6;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4649-5921>;

eLibrary SPIN: 4741-6753;

e-mail: zaviirina@mail.ru

Аргунова Юлия Александровна, д.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8079-5397>;

eLibrary SPIN: 5754-5353;

e-mail: argunua@kemcardio.ru

Шалева Вероника Александровна, аспирант;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3221-659>;

eLibrary SPIN: 4642-3126;

e-mail: v.shaleva@yandex.ru

Дрень Елена Владимировна, аспирант;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5469-7638>;

eLibrary SPIN: 7469-2856;

e-mail: e.tolpekina.v@mail.ru

Помешкина Светлана Александровна, д.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3333-216X>;

eLibrary SPIN: 2018-0860;

e-mail: pomesa@kemcardio.ru

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор,
академик РАН;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>;

eLibrary SPIN: 5373-7620;

e-mail: olb61@mail.ru

AUTHORS INFO

*** Irina N. Lyapina**, MD, Cand. Sci. (Med.);

address: 6 Sosnovy Blvd, 650000, Kemerovo, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4649-5921>;

eLibrary SPIN: 4741-6753;

e-mail: zaviirina@mail.ru

Yulia A. Argunova, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8079-5397>;

eLibrary SPIN: 5754-5353;

e-mail: argunua@kemcardio.ru

Veronika A. Shaleva, graduate student;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3221-659>;

eLibrary SPIN: 4642-3126;

e-mail: v.shaleva@yandex.ru

Elena V. Dren', graduate student;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5469-7638>;

eLibrary SPIN: 7469-2856;

e-mail: e.tolpekina.v@mail.ru

Svetlana A. Pomeshkina, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3333-216X>;

eLibrary SPIN: 2018-0860;

e-mail: pomesa@kemcardio.ru

Olga L. Barbarash, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Academician of RAS;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>;

eLibrary SPIN: 5373-7620;

e-mail: olb61@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS248417>

Современные возможности коррекции бронхообструктивного синдрома при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких: простое рандомизированное исследование в параллельных группах

В.В. Евдокимов¹, А.Г. Евдокимова¹, Р.И. Стрюк¹, Е.Н. Ющук¹, Н.О. Кувырдина², Г.В. Воронина¹¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация² Городская клиническая больница № 52, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить эффективность и безопасность комплексной базисной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) с включением пролонгированных бронходилататоров.

Материалы и методы. В рандомизированное исследование были включены 67 пациентов (50 мужчин и 17 женщин) с ХСН II–III функционального класса (ФК) по NYHA с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <45% в сочетании с ХОБЛ средней и тяжёлой степени (GOLD). Больных распределили в 3 группы: 1-я (n=30) в составе терапии получала формотерол, 2-я (n=19) — аклидиний, 3-я (n=18) — фиксированную комбинацию аклидиний + формотерол. Базисная терапия ХСН включала небиволол, лозартан, эплеренон, диуретики, ингаляционные глюкокортикостероиды в низких дозах, нитраты, сердечные гликозиды (при необходимости). Анализировали клиническое состояние больных, показатели внутрисердечной гемодинамики с помощью эхокардиографии, теста с 6-минутной ходьбой, бифункционального 24-часового мониторинга артериального давления и частоты сердечных сокращений, спирометрии. Качество жизни оценивали при помощи Миннесотского (MLHFQ) опросника и опросника Госпиталя Св. Георгия (SGRQ) и по шкале одышки mMRC.

Результаты. Через 6 мес терапии отмечено улучшение клинико-инструментальных показателей и качества жизни во всех группах. В конце периода наблюдения средний ФК ХСН и тяжесть одышки уменьшились на 17,5, 18,2, 20,1 и 20,5, 24,2, 28,1% соответственно. Повышение толерантности к физической нагрузке составило 22,1, 22,6 и 29,2% соответственно. Зарегистрировано улучшение показателей внутрисердечной гемодинамики. ФВ ЛЖ увеличилась на 17,1, 20,5, 24,6%, индекс массы миокарда уменьшился на 8,7, 14,2, 17,4% соответственно. Значительно снизились общее периферическое сопротивление сосудов и степень лёгочной гипертензии, длительность и частота эпизодов безболевой ишемии миокарда. Наилучшие результаты получены в 3-й группе наблюдения с использованием небиволола, антагонистов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и комбинации пролонгированных бронходилататоров. Терапия хорошо переносилась во всех группах наблюдения, серьёзных нежелательных явлений не зафиксировано.

Заключение. Включение небиволола и лозартана в базисную терапию на фоне приёма пролонгированных бронходилататоров улучшает клинико-функциональное состояние пациентов, улучшая качество их жизни, замедляя прогрессирование заболевания. Применение аклидиния и формотерола значимо улучшает показатели спирометрии, в большей степени при их использовании в фиксированной комбинации.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; ишемическая болезнь сердца; хроническая обструктивная болезнь лёгких; небиволол; лозартан; эплеренон; аклидиния бромид; формотерол.

Как цитировать:

Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Стрюк Р.И., Ющук Е.Н., Кувырдина Н.О., Воронина Г.В. Современные возможности коррекции бронхообструктивного синдрома при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких: простое рандомизированное исследование в параллельных группах // CardioСоматика. 2023. Т. 14, № 1. С. 17–26. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS248417>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS248417>

Modern possibilities of correction of broncho-obstructive syndrome in chronic heart failure of ischemic origin in combination with chronic obstructive pulmonary disease: simple randomized parallel group study

Vladimir V. Evdokimov¹, Anna G. Evdokimova¹, Raisa I. Stryuk¹, Elena N. Yushchuk¹, Natalia O. Kuvyrdina², Galina V. Voronina¹

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

AIM: To evaluate the efficacy and safety of complex basic therapy for chronic heart failure (CHF) of ischemic origin in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with the inclusion of prolonged bronchodilators.

MATERIALS AND METHODS: The study included 67 patients (50 men and 17 women) with CHF II–III functional class (FC) with left ventricular ejection fraction (LVEF) of <45% in combination with moderate-to-severe COPD (GOLD). The patients were divided into three groups: group 1 ($n=30$) received formoterol as part of therapy, group 2 ($n=19$) received aclidinium, and group 3 ($n=18$) received a fixed combination of aclidinium and formoterol. The basic therapy for CHF included nebivolol, losartan, eplerenone, diuretics, low-dose glucocorticosteroids, nitrates, and cardiac glycosides (if necessary). The clinical condition of patients, intracardiac hemodynamics, was indicated using echocardiography, a 6-min walking test (6MWT), bifunctional 24-h monitoring of blood pressure and heart rate, and spirometry. Quality of life was assessed using the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, St. George's Respiratory Questionnaire, and Modified Medical Research Council dyspnea scale.

RESULTS: After 6 months of therapy, the clinical and instrumental parameters and quality of life improved in all groups. At the end of the observation period, the average FC of CHF and dyspnea severity decreased by 17.5, 18.2, 20.1, 20.5, 24.2, and 28.1%, respectively. The increase in exercise tolerance was 22.1, 22.6, and 29.2%. An improvement in intracardiac hemodynamics was noted. The LVEF increased by 17.1, 20.5, and 24.6%, and the myocardial mass index decreased by 8.7, 14.2, and 17.4%. The total peripheral vascular resistance, degree of pulmonary hypertension, and duration and frequency of painless myocardial ischemia significantly decreased. The best results were obtained in group 3 using nebivolol, renin–angiotensin–aldosterone system antagonists, and a combination of long-acting bronchodilators. Therapy was well tolerated by all study groups, with no serious adverse side effects.

CONCLUSION: The inclusion of nebivolol and losartan in basic therapy, while taking long-acting bronchodilators, improves the clinical and functional states of patients and quality of life, and slows down disease progression. When used in a fixed combination, the use of aclidinium and formoterol improves spirometry to a greater extent.

Keywords: aclidinium bromide; chronic heart failure; chronic obstructive pulmonary disease; eplerenone; formoterol; ischemic heart disease; losartan; nebivolol.

To cite this article:

Evdokimov VV, Evdokimova AG, Stryuk RI, Yushchuk EN, Kuvyrdina NO, Voronina GV. Modern possibilities of correction of broncho-obstructive syndrome in chronic heart failure of ischemic origin in combination with chronic obstructive pulmonary disease: simple randomized parallel group study. *Cardiosomatics*. 2023;14(1):17–26. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS248417>

ОБОСНОВАНИЕ

Сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), по данным значительного числа отечественных и международных исследований, является высоко распространённым и наиболее выражено в старших возрастных группах [1, 2]. По имеющимся прогнозам, смертность от ХОБЛ к 2030 году может увеличиться до 4,5 млн случаев в год, и с современных позиций ХОБЛ рассматривают как независимый фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), а также как маркер повышенного риска госпитализаций и смерти [3–5]. Установлена чёткая взаимосвязь между объёмом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Каждое снижение ОФВ₁ на 10% повышает риск развития смерти от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 28% независимо от гендерных различий, возраста, вредных привычек и медикаментозной терапии [6, 7].

Патогенетические механизмы влияния ХОБЛ на сердечно-сосудистую функцию со стороны лёгких выражаются в увеличении гипервоздушности, интенсивности работы дыхательных мышц и лёгочной гипертензии, а со стороны сердца — в снижении диастолической функции и венозного возврата к сердцу, увеличении потребности в сердечном выбросе и в работе миокарда [7].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является финальным этапом развития кардиопульмональной патологии, приводя к смертности до 50% случаев. При этом стоит отметить, что скорость прогрессирования ХСН в условиях развития эндотелиальной дисфункции, прогрессирующей гипоксемии и лёгочной гипертензии оказывается определяющей для прогноза таких пациентов [8].

Современные рекомендации определяют терапию ХСН и ХОБЛ в отдельности (ОССН, РКО-2020, GOLD-2022) [9, 10], в то время как коморбидность ХСН и ХОБЛ в них отражена недостаточно полно, вызывая трудности у врачей при применении рекомендаций в реальной клинической практике. Одним из наиболее актуальных вопросов при ведении пациентов с кардиопульмональной патологией и сопутствующей ХСН является эффективность и безопасность базисной терапии ХОБЛ, в частности применение бронходилататоров. До сих пор продолжают дискуссии на тему потенциального повышения риска прогрессирования ХСН, развития побочных эффектов и ухудшения прогноза больных ХСН при приёме бронходилататоров [8, 11, 12].

В ряде работ отмечен аритмогенный эффект в виде развития тахикардии, мерцательной аритмии и экстрасистолии на фоне применения короткодействующих бронходилататоров (β_2 -агонистов и теофиллинов) [12, 13]. Опыт клинического применения длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) у больных с ХОБЛ показывает хорошую переносимость и отсутствие нежелательных явлений со стороны ССС [14, 15]. Однако на фоне ССЗ, в том числе при ХСН, происходит вариация функции β -рецепторной

системы, характеризующаяся развитием даун-регуляции преимущественно β_1 -рецепторов, приводя к повышению чувствительности [16]. Именно поэтому при назначении бронхолитической терапии больным с ХОБЛ и ХСН в первые 2–3 недели показано активное наблюдение со стороны лечащего врача, что особенно важно у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) — <30%. Имеются данные, что применение ДДБА у больных ХСН не привело к повышению риска ССО и риска наступления смерти [8, 14].

Согласно результатам многочисленных клинических исследований, при применении длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХ), таких как тиотропий, гликопироний, аклидиний, а также их комбинаций с ДДБА (формотерол, сальметерол, индакатерол) не было получено данных о повышении риска развития ССЗ [17–20].

В актуальных в настоящее время рекомендациях, касающихся ведения больных ХОБЛ, отсутствуют прямые доказательства, определяющие различие в терапии при сопутствующей ХСН (GOLD-2023). Исследования последнего десятилетия продемонстрировали выраженную клиническую эффективность комбинированной бронхолитической терапии в составе ДДАХ и ДДБА, приводящей к значимому повышению ОФВ₁ и снижению риска развития негативных побочных реакций по сравнению с монотерапией, в том числе и у пациентов с кардиопульмональной патологией [20, 21]. Преимущества такой комбинации достигаются за счёт включения разных механизмов действия и точек приложения лекарственных средств, обеспечивающих выраженный и стойкий бронхорасширяющий эффект [8, 17–19].

Цель исследования — оценить безопасность и эффективность базисной терапии ХСН у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом в сочетании с ХОБЛ с включением пролонгированных бронхолитиков (аклидиния бромида, формотерола) и их фиксированной комбинации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено простое рандомизированное исследование в параллельных группах.

Описание процедуры рандомизации

После подписания добровольного информированного согласия, оценки критериев включения/невключения пациентов рандомизировали в 3 группы с применением счётчика случайных чисел.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 40 до 75 лет;
- причина развития ХСН — ИБС (постинфарктный кардиосклероз);

- сердечная недостаточность II–III функционального класса (ФК) по NYHA;
- ФВ ЛЖ <45% по данным эхокардиографии (ЭхоКГ);
- ХОБЛ с ограничением воздушного потока 2–3-й степени (среднетяжёлого и тяжёлого течения).

Критерии не включения:

- ХСН I и IV ФК по NYHA (классификация Нью-Йоркской ассоциации кардиологов — New York Heart Association);
- острый инфаркт миокарда в течение 3 мес, предшествовавших включению в исследование;
- врождённые или приобретённые пороки сердца;
- дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия;
- стойкая артериальная гипотензия (артериальное давление, АД <90/60 мм рт.ст.);
- злокачественная артериальная гипертензия;
- обострение ХОБЛ;
- бронхиальная астма;
- стеноз почечных артерий;
- выраженные нарушения функции печени и почек.

Условия проведения

Исследование проведено в ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва). Период включения в исследование — март 2021– июль 2021 года. Период наблюдения — март 2021– январь 2022 года.

Описание медицинского вмешательства

На 1-м этапе исследования госпитализированным пациентам проводили терапию, направленную на стабилизацию их состояния и уменьшение выраженности клинических симптомов сердечной и дыхательной недостаточности, послуживших поводом для лечения в условиях стационара.

Базисная терапия ХСН, назначенная всем пациентам, включала небиволол (Небилет, «Berlin-Chemie / Menarini Pharma», GmbH, Германия), лозартан (Козаар, «Merck Sharp & Dohme», Нидерланды), эплеренон (Иплерон, ООО «Эско-Фарма», Россия), диуретики, сердечные гликозиды [15 (22%) пациентов с мерцательной аритмией], нитраты (по показаниям). Базисная терапия ХОБЛ была представлена пролонгированными бронходилататорами, указанными выше, и системными глюкокортикостероидами, назначаемыми в стабильно малых дозах 12 (19%) больным по меньшей мере в течение 3 мес, предшествовавших исследованию.

Начальная доза лозартана составила 12,5 мг (в случае исходной артериальной гипотонии начальную дозу снижали до 6,25 мг), небиволола — 1,25–2,5 мг/сут с последующим удвоением доз каждые 2 нед после клинического осмотра. Наибольшие переносимые дозы по итогам титрования составили: для лозартана — $48,5 \pm 4,5$ мг/сут, для небиволола — $4,8 \pm 1,2$ мг/сут. Эплеренон назначали в дозе 25 мг/сут с контролем содержания калия в крови. Период наблюдения составил 6 мес.

Исходы исследования

Первичной конечной точкой исследования являлось достоверное улучшение клинико-функциональных параметров на фоне терапии.

Методы регистрации исходов

Комплексное клинико-инструментальное обследование, проводившееся всем пациентам, включало тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ), заполнение опросника Миннесотского университета (MLHFQ) для больных с ХСН и Респираторного опросника Госпиталя Св. Георгия (SGRQ), ЭхоКГ («Voluson 730 Expert», GE, США), спирометрию (спирометр открытого типа «SpiroUSB», CareFusion, Великобритания), бифункциональный 24-часовой мониторинг АД и электрокардиограммы (ЭКГ; «CardioTens», Meditech, Венгрия).

Диагноз ХОБЛ ставили на основании рекомендаций международной программы «Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни лёгких» (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD, 2020).

Для количественной оценки выраженности дыхательной недостаточности использовали шкалу диспноэ (Medical Research Council Dyspnea Scale, MRC).

Для оценки функционального класса (ФК) ХСН применяли классификацию NYHA.

Анализ в подгруппах

Пациенты были случайным образом распределены на 3 группы.

- 30 больных (22 мужчины и 8 женщин) 1-й группы в дополнение к терапии получали формотерол («РУС БИОФАРМ», Россия) в дозе 12 мкг 2 раза/сут ингаляционно.
- Во 2-ю группу вошли 19 пациентов (14 мужчин и 5 женщин), которые получали ингаляционно аклидиний («Бретарис», Испания) в дозе 400 мкг 2 раза/сут.
- 3-ю группу составили 18 человек (14 мужчин и 4 женщины), которые дополнительно получали фиксированную комбинацию препаратов формотерол / аклидиний («Дуаклир Дженоуейр», Испания) 340 мкг + 11,8 мкг 2 раза/сут ингаляционно.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен Межвузовским комитетом по этике при Ассоциации медицинских и фармацевтических вузов (протокол № 7 от 03.06.2020). От всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ «STATISTICA v. 7.0» (StatSoft Inc., США) и MS Office 2016 (Microsoft, США). Парные групповые сравнения проводили при помощи непараметрического

Таблица 1. Клиническая характеристика больных хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью лёгких (M±SD)**Table 1.** Clinical characteristics of patients with functional class II–III chronic heart failure with ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease (M±SD)

Признаки	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=19)	Группа 3 (n=18)
Мужчины / женщины, n	22/8	14/5	14/4
Средний возраст, лет	58,7±4,23	63,6±2,3	62,8±3,1
Курильщики, n (%)	23 (76)	16 (80)	16(80)
Индекс курящего человека, пачко-лет	19,2±4,6	18,7±3,8	19,1±4,1
Средняя величина, ФК ХСН	2,6±0,3	2,5±0,2	2,7±0,3
Средняя величина одышки (MRC)	1,8±0,3	1,6±0,6	1,7±0,4
Стенокардия II ФК, n (%)	8 (27)	5 (26)	4 (22)
Стенокардия III ФК, n (%)	4 (13)	2 (11)	2 (11)
Мерцательная аритмия, n (%)	8 (27)	5 (28)	5 (27)
Приём ингаляционных глюкокортикостероидов, n (%)	6 (20)	4 (21)	3 (17)
ТШХ, м	311±42	323±39,5	304±41,4
ШОКС, баллы	6,7±1,3	6,5±1,4	6,8±1,2
Средний балл качества жизни по MLHFQ (%)	54,3±5,2	57,1±6,3	55,3±5,6
Средний балл качества жизни по SGRQ (%):			
• «симптомы»	73,2±4,1	76,4±5,4	75,4±4,1
• «активность»	74,1±3,2	76,2±3,4	76,1±3,5
• «влияние»	62,2±3,2	64,4±5,2	63,1±4,3
ХОБЛ 2-й ст. (50% <ОФВ ₁ <80%), n (%)	20 (67)	12 (63)	11 (61)
ХОБЛ 3-й ст. (30% <ОФВ ₁ <50%), n (%)	10 (33)	7 (37)	7(39)
ЧСС, уд. в мин	79,5±3,2	82,3±4,4	83,2±5,4
ФВ ЛЖ, %	36,5±3,1	37,1±2,4	37,3±4,1
ИММЛЖ, г/м ²	127,8±8,1	131,2±7,7	134±8,6
ОПСС, дин. с. см ⁻⁵	1710±131	1675±109	1690±104
СрдЛА, мм рт.ст.	25,9±1,1	26,2±2,3	25,8±1,9
Среднесуточное САД / ДАД, мм рт.ст.	141/81,2± ±15,2/10,3	139,2/81,5± ±13,6/11,4	139,4/82,3± ±14,3/10,5
Временной гипертонический индекс САД / ДАД, %	64,6/53,3± ±17,3/8,4	63,2/48,5± ±21,2/12,4	59,7/47,8± ±19,3/12,5
Вариабельность САД / ДАД, мм рт.ст.	12,2/9,1± ±2,4/2,6	13,9/12,8± ±2,1/2,4	13,6/9,3± ±2,5/2,7
Суточный индекс САД / ДАД, %	3,9/3,2± ±2,3/0,8	4,4/3,8± ±2,9/3,2	3,9/3,3± ±3,4/3,1
Среднесуточная ЧСС, уд./мин	79,5±3,2	82,3±4,4	83,2±5,4
Пациенты с ББИМ, % (n)	55 (17)	58 (11)	57 (10)
Число эпизодов ББИМ, %	22,1±4,5	18,2±4,3	17,2±5,1
Длительность ББИМ, мин	36,2±9,3	38,3±11,2	37,5±10,6

Примечание (здесь и в табл. 2–4). ШОКС — шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН, ЧСС — частота сердечных сокращений, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, СрдЛА — среднее давление в лёгочной артерии, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ББИМ — безболевого ишемия миокарда.

Note (here and in Tables 2–4). ШОКС — a scale for assessing the clinical condition of a patient with CHF, ЧСС — heart rate, ИММЛЖ — left ventricular myocardial mass index, ОПСС — total peripheral vascular resistance, СрдЛА — mean pulmonary artery pressure, САД — systolic blood pressure, ДАД — diastolic blood pressure, ББИМ — painless myocardial ischemia.

Таблица 2. Динамика клинических показателей у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

II–III функционального класса, ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью лёгких на фоне различных схем комплексной терапии (Δ, %)

Table 2. Dynamics of clinical parameters in patients with chronic heart failure II–III functional class, coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease against the background of various complex therapy regimens (Δ, %)

Показатели	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=19)	Группа 3 (n=18)	p_{1-2}	p_{2-3}
Средняя величина ФК	-17,5*	-18,2*	-20,1*	>0,05	>0,05
Средняя величина одышки (MRC)	-20,5**	-24,2*	-28,1*	>0,05	<0,05
ТШХ, м	+21,2*	+22,6**	+29,2**	>0,05	<0,05
ШОКС, баллы	-37,1**	38,2**	-41,3**	>0,05	<0,05
Средний балл качества жизни по MLHFQ	-26**	-25**	-31,9**	>0,05	<0,05
Средний балл качества жизни по SGRQ	-16,2*	-18,1*	-25,2*	>0,05	<0,05
• «симптомы»	-11,5	-9,8	-13,9	>0,05	<0,05
• «активность»	-20,5*	-22,4*	-25,1*	>0,05	<0,05
• «влияние»	-10,1	-8,5	-14,2	>0,05	<0,05
ФВ ЛЖ, %	+17,1*	+20,5**	+24,6**	<0,05	<0,05
ИММЛЖ, г/м ²	-8,7	-14,2*	-17,4*	<0,05	>0,05
ОПСС, дин. с. см ⁻⁵	-13,4*	-17,5*	-18,1*	<0,05	>0,05
СрДЛА, мм рт.ст.	-17,2*	-19,4*	-24,5**	>0,05	<0,05

Примечание (здесь и в табл. 3, 4). ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$ — значимость различий относительно исходных показателей.Note (here and in Tables 3, 4). ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ — significance of differences relative to baseline.

теста Манна–Уитни и посредством метода Вилкоксона. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. Различия считали статистически значимыми при величине $p < 0,05$, высокодостоверными — при $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 67 пациентов (50 мужчин и 17 женщин) в возрасте 50–75 лет (средний возраст $60,6 \pm 3,7$ года) с ХСН II–III ФК по NYHA с постинфарктным кардиосклерозом и ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ в сочетании с ХОБЛ со средней и тяжёлой степенью ограничения воздушного потока (GOLD, 2020), с дыхательной недостаточностью 1–2-й степени. Лёгочный процесс был вне обострения.

Основные результаты исследования

Исходно средний балл одышки по шкале MRC у всех наблюдаемых пациентов составил $1,7 \pm 0,4$, средний ФК ХСН (по NYHA) — $2,6 \pm 0,4$. Курильщиками являлись 48 (72%) человек, стенокардия II–III ФК была установлена у 25 (37%) пациентов. Общая клинико-демографическая характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

Спустя 6 мес наблюдения во всех группах отмечено улучшение клинического состояния пациентов. Улучшилось качество жизни больных, уменьшились ФК ХСН,

степень выраженности одышки, увеличилась толерантность к физической нагрузке.

Декомпенсации кровообращения и обострения ХОБЛ, потребовавших госпитализации, а также летальных исходов не наблюдали. Динамика клинических показателей на фоне различных схем терапии представлена в табл. 2.

Наибольший прирост качества жизни по опроснику SGRQ зафиксирован в 3-й группе пациентов ($p < 0,05$). При этом стоит отметить, что динамика среднего балла качества жизни была статистически значимой в каждой из трёх наблюдаемых групп, а наибольший прогресс отмечен по разделу опросника «активность», отражающему уровень физической нагрузки, вызывающей одышку. По компонентам опросника «симптомы» и «влияние» отмечено улучшение показателей, не достигшее критериев достоверности ($p > 0,05$).

На фоне терапии отмечен существенный рост ФВ ЛЖ — интегрального показателя сократительной способности миокарда левого желудочка, межгрупповые различия по которому достигли статистической значимости ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$).

Спустя 6 мес наблюдения зарегистрировано значимое уменьшение числа приступов стенокардии (на 37, 40 и 46% соответственно) и потребности в приёме короткодействующих нитратов (на 32, 34 и 42% соответственно).

Лечение привело к улучшению профиля АД и значимому уменьшению числа и длительности эпизодов ишемии во всех группах наблюдения (табл. 3), что можно расценить как проявление антиишемического эффекта базисной

Таблица 3. Динамика показателей суточного мониторингирования артериального давления с одновременной регистрацией электрокардиограммы у больных хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса на фоне ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни лёгких в конце 6-месячной терапии ($n=67$; Δ ,%)

Table 3. Dynamics of 24-hour blood pressure monitoring with simultaneous recording of an electrocardiogram in patients with chronic heart failure of II–III functional class against the background of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease at the end of 6-month therapy ($n=67$; Δ ,%)

Показатели	Группа 1 ($n=30$), формотерол	Группа 2 ($n=19$), аклидиний	Группа 3 ($n=18$), формотерол + аклидиний	p_{1-2}	p_{2-3}
Среднесуточное АД САД / ДАД, мм рт.ст.	-8,7/-6	-16,5/-12,5	-16,4/-12,8	<0,05 <0,05	>0,05 >0,05
ВГИ САД / ДАД, %	-52,4/-53,5	-47,0/-51,5	-39,5/-48,1	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05
ВАР САД / ДАД, мм рт.ст.	-11,5/-9,2	-18,1/-12,4	-20,7/-10,9	<0,05 >0,05	>0,05 >0,05
СИ САД / ДАД, %	-15,8/-12,1	-9,3/-10,8	-7,7/-3,8	<0,05 >0,05	>0,05 <0,05
Среднесуточная ЧСС, уд./мин	-15,6	-20,1	-18,5	>0,05	>0,05
Пациенты с ББИМ, %	-34*	-42*	-52**	>0,05	<0,05
Эпизоды ББИМ, %	-29,2*	-39,2*	-42*	<0,05	>0,05
Длительность ББИМ, мин	-31,4**	-44,2**	-46**	<0,05	<0,05

Примечание. ВГИ — временной гипертонический индекс, ВАР — вариабельность, СИ — суточный индекс.

Note. ВГИ — hypertensive time index, ВАР — variability, СИ — diurnal index.

Таблица 4. Динамика показателей спирометрии ($M \pm SD$) у больных хронической сердечной недостаточностью II–II функционального класса с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью лёгких ($n=67$)

Table 4. Dynamics of spirometry parameters ($M \pm SD$) in patients with chronic heart failure II–II functional class with coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease ($n=67$)

Показатель	Группа 1 ($n=30$)		Группа 2 ($n=19$)		Группа 3 ($n=18$)	
	% от должного	Δ , %	% от должного	Δ , %	% от должного	Δ , %
ФЖЕЛ	65,3 $\pm$ 2,3	+8,7*	64,4 $\pm$ 2,5	+9,2*	65,8 $\pm$ 4,2	+10,8
ОФВ ₁	44,1 $\pm$ 2,3	+9,8*	43,4 $\pm$ 3,4	+10,6*	43,2 $\pm$ 2,3	+12,8*
МОС25	65,2 $\pm$ 2,1	+11,2*	64,2 $\pm$ 2,6	+12,2*	63,8 $\pm$ 2,5	+13,5*
МОС50	53,2 $\pm$ 2,4	+12,3*	53,6 $\pm$ 2,1	+13,4*	51,5 $\pm$ 2,7	+14,5*
МОС75	42,1 $\pm$ 2,1	+24,8*	41,5 $\pm$ 2,4	+25,4**	42,5 $\pm$ 2,3	+28,6**
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	64,4 $\pm$ 3,4	+17,1*	64,2 $\pm$ 3,3	+18,2*	63,2 $\pm$ 3,2	+21,5*

Примечание. ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких, ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за 1-ю секунду,

МОС — максимальная объёмная скорость выдоха, ОФВ₁ / ФЖЕЛ — индекс Генслера.

Note. ФЖЕЛ — forced vital capacity, ОФВ₁ — forced expiratory volume in 1 sec, МОС — maximum expiratory flow rate, ОФВ₁ / ФЖЕЛ — Gensler index.

терапии ХСН. В то же время применение длительно действующих бронходилататоров приводило к нормализации вентиляционной функции лёгких и уменьшению выраженности гипоксемии, что также положительно влияло на кровоснабжение миокарда.

Исходные нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) были представлены во всех 3 группах и заключались в значительном снижении форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ), ОФВ₁ и индекса Генслера (ОФВ₁ / ФЖЕЛ). Максимальные объёмные скорости выдоха (МОС) были снижены в наибольшей степени на уровне

мелких бронхов (МОС75), что является характерной чертой при ХОБЛ.

Динамика параметров ФВД, наблюдаемая нами в ходе исследования и представленная в табл. 4, проявляется в однонаправленных положительных изменениях спирометрии во всех группах наблюдения.

Нежелательные явления

Проводящаяся терапия как в группе монотерапии формотеролом и аклидинием, так и в группе, получавшей фиксированную комбинацию, переносилась пациентами

удовлетворительно. Значимых нежелательных реакций, повлекших отказ от приёма препарата или коррекции его дозы, зарегистрировано не было. У 4 (11%) больных, получавших аклидиний, отмечалась умеренная сухость во рту, что соответствует результатам других исследований [19]. У 5 (10%) пациентов, получавших формотерол, зафиксировали лёгкий тремор и повышение активности, которые исчезли в процессе лечения, у 2 (4%) больных в течение 1-го мес наблюдали умеренную тахикардию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Применение аклидиния и формотерола значительно улучшает показатели спирометрии, в большей степени при их использовании в фиксированной комбинации, обеспечивая устойчивую бронходилатацию и не вызывая развития существенных нежелательных явлений.

Обсуждение основного результата исследования

Известно, что у пациентов с ИБС в сочетании с ХОБЛ на фоне прогрессирующей гипоксемии безболевого ишемия миокарда регистрируется чаще, чем болевая, и обе они опасны в плане развития ССО. Вместе с этим контроль суточного профиля АД и степени артериальной гипертензии являются крайне важными для пациентов с высоким ССР. В связи с этим для более полной оценки эффектов проводящегося лечения нами осуществлялся бифункциональный 24-часовой мониторинг АД и ЭКГ в начале и в конце исследования.

Применение небиволола, лозартана, эплеренона, по-видимому, вносит вклад в улучшение ФВД, что может быть обусловлено снижением СрДЛА, уменьшением задержки жидкости в лёгких, улучшением микроциркуляции и газообмена, повышением эластичности бронхолегочной ткани. Однако ведущее значение в достижении значимого бронхолитического эффекта имеет действие формотерола и аклидиния, особенно при их фиксированной комбинации у пациентов с ХСН и ХОБЛ. В 3-й группе наблюдения отмечен максимально выраженный статистически значимый прирост параметров спирометрии. Однако ни в одной из групп наблюдения величины ФЖЕЛ и ОФВ₁ не достигли нормальных значений, что свидетельствует о необратимых изменениях лёгких у пациентов с ХОБЛ.

Показатель СрДЛА, исходно повышенный во всех группах, на фоне терапии имел положительную динамику, достигнув высокодостоверного снижения на 24,5% в 3-й группе ($p < 0,01$) по итогам наблюдения, что может быть объяснено благоприятным сочетанием вазодилатирующих и вазопротективных эффектов небиволола и лозартана с антиальдостероновым и антифибротическим эффектами эплеренона, приведшими в купе с фиксированной

комбинацией аклидиния с формотеролом к уменьшению степени лёгочной гипертензии.

В рандомизированных контролируемых исследованиях фиксированная комбинация аклидиния 400 мкг/формотерола 12 мкг продемонстрировала быструю и устойчивую бронходилатацию у пациентов с ХОБЛ, которая была выше, чем при монотерапии, обеспечивая достоверное уменьшение одышки, а также снижение частоты использования препаратов для экстренной помощи [22]. Основу длительной коррекции бронхообструктивного синдрома у больных ХСН в сочетании с ХОБЛ также составляют длительно действующие ДДАХ и ДДБА при их применении как в отдельности, так и в фиксированных комбинациях. Такие формы ДДАХ/ДДБА, по мнению экспертов программы GOLD, являются препаратами 1-й линии в лечении больных с ХОБЛ, нуждающихся в регулярной оптимальной бронхолитической терапии, и предотвращают обострение заболевания. Определённый интерес вызывают фиксированные комбинации длительно действующих бронходилататоров при ведении больных ХСН с кардиопульмональной патологией среднетяжёлого и тяжёлого течения. Таким примером может послужить сравнительно новая форма ДДАХ/ДДБА (12/400 мкг 2 раза/сут), содержащая 2 длительно действующих бронхолитика: формотерол (ДДБА) и аклидиний (ДДАХ) — многодозовый порошковый ингалятор. Эту комбинацию назначают 2 раза/сут, что обеспечивает контроль симптомов в ночные и утренние часы благодаря аддитивному эффекту по сравнению с применением компонентов в монотерапии [20, 21].

Таким образом, включение небиволола и лозартана в базисную терапию ХСН II–III ФК ишемического генеза и ХОБЛ 2–3-й степени на фоне приёма длительно действующих бронходилататоров улучшает клинико-функциональное состояние пациентов, приводя к уменьшению ФК ХСН, повышению ФВ ЛЖ, снижению лёгочной гипертензии, общего периферического сосудистого сопротивления, степени выраженности одышки, улучшению качества жизни, а также замедляет прогрессирование заболевания.

Ограничения исследования

В ходе планирования и выполнения исследования выявлены ограничения в части не рассчитанного предварительно объёма выборки и проведения исследования только в одном центре, что затрудняет экстраполяцию его результатов на всю когорту пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе настоящего исследования нами показана эффективность и безопасность применения вышеуказанной комбинации бронхолитиков у пациентов с кардиопульмональной патологией (ХСН ишемического генеза и ХОБЛ), а также отсутствие негативного влияния ДДАХ и ДДБА

на ССС. Включение небиволола и лозартана в базисную терапию на фоне приёма пролонгированных бронходилататоров улучшает клинико-функциональное состояние пациентов, качество их жизни, замедляет прогрессирование заболевания. Применение аклидиния и формотерола значимо улучшает показатели спирометрии, в большей степени при их использовании в фиксированной комбинации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной

степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование, проверка и утверждение текста статьи.

Источник финансирования. Не указан.

ADDITIONAL INFORMATION

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding source. Not specified.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чучалин А.Г., Айсанов А.З. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность. Избранные лекции по терапии (Сб. лекций) / под ред. Г.П. Арутюнова. Москва, 2017.
2. Айсанов З.Р., Чучалин А.Г., Калманова Е.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность // Кардиология. 2019. Т. 59, № 85. С. 24–36. doi: 10.18087/cardio.2572
3. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // PLoS Med. 2006. Vol. 3, N 11. P. e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442
4. Campo G., Pavasini R., Malagu M., et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management // Cardiovasc Drugs Ther. 2015. Vol. 29, N 2. P. 147–157. doi: 10.1007/s10557-014-6569-y
5. Santos N.C.D., Miravittles M., Camelier A.A., et al. Prevalence and Impact of Comorbidities in Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review // Tuberc Respir Dis (Seoul). 2022. Vol. 85, N 3. P. 205–220. doi: 10.4046/trd.2021.0179
6. Wouters E.F., Creutzberg E.C., Schols A.M. Systemic effects in COPD // Chest. 2002. Vol. 121, Suppl. 5. P. 127–130. doi: 10.1378/chest.121.5_suppl.127s
7. Лещенко И.В. Фиксированные комбинации длительно действующих бронходилататоров при ХОБЛ: безопасность, эффективность и сердечно-сосудистая система // Медицинский совет. 2018. № 15. С. 18–26. doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-18-26
8. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардио-пульмональные взаимоотношения // Сердце. 2007. № 6. С. 308–309.
9. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. 2018. Т. 58, № 65. С. 8–158. doi: 10.18087/cardio.2475
10. GOLD [Internet]. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD [дата обращения: 20.04.2023]. Доступ по ссылке: www.goldcopd.com
11. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Ющук Е.Н. Особенности клинико-функциональных изменений у больных с ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ // РМЖ. 2019. № 12. С. 8–14.
12. Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций // Consilium Medicum. 2018. Т. 20, № 1. С. 54–61. doi: 10.26442/2075-1753_2018.1.54-61
13. Hawkins N.M., Petrie M.C., Macdonald M.R. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease the quandary of Beta-blockers and Beta-agonists // J Am Coll Cardiol. 2011. Vol. 57, N 21. P. 2127–2138. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.020
14. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Шеянов М.В. Применение формотерола в комплексной терапии ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ // Consilium Medicum. Пульмонология (Прил.). 2014. № 1. С. 44–49.
15. Айсанов З.П., Авдеев С.Н., Архипов В.В., и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия решений // Пульмонология. 2017. Т. 27, № 1. С. 13–20. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20
16. Lohse M.J., Engelhardt S., Eschenhagen T. What Is the Role of β -adrenergic Signaling in Heart Failure? // Circ Res. 2003. Vol. 93, N 10. P. 896–906. doi: 10.1161/01.RES.0000102042.83024.CA
17. Княжеская Н.П., Макарова М.А., Белевский А.С. Некоторые особенности назначения комбинированной терапии аклидиния бромидом / формотерола у пациентов с ХОБЛ // Астма и аллергия. 2019. № 4. С. 26–32.
18. Синопальников А.И. Фиксированные комбинации бронходилататоров в лечении больных ХОБЛ: проблема выбора // Медицинский совет. 2018. Т. 15. С. 96–100. doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-96-100
19. Евдокимов В.В., Коваленко Е.В., Евдокимова А.Г., и др. Особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы и их коррекция у пациентов с ХСН в сочетании с кардиопульмональной патологией // CardioСоматика. 2018. Т. 9, № 1. С. 32–39. doi: 10.26442/2221-7185_2018.1.32-39
20. Визель А.А., Визель И.Ю. Фиксированная комбинация адrenoми-метика и холиноблокатора 12-часового действия в новом устройстве доставки: аналитический обзор // Медицинский совет. 2018. № 5. С. 116–122. doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-116-122
21. Watz H., Waschki B., Meyer T., et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation // Chest. 2010. Vol. 138, N 1. P. 32–38. doi: 10.1378/chest.09-2810
22. Incorvaia C., Montagni M., Makri E., Ridolo E. New combinations in the treatment of COPD: rationale for acclidinium-formoterol // Ther Clin Risk Manag. 2016. N 12. P. 209–215. doi: 10.2147/TCRM.S82034

REFERENCES

1. Chuchalin AG, Aisanov AZ. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh i serdechno-sosudistaya komorbidnost'. Izbrannye lektsii po terapii (Sb. lektsii). Arutyunov GP, editor. Moscow; 2017. (In Russ).
2. Aisanov ZR, Chuchalin AG, Kalmanova EN. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity. *Kardiologiya*. 2019;59(8S):24–36. (In Russ). doi: 10.18087/cardio.2572
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442
4. Campo G, Pavasini R, Malagu M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29(2):147–157. doi: 10.1007/s10557-014-6569-y
5. Santos NCD, Miravittles M, Camelier AA, et al. Prevalence and Impact of Comorbidities in Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2022;85(3):205–220. doi: 10.4046/trd.2021.0179
6. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest*. 2002;121(5 Suppl):127–130. doi: 10.1378/chest.121.5_suppl.127s
7. Leshchenko IV. Fixed dose long-acting bronchodilator combinations in chronic obstructive pulmonary disease: safety, effectiveness and cardiovascular system. *Meditsinskiy sovet*. 2018;15:18–26. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-18-26
8. Avdeev SN, Baimakanova GE. Strategiya vedeniya kardiologicheskogo patsienta, stradayushchego KhOBL. Kardio-pul'monal'nye vzaimootnosheniya. *Serdtshe*. 2007;6:308–309. (In Russ).
9. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–158. (In Russ). doi: 10.18087/cardio.2475
10. GOLD [Internet]. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD [cited 2023 Apr 20]. Available from: www.goldcopd.com
11. Evdokimova AG, Evdokimov VV, Yuschuk EN. Characteristics of clinical and functional changes in patients with ischemic CHF with concomitant COPD. *RMJ*. 2019;12:8–13. (In Russ).
12. Ostroumova OD, Kochetkov AI. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbid cardiovascular disease: in the context of guidelines. *Consilium Medicum*. 2018;20(1):54–61. (In Russ). doi: 10.26442/2075-1753_2018.1.54-61
13. Hawkins NM, Petrie MC, Macdonald MR. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease the quandary of Beta-blokers and Beta-agonists. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(21):2127–2138. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.020
14. Evdokimova AG, Evdokimov VV, Sheyanov MV. Primenenie formoterola v kompleksnoi terapii KhSN ishemicheskogo geneza v sochetanii s KhOBL. Consilium Medicum. *Pulmonologia*. 2014;1:44–49. (In Russ).
15. Aisanov ZR, Avdeev S, Arkhipov VV, et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *PULMONOLOGIYA*. 2017;27(1):13–20. (In Russ). doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20
16. Lohse MJ, Engelhardt S, Eschenhagen T. What Is the Role of β -adrenergic Signaling in Heart Failure? *Circ Res*. 2003;93(10):896–906. doi: 10.1161/01.RES.0000102042.83024.CA
17. Knyazheskaya NP, Makarova MA, Belevskii AS. Nekotorye osobennosti naznacheniya kombinirovannoi terapii akklidiniya bromide/formoterola u patsientov s KhOBL. *Astma i allergiya*. 2019;4:26–32. (In Russ).
18. Sinopalnikov AI. Fixed-dose combinations of bronchodilators in the treatment of patients with COPD: problem of choice. *Meditsinskiy sovet*. 2018;(15):96–100. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-96-100
19. Evdokimov VV, Kovalenko EV, Evdokimova AG, et al. Features of structural and functional changes in the cardiovascular system and their correction in patients with chronic heart failure in combination with cardiopulmonary pathology. *Cardiosomatics*. 2018;9(1):32–39. (In Russ). doi: 10.26442/2221-7185_2018.1.32-39
20. Vazel AA, Vazel IYu. 12-hour fixed-dose combination of adrenergic agonist and cholinergic antagonist in a new administration device: analytical review. *Meditsinskiy sovet*. 2018;5:116–122. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-116-122
21. Watz H, Waschki B, Meyer T, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest*. 2010;138(1):32–38. doi: 10.1378/chest.09-2810
22. Incovaia C, Montagni M, Makri E, Ridolo E. New combinations in the treatment of COPD: rationale for aclidinium-formoterol. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:209–215. doi: 10.2147/TCRM.S82034

ОБ АВТОРАХ

* **Евдокимов Владимир Вячеславович**, д.м.н., профессор кафедры; адрес: Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр.1; ORCID: 0000-0002-2848-046X; e-library SPIN: 1202-1991; e-mail: vvevdokimov@rambler.ru

Евдокимова Анна Григорьевна, д.м.н., профессор; ORCID: 0000-0003-3310-0959; e-library SPIN: 5133-3771; e-mail: aevdokimova@rambler.ru

Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., профессор; ORCID: 0000-0002-2848-046X; e-library SPIN: 550434; e-mail: rstryuk@list.ru

Ющук Елена Николаевна, д.м.н., профессор; ORCID: 0000-0003-0065-5624; e-library SPIN: 4706-4335; e-mail: ndlena@mail.ru

Кувырдина Наталия Олеговна, к.м.н.; e-mail: Mdvikasol@gmail.com

Воронина Галина Васильевна, сотрудник клинической базы; e-mail: gv-voronina@mail.ru

AUTHORS INFO

* **Vladimir V. Evdokimov**, MD, Dr Sci. (Med.), department professor; address: 20 Delegatskaya Str., bld. 1, 127473, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-2848-046X; e-library SPIN: 1202-1991; e-mail: vvevdokimov@rambler.ru

Anna G. Evdokimova, MD, Dr Sci. (Med.), Professor; ORCID: 0000-0003-3310-0959; e-library SPIN: 5133-3771; e-mail: aevdokimova@rambler.ru

Raisa I. Stryuk, MD, Dr Sci. (Med.), Professor; ORCID: 0000-0002-2848-046X; e-library SPIN: 550434; e-mail: rstryuk@list.ru

Elena N. Yushchuk, MD, Dr Sci. (Med.), Professor; ORCID: 0000-0003-0065-5624; e-library SPIN: 4706-4335; e-mail: ndlena@mail.ru

Natalia O. Kuvyrdina, MD, Cand. Sci. (Med.); e-mail: Mdvikasol@gmail.com

Galina V. Voronina, employee of the clinical base; e-mail: gv-voronina@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS321275>

Предикторы микроальбуминурии у работников локомотивных бригад: проспективное наблюдательное исследование

А.Ю. Лазуткина

Дальневосточная дирекция здравоохранения – структурное подразделение Центральной дирекции здравоохранения – филиал ОАО «РЖД», Хабаровск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Кардиоренальные взаимоотношения являются одной из ключевых проблем в кардиологии и нефрологии. Микроальбуминурия — симптом, который диагностируют при патологии почек и при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Изучение причин формирования микроальбуминурии приблизит решение вопроса патологических кардиоренальных взаимоотношений.

Цель. Изучить причины происхождения микроальбуминурии на примере группы работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги.

Материалы и методы. Используя данные проведенного в 2008–2013 гг. и уже опубликованного 6-летнего проспективного наблюдения по 22 клинико-анамнестическим позициям натуральной когортной группы исходно здоровых 7959 мужчин (работников локомотивных бригад) в возрасте от 18–66 лет, установили предикторы микроальбуминурии. Для этой цели применили четырёхпольную таблицу сопряженности, многофакторную регрессионную модель, оценку относительного риска.

Результаты. Формирование микроальбуминурии определили: чрезмерное потребление алкоголя, артериальная гипертензия, дислипидемия, семейный анамнез ранних ССЗ, ретинопатия I–II степени и курение. Установленные предикторы микроальбуминурии в разных видах анализах проявили статистическую неоднородность. Различия заключались в значимости их оценки в использованных моделях.

Заключение. Статистическая неоднородность предикторов микроальбуминурии, вероятно, определяется и имеет связь с их качественными характеристиками и уникальной реализацией их эффекта повреждения в формировании и прогрессировании микроальбуминурии. Результаты исследования показали необходимость продолжить изучение предикторов микроальбуминурии в других видах статистического анализа до выяснения их уникальных специфических характеристик и эффекта повреждения в формировании этого патологического симптома.

Ключевые слова: микроальбуминурия; факторы риска; взаимодействие.

Как цитировать:

Лазуткина А.Ю. Предикторы микроальбуминурии у работников локомотивных бригад: проспективное наблюдательное исследование // CardioСоматика. 2023. Т. 14, № 1. С. 27–36. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS321275>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS321275>

Predictors of microalbuminuria in workers of locomotive crews: prospective observational study

Anna Yu. Lazutkina

Far Eastern Directorate of Healthcare – Structural Subdivision of the Central Directorate of Healthcare – Branch of Russian Railways, Khabarovsk, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Cardiorenal relationships are one of the key problems in cardiology and nephrology. Microalbuminuria is a symptom of kidney pathologies and cardiovascular diseases. Studying the causes of microalbuminuria will help in solving the issue of pathological cardiorenal relationships.

AIM: To study the causes of the origin of microalbuminuria on the group of locomotive crews employees of the Trans-Baikal Railway.

MATERIALS AND METHODS: Predictors of microalbuminuria were established using data from a 6-year prospective follow-up of 22 clinical and anamnestic items in a natural cohort group of initially healthy 7,959 men (workers of locomotive crews) aged 18–66 years. A confusion matrix, multivariate regression model, and relative risk assessment were used for this purpose.

RESULTS: Microalbuminuria was found to be caused by excessive alcohol consumption, arterial hypertension, dyslipidemia, family history of early cardiovascular disease, grade I–II retinopathy, and smoking. The established predictors of microalbuminuria showed statistical heterogeneity in different analyses, referring to the significance of their assessment in the models used.

CONCLUSION: The statistical heterogeneity of microalbuminuria predictors of is probably determined by and related to their qualitative characteristics and the unique implementation of their damaging effect in the formation and progression of microalbuminuria at the cellular level. The results of the study showed the need to continue the examination of predictors of microalbuminuria using other statistical analysis tools until their unique specific characteristics are known and the effects of damage on the formation of this pathological symptom are clarified.

Keywords: interaction, microalbuminuria, risk factors.

To cite this article:

Lazutkina AY. Predictors of microalbuminuria in workers of locomotive crews: prospective observational study. *Cardiosomatics*. 2023;14(1):27–36.

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS321275>

Received: 12.01.2023

Accepted: 27.03.2023

Published: 28.04.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Микроальбуминурия — симптом, характеризующийся наличием альбуминов в моче, диагностируется при экскреции альбумина с мочой в концентрации 30–300 мг/сут [1]. Выявление микроальбуминурии, как правило, считают признаком заболевания почек или кардиальной патологии в зависимости от механизма её появления — повышения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при хронической болезни почек (ХБП) или эндотелиальной дисфункции (ЭД) при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и атеросклерозе [1–5]. Спазмирование выносящей артериолы как результат повышенной активности симпатической системы или прямого воздействия негативного агента на почечный эндотелий приводит к повышению внутриклубочкового давления, гиперfiltrации и увеличенному поступлению альбуминов в первичную мочу [6]. При формировании вторичной мочи и превышении уровня реабсорбции альбумины обнаруживаются в моче [7], но становятся заметны, вероятно, не сразу ввиду усиленной их реабсорбции на протяжении какого-то времени. Именно поэтому нарушения в почках возникают раньше, чем мы можем их диагностировать, поскольку биомаркёры и клинические проявления значительно запаздывают за повреждением [8]. Второй механизм попадания альбуминов в мочу реализуется при поражении эндотелия сосудов и повышении его проницаемости, что при системном поражении почек выражается в виде микроальбуминурии, коррелирующей с признаками ЭД. Отмечена также прямая взаимосвязь микроальбуминурии с артериальной гипертензией (АГ) и её выраженностью [7]. Таким образом, ренальная гиперfiltrация и/или ЭД, очевидно, служат основными патогенетическими механизмами появления микроальбуминурии. По мере нарастания микроальбуминурии увеличиваются риски, из которых ведущим является кардиоваскулярный. Именно от кардиоваскулярных событий развиваются фатальные исходы болезней почек и ССЗ, связанных с микроальбуминурией [6]. Из-за существующей тесной взаимосвязи между кардиологией и нефрологией — общих факторов риска, взаимоотягощающего прогноза, механизмов патогенеза, стратегии нефро- и кардиопротекции — достижения в одной области являются полезными для другой, поскольку проблема кардиоренальных взаимоотношений — одна из ключевых в кардиологии и нефрологии [9]. Знание первопричины формирования микроальбуминурии открывает возможности её корректного устранения и правильного подбора терапии в каждом частном случае.

Цель исследования — изучить причины происхождения микроальбуминурии на примере натуральной группы работников локомотивных бригад (РЛБ) Забайкальской железной дороги (ЗабЖД).

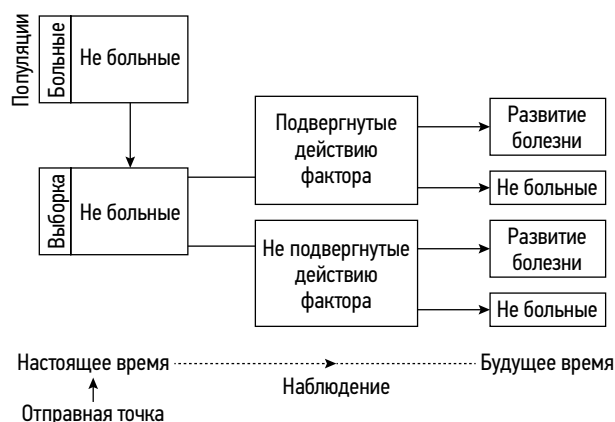


Рис. 1. Схема проведения проспективного наблюдательного исследования работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги [10].

Fig. 1. Scheme of a prospective observational study of employees of locomotive crews of the Trans-Baikal Railway [10].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное наблюдательное исследование, позволившее собрать более 1 млн уникальных клинико-анамнестических и социальных данных натуральной однородной популяции мужчин трудоспособного возраста, проживавших на момент исследования на территории Забайкальского края и Амурской области со всеми конечными исходами, ожидающими своего изучения [10]. Для выяснения доклинического течения ХБП на выборке РЛБ ЗабЖД была проведена исследовательская работа. Одна из её частей представлена в данной публикации. Схема исследования РЛБ ЗабЖД представлена на рис. 1, она определялась тем, что в натуральной однородной популяции статистическая связь между исследуемыми факторами риска и их негативными эффектами влияния изучается вместе со вмешивающимися факторами [11]. Это делает возможным анализ влияния предикторов на конечные исходы с высоким уровнем доказательности и делать корректные выводы об их натуральных свойствах.

Критерии соответствия

Согласно критериям *включения* [12], РЛБ не имели ССЗ, за исключением гипертонической болезни 1-й степени I–II стадии, но с наличием факторов риска ССЗ, что не позволяло респондентам оставаться постоянно здоровыми [10] и не противоречило требованиям Приказа (рис. 1–3) [12]. Из исследования *исключали* по случаю смерти, увольнения и несоответствия здоровья требованиям Приказа [12]: 2008 — 7959, 2009 — 7851, 2010 — 7141, 2011 — 6817, 2012 — 6016, 2013 год — 5722 РЛБ в возрасте $35,7 \pm 10,6$ и $38,6 \pm 10,3$ лет на начало и конец наблюдения [10].

Условия проведения

Исследование, на основании результатов которого произведён настоящий анализ, выполнено в 2008–2013 гг. на базе 14 поликлинических и стационарных отделений негосударственных учреждений здравоохранения ЗабЖД, располагавшихся на территории Забайкальского края и Амурской области.

Методы оценки целевых показателей

Всем РЛБ при прохождении врачебно-экспертных комиссий [12] по рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (2008 и 2011) по АГ [1, 13] выявляли факторы риска ССЗ и поражения органов-мишеней. Их перечень представлен в табл. 1.

Материал, попавший в зону интереса настоящей публикации, учитывали:

- при уровне артериального давления (АД) $\geq 140/90$ мм рт.ст.;
- дислипидемию — при общем холестерине $>5,0$ ммоль/л и/или холестерине липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) $>3,0$ ммоль/л, и/или холестерине липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $<1,0$ ммоль/л, и/или концентрации триглицеридов $>1,7$ ммоль/л.

Выясняли семейный анамнез ранних (САР) ССЗ: у мужчин близкой степени родства ССЗ — ранее 55, у женщин близкой степени родства — ранее 65 лет. Учитывали факт курения. Чрезмерное употребление алкоголя (ЧПА) фиксировали при употреблении алкоголя более рекомендованной экспертами Всемирной организации здравоохранения безопасной нормы, составляющей более 2 стандартных доз алкоголя в сутки (1 доза алкоголя — 13,7 г — 18 мл этанола), методом анкетирования [1]. Диагностировали ХБП: сниженную (<60 мл/мин) СКФ — по MDRD-формуле / формуле Кокрофта-Гаулта, и/или микроальбуминурию — при концентрации альбумина 30–300 мг/сут, и/или креатининемии — при содержании креатинина 115–133 мкмоль/л [13, 14], а также ретинопатию I–II степени — согласно Приказу [10, 12]. Микроальбуминурию определяли на мочевых анализаторах «URISCAN OPTIMA» (YD Diagnostics Corporation, Южная Корея), «DOCUREADER» (77 Elektronika, Венгрия), «CL-50» (HTI, США), «Combilyzer» (Human GmbH, Германия).

Этическая экспертиза

Исследование получило одобрение Локального этического комитета ФГБОУ ВО ЧГМА (протокол № 30 от 09.11.2011) и проводилось аттестованными специалистами на современном сертифицированном оборудовании по общепринятым методикам диагностики [10].

Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполняли в пакетах программ Statistica v. 6.0 (StatSoft Inc., США) и KrelRisk v.1.1 (Россия). С целью обнаружения связи факторов риска,

поражений органов-мишеней с микроальбуминурией сравнивали встречаемость переменных в группах лиц, не имевших и имевших микроальбуминурию. Количественные переменные сравнивали по критериям Манна–Уитни и χ^2 Пирсона, χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность; качественные — посредством двустороннего точного критерия Фишера, и в итоге определили предикторы микроальбуминурии в Statistica v. 6.0 при помощи многофакторного пошагового регрессионного анализа. Затем провели оценку их относительного риска (ОР) [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследовании принял участие весь списочный состав РЛБ ЗабЖД — 7959 изначально здоровых мужчин в возрасте 18–66 лет (средний возраст респондентов $38,7 \pm 10,4$ года).

Основные результаты исследования

За время наблюдения с 2008 по 2013 год в группе из 7959 РЛБ выявили 8 случаев микроальбуминурии. Сравнения на различия между лицами, не имевшими и имевшими микроальбуминурию, показали переменные, статистически значимо связанные с этим исходом: АГ, курение, дислипидемия, САР ССЗ, ретинопатия, ЧПА. Многофакторный регрессионный анализ определил предикторами микроальбуминурии дислипидемию, САР ССЗ, ретинопатию и ЧПА. Все предикторы имели статистически значимую оценку ОР в границах 95% доверительного интервала (ДИ) [15], кроме предиктора «курение». ОР предиктора АГ определён равным 4,86 в границах 95% ДИ 1,16–20,31 (табл. 1, 2) [16].

ОБСУЖДЕНИЕ

Дислипидемия предшествует отложению липидов в стенке капилляров и токсична для структур нефрона. Развитие атеро- и гломерулосклероза имеет сходство, поскольку мезангиальные и гладкомышечные клетки сосудов имеют аналогичное происхождение [17, 18]. Диапазон нарушений липидного обмена при ХБП может варьировать в широких пределах. Наиболее часто дислипидемия проявляется повышением уровня ЛПОНП и концентрации триглицеридов. Концентрация общего холестерина сыворотки крови обычно повышена, как и содержание ЛПНП, или последние выявляются в пределах нормы. ЛПВП обычно снижены. Полагается, что клубочки почек максимально повреждает высокий уровень общего холестерина сыворотки крови. Его повышение сопровождается ростом микроальбуминурии и числа склерозированных клубочков. Гиперлипидемия (общий холестерин, ЛПОНП, триглицериды, ЛПВП и Аполипопротеин В) ускоряет формирование недостаточности почек любого происхождения [19, 20].

Таблица 1. Встречаемость факторов риска, поражения органов-мишеней, сравнение частоты изучаемых предикторов у лиц, не имевших и имевших микроальбуминурию [16]**Table 1.** The occurrence of risk factors, target organ damage, comparison of the frequency of the studied predictors in individuals who did not have and had microalbuminuria [16]

Факторы риска ССЗ, ПОМ (n=7959)	МАУ(–) (n=7951)		МАУ(+) (n=8)		χ^2 Пирсона		χ^2 с поправкой Йейтса		p †	% 0 / % Δ
	% Δ	n Δ	% 0	n 0	χ^2	p	χ^2	p		
АГ	25,5	2028	62,5	5	5,75	0,00	3,97	0,04	0,01	2,5
Избыточная масса тела, ИМТ=25,0–29,9	39,4	3131	50,0	4						
Ожирение I степени, ИМТ=30,0–34,9	15,2	1212	37,5	3						
Ожирение II степени, ИМТ=35,0–39,9	2,9	231	37,5	3						
Ожирение III степени, ИМТ ≥40,0	0,3	24	0	0						
Курение	61,8	4910	100	8	4,95	0,04	3,46	0,06	0,01	1,6
Дислипидемия	31,8	2527	87,5	7	11,43	0,00	9,01	0,00	0,00	2,8
ГМЛЖ	7,5	595	25,0	2						
Психосоциальный стресс	20,5	1633	25,0	2						
САР ССЗ	11,3	902	50,0	4	11,84	0,00	8,31	0,00	0,00	4,4
Ретинопатия I–II степени	4,2	334	37,5	3	21,85	0,00	14,41	0,00	0,00	8,9
Гипергликемия	5,6	444	12,5	1						
Атеросклероз аорты	5,8	458	0	0						
ЧПА	0,9	70	12,5	1	12,20	0,00	2,60	0,10	0,03	13,9
Утолщение КИМ или АТБ	0,3	24	0	0						
СРПВ >12 м/с	0,2	19	0	0						
Креатининемия	1,5	116	0	0						
МАУ	0	0	100	8						
Сниженная СКФ	0,1	6	0	0						
Лодыжечно-плечевой индекс <0,9	0,1	5	0	0						
Сахарный диабет 2-го типа #	0,6	45	0	0						

Примечание. Индекс массы тела (ИМТ) у лиц без исхода микроальбуминурии — $26,1 \pm 4,1$ (Me=25,6; Min=16,3; Max=43,7; $p_{25}=23,1$; $p_{75}=28,7$), у лиц в исходе микроальбуминурии — $29,2 \pm 3,8$ (Me=29,0; Min=22,5; Max=34,1; $p_{25}=27,5$; $p_{75}=32,0$). Сравнение произведено посредством U-критерия Манна–Уитни (=17504,5; Z=2,20; $p=0,02$). Оценка точного критерия Фишера † проведена в <https://www.cog-genomics.org/software/stats>.

МАУ — микроальбуминурия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ГМЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ЧПА — чрезмерное потребление алкоголя, АТБ — атероматозные бляшки, КИМ — комплекс интима–медиа, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ПОМ — поражения органов-мишеней.

— Допускаются к профессии работника локомотивных бригад с сахарным диабетом 2-го типа, лёгкой тяжести, при котором гликемия в течение суток не превышает 8,9 ммоль/л (160 мг%) и легко нормализуется диетой, кроме работающих в единственном числе без помощника машиниста, которые не допускаются к поездной работе [12]; Δ — лица без МАУ, 0 — лица с МАУ.

Note. Body mass index (ИМТ) in persons without microalbuminuria outcome — 26.1 ± 4.1 (Me=25.6; Min=16.3; Max=43.7; $p_{25}=23.1$; $p_{75}=28.7$), in individuals in the outcome of microalbuminuria — 29.2 ± 3.8 (Me=29.0; Min=22.5; Max=34.1; $p_{25}=27.5$; $p_{75}=32.0$). The comparison was made using the Mann–Whitney U-test (=17504.5; Z=2.20; $p=0.02$). Fisher's exact test † was evaluated at <https://www.cog-genomics.org/software/stats>.

МАУ — microalbuminuria, ССЗ — cardiovascular disease, ГМЛЖ — left ventricular hypertrophy, ЧПА — excessive alcohol consumption, АТБ — atheromatous plaques, КИМ — intima–media complex, СРПВ — pulse wave propagation velocity, СКФ — glomerular filtration rate, ПОМ — damage to target organs.

— Admitted to the profession of an employee of locomotive crews with type 2 diabetes mellitus, mild severity, in which glycemia during the day does not exceed 8.9 mmol/l (160 mg%) and is easily normalized by diet, except for those working in the singular without an assistant driver who are not allowed to train work [12]; Δ — persons without MAU, 0 — persons with MAU.

Нарушенная почка играет ведущую роль в формировании АГ и в то же время является её органом-мишенью [5, 20]. Риск развития микроальбуминурии у больного с уровнем АД 130–139/85–89 мм рт.ст. — более чем в 2 раза выше в сравнении с пациентом с более низким АД. Поражение почек при АГ начинается с повреждения артерий мелкого и среднего калибра. Формируются гипертрофия интимы, меди, склероз стенки сосуда. Ригидная сосудистая стенка не препятствует передаче системного АД на капилляры клубочка, возникает внутриклубочковая гипертензия и гиперфилтрация [21]. По мнению С. Weyer и соавт., микроальбуминурия является маркёром системной ЭД, который обнаруживается при потере альбумина из плазмы крови через эндотелий [22], повреждении капилляров, воспалении и прогрессировании атеросклероза [3, 4, 23].

Курение и ЧПА могут предшествовать микроальбуминурии. Латентный вариант алкогольного хронического гломерулонефрита сопровождается персистирующей микрогематурией с минимальной или умеренной микроальбуминурией и АГ. Обострения носят эксцесс-зависимый характер и проявляются нарастанием мочевого синдрома и снижением СКФ [24].

R.K. Sabharwal и соавт. показали, что встречаемость микроальбуминурии у некурящих лиц и лиц без ЧПА с АГ составляла 20%, у пациентов с ЧПА — 35%, у курящих — 42%, у курящих и с ЧПА — 41% [25]. Эти негативные факторы удваивают вероятность возникновения микроальбуминурии и развития сердечно-сосудистой и почечной патологии. В исследованиях PREVEND, LIFE микроальбуминурия выявлялась у 20–30% лиц с АГ, в исследованиях AUSDIAB, DEMAND — у 25–40% пациентов с диабетом 1-го или 2-го типа, а в исследованиях PREVEND, HAND, AUSDIAB — у 5–7% условно здорового населения общей популяции [26].

В исследовании А.Ж. Фурсовой и соавт. существенное уменьшение толщины сетчатки значимо сочеталось со снижением СКФ и величиной экскреции альбумина в моче, и прогрессировали они вместе [27]. А. Kasumovic и соавт. у больных с микроальбуминурией обнаружена обратная зависимость между уровнем микроальбуминурии и толщиной сосудистой оболочки и сетчатки глаза и отрицательная — с плотностью поверхностных капиллярных сплетений паравокальной и вокальной области. Это в очередной раз подтвердило несомненную роль микроальбуминурии как маркёра ЭД [28], который обнаруживается как в крупных сосудах, так и в капиллярном русле, и при патологии почек носит генерализованный характер [29].

В исследовании РЛБ ЗабЖД определена связь микроальбуминурии с САР ССЗ, вероятно, как результат изначально низкого числа нефронов при рождении [30] или унаследованной микроангиопатии [31]. Развитие почек является сложным процессом взаимодействия более чем 200 различных генов, управляющих многообразными процессами формирования мочевыделительной системы

Таблица 2. Прогностическое значение предикторов микроальбуминурии в многофакторной модели [16]
Table 2. Prognostic value of microalbuminuria predictors in a multivariate model [16]

ФР ССЗ, органы-мишени ($n=7959$), $R^2 > 0,06$; $F=9,62$, $p < 0,00$	Микроальбуминурия ($n=8$)		
	β	(95% ДИ) ОР + 95% ДИ	p
Дислипидемия	0,03	14,98 (1,84–121,72)	0,00
САР ССЗ	0,03	7,78 (1,95–31,07)	0,00
ЧПА	0,04	15,86 (1,98–127,31)	0,00
Ретинопатия I–II степени	0,04	13,57 (3,26–56,54)	0,00

Примечание. ФР ССЗ — факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), САР ССЗ — семейный анамнез ранних ССЗ, ЧПА — чрезмерное потребление алкоголя, ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, R^2 — коэффициент детерминации, F — критерий оценки, p — критерий значимости, β — уровень значимости.

Note. ФР ССЗ — cardiovascular disease (CVD) risk factors, САР ССЗ — family history of early CVD, ЧПА — excessive alcohol consumption, ОР — relative risk, ДИ — confidence interval, R^2 — determination coefficient, F — evaluation criterion, p — significance criterion, β — significance level.

[32]. Формирование нефрона завершается на 32–34-й нед беременности. Люди, рождённые недоношенными или с низкой массой тела, изначально имеют дефицитное число нефронов с низким функциональным резервом на протяжении всей жизни. Такие почки более чувствительны к последующим повреждениям [33].

Курение признаётся дозозависимым фактором риска появления микроальбуминурии и снижения СКФ [34]. Связь микроальбуминурии с табакокурением подтверждает S.R. Orth [35]. Курение негативно влияет на состояние почек и у мужчин, и у женщин [36], но наиболее ярко эффект повреждения выражен у курильщиков с АГ [37]. По мнению Е.М. Stuveling и соавт., микроальбуминурия служит маркёром системной ЭД, повышает риск формирования и прогрессирования атерогенеза, повреждения и недостаточности почек [38]. Наличие микроальбуминурии является серьёзным признаком, требующим проведения рено- и кардиопротекции [26], и результаты исследования РЛБ ЗабЖД подтверждаются опубликованными ранее данными по этой проблематике.

Вместе с тем при изучении микроальбуминурии и использовании четырёхпольной таблицы сопряжённости и многофакторной регрессионной модели установили предикторы, показавшие статистически значимый результат при их оценке в обеих моделях. Это дислипидемия, САР ССЗ, ретинопатия I–II степени и ЧПА. Кроме того, определены предикторы, имевшие статистически значимый результат только в четырёхпольной таблице сопряжённости

2×2 — это АГ и курение (последнее также не продемонстрировало статистически значимой оценки ОР), что привело к вопросу об осмыслении полученного результата и его решении в ходе следующего рассуждения.

По определению эпидемиологического словаря, воздействие фактора риска — это соприкосновение с причиной заболевания, при котором может произойти эффективная передача, проникновение в организм в необходимом количестве болезнетворного агента, которому были подвержены индивидуумы с тем, чтобы вызвать конкретное состояние или болезнь. Воздействие фактора может иметь отрицательное или позитивное (защитное) влияние [39, 40]. Результаты неправильной оценки данных могут случаться, если опущен параметр, который должен был быть включен в модель, или включена переменная, которая не должна включаться в уравнение. Проблема нерезультативности регрессионной модели заключается не только в неучтённой зависимости включённых и не включённых в модель предикторов. Изменения набора переменных даже при отсутствии внутри набора какой-либо зависимости могут повлиять на поведение всех факторов исследуемого набора из-за их взаимодействия [41]. Взаимодействие между переменными случается, когда влияние фактора на конечный исход зависит от значения 3-й составленной переменной из 2, 3 и более аналогичных независимых переменных, где разности зависимого признака между уровнями одного фактора риска различны для одного или более уровней другого фактора. Сама третья сложенная переменная не является независимым фактором риска или вмешивающейся переменной. То есть, факторы риска не действуют на конечную точку отдельно друг от друга (рис. 2) [11, 15].

Не исключается подобное влияние протективных факторов среды на исход микроальбуминурии, которые в исследовании РЛБ не учитывались, так как они неизвестны, но влияние на формирование и прогрессирование микроальбуминурии, вероятно, оказывали, что, в свою очередь, требует дальнейшего изучения.

На связь между факторами риска и исходом могут влиять вмешивающиеся факторы (конфаундеры). О них говорят, когда на известную связь между фактором риска и исходом (фактор риска → болезнь) воздействует 3-я переменная, влияющая как на фактор риска, так и на сам результат (рис. 3).

Конфаундер — фактор, который может вызвать или предотвратить изучаемый исход (болезнь), не стоит в промежуточной причинной цепи, но имеет связь с изучаемым конечным исходом и влияющим на исход фактором. Если поправки на конфаундинг-эффект внести невозможно, то его действие не будет отличаться от влияния изучаемого фактора [39]. Установить в многофакторном анализе, какая переменная является независимым фактором риска, а какая — конфаундинг-эффектом, сложно и не всегда возможно. Один и тот же фактор риска может оказывать независимое влияние на результат и быть



Рис. 2. Влияние различных факторов среды на конечный исход (на примере ишемической болезни сердца) [11].

Fig. 2. The influence of various environmental factors on the final outcome in the example of coronary heart disease [11].

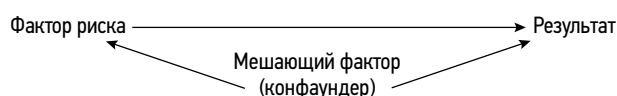


Рис. 3. Схема взаимодействия конфаундера [11].

Fig. 3. The confounder interaction scheme [11].

мешающим фактором, влияющим на другую переменную. Единственным методом учёта влияния или исключения конфаундеров является многомерный статистический анализ [11]. Взаимодействие факторов выражается в эффекте модификации в виде эффекта взаимодействия двух переменных, который может быть положительным, усиливающим влияние на конечный результат, и отрицательным (протективным) [40]. Выяснение протективных факторов среды исхода микроальбуминурии в цели исследования РЛБ ЗаБЖД не входило, но, безусловно, требуется их определение и выяснение их защитного эффекта с целью практического использования в лечебно-профилактических и восстановительных программах. В медико-биологических вопросах учитывают 3 типа взаимодействия факторов: аддитивность — суммирование эффектов воздействия, синергизм — обоюдное усиление эффекта воздействия, антагонизм — взаимное ослабление эффектов влияния факторов [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В группе РЛБ ЗаБЖД с уровнем здоровья выше популяционного, формирование микроальбуминурии определяли следующие предикторы: АГ, курение, дислипидемия, САР ССЗ, ретинопатия I–II степени и ЧПА. Предикторы микроальбуминурии в использованных математических моделях проявляли статистическую неоднородность. Различия заключались в их статистической значимости в разных математических моделях, в значимости и величине их ОР.

Установленные статистические различия предикторов микроальбуминурии, вероятно, имеют связь и указывают на их уникальные качественные характеристики и возможную специфическую реализацию их эффекта повреждения на клеточном уровне. Данный эффект повреждения триггера при продолжительном воздействии на ткань органа может быть обнаружен в клетке в виде оригинальных биохимических и/или ультраструктурных превращений. По этим изменениям в клетке можно оценить силу повреждающего фактора, нарастание его мощности и патологии клетки в процессе формирования и прогрессирующего течения заболевания. Также возможно оценить

мощность фактора при самостоятельном воздействии или его взаимодействии с другими предикторами в различных комбинациях, в зависимости от их набора у индивидуума в каждом частном случае до формирования конкретного исхода (заболевания).

Результаты исследования РЛБ ЗаБЖД показали необходимость продолжить изучение предикторов микроальбуминурии в других видах статистического анализа до выяснения их специфических качеств и роли в формировании этого патологического симптома.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кардиоваскулярная профилактика: рекомендации ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 10, № 6. Приложение 2. С. 1–64.
2. Искендеров Б.Г. Кардиоренальный синдром у кардиологических больных. Пенза, 2014.
3. Nonterah E.A., Boateng D., Crowther N.J., et al. Carotid Atherosclerosis, Microalbuminuria, and Estimated 10-Year Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in Sub-Saharan Africa // JAMA Netw Open. 2022. Vol. 5, N 4. P. e227559. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.7559
4. Szabóová E., Lisovszki A., Fatlová E., et al. Prevalence of microalbuminuria and its association with subclinical carotid atherosclerosis in middle aged, nondiabetic, low to moderate cardiovascular risk individuals with or without hypertension // Diagnostics (Basel). 2021. Vol. 11, N 9. P. 1716. doi: 10.3390/diagnostics11091716
5. Márquez D.F., Ruiz-Hurtado G., Segura J., Ruilope L. Microalbuminuria and cardiorenal risk: old and new evidence in different populations // F1000Res. 2019. N 8. F1000 Faculty Rev-1659. doi: 10.12688/f1000research.17212.1
6. Иванов Д.Д. Микроальбуминурия: взгляд нефролога // Здоровье Украины. 2008. Т. 21. № 1. С. 18–19.
7. Сигитова О.Н., Бикмухамметова Э.И., Надеева Р.А. Микроальбуминурия — диагностическое и прогностическое значение при артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. 2009. Т. 15, № 6. С. 627–632.
8. Contributions to Nephrology. In: Ronco C., Bellomo R., McCullough P.A., editors. Cardiorenal Syndromes in Critical Care. Basel: Karger, 2010. P. 112–128. doi: 10.1159/isbn.978-3-8055-9473-8
9. Мацкевич С.А. Кардиоренальные взаимоотношения // Медицинские новости. 2017. № 8. С. 3–6.
10. Лазуткина А.Ю. Прогнозирование сердечно-сосудистых заболеваний и их исходов у работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги (Результаты 6-летнего проспективного наблюдения): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Чита, 2017. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/prognostirovanie-serdechno-sosudistykh-zabolevaniy-i-ikh-iskhodov-u-rabotnikov-lokomotivnykh>. Дата обращения: 24.04.2023.
11. Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В., Чекин С.Ю. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть II. Анализ выживаемости и многомерная статистика // Проблемы эндокринологии. 2009. Т. 55, № 6. С. 48–56.
12. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 796 от 19.12.2005. «Об утверждении перечня медицинских противопока-

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Не указан.

ADDITIONAL INFORMATION

Competing interests. The author declares that she has no competing interests.

Funding source. Not specified.

- заний к работам, непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/901963040>. Дата обращения: 24.04.2023.
13. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: рекомендации РМОАГ и ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. Т. 7, № 6. Приложение 2. С. 1–32.
14. Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Предикторы хронической болезни почек у работников локомотивных бригад // Клиническая нефрология. 2015. № 2–3. С. 21–26.
15. Петри М.А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Уч. пос. Пер. с англ. 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. В.П. Леонова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
16. Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Континуум внезапной сердечной смерти. Хабаровск: ДВГМУ, 2017.
17. Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Континуум ишемической болезни сердца. Хабаровск: ДВГМУ, 2018.
18. Trevisan R., Dodesini A.R., Lepore G. Lipids and renal disease // J Am Soc Nephrol. 2006. Vol. 17, N 4. Suppl. 2. P. S145–S147. doi: 10.1681/ASN.2005121320
19. Руденко Т.Е., Кутырина И.М., Швецов М.Ю. Состояние липидного обмена при хронической болезни почек // Клиническая нефрология. 2012. № 2. С. 14–21.
20. Крупнова М.Ю., Бондаренко М.В., Марасаев В.В. Факторы риска развития и прогрессирования хронической болезни почек // Клиническая нефрология. 2013. № 5. С. 53–59.
21. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Тубулоинтерстициальный аппарат почки и его поражение при артериальной гипертензии // Клиническая нефрология. 2011. № 1. С. 52–57.
22. Weyer C., Yudkin J.S., Stehouwer C.D., et al. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians // Atherosclerosis. 2002. Vol. 161, N 1. P. 233–242. doi: 10.1016/s0021-9150(01)00626-8
23. Xia F., Liu G., Shi Y., Zhang Y. Impact of microalbuminuria on incident coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies // Int J Clin Exp Med. 2015. Vol. 8, N 1. P. 1–9.
24. Нефрология: национальное руководство / под ред. Н.А. Мухина. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
25. Sabharwal R.K., Singh P., Arora M.M., et al. Incidence of microalbuminuria in hypertensive patients // Indian J Clin Biochem. 2008. Vol. 23, N 1. P. 71–75. doi: 10.1007/s12291-008-0017-3
26. Смирнов А.В., Добронравов А.В., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. 2005. Т. 9, № 3. С. 7–15.

27. Фурсова А.Ж., Васильева М.А., Дербенева А.С., и др. Оптическая когерентная томография-ангиография в диагностике микроваскулярных изменений сетчатки при хронической болезни почек (клинические наблюдения) // Вестник офтальмологии. 2021. Т. 137, № 3. С. 97–104. doi: 10.17116/oftalma202113703197
28. Kasumovic A., Matoc I., Rebic D., et al. Assessment of Retinal Microangiopathy in Chronic Kidney Disease Patients // *Med Arch*. 2020. Vol. 74, N 3. P. 191. doi: 10.5455/medarch.2020.74.191-194
29. Маргиева Т.В., Сергеева Т.В. Участие маркеров эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гломерулонефрита // Вопросы современной педиатрии. 2006. Т. 5, № 3. С. 22–23.
30. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А. Концепция факторов риска в нефрологии. Вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек // *Нефрология*. 2008. Т. 12, № 1. С. 7–13.
31. Козловская Н.Л., Колина И.Б., Боброва Л.А., и др. Быстро прогрессирующая почечная недостаточность: всегда ли гломерулонефрит? // *Лечащий врач*. 2012. № 6. С. 63–68.
32. Папаян А.В., Стяжкина И.С. Неонатальная нефрология. Рук-во. Санкт-Петербург: Питер, 2002.
33. Даминова М.А., Сафина А.И., Сатрутдинов М.А., Хамзина Г.А. Морфофункциональные особенности органов мочевой системы у детей, родившихся недоношенными и маловесными // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6, № 2. С. 79–86.
34. Pinto-Siersma S.J., Mulder J., Janssen W.M., et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons // *Ann Intern Med*. 2000. Vol. 133, N 8. P. 585–591. doi: 10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00008
35. Orth S.R. Smoking and the kidney // *J Am Soc Nephrol*. 2002. Vol. 13, N 6. P. 1663–1672. doi: 10.1097/01.asn.0000018401.82863.f
36. Haroun N.K., Jaar B.G., Hoffman S.C., et al. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland // *J Am Soc Nephrol*. 2003. Vol. 14, N 11. P. 2934–2941. doi: 10.1097/01.asn.0000095249.99803.85
37. Warmoth L., Regalado M.M., Simoni J., et al. Cigarette smoking enhances increased urine albumin excretion as a risk factor for glomerular filtration rate decline in primary hypertension // *Am J Med Sci*. 2005. Vol. 330, N 3. P. 111–119. doi: 10.1097/00000441-200509000-00003
38. Stuveling E.M., Bakker S.J., Hillege H.L., et al. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? // *Nephrol Dial Transplant*. 2005. Vol. 20, N 3. P. 497–508. doi: 10.1093/ndt/gfh680
39. Эпидемиологический словарь. 4-е изд. / под ред. Дж.М. Ласта. Москва: Открытый институт здоровья, 2009.
40. Корнышева Е.А., Платонов Д.Ю., Родионов А.А., Шабашов А.Е. Эпидемиология и статистика как инструменты доказательной медицины. Изд. 2-е, испр. и доп. Тверь: ТГМА, 2009.
41. Dougherty C. Introduction to econometrics. New York–Oxford: Oxford University Press, 1992.
42. Заболотских В.В., Васильев А.В., Терещенко Ю.П. Синергетические эффекты при одновременном воздействии физических и химических факторов // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2016. Т. 18, № 5–2. С. 290–295.

REFERENCES

1. Kardiovaskulyarnaya profilaktika: rekomendatsii VNOK. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6 Suppl 2):1–64. (In Russ).
2. Iskenderov BG. *Kardiorenal'nyi sindrom u kardiologicheskikh bol'nykh*. Penza; 2014. (In Russ).
3. Nonterah EA, Boateng D, Crowther NJ, et al. Carotid Atherosclerosis, Microalbuminuria, and Estimated 10-Year Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in Sub-Saharan Africa. *JAMA Netw Open*. 2022;5(4):e227559. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.7559
4. Szabóová E, Lisovszki A, Fatlová E, et al. Prevalence of microalbuminuria and its association with subclinical carotid atherosclerosis in middle aged, nondiabetic, low to moderate cardiovascular risk individuals with or without hypertension. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(9):1716. doi: 10.3390/diagnostics11091716
5. Márquez DF, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Ruilope L. Microalbuminuria and cardiorenal risk: old and new evidence in different populations. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1659. doi: 10.12688/f1000research.17212.1
6. Ivanov DD. Mikroal'buminuriya: vzglyad nefrologa. *Zdorov'e Ukrainy*. 2008;21(1):18–19. (In Ukr).
7. Sigitova ON, Bikmukhammetova EI, Nadeeva RA. Microalbuminuria — diagnostic and prognostic significance in arterial hypertension. *Arterial Hypertension*. 2009;15(6):627–632. (In Russ).
8. Contributions to Nephrology. In: Ronco C, Bellomo R, McCullough PA, editors. *Cardiorenal Syndromes in Critical Care*. Basel: Karger; 2010. P. 112–128. doi: 10.1159/isbn.978-3-8055-9473-8
9. Matskevich SA. Cardiorenal relationships. *Meditinskije novosti*. 2017;8:3–6. (In Russ).
10. Lazutkina AYU. *Prognozirovanie serdechno-sosudistykh zabolevanii i ikh iskhodov u rabotnikov lokomotivnykh brigad Zabaikal'skoi zheleznoi dorogi (Rezultaty 6-letnego prospektivnogo nablyudeniya)* [dissertation]. Chita; 2017. Available from: <https://www.dissercat.com/content/prognozirovanie-serdechno-sosudistykh-zabolevanii-i-ikh-iskhodov-u-rabotnikov-lokomotivnykh>. Accessed: 24.04.2023. (In Russ).
11. Rummyantsev PO, Saenko VA, Rummyantseva UV, Chekin SYU. Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 2. Survival analysis and multivariate statistics. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(6):48–56. (In Russ).
12. Order of the Ministry of Health and Social Development of Russian Federation N 796 of 19 December 2005 «Ob utverzhdenii perechnya meditsinskikh protivopokazanii k robotam, neposredstvenno svyazannym s dvizheniem poezdov i manevrovoy rabotoi». Available from: <https://docs.cntd.ru/document/901963040>. Accessed: 24.04.2023. (In Russ).
13. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii: rekomendatsii RMOAG i VNOK. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(6 Suppl 2):1–32. (In Russ).
14. Lazutkina AJU, Gorbunov VV. Predictors of chronic kidney disease in workers of locomotive crews. *Clinical Nephrology*. 2015;2–3:21–26. (In Russ).
15. Petri MA, Sebin K. *Naglyadnaya meditsinskaya statistika*. Uch. pos. Transl. from Engl. 2nd ed., revised and enlarged. Leonova VP, editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ).
16. Lazutkina AYU, Gorbunov VV. *The continuum of sudden cardiac death*. Khabarovsk: FESMU; 2017. (In Russ).

17. Lazutkina AY, Gorbunov VV. *The continuum of coronary artery disease*. Khabarovsk: FESMU; 2018. (In Russ).
18. Trevisan R, Dodesini AR, Lepore G. Lipids and renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(4 Suppl 2):S145–S147. doi: 10.1681/ASN.2005121320
19. Rudenko TE, Kutyrina IM, Shvetsov MY. Lipid metabolism in chronic kidney disease. *Clinical Nephrology*. 2012;2:14–21. (In Russ).
20. Krupnova MY, Bondarenko MV, Marasaev VV. Chronic kidney disease: risk factors for development and progression. *Clinical Nephrology*. 2013;5:53–59. (In Russ).
21. Arutyunov GP, Oganezova LG. Renal tubulointerstitium and its involvement in arterial hypertension. *Clinical Nephrology*. 2011;1:52–57. (In Russ).
22. Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD, et al. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis*. 2002;161(1):233–242. doi: 10.1016/s0021-9150(01)00626-8
23. Xia F, Liu G, Shi Y, Zhang Y. Impact of microalbuminuria on incident coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(1):1–9.
24. Mukhin NA, editor. *Nefrologiya: natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ).
25. Sabharwal RK, Singh P, Arora MM, et al. Incidence of microalbuminuria in hypertensive patients. *Indian J Clin Biochem*. 2008;23(1):71–75. doi: 10.1007/s12291-008-0017-3
26. Smirnov AV, Dobronravov AV, Kayukov IG. Cardiorenal continuum, pathogenetical grounds of preventive nephrology. *Nephrology*. 2005;9(3):7–15. (In Russ).
27. Fursova AZh, Vasil'eva MV, Derbeneva AS, et al. Optical coherence tomography angiography in the diagnosis of retinal microvascular changes in chronic kidney disease (clinical observations). *Vestnik oftalmologii*. 2021;137(3):97–104. (In Russ). doi: 10.17116/oftalma202113703197
28. Kasumovic A, Matoc I, Rebic D, et al. Assessment of Retinal Microangiopathy in Chronic Kidney Disease Patients. *Med Arch*. 2020;74(3):191. doi: 10.5455/medarch.2020.74.191-194
29. Margieva TV, Sergeeva TV. The involvement of endothelial dysfunction markers in the pathogenesis of chronic glomerulonephritis. *Current Pediatrics*. 2006;5(3):22–23. (In Russ).
30. Smirnov AV, Kayukov IG, Dobronravov VA. Conception of risk factors in nephrology: questions of prophylaxis and treatment of chronic kidney disease. *Nephrology*. 2008;12(1):7–13. (In Russ).
31. Kozlovskaya NL, Kolina IB, Bobrova LA, et al. Fast-developing renal insufficiency: is it always glomerulonephritis? *Lechaschi Vrach*. 2012;6:63–68. (In Russ).
32. Papayan AV, Styazhkina IS. *Neonatal'naya nefrologiya*. Rukovodstvo. St. Petersburg: Piter; 2002. (In Russ).
33. Daminova MA, Safina AI, Satrutdinov MA, Khamzina GA. Morphofunctional features of urinary tract in children born premature and underweight. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2013;6(2):79–86. (In Russ).
34. Pinto-Siersma SJ, Mulder J, Janssen WM, et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med*. 2000;133(8):585–591. doi: 10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00008
35. Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(6):1663–1672. doi: 10.1097/01.asn.0000018401.82863.f0
36. Haroun NK, Jaar BG, Hoffman SC, et al. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(11):2934–2941. doi: 10.1097/01.asn.0000095249.99803.85
37. Warmoth L, Regalado MM, Simoni J, et al. Cigarette smoking enhances increased urine albumin excretion as a risk factor for glomerular filtration rate decline in primary hypertension. *Am J Med Sci*. 2005;330(3):111–119. doi: 10.1097/00000441-200509000-00003
38. Stuveling EM, Bakker SJ, Hillege HL, et al. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(3):497–508. doi: 10.1093/ndt/gfh680
39. Last JM, editor. *Epidemiologicheskii slovar'*. 4th ed. Moscow: Otkrytiy institut zdorov'ya; 2009. (In Russ).
40. Kornysheva EA, Platonov DY, Rodionov AA, Shabashov AE. *Epidemiologiya i statistika kak instrumenty dokazatel'noi meditsiny*. 2nd ed., revised and enlarged. Tver': TGMA; 2009. (In Russ).
41. Dougherty C. *Introduction to econometrics*. New York–Oxford: Oxford University Press; 1992.
42. Zabolotskikh VV, Vasil'ev AV, Tereshchenko YuP. Synergetic effects during combined impact of physical and chemical factors. *Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2016;18(5–2):290–295. (In Russ).

ОБ АВТОРЕ

*Лазуткина Анна Юрьевна, к.м.н.; адрес: Россия, 680000, Хабаровск, ул. Воронежская, д. 49;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3024-8632>;
eLibrary SPIN: 3506-3471;
e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

AUTHOR INFO

*Anna Yu. Lazutkina, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 49, Voronezhskaya Str., 680000, Khabarovsk, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3024-8632>;
eLibrary SPIN: 3506-3471;
e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS225838>

Аутофлуоресценция кожи как индикатор аккумуляции конечных продуктов гликирования в прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с возрастом: обзор литературы

П.А. Лебедев, Н.А. Давыдова, Е.В. Паранина, М.А. Скуратова

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Конечные продукты гликирования (КПГ) представлены разнородными молекулярными структурами, аккумуляция которых в органах и тканях отражает интенсивность оксидативного стресса и гликемии. Старение как физиологический процесс сопряжено с накоплением КПГ, изменяющих морфологию и функцию сосудистой стенки. Ускоренное накопление КПГ инициирует воспалительную активность, способствуя развитию сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз периферических артерий. Состояния, сопряжённые с высоким сердечно-сосудистым риском — предиабет и сахарный диабет 2-го типа, хроническая болезнь почек — также характеризуются ускоренной аккумуляцией КПГ. Способность ряда КПГ к флуоресценции лежит в основе их определения в сыворотке крови и тканях, а также неинвазивно в коже — с помощью хорошо апробированной методики аутофлуоресценции, которая мало известна отечественным специалистам. В обзоре на современном материале представлены возможности аутофлуоресценции кожи отражать процессы ремоделирования артериальной стенки: жёсткость, функцию сосудистого эндотелия, образование атеросклеротических бляшек, их неустойчивость. Акцент сделан на доказательной базе в отношении способности метода прогнозировать летальность и сердечно-сосудистые события в широкой популяции от низкого до высокого риска.

Ключевые слова: конечные продукты гликирования; аутофлуоресценция кожи; стратификация сердечно-сосудистого риска.

Как цитировать:

Лебедев П.А., Давыдова Н.А., Паранина Е.В., Скуратова М.А. Аутофлуоресценция кожи как индикатор аккумуляции конечных продуктов гликирования в прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с возрастом: обзор литературы. CardioСоматика. 2023. Т. 14, № 1. С. 37-48.

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS225838>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS225838>

Skin autofluorescence as an indicator of advanced glycation end-product accumulation in the prognosis of age-related cardiovascular disease: literature review

Petr A. Lebedev, Naila A. Davydova, Elena V. Paranina, Maria A. Skuratova

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

ABSTRACT

Advanced glycation end products (AGEs) are represented by heterogeneous molecular structures and their accumulation in organs and tissues reflects the intensity of oxidative stress and glycemia. As a physiological process, aging is associated with AGE accumulation and changing the morphology and functions of the vascular wall. Accelerated AGE accumulation initiates inflammation, contributing to the development of cardiovascular diseases, such as arterial hypertension, coronary heart diseases, and atherosclerosis of peripheral arteries; conditions associated with high cardiovascular risks such as prediabetes, diabetes mellitus type 2, and chronic kidney diseases are also characterized by the accelerated AGEs accumulation. The ability of AGEs to fluorescence underlies noninvasively in blood serum, tissues, and skin using a well-proven technique of autofluorescence, which is little known to domestic specialists. This review presents the possibilities of autofluorescence to reflect arterial wall remodeling, which includes stiffness, vascular endothelial function, atherosclerotic plaque formation, and instability, using modern materials. The review emphasizes the evidence base regarding the ability of this method to predict mortality and cardiovascular events in a large population from low to high risk.

Keywords: advanced glycation end products; cardiovascular risk stratification; skin autofluorescence.

To cite this article:

Lebedev PA, Davydova NA, Paranina EV, Skuratova MA. Skin autofluorescence as an indicator of advanced glycation end-product accumulation in the prognosis of age-related cardiovascular disease: literature review. *Cardiosomatics*. 2023;14(1):37-48. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS225838>

Received: 12.12.2022

Accepted: 24.02.2023

Published: 28.04.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Разработка методов, способных увеличить точность стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — актуальное направление кардиопревенции, реализация персонализированного подхода. Одним из таких направлений является неинвазивное определение конечных продуктов гликирования (КПГ) с помощью портативных приборов-ридеров аутофлуоресценции кожи (АФК). В отечественной литературе не представлена информация об исследованиях, составляющих доказательную базу, которая на настоящий момент позволяет рассматривать параметр АФК как биомаркёр заболеваний, ассоциированных с возрастом, и их осложнений.

Цель исследования — представить обзор литературы, отражающий современный доказательный контент в отношении параметра АФК как биомаркёра основной сердечно-сосудистой патологии, ассоциированной с возрастом.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Данная работа представляет собой обзор данных литературы, основанный на результатах проспективных исследований, опубликованных в статьях в базы данных PubMed / MEDLINE в 2013–2023 гг. (среди англоязычных публикаций). Поиск проводили по запросу: «skin autofluorescence» AND «cardiovascular events». Включали пациентов от практически здоровых до лиц с хронической болезнью почек (ХБП), в том числе в терминальной стадии, сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), с клиническими проявлениями атеросклероза, хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Найдено 14 публикаций, из которых 2 метаанализа, 1 — с числом находившихся под наблюдением пациентов менее 100. Таким образом, нами использовано 46 источников (с учётом ранее опубликованных нами работ по данной тематике), отражающих способность параметра АФК, измеренного на старте, независимо предсказывать сердечно-сосудистые осложнения и общую смертность.

ОБСУЖДЕНИЕ

Образование конечных продуктов гликирования и их роль в старении и в патогенезе связанных с возрастом сердечно-сосудистых заболеваний

КПГ — это сложные гетерогенные молекулы, образующиеся в результате неферментативной реакции между восстанавливающими сахарами (включая фруктозу и глюкозу) и белками, липидами или нуклеиновыми кислотами с последующей химической перестройкой, что приводит к сшиванию белков и флуоресценции [1]. КПГ могут быть сшиты через боковые цепи, образуя вещества с очень высокой молекулярной массой, устойчивые к деградации. КПГ повсеместно распространены в организме человека,

и их накопление свойственно старению [2], а также связанными с ним заболеваниями (СД 2, атеросклероз, ХБП).

Тканевые КПГ подразделяют на 3 типа в соответствии с их биохимическими свойствами:

1) поперечно-сшитые флуоресцирующие КПГ (пентаэтин, димер глиоксаль-лизина — GOLD);

2) поперечно-сшитые нефлуоресцирующие — димер метилглиоксаль-лизина (MOLD), аргинин-лизин имидазол (ALI);

3) не поперечно-сшитые КПГ, такие как N-карбоксиметил лизин (CML), пирралин.

Наиболее распространённым КПГ в тканях является CML, который образуется путём оксидативной денатурации продуктов Амадори (вещества, образованные первичной конденсацией белка и восстановленного сахара) или реакции лизина с дикарбонилами. Эндогенные КПГ образуются в ходе реакции трёхступенчатого процесса, известного как реакция Майяра [3]. В ранней фазе глюкоза реагирует со свободными аминогруппами, включая протеины, нуклеиновые кислоты и липиды. Это формирует нестабильные амиды альдегида с основаниями Шиффа, которые преобразуются в продукты Амадори. Наиболее известный биомаркёр — гликированный гемоглобин (HbA1c), на использовании которого построена методология диагностики и лечения СД — относится к ранним продуктам гликирования, продуктам Амадори, с периодом полураспада 2 нед. В средней фазе продукты Амадори расщепляются в высокоактивные дикарбонилы как прекурсоры КПГ, реагирующие со свободными аминогруппами белков [4]. На финальной стадии эти дикарбонилы снова реагируют со свободными аминогруппами через окислительные или не связанные с окислением пути, формируя флуоресцирующие соединения, относящиеся к КПГ [5].

Экзогенные КПГ структурно и функционально не отличаются от эндогенных. Особенно ими богата пища, приготовленная на открытом огне, также их источником является курение. От 20 до 50% поступившего CML элиминируется с калом, остальное аккумулируется организмом. Повышенное поступление КПГ связано с оксидативным стрессом, воспалением [1, 2]. С другой стороны, существуют доказательства того, что диета с ограниченным поступлением КПГ (приготовленная на пару пища или продукты в сыром виде) уменьшает воспалительный процесс и представляет собой направление в диетологии, воздействующее на уменьшение прогрессирования хронических заболеваний [2].

Установлено по крайней мере 4 механизма повреждающего воздействия КПГ [6]:

1) внутриклеточное гликирование через модификацию белка, когда КПГ прямо нарушают структуру нуклеиновых кислот, энзимов, жиров, вызывая стресс эндоплазматического ретикулума; остатки лизина и аргинина в белках вовлечены в участки активности ферментов, и модификации этих КПГ могут привести к инактивации ферментов;

2) КПГ могут действовать в качестве каталитического сайта для образования свободных радикалов, усугублять

внутриклеточный окислительный стресс и увеличивать производство свободных радикалов кислорода через различные механизмы, такие как снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы, уменьшение запаса глутатиона, активации протеинкиназы C и т.д.;

3) КППГ прямо или косвенно связываются со специфическими рецепторами на различных клеточных поверхностях, активируют нуклеарный фактор каппа-в (NF-κB);

4) КППГ захватывают и сшивают макромолекулы, изменяя их функцию.

Существует 3 рецептора для КППГ (RAGE): полноразмерный RAGE, N-усечённый RAGE и C-концевой RAGE, который имеет 2 изоформы — расщеплённый sRAGE и эндогенный секреторный esRAGE. sRAGE протеолитически расщепляется из полноразмерного RAGE. esRAGE образуется в результате альтернативного сплайсинга РНК-мессенджера полноразмерного RAGE [7]. Общий растворимый sRAGE включает в себя sRAGE и esRAGE в пропорции приблизительно 20–30% общего количества. Полноразмерный RAGE является мультилигандным рецептором, связанным с клетками, в то время как esRAGE и sRAGE циркулируют в крови. Взаимодействие КППГ с полноразмерным RAGE активирует ядерный фактор NF-κB, повышает интенсивность экспрессии генов и высвобождения воспалительных цитокинов TNF-α, IL-6 и IL-1, а также увеличивает производство реактивных форм кислорода. sRAGE и esRAGE действуют как приманка для RAGE, связываясь с лигандом RAGE, и таким образом оказывают защитное действие против неблагоприятных последствий взаимодействия КППГ с RAGE [6, 7]. Многие клетки, такие как макрофаги, мезангиальные клетки, фибробласты и эндотелиальные клетки, имеют рецепторы к КППГ на поверхности, через которые осуществляется влияние на их функцию. На материале атеросклеротических бляшек, извлечённых при эндартерэктомии, показано, что накопление КППГ связано с наклонностью их к разрыву, обусловленному воспалительным компонентом и активностью металлопротеаз, истончающих покрывку бляшки. КППГ аккумулированы в основном в макрофагах, окружающих некротическое ядро бляшки. Показано, что стимуляция клеточной линии моноцитов фактором некроза опухоли многократно увеличивала концентрацию в среде метилглиоксала, который, в свою очередь, двукратно увеличивал интенсивность апоптоза. Таким образом, КППГ выступают медиаторами воспалительного повреждения, нарушая стабильность бляшек [8].

КППГ и их предшественники (дикарбонилы) связаны с прогрессированием СД, сущностью которого является хроническая гипергликемия. Даже у здоровых людей плазменные концентрации дикарбониллов метилглиоксала (MGO), глиоксала (GO) и 3-дезоксиглюкозона (3-DG) увеличиваются после пероральной нагрузки глюкозой, что указывает на то, что потребление диеты с высоким содержанием углеводов может индуцировать эндогенное образование дикарбониллов и КППГ. Привычный рацион с высоким содержанием углеводов связан с более

высокими концентрациями КППГ, является отражением накопления и деградации КППГ в тканях, где они могут быть вовлечены в тканевую дисфункцию [9].

Жёсткость сосудов — это патофизиологический процесс, в котором участвуют эндотелиальные и сосудистые гладкомышечные клетки, внеклеточный матрикс, периваскулярная жировая ткань и другие компоненты сосудистой стенки [10]. Жёсткость артерий независимо предсказывает сердечно-сосудистый риск, вызывая изолированную систолическую гипертензию и чрезмерное проникновение пульсового давления в микрососуды органов-мишеней, работающих при низком сосудистом сопротивлении, способствуя повреждению органов-мишеней, а также ремоделированию, дисфункции и недостаточности левого желудочка [11]. В сосудистой стенке коллаген и эластин подвергаются гликированию с образованием поперечных связей, превращающих их в устойчивые соединения, не склонные к деградации. С другой стороны, воздействуя на клеточные специализированные рецепторы, КППГ активируют воспалительную реакцию, сопровождающуюся выбросом цитокинов, свободных форм кислорода и металлопротеиназ [12].

Помимо этого, КППГ способствуют развитию и усугублению эндотелиальной дисфункции [13, 14] и функциональной жёсткости артерий путём снижения фосфорилирования и экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [15]. Повышение концентрации КППГ в плазме крови достигает наибольших значений у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и сопровождается снижением концентрации sRAGE. Также существует прямая связь между sRAGE и циркулирующими эндотелиальными клетками и эндотелиальными прогениторными клетками. Такая связь служит подтверждением вазопротекторных свойств этого вида рецепторов [16]. Очевидно, что пациенты с гипертензией менее защищены от нежелательных эффектов КППГ вследствие недостаточной конкурентной роли sRAGE против оси КППГ–RAGE [17]. Кроме того, получены доказательства того, что соотношение КППГ к растворимой форме рецепторов sRAGE является предиктором эндотелиальной функции [18]. Системное введение sRAGE оказывает благоприятное действие, снижая артериальное давление (АД), а также уменьшая пролиферацию неоинтимы в исследованиях на животных [19]. Имеется убедительное подтверждение того, что ось КППГ–RAGE вовлечена в артериальную жёсткость и регуляцию АД. Также гипертрофия левого желудочка находится в обратных соотношениях с концентрацией sRAGE в сыворотке крови [20]. Хроническая фибрилляция предсердий — одна из наиболее часто встречающихся аритмий, связанная с возрастом. Уровни КППГ и sRAGE в плазме крови были выше у пациентов с фибрилляцией предсердий независимо от СД, и они положительно коррелировали с размерами предсердий, что указывает на роль оси КППГ–RAGE в аритмогенном структурном ремоделировании предсердий [21]. Ингибирование образования КППГ, снижение их

потребления, блокада взаимодействия КПП–RAGE, подавление экспрессии RAGE и экзогенное введение sRAGE могут стать новыми терапевтическими стратегиями для лечения артериальной жёсткости и ассоциированных с ней болезней [22].

Валидизация аутофлуоресценции кожи как метода измерения конечных продуктов гликирования

Аккумуляция КПП — универсальный процесс, зависящий от возраста — происходит в том числе и в коже, что сопровождается известными признаками её старения: появлением морщин, потерей эластичности, тусклостью, пигментацией и снижением функции. Наиболее важными КПП в коже являются (в порядке убывания концентрации) глюкозепан, карбоксиметил-лизин CML, пентозидин и кардоксизтил-лизин CEL. Показано, что АФК является маркером большинства из этих аккумулированных в коже КПП [23].

Известны коммерческие приборы, позволяющие неинвазивно измерять АФК, так называемые ридеры. В большинстве исследований, приведённых в нашем обзоре, использован «AGE Reader» (DiagnOptics Technologies BV, Нидерланды) — полностью автоматизированный прибор. Технические и оптические детали этого устройства подробно описаны [23]. Прибор «AGE Reader» создаёт слабое ультрафиолетовое облучение участка кожи площадью 1 см², используя источник света с пиком возбуждения 370 нм. АФК определяют по соотношению между эмиссией флуоресценции в диапазоне длин волн от 420 до 600 нм и отражённым иницирующим световым потоком с длиной волны от 300 до 420 нм, которое измеряют с помощью спектрометра и программного обеспечения. Измерения АФК производят на внутренней поверхности предплечья, в положении сидя, при комнатной температуре. Серия из 3 последовательных измерений проводится на 3 различных участках кожи на одном и том же предплечье, что занимает <1 мин. Среднее значение АФК рассчитывают на основе этих 3 последовательных измерений и используют в анализе. Коэффициент вариации серий измерений, выполненных у каждого пациента в исследовании [23], составил 5%, что считается приемлемым для биологических исследований.

Метод определения АФК независим от оператора, автоматизирован, не требует расходных материалов, может быть быстро осуществлён практически у постели пациента наряду с тем, что позволяет получить клинически и прогностически важную информацию (см. далее). Такие приборы представляются востребованными в отечественной практике. Коллективом кафедры Самарского государственного университета разработан промышленный образец ридера, имеющий технические преимущества в виде дополнительного канала, позволившего увеличить чувствительность при сопоставимой погрешности [24].

Нами проведена апробация ридера в клиническом исследовании, направленном на определение прогностической значимости АФК у пациентов с мультифокальными проявлениями атеросклероза [25].

Параметр аутофлуоресценции кожи как биомаркёр сердечно-сосудистого ремоделирования

В когортном исследовании 906 пациентов китайской популяции без СД 2 в анамнезе определена способность АФК отражать сердечно-сосудистый риск по индивидуальным сочетаниям известных факторов риска. Возраст, систолическое АД, HbA1c, глюкоза натощак, триглицериды, общий холестерин, сниженный уровень липопротеинов высокой плотности и мочевая кислота, разделённые на терцили, оказались ассоциированы с параметром АФК: значения отношения шансов ОШ, составили 1,09 (95% доверительный интервал, ДИ, 1,42–2,86), 2,61 (95% ДИ 1,11–6,14) и 5,41 (95% ДИ 2,42–12,07) соответственно [26].

В систематическом обзоре и метаанализе обобщены данные о связи параметра АФК с одной стороны и артериальной жёсткости, определяемой по параметру скорости пульсовой волны, и толщиной интимы сонной артерии — с другой. Систематический поиск был проведён с использованием баз данных вплоть до 2020 года. В метаанализ были включены 25 исследований на материале 6306 испытуемых. Объединённый коэффициент корреляции АФК со скоростью пульсовой волны составил 0,25 (95% ДИ 0,18–0,31) и 0,31 (95% ДИ 0,25–0,38) — для толщины интима-медиа сонной артерии [27].

Для тестирования гипотезы о влиянии КПП на артериальную жёсткость изучена зависимость между параметром АФК, КПП в плазме с одной стороны и жёсткостью артерий — с другой у 862 участников Маастрихтского исследования (средний возраст 60 лет; 45% женщины) с нормальным ($n=469$), нарушенным метаболизмом глюкозы ($n=140$) или с СД 2 ($n=253$). Более высокая АФК, измеренная с помощью ридера, и пентозидин в плазме крови были независимо связаны с более высокой скоростью распространения пульсовой волны: стандартизованный β -коэффициент в линейном регрессионном анализе ($s\beta$)=0,10, 95% ДИ 0,03–0,17 и $s\beta$ =0,10, ДИ 0,04–0,16 соответственно, и с центральным пульсовым давлением — $s\beta$ =0,08, 95% ДИ 0,01–0,15 и $s\beta$ =0,07, 95% ДИ 0,01–0,13 соответственно. Ассоциации между АФК и пентозидином, а также скоростью пульсовой волны каротидно-фemorальной системы были более выражены у лиц с СД 2 [28].

В рамках Европейского проспективного исследования (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, EPIC), включавшего 3535 участников (средний возраст 67 лет, 60% женщины) определяли способность АФК отражать жёсткость артериальной стенки по скорости пульсовой волны, индексу аугментации и лодыжечно-плечевому индексу. Участники были разделены на группы

с нормогликемией, предиабетом и СД 2. АФК ассоциировалась со скоростью пульсовой волны, индексом аугментации и лодыжечно-брахиальным индексом, скорректированные β -коэффициенты (95% ДИ) на единицу прироста АФК составили: 0,38 (0,21–0,55) для каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны; 0,25 (0,14–0,37) для скорости пульсовой волны аорты; 1,00 (0,29–1,70) для индекса аугментации аорты; 4,12 (2,24–6,00) для индекса аугментации плечевой артерии и –0,04 (–0,05– –0,02) для лодыжечно-плечевого индекса. Ассоциации были наиболее сильными у мужчин, более молодых людей и оказались сопоставимы во всех группах с предиабетом и СД2 [29].

В шведской популяции с целью определения связи АФК с субклиническими признаками каротидного атеросклероза было проведено исследование, в котором приняли участие 496 пациентов (средний возраст 72 года). Методом ультразвукового сканирования определяли общую площадь бляшек в бассейне правой сонной артерии, включая её луковицу и ответвления. Каждый прирост АФК на 1 стандартное отклонение ассоциировался с повышенным риском крупных бляшек (ОШ=1,32, 95% ДИ 1,05–1,66, $p=0,018$) независимо от СД 2 и факторов сердечно-сосудистого риска. Верхний квартиль АФК был связан с примерно двукратным риском оказаться в популяции с наибольшим размером бляшек (верхний квартиль с общей площадью бляшек ≥ 35 мм²): ОШ=1,88, 95% ДИ 1,05–3,39, $p=0,027$ в полностью скорректированном анализе. Таким образом, и в пожилой популяции АФК была связана с увеличением степени каротидного атеросклероза, измеренного как общая площадь бляшек, независимо от диабета и факторов сердечно-сосудистого риска [30].

Отдельный интерес представляют исследования по выявлению предикторов сердечно-сосудистых исходов у пациентов умеренного риска без клинических признаков заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Большая доказательная база собрана в отношении кальциевого индекса, определяемого в ходе мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий. Например, 23 637 пациентов низкого и умеренного риска, прошедшие это диагностическое исследование, находились под наблюдением на протяжении 11,4 лет. Даже небольшое увеличение коронарного кальциевого индекса (CACS) от 1 до 100 увеличивало риск развития инфаркта миокарда в 2,2, инсульта — в 1,4, главных сердечно-сосудистых событий — в 1,4 и смерти — в 1,2 раза [31]. С этих позиций большой интерес вызывает исследование, в котором установлена связь АФК с выраженностью CACS. В когорте крупного популяционного исследования Swedish CardioPulmonary BioImage Study (SCAPIS) у 4416 человек (в возрасте 50–64 лет) без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) определяли АФК и параметры субклинического атеросклероза. В общей сложности у 615 (13,9%) обследованных CACS >100, а 1340 (30,3%) человек имели двусторонние бляшки сонных артерий. Увеличение параметра АФК на 1 стандартное отклонение

ассоциировалось с увеличением числа обследованных с параметром CACS >100: ОШ=1,17, 95% ДИ 1,06–1,29, $p=0,001$. В похожих соотношениях увеличивались общая площадь каротидных бляшек и наличие двусторонних каротидных бляшек: ОШ=1,10, 95% ДИ 1,01–1,19, $p=0,02$. Это подтверждает независимую связь АФК с субклиническим атеросклерозом и даёт возможность рассматривать АФК как маркёр для выявления лиц среднего возраста с повышенным риском развития ССЗ [32].

В другом когортном поперечном исследовании (включены 2568 человек обоего пола без СД и ССЗ) изучали способность АФК отражать выраженность атеросклеротического ремоделирования. Методом ультразвукографии исследовали бассейны сонных и бедренных артерий. Кроме того, пентозидин, карбоксиметил-лизин (CML) и AGE-рецепторы (RAGE) в сыворотке крови оценивали в гнездовом исследовании случай-контроль с участием 41 человека без бляшек и 41 человека с субклиническими признаками атеросклероза. АФК коррелировал с общим числом пораженных областей ($p < 0,001$), пропорционально увеличиваясь с 1,8 (1,6–2,1) отн. ед. у лиц без наличия бляшек до 2,3 (1,9–2,7) отн. ед. у пациентов с ≥ 8 бляшками ($p < 0,001$). Также наблюдалась корреляция между АФК и общей площадью бляшек ($p < 0,001$). Площадь под ROC-кривой составила 0,65 (0,61–0,68) для выявления мужчин с субклиническим атеросклерозом. Многовариантная логистическая регрессия продемонстрировала значительную и независимую связь между АФК и наличием субклинических признаков атеросклероза, однако значимых различий в показателях пентозидина, CML и RAGE в сыворотке крови авторы не наблюдали. Очевидно, преимуществом параметра АФК является способность отражать «метаболическую память», связанную с долговременными процессами накопления флуоресцирующих аддуктов, в отличие от тех, которые могут быть определены в крови и подвержены быстрым изменениям. Авторы считают, что АФК может предоставить клинически значимую информацию для текущих стратегий по оценке сердечно-сосудистого риска, особенно среди мужского населения [33].

В высокотехнологичном исследовании пациентов с ССЗ с целью изучения взаимосвязи между АФК и составом бляшки как критерием её нестабильности применяли оптическую когерентную томографию. В работу были включены 108 человек с ССЗ, которым во время чрескожного коронарного вмешательства выполняли оптическую когерентную томографию. Всех пациентов разделили на 2 группы: с высоким ($\geq 2,6$ отн. ед) и низким ($< 2,6$ отн. ед) уровнем АФК. В группе с высоким уровнем АФК обнаружено гораздо больше нестабильных бляшек по типу фиброатеромы с тонкой покрышкой, кальцифицированных или разорванных бляшек по сравнению с группой с низким уровнем АФК. При мультифакторном анализе холестерин липопротеинов низкой плотности — ЛПНП (ОШ=1,15, 95% ДИ 1,00–1,32, $p=0,043$), триглицериды (для повышения на 10 мг/дл ОШ=1,04, 95% ДИ 1,01–1,13, $p=0,016$) и АФК (ОШ=4,28,

95% ДИ 1,86–9,84, $p < 0,001$) оказались независимыми факторами фиброатеромы с тонкой покрывкой, тогда как АФК (ОШ=2,61, 95% ДИ 1,02–6,70, $p=0,047$), расчётная скорость гломерулярной фильтрации (ОШ=0,68, 95% ДИ 0,49–0,93, $p=0,017$) и ЛПНП (ОШ=1,19, 95% ДИ 1,01–1,41, $p=0,037$) были независимыми предикторами разрыва бляшек. Таким образом, высокий уровень АФК связан с уязвимостью бляшек у пациентов с ССЗ, что свидетельствует о клинической пользе измерения АФК для выявления пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий в будущем [34].

Способность АФК и КПГ крови отражать процессы сосудистого ремоделирования у пациентов с СД 2 тестировали в японской популяции. В кросс-секционное исследование включили 122 пациента, прошедших мультиспиральную компьютерную томографию, для оценки CACS. АФК положительно коррелировала с возрастом, полом, длительностью диабета, скоростью пульсовой волны, систолическим АД, сывороточным креатинином и CACS. Кроме того, АФК отрицательно коррелировала с индексом массы тела, скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и концентрацией С-пептида в сыворотке крови. Согласно мультифакторному анализу, возраст и систолическое АД продемонстрировали сильную положительную, а СКФ — отрицательную корреляцию со значениями АФК. Множественным линейным регрессионным анализом установлена взаимосвязь АФК и CACS независимо от возраста, пола, продолжительности диабета, величины HbA1c, индекса массы тела и АД. Тем не менее АФК не показал никакой связи с сывороточными уровнями КПГ, такими как Nε-(карбокси-метил лизин) и 3-дезоксиглюкозон. Этот результат указывает на то, что тканевое содержание КПГ, определяемое АФК, более важно, чем определение концентрации КПГ крови для патогенеза диабетических макрососудистых поражений [35].

Для установления взаимосвязи между КПГ и субклиническим атеросклерозом у пациентов с начальной и умеренной ХБП было проведено исследование случай-контроль, включившее 87 пациентов с СКФ от 89 до 30 мл/мин на 1,73 м² и 87 человек без диабета и ХБП, подобранных по возрасту, полу, индексу массы тела и окружности талии. У всех обследованных определяли АФК. Наличие атеросклеротического ремоделирования сонных и бедренных артерий оценивали с помощью ультразвукового сканирования, определяли сосудистый возраст и оценивали риск по шкале SCORE. Установлено увеличение АФК по сравнению с контрольной группой: $2,5 \pm 0,6$ против $2,2 \pm 0,4$ отн. ед. Значение АФК $> 2,0$ отн. ед. сопровождалось трёхкратным увеличением риска обнаружения атеросклеротической бляшки (ОШ=3,0, 95% ДИ 1,4–6,5, $p=0,006$). Когда сосудистый возраст оценивали по АФК (такая аппроксимация заложена в функцию ридера), субъекты с ХБП оказались почти на 12 лет старше контрольной группы ($70,3 \pm 25,5$ против $58,5 \pm 20,2$ лет, $p=0,001$). АФК отрицательно коррелировала со скоростью гломерулярной фильтрации ($r=-0,354$) и ЛПНП-холестерином ($r=-0,269$, $p=0,001$)

и положительно коррелировала с возрастом ($r=0,472$, $p=0,002$), пульсовым АД и риском SCORE ($r=0,451$, $p=0,002$). Многофакторный анализ показал, что возраст и СКФ независимо предсказывали АФК. Полученные результаты позволили авторам рекомендовать АФК для оценки сердечно-сосудистого риска при ХБП [36].

Следует считать установленным факт существенного увеличения АФК у пациентов с терминальной ХБП, например, находящихся на программном гемодиализе, что связано с резким уменьшением их экскреции с мочой. Имеются также свидетельства прогностической ценности АФК в отношении смертности пациентов этого профиля [37].

Параметр аутофлуоресценции кожи как фактор прогноза сердечно-сосудистых заболеваний

В крупном проспективном популяционном исследовании была изучена прогностическая роль АФК в возникновении СД 2, а также ССЗ и смертности в общей популяции. Наблюдение охватывало 72 880 участников голландского когортного исследования Lifelines без признаков СД 2 или ССЗ, которые прошли обследование в период с 2007 по 2013 год. За период наблюдения в 4 года (диапазон 0,5–10 лет) у 1056 человек (1,4%) развился СД 2, у 1258 (1,7%) диагностировали СД 2, 1258 (1,7%) был поставлен диагноз ССЗ, а 928 (1,3%) человек умерли. Исходная АФК была повышена у участников с развившимся СД 2 и/или ССЗ, а также у умерших пациентов (все $p < 0,001$) по сравнению с теми, кто выжил и не имел признаков перечисленных заболеваний. АФК предсказывала развитие СД 2, ССЗ и смертность независимо от нескольких традиционных факторов риска, таких как метаболический синдром, уровень глюкозы и HbA1c [38].

В другой когорте того же популяционного исследования, представленной пациентами с установленным диагнозом СД 2 (2349 обследованных), большинство из которых (2071) исходно не имели проявлений ССЗ, оценивали возможность АФК предсказывать летальность и новые случаи ССЗ и их осложнений. Средний возраст участников составил 57,0 лет. 11% участников с известным СД 2 лечились диетой, остальные использовали пероральные препараты, снижающие уровень глюкозы, с инсулином или без него; 6% использовали только инсулин. Группа с известным СД 2 характеризовалась более высокой АФК, чем участники с недавно выявленным СД 2 (АФК Z-score $0,56 \pm 0,99$ против $0,34 \pm 0,89$ отн. ед., $p < 0,001$), что отражает более длительную гипергликемию в первой группе. Участники с имеющимися ССЗ и СД 2 имели самый высокий показатель АФК Z-score: $0,78 \pm 1,25$ отн. ед. В течение среднего периода наблюдения в 3,7 года у 195 (7,6%) человек развилось атеросклеротическое ССЗ, а 137 (5,4%) пациента умерли. Параметр АФК был тесно связан с комбинированным исходом нового ССЗ или смертности (ОШ=2,59, 95% ДИ 2,10–3,20, $p < 0,001$), а также с частотой ССЗ (ОШ=2,05,

95% ДИ 1,61–2,61, $p < 0,001$) и смерти как отдельного исхода (ОШ=2,98, 95% ДИ 2,25–3,94, $p < 0,001$). В этой работе параметр АФК продемонстрировал более сильную связь с будущими ССЗ и смертностью, чем уровень холестерина или АД [39].

В недавнем проспективном исследовании 3806 пациентов с СД2 показано значимое увеличение риска ССЗ (ОШ=1,18), ишемической болезни сердца (ОШ=1,25) и ХСН (ОШ=1,53) на каждое стандартное отклонение параметра АФК [40].

Помимо СД 2, другой частой коморбидной патологией, сопряжённой с высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью и летальностью, является ХБП. В современных клинических рекомендациях снижение СКФ < 60 мл/мин соответствует III стадии ХБП, автоматически относя пациента к категории высокого сердечно-сосудистого риска. В проспективном исследовании 1707 пациентов с ХБП III стадии установлена прогностическая роль параметра АФК. В течение наблюдения, средний срок которого составил 3,6 лет, 170 (10%) участников умерли. Наиболее распространённой причиной смерти стали ССЗ (41%). Наиболее высокий квартиль АФК оказался связан с увеличением кумулятивной летальности: ОШ=2,64, 95% ДИ 1,71–4,08, $p < 0,001$. 3-й квартиль АФК также сопряжён с увеличением смертности: ОШ=1,84, 95% ДИ 1,18–2,86, $p = 0,003$. После коррекции на наличие ССЗ, СД 2, курения, индекс массы тела, СКФ, альбуминурию и концентрацию гемоглобина взаимосвязь смертности с АФК утратила статистическую значимость. Авторы отмечают, что III стадия ХБП характерна для большинства пациентов с ХБП, но в то же время эта группа наиболее неоднородна по сопутствующим ССЗ и факторам, связанным со снижением СКФ, поэтому в этом направлении необходимы дополнительные исследования [41].

В британском исследовании 1747 пациентов с ХБП III стадии, которые находились под наблюдением в течение 5 лет, каждое увеличение исходного параметра АФК на 1 стандартное отклонение сопровождалось увеличением смертности на 16, а кардиальных осложнений — на 12% ($p < 0,01$) [42].

В метаанализе 10 работ с общим числом пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска 4189, включая пациентов с заболеваниями периферических артерий нижних конечностей (ЗПА), также изучали прогностическую роль параметра АФК. Высокие значения АФК соответствовали увеличению риска сердечно-сосудистой смерти (2,06, 95% ДИ 1,58–2,67) и общей смертности (ОШ=1,91, 95% ДИ 1,42–2,56) [43]. В исследовании случай-контроль 492 пациентов с ЗПА установлено, что параметр АФК достоверно выше независимо от известных факторов сердечно-сосудистого риска и коморбидности по сахарному диабету и ХБП, хотя эти состояния связаны с дальнейшим увеличением параметра АФК [44]. Также

в наблюдательном исследовании 252 пациентов с ЗПА нижних конечностей увеличение АФК на 1 единицу было ассоциировано с увеличением риска ампутации в 3,05 раза независимо от коморбидности по СД или стадии хронической артериальной недостаточности [45].

ХСН также рассматривается как синдром, ассоциированный с возрастом. В проспективное исследование, направленное на изучение возможностей АФК как предиктора главных сердечно-сосудистых событий, были включены 204 пациента (средний возраст 68,1 года) обоих полов. Пациентов разделили на 2 группы: с высоким и низким уровнем АФК. Пациенты в группе АФК выше медианы были значительно старше, имели более высокую распространённость ХБП и чаще переносили операцию по шунтированию коронарных артерий, однако между группами не обнаружено значительных различий по полу, распространённости СД, фракции выброса левого желудочка и толерантности к физической нагрузке. В течение среднего периода наблюдения (590 дней) фиксировали кумулятивную летальность и госпитализацию по поводу обострения ХСН. Этот кумулятивный параметр чаще достигался у пациентов в группе с высокой АФК, и АФК оказалась независимо связана с частотой развития данных событий (ОШ=1,86, 95% ДИ 1,08–3,12, $p = 0,03$) [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в нашем обзоре данные позволяют привлечь интерес к процессам неэнзимного гликирования, тесно связанными с ролью сахаров, процессов перекисного окисления в ремоделировании сосудистой системы. Кожа — доступный для неинвазивного исследования орган, накопление в котором продуктов конечной стадии гликирования создаёт так называемую метаболическую память, отражая интенсивность процессов старения, которые также лежат в основе актуальных неинфекционных заболеваний. Аккумуляция КПГ фактически во всех тканях организма, их доказанное участие в процессах воспаления и старения позволяют рассматривать эти вещества как значимую часть процесса, получившего название «inflammaging». Большая доказательная база к настоящему времени собрана в отношении возможности параметра АФК независимо от других факторов отражать процессы ремоделирования сосудистой стенки и предсказывать сердечно-сосудистые события. Тем не менее в отечественной литературе эта методика фактически не находит отражения, опыт применения АФК-ридеров единичен. Авторы надеются, что материал обзора поспособствует интересу исследователей к патогенетической роли КПГ для широкого круга заболеваний, а также к использованию доступной технологии стратификации риска, основанной на использовании АФК-ридеров, в области кардиологии, нефрологии, эндокринологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. П.А. Лебедев — формулировка целей и задач, структуры статьи; Н.А. Давыдова — методика и поиск литературных источников, отражающих перспективные исследования; Е.В. Паранина — формулирование теоретических представлений о роли КПГ; М.А. Скуратова — поиск источников по проблеме участия АФК в сердечно-сосудистом ремоделировании и изложение данного материала.

Источник финансирования. Не указан.

ADDITIONAL INFORMATION

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. P.A. Lebedev — formulation of goals and objectives, article structure; N.A. Davydova — methodology and search of the literature sources, reflecting prospective researches, the executor of own clinical research with the use of skin autofluorescent parameter; E.V. Paranina — formulation of the theoretical concept of the role of advanced glycation products; M.A. Skuratova — searching for the sources on skin autofluorescence involvement in cardiovascular remodeling and presentation of the given material.

Funding source. Not specified.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Salazar J., Navarro C., Ortega Á., et al. Advanced Glycation End Products: New Clinical and Molecular Perspectives // *Int J Environ Res Public Health*. 2021. Vol. 18, N 14. P. 7236. doi: 10.3390/ijerph18147236
- Simm A. Protein glycation during aging and in cardiovascular disease // *J Proteomics*. 2013. N 92. P. 248–259. doi: 10.1016/j.jprot.2013.05.012
- Tessier F.J. The Maillard reaction in the human body. The main discoveries and factors that affect glycation // *Pathol Biol (Paris)*. 2010. Vol. 58, N 3. P. 214–219. doi: 10.1016/j.patbio.2009.09.014
- Rowan S., Bejarano E., Taylor A. Mechanistic targeting of advanced glycation end-products in age-related diseases // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018. Vol. 1864, N 12. P. 3631–3643. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.08.036
- Perrone A., Giovino A., Benny J., Martinelli F. Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects // *Oxid Med Cell Longev*. 2020. N 2020. P. 3818196. doi: 10.1155/2020/3818196
- Reddy V.P., Aryal P., Darkwah E.K. Advanced Glycation End Products in Health and Disease // *Microorganisms*. 2022. Vol. 10, N 9. P. 1848. doi: 10.3390/microorganisms10091848
- Yonekura H., Yamamoto Y., Sakurai S., et al. Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury // *Biochem J*. 2003. Vol. 370, Pt. 3. P. 1097–1109. doi: 10.1042/BJ20021371
- Hanssen N.M., Wouters K., Huijberts M.S., et al. Higher levels of advanced glycation endproducts in human carotid atherosclerotic plaques are associated with a rupture-prone phenotype // *Eur Heart J*. 2014. Vol. 35, N 17. P. 1137–1146. doi: 10.1093/eurheartj/eh402
- Maassen K., van Greevenbroek M.M.J., Scheijen J.L.J.M., et al. High dietary glycemic load is associated with higher concentrations of urinary advanced glycation endproducts: the Cohort on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM) Study // *Am J Clin Nutr*. 2019. Vol. 110, N 2. P. 358–366. doi: 10.1093/ajcn/nqz119
- Budoff M.J., Alpert B., Chirinos J.A., et al. Clinical Applications Measuring Arterial Stiffness: An Expert Consensus for the Application of Cardio-Ankle Vascular Index // *Am J Hypertens*. 2022. Vol. 35, N 5. P. 441–453. doi: 10.1093/ajh/hpab178
- Laurent S., Boutouyrie P. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly // *Front Cardiovasc Med*. 2020. N 7. P. 544302. doi: 10.3389/fcvm.2020.544302
- Fishman S.L., Sonmez H., Basman C., et al. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review // *Mol Med*. 2018. Vol. 24, N 1. P. 59. doi: 10.1186/s10020-018-0060-3
- Zuo L., Prather E.R., Stetskiy M., et al. Inflammaging and Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel Treatments // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N 18. P. 4472. doi: 10.3390/ijms20184472
- Uribarri J., Stirban A., Sander D., et al. Single oral challenge by advanced glycation end products acutely impairs endothelial function in diabetic and nondiabetic subjects // *Diabetes Care*. 2007. Vol. 30, N 10. P. 2579–2582. doi: 10.2337/dc07-0320
- Xu B., Chibber R., Ruggiero D., et al. Impairment of vascular endothelial nitric oxide synthase activity by advanced glycation end products // *FASEB J*. 2003. Vol. 17, N 10. P. 1289–1291. doi: 10.1096/fj.02-0490fje
- Gryszczyńska B., Budzyń M., Begier-Krasińska B., et al. Association between Advanced Glycation End Products, Soluble RAGE Receptor, and Endothelium Dysfunction, Evaluated by Circulating Endothelial Cells and Endothelial Progenitor Cells in Patients with Mild and Resistant Hypertension // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N 16. P. 3942. doi: 10.3390/ijms20163942
- Senatus L.M., Schmidt A.M. The AGE-RAGE Axis: Implications for Age-Associated Arterial Diseases // *Front Genet*. 2017. N 8. P. 187. doi: 10.3389/fgene.2017.00187
- Kajikawa M., Nakashima A., Fujimura N., et al. Ratio of serum levels of AGEs to soluble form of RAGE is a predictor of endothelial function // *Diabetes Care*. 2015. Vol. 38, N 1. P. 119–125. doi: 10.2337/dc14-1435
- Sakaguchi T., Yan S.F., Yan S.D., et al. Central role of RAGE-dependent neointimal expansion in arterial restenosis // *J Clin Invest*. 2003. Vol. 111, N 7. P. 959–972. doi: 10.1172/JCI17115
- Liu Q., Chen H.B., Luo M., Zheng H. Serum soluble RAGE level inversely correlates with left ventricular hypertrophy in essential hypertension patients // *Genet Mol Res*. 2016. Vol. 15, N 2. doi: 10.4238/gmr.15028414
- Raposeiras-Roubin S., Rodiño-Janeiro B.K., Grigorian-Shamagian L., et al. Evidence for a role of advanced glycation end products in atrial fibrillation // *Int J Cardiol*. 2012. Vol. 157, N 3. P. 397–402. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.05.072
- Prasad K., Manish M. Do advanced glycation end products and its receptor play a role in pathophysiology of hypertension? // *Int J Angiol*. 2017. Vol. 26, N 1. P. 1–11. doi: 10.1055/s-0037-1598183

23. Meerwaldt R., Graaff R., Oomen P.H., et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation // *Diabetologia*. 2004. Vol. 47, N 7. P. 1324–1330. doi: 10.1007/s00125-004-1451-2
24. Kornilin D.V., Grishanov V.N., Cherepanov K.V. Pulse excitation fluorescence meter for diagnostic purposes // *Proc SPIE 10685, Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care VI*. 2018. Vol. 1068515. doi: 10.1117/12.2306588
25. Давыдова Н.А., Лебедев П.А., Аюпов А.М., и др. Параметр аутофлюоресценции кожи как фактор неблагоприятного прогноза у пациентов с периферическими формами атеросклероза // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2022. Т. 18, № 4. С. 568–575.
26. Zhang Y., Jiang T., Liu C., et al. Effectiveness of Early Advanced Glycation End Product Accumulation Testing in the Diagnosis of Diabetes: AHealth Risk Factor Analysis Using the Body Mass Index as a Moderator // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. N 12. P. 766778. doi: 10.3389/fendo.2021.766778
27. Saz-Lara A., Álvarez-Bueno C., Martínez-Vizcaíno V., et al. Are Advanced Glycation End Products in Skin Associated with Vascular Dysfunction Markers? A Meta-Analysis // *Int J Environ Res Public Health*. 2020. Vol. 17, N 18. P. 6936. doi: 10.3390/ijerph17186936
28. van Eupen M.G., Schram M.T., van Sloten T.T., et al. Skin autofluorescence and pentosidine are associated with aortic stiffening: the Maastricht study // *Hypertension*. 2016. Vol. 68, N 4. P. 956–963. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07446
29. Birukov A., Cuadrat R., Polemiti E., et al. Advanced glycation end-products, measured as skin autofluorescence, associate with vascular stiffness in diabetic, pre-diabetic and normoglycemic individuals: a cross-sectional study // *Cardiovasc Diabetol*. 2021. Vol. 20, N 1. P. 110. doi: 10.1186/s12933-021-01296-5
30. Juić A., Östling G., Persson M., et al. Skin autofluorescence as a measure of advanced glycation end product levels is associated with carotid atherosclerotic plaque burden in an elderly population // *Diab Vasc Dis Res*. 2019. Vol. 16, N 5. P. 466–473. doi: 10.1177/1479164119845319
31. Mitchell J.D., Paisley R., Moon P., et al. Coronary artery calcium and long-term risk of death, myocardial infarction, and stroke: The Walter Reed Cohort Study // *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018. Vol. 11, N 12. P. 1799–1806. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.09.003
32. Pan J., Bao X., Gonçalves I., et al. Skin autofluorescence, a measure of tissue accumulation of advanced glycation end products, is associated with subclinical atherosclerosis in coronary and carotid arteries // *Atherosclerosis*. 2022. N345. P. 26–32. doi: 10.1016/j.atherosclerosis
33. Sanchez E., Betriu A., Yeramian A., et al. Skin autofluorescence measurement in subclinical atheromatous disease: results from the ILERVAS project // *J Atheroscler Thromb*. 2019. Vol. 26, N 10. P. 879–889. doi: 10.5551/jat.47498
34. Fujino Y., Attizzani G.F., Tahara S., et al. Association of skin autofluorescence with plaque vulnerability evaluated by optical coherence tomography in patients with cardiovascular disease // *Atherosclerosis*. 2018. N 274. P. 47–53. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.001
35. Hangai M., Takebe N., Honma H., et al., Association of advanced glycation end products with coronary artery calcification in Japanese subjects with type 2 diabetes as assessed by skin autofluorescence // *J Atherosclerosis Thromb*. 2016. Vol. 23, N 10. P. 1178–1187. doi: 10.5551/jat.30155
36. Sánchez E., Betriu À., Arroyo D., et al. Skin Autofluorescence and Subclinical Atherosclerosis in Mild to Moderate Chronic Kidney Disease: A Case-Control Study // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, N 1. P. e0170778. doi: 10.1371/journal.pone.0170778
37. Siriopol D., Hogas S., Veisa G., et al. Tissue advanced glycation end products (AGEs), measured by skin autofluorescence, predict mortality in peritoneal dialysis // *Int Urol Nephrol*. 2015. Vol. 47, N 3. P. 563–569. doi: 10.1007/s11255-014-0870-3
38. van Waateringe R.P., Fokkens B.T., Slagter S.N., et al. Skin autofluorescence predicts incident type 2 diabetes, cardiovascular disease and mortality in the general population // *Diabetologia*. 2019. Vol. 62, N 2. P. 269–280. doi: 10.1007/s00125-018-4769-x
39. Jin Q., Lau E.S.H., Luk A.O.Y., et al. Skin autofluorescence is associated with higher risk of cardiovascular events in Chinese adults with type 2 diabetes: A prospective cohort study from the Hong Kong Diabetes Biobank // *J Diabetes Complications*. 2021. Vol. 35, N 10. P. 108015. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108015
40. Boersma H.E., van Waateringe R.P., van der Klauw M.M., et al. Skin autofluorescence predicts new cardiovascular disease and mortality in people with type 2 diabetes // *BMC Endocr Disord*. 2021. Vol. 21, N 1. P. 14. doi: 10.1186/s12902-020-00676-4
41. Shardlow A., McIntyre N.J., Kolhe N.V., et al. The association of skin autofluorescence with cardiovascular events and all-cause mortality in persons with chronic kidney disease stage 3: A prospective cohort study // *PLoS Med*. 2020. Vol. 17, N 7. P. e1003163. doi: 10.1371/journal.pmed.1003163
42. Fraser S.D., Roderick P.J., McIntyre N.J., et al. Skin autofluorescence and all-cause mortality in stage 3 CKD // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014. Vol. 9, N 8. P. 1361–1368. doi: 10.2215/CJN.09510913
43. Cavero-Redondo I., Soriano-Cano A., Alvarez-Bueno C., et al. Skin Autofluorescence-Indicated Advanced Glycation End Products as Predictors of Cardiovascular and All-Cause Mortality in High-Risk Subjects: A Systematic Review and Meta-analysis // *J Am Heart Assoc*. 2018. Vol. 7, N 18. P. e009833. doi: 10.1161/JAHA.118.009833
44. deVos L.C., Noordzij M.J., Mulder D.J., et al. Skin autofluorescence as a measure of advanced glycation end product deposition is elevated in peripheral artery disease // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013. Vol. 33, N 1. P. 131–138. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300016
45. de Vos L.C., Mulder D.J., Smit A.J., et al. Skin autofluorescence is associated with 5-year mortality and cardiovascular events in patients with peripheral artery disease // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014. Vol. 34, N 4. P. 933–938. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302731
46. Kunimoto M., Yokoyama M., Shimada K., et al. Relationship between skin autofluorescence levels and clinical events in patients with heart failure undergoing cardiac rehabilitation // *Cardiovasc Diabetol*. 2021. Vol. 20, N 1. P. 208. doi: 10.1186/s12933-021-01398-0

REFERENCES

- Salazar J, Navarro C, Ortega Á, et al. Advanced Glycation End Products: New Clinical and Molecular Perspectives. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(14):7236. doi: 10.3390/ijerph18147236
- Simm A. Protein glycation during aging and in cardiovascular disease. *J Proteomics*. 2013;92:248–259. doi: 10.1016/j.jprot.2013.05.012
- Tessier FJ. The Maillard reaction in the human body. The main discoveries and factors that affect glycation. *Pathol Biol (Paris)*. 2010;58(3):214–219. doi: 10.1016/j.patbio.2009.09.014
- Rowan S, Bejarano E, Taylor A. Mechanistic targeting of advanced glycation end-products in age-related diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864(12):3631–3643. doi: 10.1016/j.bbdis.2018.08.036
- Perrone A, Giovino A, Benny J, Martinelli F. Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:3818196. doi: 10.1155/2020/3818196
- Reddy VP, Aryal P, Darkwah EK. Advanced Glycation End Products in Health and Disease. *Microorganisms*. 2022;10(9):1848. doi: 10.3390/microorganisms10091848
- Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S, et al. Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury. *Biochem J*. 2003;370(Pt 3):1097–1109. doi: 10.1042/BJ20021371
- Hanssen NM, Wouters K, Huijberts MS, et al. Higher levels of advanced glycation endproducts in human carotid atherosclerotic plaques are associated with a rupture-prone phenotype. *Eur Heart J*. 2014;35(17):1137–1146. doi: 10.1093/eurheartj/eh402
- Maassen K, van Greevenbroek MMJ, Scheijen LJLM, et al. High dietary glycemic load is associated with higher concentrations of urinary advanced glycation endproducts: the Cohort on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM) Study. *Am J Clin Nutr*. 2019;110(2):358–366. doi: 10.1093/ajcn/nqz119
- Budoff MJ, Alpert B, Chirinos JA, et al. Clinical Applications Measuring Arterial Stiffness: An Expert Consensus for the Application of Cardio-Ankle Vascular Index. *Am J Hypertens*. 2022;35(5):441–453. doi: 10.1093/ajh/hpab178
- Laurent S, Boutouyrie P. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:544302. doi: 10.3389/fcvm.2020.544302
- Fishman SL, Sonmez H, Basman C, et al. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review. *Mol Med*. 2018;24(1):59. doi: 10.1186/s10020-018-0060-3
- Zuo L, Prather ER, Stetskiy M, et al. Inflammaging and Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel Treatments. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4472. doi: 10.3390/ijms20184472
- Uribarri J, Stirban A, Sander D, et al. Single oral challenge by advanced glycation end products acutely impairs endothelial function in diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2579–2582. doi: 10.2337/dc07-0320
- Xu B, Chibber R, Ruggiero D, et al. Impairment of vascular endothelial nitric oxide synthase activity by advanced glycation end products. *FASEB J*. 2003;17(10):1289–1291. doi: 10.1096/fj.02-0490fje
- Gryszczyńska B, Budzyń M, Begier-Kraśńska B, et al. Association between Advanced Glycation End Products, Soluble RAGE Receptor, and Endothelium Dysfunction, Evaluated by Circulating Endothelial Cells and Endothelial Progenitor Cells in Patients with Mild and Resistant Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16):3942. doi: 10.3390/ijms20163942
- Senatus LM, Schmidt AM. The AGE-RAGE Axis: Implications for Age-Associated Arterial Diseases. *Front Genet*. 2017;8:187. doi: 10.3389/fgene.2017.00187
- Kajikawa M, Nakashima A, Fujimura N, et al. Ratio of serum levels of AGEs to soluble form of RAGE is a predictor of endothelial function. *Diabetes Care*. 2015;38(1):119–125. doi: 10.2337/dc14-1435
- Sakaguchi T, Yan SF, Yan SD, et al. Central role of RAGE-dependent neointimal expansion in arterial restenosis. *J Clin Invest*. 2003;111(7):959–972. doi: 10.1172/JCI17115
- Liu Q, Chen HB, Luo M, Zheng H. Serum soluble RAGE level inversely correlates with left ventricular hypertrophy in essential hypertension patients. *Genet Mol Res*. 2016;15(2). doi: 10.4238/gmr.15028414
- Raposeiras-Roubin S, Rodiño-Janeiro BK, Grigorian-Shamagian L, et al. Evidence for a role of advanced glycation end products in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2012;157(3):397–402. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.05.072
- Prasad K, Manish M. Do advanced glycation end products and its receptor play a role in pathophysiology of hypertension? *Int J Angiol*. 2017;26(1):1–11. doi: 10.1055/s-0037-1598183
- Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PH, et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia*. 2004;47(7):1324–1330. doi: 10.1007/s00125-004-1451-2
- Kornilin DV, Grishanov VN, Cherepanov KV. Pulse excitation fluorescence meter for diagnostic purposes. *Proc SPIE 10685, Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care VI*. 2018;1068515. doi: 10.1117/12.2306588
- Davydova NA, Lebedev PA, Ayupov AM, et al. Skin autofluorescence parameter as an adverse prognosis factor in patients with peripheral forms of atherosclerosis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2022;18(4):568–575. (In Russ).
- Zhang Y, Jiang T, Liu C, et al. Effectiveness of Early Advanced Glycation End Product Accumulation Testing in the Diagnosis of Diabetes: AHealth Risk Factor Analysis Using the Body Mass Index as a Moderator. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:766778. doi: 10.3389/fendo.2021.766778
- Saz-Lara A, Álvarez-Bueno C, Martínez-Vizcaino V, et al. Are Advanced Glycation End Products in Skin Associated with Vascular Dysfunction Markers? A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(18):6936. doi: 10.3390/ijerph17186936
- van Eupen MG, Schram MT, van Sloten TT, et al. Skin autofluorescence and pentosidine are associated with aortic stiffening: the Maastricht study. *Hypertension*. 2016;68(4):956–963. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07446
- Birukov A, Cuadrat R, Polemiti E, et al. Advanced glycation end-products, measured as skin autofluorescence, associate with vascular stiffness in diabetic, pre-diabetic and normoglycemic individuals: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):110. doi: 10.1186/s12933-021-01296-5
- Jujić A, Östling G, Persson M, et al. Skin autofluorescence as a measure of advanced glycation end product levels is associated with carotid atherosclerotic plaque burden in an elderly population. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(5):466–473. doi: 10.1177/1479164119845319

31. Mitchell JD, Paisley R, Moon P, et al. Coronary artery calcium and long-term risk of death, myocardial infarction, and stroke: The Walter Reed Cohort Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(12):1799–1806. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.09.003
32. Pan J, Bao X, Gonçalves I, et al. Skin autofluorescence, a measure of tissue accumulation of advanced glycation end products, is associated with subclinical atherosclerosis in coronary and carotid arteries. *Atherosclerosis*. 2022;345:26–32. doi: 10.1016/j.atherosclerosis
33. Sanchez E, Betriu A, Yeramian A, et al. Skin autofluorescence measurement in subclinical atheromatous disease: results from the ILERVAS project. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(10):879–889. doi: 10.5551/jat.47498
34. Fujino Y, Attizzani GF, Tahara S, et al. Association of skin autofluorescence with plaque vulnerability evaluated by optical coherence tomography in patients with cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2018;274:47–53. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.001
35. Hangai M, Takebe N, Honma H, et al., Association of advanced glycation end products with coronary artery calcification in Japanese subjects with type 2 diabetes as assessed by skin autofluorescence. *J Atherosclerosis Thromb*. 2016;23(10):1178–1187. doi: 10.5551/jat.30155
36. Sánchez E, Betriu À, Arroyo D, et al. Skin Autofluorescence and Subclinical Atherosclerosis in Mild to Moderate Chronic Kidney Disease: A Case-Control Study. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170778. doi: 10.1371/journal.pone.0170778
37. Sirojopol D, Hogas S, Veisa G, et al. Tissue advanced glycation end products (AGEs), measured by skin autofluorescence, predict mortality in peritoneal dialysis. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(3):563–569. doi: 10.1007/s11255-014-0870-3
38. van Waateringe RP, Fokkens BT, Slagter SN, et al. Skin autofluorescence predicts incident type 2 diabetes, cardiovascular disease and mortality in the general population. *Diabetologia*. 2019;62(2):269–280. doi: 10.1007/s00125-018-4769-x
39. Jin Q, Lau ESH, Luk AOY, et al. Skin autofluorescence is associated with higher risk of cardiovascular events in Chinese adults with type 2 diabetes: A prospective cohort study from the Hong Kong Diabetes Biobank. *J Diabetes Complications*. 2021;35(10):108015. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108015
40. Boersma HE, van Waateringe RP, van der Klauw MM, et al. Skin autofluorescence predicts new cardiovascular disease and mortality in people with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):14. doi: 10.1186/s12902-020-00676-4
41. Shardlow A, McIntyre NJ, Kolhe NV, et al. The association of skin autofluorescence with cardiovascular events and all-cause mortality in persons with chronic kidney disease stage 3: A prospective cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(7):e1003163. doi: 10.1371/journal.pmed.1003163
42. Fraser SD, Roderick PJ, McIntyre NJ, et al. Skin autofluorescence and all-cause mortality in stage 3 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(8):1361–1368. doi: 10.2215/CJN.09510913
43. Caverio-Redondo I, Soriano-Cano A, Alvarez-Bueno C, et al. Skin Autofluorescence-Indicated Advanced Glycation End Products as Predictors of Cardiovascular and All-Cause Mortality in High-Risk Subjects: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(18):e009833. doi: 10.1161/JAHA.118.009833
44. deVos LC, Noordzij MJ, Mulder DJ, et al. Skin autofluorescence as a measure of advanced glycation end product deposition is elevated in peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(1):131–138. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300016
45. de Vos LC, Mulder DJ, Smit AJ, et al. Skin autofluorescence is associated with 5-year mortality and cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(4):933–938. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302731
46. Kunimoto M, Yokoyama M, Shimada K, et al. Relationship between skin autofluorescence levels and clinical events in patients with heart failure undergoing cardiac rehabilitation. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):208. doi: 10.1186/s12933-021-01398-0

ОБ АВТОРАХ

* **Лебедев Пётр Алексеевич**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 443099, Самара ул. Чапаевская, д. 89;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3501-2354>;
eLibrary SPIN: 8085-3904;
e-mail: palebedev@yahoo.com

Давыдова Найля Асиятовна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1956-3690>;
eLibrary SPIN: 7892-1422

Паранина Елена Владимировна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7021-4061>;
eLibrary SPIN: 9256-8661

Скуратова Мария Алексеевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0703-2764>;
eLibrary SPIN: 6774-6215

AUTHORS INFO

* **Petr A. Lebedev**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 89 Chapaevskaya Str., 443099, Samara, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3501-2354>;
eLibrary SPIN: 8085-3904;
e-mail: palebedev@yahoo.com

Naila A. Davydova, graduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1956-3690>;
eLibrary SPIN: 7892-1492

Elena V. Parania, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7021-4061>;
eLibrary SPIN: 9256-8661

Maria A. Skuratova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0703-2764>;
eLibrary SPIN: 6774-6215

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS195493>

Механизмы взаимосвязи атеросклероза и рака предстательной железы: обзор литературы

С.А. Помешкина¹, О.Л. Барбараш¹, Е.В. Помешкин², А.И. Брагин-Мальцев³¹ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Российская Федерация² Кемеровский государственный университет, Кемерово, Российская Федерация³ Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Сердечно-сосудистые заболевания и рак остаются основными причинами госпитализации и смертности во всем мире. Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. Появляется всё больше результатов эпидемиологических исследований, показывающих, что большинство пациентов с РПЖ умирают не от рака, а от сердечно-сосудистых заболеваний, в частности от ишемической болезни сердца. За последние годы в ряде исследований, посвящённых взаимосвязи атеросклероза и РПЖ, определили более тесную связь между этими хроническими заболеваниями, чем считалось ранее. Процессы, характерные для развития и прогрессирования обоих заболеваний, включают нарушение регуляции клеточной пролиферации, окислительный стресс, генетические изменения и воспаление. Несмотря на противоречивые данные о роли повышенного уровня холестерина в развитии РПЖ, в течение последнего десятилетия всё больше новых исследований подтвердили его важное значение в развитии и прогрессировании РПЖ, в то время как статины продемонстрировали своё значение в снижении риска развития и прогрессирования заболевания. Представленные данные подтверждают необходимость проведения тщательной оценки сердечно-сосудистых факторов риска, наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с РПЖ с целью применения методов профилактики и лечения заболеваний, связанных с атеросклерозом, для снижения сердечно-сосудистого риска и уменьшения прогрессирования РПЖ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; ишемическая болезнь сердца; атеросклероз; рак предстательной железы.

Как цитировать:

Помешкина С.А., Барбараш О.Л., Помешкин Е.В., Брагин-Мальцев А.И. Механизмы взаимосвязи атеросклероза и рака предстательной железы: обзор литературы. CardioСоматика. 2023. Т. 14, № 1. С. 49-58. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS195493>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS195493>

Relationship between the mechanisms of atherosclerosis and prostate cancer: literature review

Svetlana A. Pomeschkina¹, Olga L. Barbarash¹, Evgeny V. Pomeshkin², Andrey I. Bragin-Maltsev³

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

² Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

³ Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

ABSTRACT

Cardiovascular disease and cancer remain the leading causes of hospitalization and death worldwide. Prostate cancer (PC) is one of the most common malignant diseases in men. Epidemiological studies have shown that the majority of patients with PC die not from cancer but from cardiovascular diseases, particularly coronary heart disease. In recent years, several studies have examined the relationship between atherosclerosis and PC, suggesting a stronger relationship than previously thought. Processing characteristics of the development and progression of both diseases include dysregulation of cell proliferation, oxidative stress, genetic changes, and inflammation. Despite conflicting data on the role of high cholesterol levels in the development of PC over the past decade, numerous studies have confirmed its importance in PC development and progression; meanwhile, statins have confirmed their value in reducing the risk of disease development and progression. The presented data confirm the need for a thorough assessment of cardiovascular risk factors, the presence of concomitant cardiovascular diseases in patients with PC, and the use of methods for the prevention and treatment of diseases associated with atherosclerosis to reduce cardiovascular risk and inhibit PC progression.

Keywords: atherosclerosis; cardiovascular disease; coronary heart disease; prostate cancer.

To cite this article:

Pomeschkina SA, Barbarash OL, Pomeshkin EV, Bragin-Maltsev AI. Relationship between the mechanisms of atherosclerosis and prostate cancer: A literature review. *Cardiosomatics*. 2023;14(1):49-58. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS195493>

Received: 07.01.2023

Accepted: 21.03.2023

Published: 28.04.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — причина примерно 1/3 смертей во всём мире [1]. Среди них наиболее распространённой является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [2]. Прогнозы, основанные на прогностических моделях, показывают, что к 2030 году распространённость ИБС может увеличиться до более, чем 1845 случаев на 1 млн населения при верхней доверительной оценке 1917 случаев на 100 тыс. человек [3].

Рак также считают одной из основных причин заболеваемости и смертности во всём мире [4–6]. По данным отчёта GLOBOCAN 2020 Международного агентства по изучению рака, представленным регистровыми результатами 20 регионов мира, в том числе и России, отмечено, что рак предстательной железы (РПЖ) — это одно из наиболее распространённых злокачественных заболеваний у мужчин. Он занимает 2-е место по встречаемости у мужчин и 4-е место — по распространённости среди всех раков в целом [6]. Несмотря на то, что показатели смертности от рака простаты снижаются во многих странах, в том числе в Северной Америке, Северной и Западной Европе, развитых странах Азии (по данным отчёта GLOBOCAN 2020), во всём мире по числу летальных исходов этот тип рака занимает 4-е место, уступая только раку лёгких, молочной железы и колоректальному раку. Среди всей популяции обоего пола РПЖ занимает по числу смертей 8-е место (358 989 человек, 3,8%). В России сохраняется рост показателя смертности от РПЖ, который занимает 2-е место после опухолей трахеи, бронхов и лёгкого [7].

Цель работы — по данным литературы определить взаимосвязь атеросклероза и РПЖ.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Проведён поиск источников по указанной проблеме с использованием базы данных PubMed (MEDLINE), также поиск осуществляли в электронной библиотеке eLIBRARY. Сайты издательств Springer и Elsevier применяли для получения доступа к полному тексту статей. Поиск выполнен по опубликованным исследованиям, начиная с января 2000 до августа 2022 года включительно. Всего было проанализировано 124 источника. Статьи отбирали по релевантности, большая часть была исключена из-за несоответствия тематике, датам исследований. В итоговой выборке осталось 55 источников.

Ключевые слова поиска: «сердечно-сосудистые заболевания», «ишемическая болезнь сердца», «атеросклероз», «дислипидемия», «рак предстательной железы», «заболеваемость», «смертность», «сердечно-сосудистые факторы риска», «cardiovascular diseases», «ischemic heart disease», «atherosclerosis», «dyslipidemia», «prostate cancer», «morbidity», «mortality», «cardiovascular risk factors».

Ключевым критерием поиска было обнаружение исследований, которые включали пациентов с РПЖ и ИБС в качестве основного интересующего компонента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Заболеваемость и прогноз у пациентов с раком предстательной железы в зависимости от наличия ишемической болезни сердца

В последние годы всё больше данных свидетельствует о тесной связи ССЗ и рака простаты. Так, J.A. Thomas и соавт. обнаружили, что у мужчин с ИБС на 35% чаще диагностируют РПЖ по сравнению с мужчинами без ИБС. При этом заболеваемость ИБС была выше среди пациентов с раком простаты независимо от степени злокачественности [8]. По данным исследования, проведённого в Британской Колумбии (Канада), в которое включили 100 пациентов с РПЖ, установлена более высокая распространённость ССЗ, чем было зарегистрировано среди мужчин общей популяции в возрасте 65 лет и старше в одном и том же географическом регионе в ходе обследования здоровья населения Канады, выполненного в 2011–2012 гг. Это позволило предположить, что в популяции пациентов с раком простаты риск ССЗ выше, чем в общей когорте населения даже после поправки на возраст и пол [9].

Ряд учёных продемонстрировали, что пациенты с раком простаты имеют более высокий риск смерти от других причин, чаще от ССЗ, а не от РПЖ. Так, по данным швейцарского онкологического регистра, число смертей от РПЖ и ССЗ в группе высокого риска составило 46 и 36%, а в группе низкого риска — 10 и 20% соответственно [10]. В США ССЗ оказываются основной причиной смертности у выживших после РПЖ, составляя 20% общей смертности и превосходя смертность от РПЖ [11]. В корейском когортном исследовании ССЗ были ответственны за 29,1% смертей, не связанных с РПЖ, среди выживших в течение длительного времени после диагностики РПЖ [12].

По сведениям разных авторов, именно ИБС — наиболее частая причина смерти у пациентов с раком простаты [13–15]. Первичным патологическим процессом, приводящим к ИБС, является атеросклероз — воспалительное заболевание артерий, связанное с отложением липидов и метаболическими изменениями вследствие множественных факторов риска [16, 17].

Общие механизмы развития атеросклероза и рака предстательной железы

Известно, что атеросклероз возникает в результате неадаптивного воспалительного ответа, который инициируется удержанием богатых холестерином липопротеинов, содержащих аполипопротеин В, в восприимчивых областях артериальной сосудистой системы. Локальные накопления значительных количеств липидов в стенке артерии подвержены различным модификациям, таким как окисление, ферментативное и неферментативное расщепление и агрегация, которые делают эти частицы

провоспалительными и вызывают активацию вышележащего эндотелия. Последующий иммунный ответ опосредуется рекрутированием полученных из моноцитов клеток в субэндотелиальное пространство, где эти клетки дифференцируются в мононуклеарные фагоциты, которые поглощают накопленные нормальные и модифицированные липопротеины. При дальнейшем накоплении холестерина они превращаются в пенистые клетки, содержащие холестерин, которые в конечном итоге, выделяя ряд цитокинов, участвуют в прогрессировании заболевания и возникновении хронического воспаления. Экспрессия провоспалительных цитокинов и факторов роста сопровождается пролиферацией гладкомышечных клеток и продукцией соединительной ткани [18].

В прошлом атеросклероз и рак считались не связанными друг с другом патологиями. Однако благодаря тщательному анализу молекулярных взаимодействий при этих патологических состояниях стало очевидным наличие между ними тесной взаимосвязи [19]. И атеросклероз, и рак имеют ряд общих факторов риска, которые консолидируются на разных этапах развития этих заболеваний, а именно: генетические, пищевые, психосоциальные и экологические факторы [15]. Ряд исследователей продемонстрировали, что в развитии и прогрессировании рака большое значение играют те же механизмы, что и при развитии и прогрессировании атеросклероза — воспаление [20], ангиогенез [21, 22], эпигенетика [23], окислительный стресс [24–26], неконтролируемая пролиферация клеток (как наиболее важные) [27]. Данные как эпидемиологических, так и экспериментальных исследований свидетельствуют о тесной корреляции представленных механизмов с атерогенезом и при эпителиальных раковых заболеваниях, и при атеросклерозе.

Несмотря на противоречивые данные о роли повышенного уровня холестерина в развитии РПЖ, в течение последнего десятилетия всё больше новых исследований подтверждают его большое значение в развитии и прогрессировании РПЖ [28, 29]. Так, корейские исследователи [30] в большом проспективном исследовании с участием 756 604 мужчин (из них у 2490 был диагностирован РПЖ) продемонстрировали, что у мужчин с уровнем общего холестерина ≥ 240 мг/дл имелся более высокий риск развития РПЖ (отношение шансов, ОШ=1,24, 95% доверительный интервал, ДИ 1,07–1,44, $p=0,001$) по сравнению с 366 мужчинами с уровнем холестерина < 160 мг/дл. В исследовании Е.А. Platz и соавт. с участием 698 медицинских работников-мужчин [31], используя метод анализа случай-контроль, авторы показали, что пациенты с низким уровнем холестерина имели и более низкий риск развития РПЖ (ОШ=0,61, 95% ДИ 0,39–0,98). А.М. Mondul и соавт. [32] также обнаружили, что мужчины с холестерином < 240 мг/дл имели более низкий риск развития РПЖ, чем мужчины с холестерином > 240 мг/дл. Вместе с тем в другом исследовании [33] при обследовании 200 660 мужчин (из них у 5112 диагностировали РПЖ) авторы не обнаружили

связи между концентрацией холестерина и РПЖ. Однако в более позднем анализе эти же авторы [34] пришли к выводу, что только через 3 года наблюдения уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) начал отрицательно коррелировать с уровнем риска развития РПЖ (ОШ=0,79, 95% ДИ 0,68–0,92, $p=0,003$). Также было отмечено, что повышение соотношения показателей общего холестерина к ЛПВП $> 5,45$ было ассоциировано с повышенным риском развития РПЖ (ОШ=1,26, 95% ДИ 1,07–1,49, $p=0,005$) в отличие от пациентов, у которых этот показатель составлял $< 3,44$. Кроме того, соотношение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) к ЛПВП $> 3,70$ было также связано с повышенным риском развития РПЖ в сравнении с показателем $< 2,11$ (ОШ=1,21, 95% ДИ 1,03–1,41, $p=0,026$).

В работе W.R. Farwell и соавт. [35] тоже продемонстрирована связь между уровнем общего холестерина и риском развития РПЖ. Исследователями отмечено, что у пациентов с уровнем общего холестерина > 237 мг/дл РПЖ встречался на 45% чаще в сравнении с пациентами с содержанием общего холестерина < 176 мг/дл (ОШ=1,45, 95% ДИ 1,07–1,97). К. Shafique и соавт. [34] обнаружили, что из 650 мужчин, у которых развился РПЖ, более высокий уровень холестерина (235,9–258,7 мг/дл) был положительно связан с частотой возникновения РПЖ высокой группы риска (оценка по Глисон ≥ 8) в сравнении с пациентами с уровнем холестерина $< 195,3$ мг/дл. G.D. Batty и соавт. [37] сообщают о большем числе случаев смерти от рака в группе с высокой концентрацией холестерина.

Предполагается наличие нескольких механизмов влияния повышенного уровня холестерина на развитие РПЖ. Известно, что холестерин — стероидный липид — составляет около 1/3 содержания липидов в плазматической мембране. Он является важным мембранным компонентом клеток организма, который влияет на структуру, функциональность клеточной мембраны [38], а также играет важную роль в стероидогенезе. Кроме того, доказано, что холестерин играет ключевую роль в развитии метастатической опухоли, выступая в качестве посредника в клеточной пролиферации, воспалении и стероидогенезе [39, 40]. Так, по итогам ряда исследований отмечено, что содержание холестерина в опухолевых тканях значительно выше, чем в нормальных тканях [41, 42]. Множество механизмов, включая регулируемое поглощение холестерина, синтез, превращение в сложные эфиры, желчные кислоты и стероидные гормоны, а также его выведение из клетки поддерживают необходимую концентрацию внутриклеточного холестерина. Содержание холестерина в клетках очень жёстко регулируется, несмотря на значительные колебания его уровня в сыворотке крови. Однако все клетки потенциально подвержены патологической потере гомеостатического контроля над метаболизмом холестерина. В результате высокая концентрация холестерина может вызвать цитотоксичность, в значительной степени из-за склонности холестерина ЛПНП к окислению. Перекисное окисление липидов запускает образование

активных форм кислорода, которые могут значительно изменять физические свойства клеточных мембран или превращаться в реакционноспособные соединения, которые сшивают ДНК или белки, оказывая дополнительные токсические эффекты. Всё это меняет интенсивность и скорость апоптоза, чувствительность или устойчивость к внешним агентам, способствует росту опухолевых клеток [43, 44].

Помимо этого, эпидемиологические и доклинические исследования показывают, что повышенный уровень холестерина в сыворотке крови также способствует прогрессированию РПЖ за счёт увеличения производства высокоактивных андрогенов клетками РПЖ и активацией андрогеновых рецепторов, поскольку холестерин является предшественником андрогенов при их внутриопухолевом биосинтезе. Повышенное содержание холестерина в сыворотке также коррелировало с объёмом опухоли, уровнями внутриопухолевого тестостерона и экспрессией ключевых стероидных генов, таких как ген фермента цитохрома (*CYP17A*) [45].

По данным некоторых авторов, атеросклероз служит причиной ишемии тканей, что приводит к локальной гипоксии. Ряд факторов, индуцируемых гипоксией, вызывает появление активных форм кислорода, что, в свою очередь, ведёт к окислительному повреждению ДНК. При этом, если мутациям подвержены онкогены или гены-супрессоры опухоли, это может также спровоцировать возникновение рака и/или его прогрессирование [46].

Для изучения распространённости и степени локального атеросклероза при РПЖ М. Nager и соавт. [46] при морфологическом исследовании сравнили локальные атеросклеротические изменения артерий в поражённой раком предстательной железе с таковыми в неопухолевых образцах предстательной железы. Определение отношения интима–медиа артерий капсульной ткани предстательной железы было измерено в 50 положительных по РПЖ образцах и 29 отрицательных. Отношение интима–медиа нормальных артерий может варьировать от 0,1 до 1 мм. Оказалось, что образцы, положительные по раку простаты, имели отношение интима–медиа >1 примерно в 2 раза чаще, чем отрицательные образцы.

Х. Zhang и соавт. [47] произвели оценку распространённости атеросклероза в нижних пузырных артериях капсулы простаты в зависимости от наличия РПЖ с помощью трансректального ультразвукового исследования. Состояние микроциркуляторного русла предстательной железы оценивали количественно, путём расчета индекса резистентности (ИР), который является наиболее чувствительным маркером атеросклероза. Было обнаружено статистически значимо более высокое значение ИР капсулярных артерий предстательной железы у пациентов с РПЖ, подтверждённым биопсией, в сравнении с пациентами без рака ($0,78 \pm 0,08$ vs $0,72 \pm 0,08$, $p < 0,05$). Кроме того, авторами установлено, что у пациентов с РПЖ группы высокого риска и у пациентов с поздними стадиями

заболевания ИР простатических капсулярных артерий был значительно выше, чем у пациентов группы низкого риска и у пациентов с локализованным раком простаты. Исследователи также отметили наличие прямой корреляции между показателем Глисона и ИР капсулярных артерий предстательной железы. Помимо этого, по данным ретроспективного анализа пациентов с РПЖ в период с 2005 по 2009 год, отмечено, что гиперхолестеринемия значимо связана с метастазированным раком простаты [48].

Статины и рак предстательной железы

Представленные выше сведения предполагают, что подход, основанный на снижении уровня холестерина как до обнаружения РПЖ, так и на фоне его течения, может оказаться эффективной стратегией профилактики и лечения РПЖ [48].

Несмотря на противоречивые данные [49, 50], в большом числе исследований это предположение нашло подтверждение, а именно было продемонстрировано положительное влияние статинов не только на ССЗ, но и на развитие, прогрессирование и исходы РПЖ, что авторы объясняют их влиянием на активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы — фермента, катализирующего синтез мевалоновой кислоты, которая, в свою очередь, лимитирует стадию метаболического пути синтеза холестерина [50]. В частности, популяционное когортное исследование по изучению связи между приёмом статинов и риском развития рака простаты продемонстрировало, что длительное использование статинов связано со снижением этого риска [51].

По данным метаанализа, включавшего в себя в общей сложности 30 исследований, была установлена обратная связь между приёмом статинов и биохимическим рецидивом рака простаты у пациентов после простатэктомии (ОШ=0,67, 95% ДИ 0,48–0,86). Кроме того, у пациентов, принимающих статины, оказался ниже риск наступления смертельных исходов от РПЖ (ОШ=0,68, 95% ДИ 0,56–0,80) в сравнении с людьми, никогда не использовавшими статины [52].

По данным ретроспективного исследования, которое длилось с января 1990 по декабрь 2014 года, показано, что приём статинов связан со значительным снижением прогрессирования РПЖ и смертности от него. Отмечалось незначительное влияние статинов на риск заболеваемости РПЖ, что авторы объяснили, возможно, разным уровнем доступности медицинской помощи среди участников исследования. Также они предположили, что пациенты, которые были более осведомлены о здоровом образе жизни и, соответственно, были более привержены ему, могли иметь более низкое содержание холестерина и более высокую вероятность сделать тест на РПЖ [53].

По результатам метаанализа, в который было включено 29 исследований (16 исследований проведены в Америке, 7 — в Европе, 6 — в Азии), посвящённых изучению связи статинов и рака простаты, установлено,

что использование статинов снижает риск развития РПЖ, причём как рака высокой группы риска, так и низкой [54]. E.D. Flick и соавт. [55] не обнаружили связи между употреблением статинов в течение менее чем 5 лет и развитием РПЖ. И, наоборот, применение статинов на протяжении 5 лет и более оказалось ассоциировано с 28% снижением риска развития рака простаты по сравнению с пациентами, не принимавшими их (ОШ=0,72, 95% ДИ 0,53–0,99).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на противоречивые данные о роли повышенного содержания холестерина в развитии РПЖ, в течение последнего десятилетия всё больше новых исследований подтверждают его большое значение в развитии и прогрессировании РПЖ, в то время как статины утвердили своё значение в снижении риска развития и прогрессирования заболевания.

Представленные нами данные подкрепляют убеждение о необходимости проведения тщательной оценки сердечно-сосудистых факторов риска, наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с РПЖ с целью применения методов профилактики и лечения заболеваний, связанных с атеросклерозом, для снижения сердечно-сосудистого риска и уменьшения прогрессирования РПЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Writing Group Members; Mozaffarian D., Benjamin E.J., et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: A report from the American Heart Association // *Circulation*. 2016. Vol. 133, N 4. P. e38–360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350
2. Roth G.A., Johnson C., Abajobir A., et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015 // *J Am Coll Cardiol*. 2017. Vol. 70, N 1. P. 1–25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052
3. Khan M.A., Hashim M.J., Mustafa H., et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study // *Cureus*. 2020. Vol. 12, N 7. P. e9349. doi: 10.7759/cureus.9349
4. Yusuf S., Rangarajan S., Teo K., et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries // *N Engl J Med*. 2014. Vol. 371, N 9. P. 818–827. doi: 10.1056/NEJMoa1311890
5. Tapia-Vieyra J.V., Delgado-Coello B., Mas-Oliva J. Atherosclerosis and Cancer: A Resemblance with Far-reaching Implications // *Arch Med Res*. 2017. Vol. 48, N 1. P. 12–26. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.03.005
6. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin*. 2021. Vol. 71, N 3. P. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660
7. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. С.А. Помешкина — методология, поиск информации, доработка и правка текста; О.Л. Барбараш — разработка концепции, методология, утверждение окончательного варианта статьи; Е.В. Помешкин — разработка концепции, методология, поиск и подготовка материала к публикации; А.И. Брагин-Мальцев — поиск и обобщение информации.

Источник финансирования. Не указан.

ADDITIONAL INFORMATION

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. S.A. Pomeschkina — methodology, information search, revision and editing of the text; O.L. Barbarash — development of the concept, methodology, approval of the final version of the article; E.V. Pomeschkin — development of the concept, methodology, search and preparation of material for publication; A.I. Bragin-Maltsev — search and generalization of information.

Funding source. Not specified.

8. Thomas J.A. 2nd, Gerber L., Bañez L.L., et al. Prostate Cancer Risk in Men with Baseline History of Coronary Artery Disease: Results from the REDUCE Study // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012. Vol. 21, N 4. P. 576–581. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-1017
9. Davis M.K., Rajala J.L., Tyldesley S., et al. The Prevalence of Cardiac Risk Factors in Men with Localized Prostate Cancer Undergoing Androgen Deprivation Therapy in British Columbia, Canada // *J Oncol*. 2015. N 2015. P. 820403. doi: 10.1155/2015/820403
10. Matthes K.L., Pestoni G., Korol D., et al. The risk of prostate cancer mortality and cardiovascular mortality of nonmetastatic prostate cancer patients: A population-based retrospective cohort study // *Urol Oncol*. 2018. Vol. 36, N 6. P. 309.e15–309.e23. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.02.016
11. Zaorsky N.G., Churilla T.M., Egleston B.L., et al. Causes of death among cancer patients // *Ann Oncol*. 2017. Vol. 28, N 2. P. 400–407. doi: 10.1093/annonc/mdw604
12. Shin D.W., Ahn E., Kim H., et al. Non-cancer mortality among long-term survivors of adult cancer in Korea: national cancer registry study // *Cancer Causes Control*. 2010. Vol. 21, N 6. P. 919–929. doi: 10.1007/s10552-010-9521-x
13. Bhatia N., Santos M., Jones L.W., et al. Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy for the Treatment of Prostate Cancer: ABCDE Steps to Reduce Cardiovascular Disease in Patients With Prostate Cancer // *Circulation*. 2016. Vol. 133, N 5. P. 537–541. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.012519
14. Wallis C.J., Mahar A.L., Satkunasingam R., et al. Cardiovascular and Skeletal-related Events Following Localized Prostate Cancer

- Treatment: Role of Surgery, Radiotherapy, and Androgen Deprivation // *Urology*. 2016. N 97. P. 145–152. doi: 10.1016/j.urology.2016.08.002
15. Abdollah F., Sammon J.D., Reznor G., et al. Medical androgen deprivation therapy and increased non-cancer mortality in non-metastatic prostate cancer patients aged ≥ 66 years // *Eur J Surg Oncol*. 2015. Vol. 41, N 11. P. 1529–1539. doi: 10.1016/j.ejso.2015.06.011
16. Tall A.R., Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity // *Nat Rev Immunol*. 2015. Vol. 15, N 2. P. 104–116. doi: 10.1038/nri3793
17. Sarrazy V., Sore S., Viaud M., et al. Maintenance of macrophage redox status by ChREBP limits inflammation and apoptosis and protects against advanced atherosclerotic lesion formation // *Cell Rep*. 2015. Vol. 13, N 1. P. 132–144. doi: 10.1016/j.celrep.2015.08.068
18. Ouimet M. Autophagy in obesity and atherosclerosis: Interrelationships between cholesterol homeostasis, lipoprotein metabolism and autophagy in macrophages and other systems // *Biochim Biophys Acta*. 2013. Vol. 1831, N 6. P. 1124–1133. doi: 10.1016/j.bbali.2013.03.007
19. Ross S., Stagliano N.E., Donovan M.J., et al. Atherosclerosis and cancer: common molecular pathway of disease development and progression // *Ann N Y Acad Sci*. 2001. N 947. P. 271–292. Discussion 292–293.
20. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 368, N 21. P. 2004–2013. doi: 10.1056/NEJMr1216063
21. Yadav L., Puri N., Rastogi V., et al. Tumour angiogenesis and angiogenic inhibitors: a review // *J Clin Diagn Res*. 2015. Vol. 9, N 6. P. XE01–XE05. doi: 10.7860/JCDR/2015/12016.6135
22. Virmani R., Kolodgie F.E., Burke A.P., et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005. Vol. 25, N 10. P. 2054–2061. doi: 10.1161/01.ATV.0000178991.71605.18
23. Abi Khalil C. The emerging role of epigenetics in cardiovascular disease // *Ther Adv Chronic Dis*. 2014. Vol. 5, N 4. P. 178–187. doi: 10.1177/2040622314529325
24. Sosa V., Moliné T., Somoza R., et al. Oxidative stress and cancer: An Overview // *Ageing Res Rev*. 2013. Vol. 12, N 1. P. 376–390. doi: 10.1016/j.arr.2012.10.004
25. Dixon S., Stockwell B.R. The role of iron and reactive oxygen species in cell death // *Nat Chem Biol*. 2014. Vol. 10, N 1. P. 9–17. doi: 10.1038/nchembio.1416
26. de Nigris F., Sica V., Herrmann J., et al. c-Myc oncoprotein: cell cycle-related events and new therapeutic challenges in cancer and cardiovascular disease // *Cell Cycle*. 2003. Vol. 2, N 4. P. 325–328.
27. Zhivotovsky B., Orrenius S. Cell cycle and cell death in disease: past, present and future // *J Intern Med*. 2010. Vol. 268, N 5. P. 395–409. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02282.x
28. Thompson M.M., Garland C., Barrett-Connor E., et al. Heart disease risk factors, diabetes, and prostatic cancer in an adult community // *Am J Epidemiol*. 1989. Vol. 129, N 3. P. 511–517. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115162
29. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration; Huxley R., Ansary-Mohaddam A., et al. The impact of modifiable risk factors on mortality from prostate cancer in populations of the Asia-Pacific region // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2007. Vol. 8, N 2. P. 199–205.
30. Kitahara C.M., Berrington de Gonzalez A., Freedman N.D., et al. Total cholesterol and cancer risk in a large prospective study in Korea // *J Clin Oncol*. 2011. Vol. 29, N 12. P. 1592–1598. doi: 10.1200/JCO.2010.31.5200
31. Platz E.A., Clinton S.K., Giovannucci E. Association between plasma cholesterol and prostate cancer in the PSA era // *Int J Cancer*. 2008. Vol. 123, N 7. P. 1693–1698. doi: 10.1002/ijc.23715
32. Mondul A.M., Clipp S.L., Helzlsouer K.J., Platz E.A. Association between plasma total cholesterol concentration and incident prostate cancer in the CLUE II cohort // *Cancer Causes Control*. 2010. Vol. 21, N 1. P. 61–68. doi: 10.1007/s10552-009-9434-8
33. Van Hemelrijck M., Garmo H., Holmberg L., et al. Prostate cancer risk in the Swedish AMORIS study. the interplay among triglycerides, total cholesterol, and glucose // *Cancer*. 2011. Vol. 117, N 10. P. 2086–2095. doi: 10.1002/cncr.25758
34. Van Hemelrijck M., Walldius G., Jungner I., et al. Low levels of apolipoprotein A-I and HDL are associated with risk of prostate cancer in the Swedish AMORIS study // *Cancer Causes Control*. 2011. Vol. 22, N 7. P. 1011–1019. doi: 10.1007/s10552-011-9774-z
35. Farwell W.R., D'Avolio L.W., Scranton R.E., et al. Statins and prostate cancer diagnosis and grade in a veterans population // *J Natl Cancer Inst*. 2011. Vol. 103, N 11. P. 885–892. doi: 10.1093/jnci/djr108
36. Shafique K., McLoone P., Qureshi K., et al. Cholesterol and the risk of grade-specific prostate cancer incidence: evidence from two large prospective cohort studies with up to 37 years' follow up // *BMC Cancer*. 2012. N 12. P. 25. doi: 10.1186/1471-2407-12-25
37. Batty G.D., Kivimaki M., Clarke R., et al. Modifiable risk factors for prostate cancer mortality in London. forty years of follow-up in the Whitehall study // *Cancer Causes Control*. 2011. Vol. 22, N 2. P. 311–318. doi: 10.1007/s10552-010-9691-6
38. Simons K., Vaz W.L. Model systems, lipid rafts, and cell membranes // *Annu Rev Biophys Biomol Struct*. 2004. N 33. P. 269–295. doi: 10.1146/annurev.biophys.32.110601.141803
39. Vidal-Vanaclocha F. Inflammation in the molecular pathogenesis of cancer and atherosclerosis // *Reumatol Clin*. 2009. Vol. 5, Suppl. 1. P. 40–43. doi: 10.1016/j.reuma.2008.12.008
40. Galbraith L., Leung H.Y., Ahmad I. Lipid pathway deregulation in advanced prostate cancer // *Pharmacol Res*. 2018. N 131. P. 177–184. doi: 10.1016/j.phrs.2018.02.022
41. Tosi M.R., Bottura G., Lucchi P., et al. Cholesteryl esters in human malignant neoplasms // *Int J Mol Med*. 2003. Vol. 11, N 1. P. 95–98. doi: 10.3892/ijmm.11.1.95
42. Cheng C., Geng F., Cheng X., Guo D. Lipid metabolism reprogramming and its potential targets in cancer // *Cancer Commun (Lond)*. 2018. Vol. 38, N 1. P. 27. doi: 10.1186/s40880-018-0301-4
43. Pelton K., Freeman M.R., Solomon K.R. Cholesterol and Prostate Cancer // *Curr Opin Pharmacol*. 2012. Vol. 12, N 6. P. 751–759. doi: 10.1016/j.coph.2012.07.006
44. Aggarwal B.B., Shishodia S., Sandur S.K., et al. Inflammation and cancer: how hot is the link? // *Biochem Pharmacol*. 2006. Vol. 72, N 11. P. 1605–1621. doi: 10.1016/j.bcp.2006.06.029
45. Allott E.H., Masko E.M., Freedland S.J. Obesity and prostate cancer: Weighing the evidence // *Eur Urol*. 2013. Vol. 63, N 5. P. 800–809. doi: 10.1016/j.eururo.2012.11.013
46. Hager M., Mikuz G., Bartsch G., et al. The association between local atherosclerosis and prostate cancer // *BJU Int*. 2007. Vol. 99, N 1. P. 46–48. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06549.x
47. Zhang X., Li G., Hu L., et al. Resistive index of prostatic capsular arteries as a predictor of prostate cancer in patients undergoing initial prostate biopsy // *Med Oncol*. 2014. Vol. 31, N 12. P. 297. doi: 10.1007/s12032-014-0297-9

48. Di Francesco S., Robuffo I., Caruso M., et al. Metabolic Alterations, Aggressive Hormone-Naïve Prostate Cancer and Cardiovascular Disease: A Complex Relationship // *Medicina (Kaunas)*. 2019. Vol. 55, N 3. P. 62. doi: 10.3390/medicina55030062
49. Cuaron J., Pei X., Cohen G.N., et al. Statin use not associated with improved outcomes in patients treated with brachytherapy for prostate cancer // *Brachytherapy*. 2015. Vol. 14, N 2. P. 179–184. doi: 10.1016/j.brachy.2014.05.019
50. Dale K.M., Coleman C.I., Henyan N.N., et al. Statins and cancer risk: a meta-analysis // *JAMA*. 2006. Vol. 295, N 1. P. 74–80. doi: 10.1001/jama.295.1.74
51. Lustman A., Nakar S., Cohen A.D., Vinker S. Statin use and incident prostate cancer risk: Does the statin brand matter? A population-based cohort study // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014. Vol. 17, N 1. P. 6–9. doi: 10.1038/pcan.2013.34
52. Tan P., Wei S., Yang L., et al. The effect of statins on prostate cancer recurrence and mortality after definitive therapy: a systematic review and meta-analysis // *Sci Rep*. 2016;6:29106. doi: 10.1038/srep29106
53. Van Rompay M.I., Solomon K.R., Nickel J.C., et al. Prostate cancer incidence and mortality among men using statins and non-statin lipid-lowering medications // *Eur J Cancer*. 2019. N 112. P. 118–126. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.033
54. Chen J., Zhang B., Chen D., Zhuang W. The association of statin use with risk of kidney, bladder and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // *Int J Clin Exp Med*. 2018. Vol. 11, N 9. P. 8873–8885.
55. Flick E.D., Habel L.A., Chan K.A., et al. Statin use and risk of prostate cancer in the California Men's Health Study cohort // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007. Vol. 16, N 11. P. 2218–2225. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0197

REFERENCES

1. Writing Group Members; Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133(4):e38–360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350
2. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1–25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052
3. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020;12(7):e9349. doi: 10.7759/cureus.9349
4. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, et al., Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med*. 2014;371(9):818–827. doi: 10.1056/NEJMoa1311890
5. Tapia-Vieyra JV, Delgado-Coello B, Mas-Oliva J. Atherosclerosis and Cancer; A Resemblance with Far-reaching Implications. *Arch Med Res*. 2017;48(1):12–26. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.03.005
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660
7. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV, editors. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNIOL im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2018. (In Russ).
8. Thomas JA 2nd, Gerber L, Bañez LL, et al. Prostate Cancer Risk in Men with Baseline History of Coronary Artery Disease: Results from the REDUCE Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(4):576–581. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-1017
9. Davis MK, Rajala JL, Tyldesley S, et al. The Prevalence of Cardiac Risk Factors in Men with Localized Prostate Cancer Undergoing Androgen Deprivation Therapy in British Columbia, Canada. *J Oncol*. 2015;2015:820403. doi: 10.1155/2015/820403
10. Matthes KL, Pestoni G, Korol D, et al. The risk of prostate cancer mortality and cardiovascular mortality of nonmetastatic prostate cancer patients: A population-based retrospective cohort study. *Urol Oncol*. 2018;36(6):309.e15–309.e23. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.02.016
11. Zaorsky NG, Churilla TM, Egleston BL, et al. Causes of death among cancer patients. *Ann Oncol*. 2017;28(2):400–407. doi: 10.1093/annonc/mdw604
12. Shin DW, Ahn E, Kim H, et al. Non-cancer mortality among long-term survivors of adult cancer in Korea: national cancer registry study. *Cancer Causes Control*. 2010;21(6):919–929. doi: 10.1007/s10552-010-9521-x
13. Bhatia N, Santos M, Jones LW, et al. Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy for the Treatment of Prostate Cancer: ABCDE Steps to Reduce Cardiovascular Disease in Patients With Prostate Cancer. *Circulation*. 2016;133(5):537–541. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.012519
14. Wallis CJ, Mahar AL, Satkunasivam R, et al. Cardiovascular and Skeletal-related Events Following Localized Prostate Cancer Treatment: Role of Surgery, Radiotherapy, and Androgen Deprivation. *Urology*. 2016;97:145–152. doi: 10.1016/j.urology.2016.08.002
15. Abdollah F, Sammon JD, Reznor G, et al. Medical androgen deprivation therapy and increased non-cancer mortality in non-metastatic prostate cancer patients aged ≥66 years. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(11):1529–1539. doi: 10.1016/j.ejso.2015.06.011
16. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(2):104–116. doi: 10.1038/nri3793
17. Sarrazy V, Sore S, Viaud M, et al. Maintenance of macrophage redox status by ChREBP limits inflammation and apoptosis and protects against advanced atherosclerotic lesion formation. *Cell Rep*. 2015;13(1):132–144. doi: 10.1016/j.celrep.2015.08.068
18. Ouimet M. Autophagy in obesity and atherosclerosis: Interrelationships between cholesterol homeostasis, lipoprotein metabolism and autophagy in macrophages and other systems. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1831(6):1124–1133. doi: 10.1016/j.bbali.2013.03.007
19. Ross S, Stagliano NE, Donovan MJ, et al. Atherosclerosis and cancer: common molecular pathway of disease development and progression. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;947:271–292;discussion 292–293.
20. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*. 2013;368(21):2004–2013. doi: 10.1056/NEJMr1216063
21. Yadav L, Puri N, Rastogi V, et al. Tumour angiogenesis and angiogenic inhibitors: a review. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(6):XE01–XE05. doi: 10.7860/JCDR/2015/12016.6135
22. Virmani R, Kolodgie FE, Burke AP, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(10):2054–2061. doi: 10.1161/01.ATV.0000178991.71605.18

23. Abi Khalil C. The emerging role of epigenetics in cardiovascular disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014;5(4):178–187. doi: 10.1177/2040622314529325
24. Sosa V, Moliné T, Somoza R, et al. Oxidative stress and cancer: An Overview. *Ageing Res Rev.* 2013;12(1):376–390. doi: 10.1016/j.arr.2012.10.004
25. Dixon S, Stockwell BR. The role of iron and reactive oxygen species in cell death. *Nat Chem Biol.* 2014;10(1):9–17. doi: 10.1038/nchembio.1416
26. de Nigris F, Sica V, Herrmann J, et al. c-Myc oncoprotein: cell cycle-related events and new therapeutic challenges in cancer and cardiovascular disease. *Cell Cycle.* 2003;2(4):325–328.
27. Zhivotovsky B, Orrenius S. Cell cycle and cell death in disease: past, present and future. *J Intern Med.* 2010;268(5):395–409. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02282.x
28. Thompson MM, Garland C, Barrett-Connor E, et al. Heart disease risk factors, diabetes, and prostatic cancer in an adult community. *Am J Epidemiol.* 1989;129(3):511–517. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115162
29. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration; Huxley R, Ansary-Mohaddam A, et al. The impact of modifiable risk factors on mortality from prostate cancer in populations of the Asia-Pacific region. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2007;8(2):199–205.
30. Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, Freedman ND, et al. Total cholesterol and cancer risk in a large prospective study in Korea. *J Clin Oncol.* 2011;29(12):1592–1598. doi: 10.1200/JCO.2010.31.5200
31. Platz EA, Clinton SK, Giovannucci E. Association between plasma cholesterol and prostate cancer in the PSA era. *Int J Cancer.* 2008;123(7):1693–1698. doi: 10.1002/ijc.23715
32. Mondul AM, Clipp SL, Helzlsouer KJ, Platz EA. Association between plasma total cholesterol concentration and incident prostate cancer in the CLUE II cohort. *Cancer Causes Control.* 2010;21(1):61–68. doi: 10.1007/s10552-009-9434-8
33. Van Hemelrijck M, Garmo H, Holmberg L, et al. Prostate cancer risk in the Swedish AMORIS study. the interplay among triglycerides, total cholesterol, and glucose. *Cancer.* 2011;117(10):2086–2095. doi: 10.1002/cncr.25758
34. Van Hemelrijck M, Walldius G, Jungner I, et al. Low levels of apolipoprotein A-I and HDL are associated with risk of prostate cancer in the Swedish AMORIS study. *Cancer Causes Control.* 2011;22(7):1011–1019. doi: 10.1007/s10552-011-9774-z
35. Farwell WR, D'Avolio LW, Scranton RE, et al. Statins and prostate cancer diagnosis and grade in a veterans population. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(11):885–892. doi: 10.1093/jnci/djr108
36. Shafique K, McLoone P, Qureshi K, et al. Cholesterol and the risk of grade-specific prostate cancer incidence: evidence from two large prospective cohort studies with up to 37 years' follow up. *BMC Cancer.* 2012;12:25. doi: 10.1186/1471-2407-12-25
37. Batty GD, Kivimaki M, Clarke R, et al. Modifiable risk factors for prostate cancer mortality in London. forty years of follow-up in the Whitehall study. *Cancer Causes Control.* 2011;22(2):311–318. doi: 10.1007/s10552-010-9691-6
38. Simons K, Vaz WL. Model systems, lipid rafts, and cell membranes. *Annu Rev Biophys Biomol Struct.* 2004;33:269–295. doi: 10.1146/annurev.biophys.32.110601.141803
39. Vidal-Vanaclocha F. Inflammation in the molecular pathogenesis of cancer and atherosclerosis. *Reumatol Clin.* 2009;5(Suppl 1):40–43. doi: 10.1016/j.reuma.2008.12.008
40. Galbraith L, Leung HY, Ahmad I. Lipid pathway deregulation in advanced prostate cancer. *Pharmacol Res.* 2018;131:177–184. doi: 10.1016/j.phrs.2018.02.022
41. Tosi MR, Bottura G, Lucchi P, et al. Cholesteryl esters in human malignant neoplasms. *Int J Mol Med.* 2003;11(1):95–98. doi: 10.3892/ijmm.11.1.95
42. Cheng C, Geng F, Cheng X, Guo D. Lipid metabolism reprogramming and its potential targets in cancer. *Cancer Commun (Lond).* 2018;38(1):27. doi: 10.1186/s40880-018-0301-4
43. Pelton K, Freeman MR, Solomon KR. Cholesterol and Prostate Cancer. *Curr Opin Pharmacol.* 2012;12(6):751–759. doi: 10.1016/j.coph.2012.07.006
44. Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK, et al. Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochem Pharmacol.* 2006;72(11):1605–1621. doi: 10.1016/j.bcp.2006.06.029
45. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: Weighing the evidence. *Eur Urol.* 2013;63(5):800–809. doi: 10.1016/j.eururo.2012.11.013
46. Hager M, Mikuz G, Bartsch G, et al. The association between local atherosclerosis and prostate cancer. *BJU Int.* 2007;99(1):46–48. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06549.x
47. Zhang X, Li G, Hu L, et al. Resistive index of prostatic capsular arteries as a predictor of prostate cancer in patients undergoing initial prostate biopsy. *Med Oncol.* 2014;31(12):297. doi: 10.1007/s12032-014-0297-9
48. Di Francesco S, Robuffo I, Caruso M, et al. Metabolic Alterations, Aggressive Hormone-Naïve Prostate Cancer and Cardiovascular Disease: A Complex Relationship. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(3):62. doi: 10.3390/medicina55030062
49. Cuaron J, Pei X, Cohen GN, et al. Statin use not associated with improved outcomes in patients treated with brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy.* 2015;14(2):179–184. doi: 10.1016/j.brachy.2014.05.019
50. Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, et al. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA.* 2006;295(1):74–80. doi: 10.1001/jama.295.1.74
51. Lustman A, Nakar S, Cohen AD, Vinker S. Statin use and incident prostate cancer risk: Does the statin brand matter? A population-based cohort study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014;17(1):6–9. doi: 10.1038/pcan.2013.34
52. Tan P, Wei S, Yang L, et al. The effect of statins on prostate cancer recurrence and mortality after definitive therapy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:29106. doi: 10.1038/srep29106
53. Van Rompay MI, Solomon KR, Nickel JC, et al. Prostate cancer incidence and mortality among men using statins and non-statin lipid-lowering medications. *Eur J Cancer.* 2019;112:118–126. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.033
54. Chen J, Zhang B, Chen D, Zhuang W. The association of statin use with risk of kidney, bladder and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Clin Exp Med.* 2018;11(9):8873–8885.
55. Flick ED, Habel LA, Chan KA, et al. Statin use and risk of prostate cancer in the California Men's Health Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(11):2218–2225. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0197

ОБ АВТОРАХ

*** Помешкина Светлана Александровна**, д.м.н.;
адрес: Россия, 650002, Кемерово, Сосновый б-р, д. 6;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3333-216X>;
eLibrary SPIN: 2018-0860;
e-mail: swetlana.sap2@mail.ru

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор,
академик РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>;
eLibrary SPIN: 5373-7620;
e-mail: olb61@mail.ru

Помешкин Евгений Владимирович, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5612-1878>;
eLibrary SPIN: 5661-1947;
e-mail: pomeshkin@mail.ru

Брагин-Мальцев Андрей Игоревич, ассистент кафедры;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7102-2408>;
eLibrary SPIN: 9130-7130;
e-mail: bragin_maltsev@mail.ru

AUTHORS INFO

*** Svetlana A. Pomeschkina**, MD, Dr. Sci. (Med.);
address: 6 Sosnovui blvd., 650002, Kemerovo, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3333-216X>;
eLibrary SPIN: 2018-0860;
e-mail: swetlana.sap2@mail.ru

Olga L. Barbarash, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Academician of RAS;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>;
eLibrary SPIN: 5373-7620;
e-mail: olb61@mail.ru

Evgeny V. Pomeschkin, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5612-1878>;
eLibrary SPIN: 5661-1947;
e-mail: pomeshkin@mail.ru

Andrey I. Bragin-Maltsev, department assistant;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7102-2408>;
eLibrary SPIN: 9130-7130;
e-mail: bragin_maltsev@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS134114>

Клиническая, электрофизиологическая, молекулярно-генетическая характеристика пациентов с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта: обзор литературы

Ю.А. Толстокорова¹, С.Ю. Никулина¹, А.А. Чернова^{1,2}¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация² Федеральный Сибирский научно-клинический центр, Красноярск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (синдром WPW) — синдром с ранним возбуждением желудочков сердца в связи с проведением электрического импульса по дополнительному предсердно-желудочковому пути, к примеру, пучку Кента, Джеймса, волокнам Махейма, как правило, сопровождающийся возникновением наджелудочковых тахикардий, в 95% случаев — атриовентрикулярной реципрокной тахикардией, в остальных ситуациях — фибрилляцией, трепетанием предсердий и другими суправентрикулярными тахикардиями. Синдром WPW наблюдается у больных в любом возрасте с частотой встречаемости около 1–30 на 10 тыс. человек, преобладают мужчины. Популяционная частота заболевания — от 0,15 до 0,25%. Внезапную сердечную смерть регистрируют у пациентов с частотой 1 случай на 1000 в год, и иногда это первая «визитная карточка» заболевания. В основном это связано с молниеносным формированием жизнеугрожающих аритмий, например, с трансформацией фибрилляции предсердий в фибрилляцию желудочков. Морфологическим субстратом служат дополнительные предсердно-желудочковые соединения. В настоящее время стандартом интервенционного лечения синдрома WPW является транскатетерная радиочастотная абляция. Этиология синдрома WPW многообразна. Согласно данным многочисленных исследований, значимая роль в его развитии отводится генетическому компоненту. В современной литературе представлен ряд генетических предикторов синдрома WPW, что может быть актуально при прогнозировании и диагностике скрытых форм этого синдрома, течения, развития его симптомов, манифестации и снижения рисков внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта; предвозбуждение желудочков; аритмия; радиочастотная абляция; гены; молекулярно-генетическое исследование.

Как цитировать:

Толстокорова Ю.А., Никулина С.Ю., Чернова А.А. Клиническая, электрофизиологическая, молекулярно-генетическая характеристика пациентов с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта: обзор литературы. CardioСоматика. 2023. Т. 14, № 1. С. 59–66. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS134114>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS134114>

Clinical, electrophysiological, molecular, and genetic characteristics of patients with Wolf–Parkinson–White syndrome: literature review

Yuliya A. Tolstokorova¹, Svetlana Yu. Nikulina¹, Anna A. Chernova^{1,2}

¹ Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

² Federal Siberian Scientific and Clinical Center, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

The Wolf–Parkinson–White (WPW) syndrome is a condition with early excitation of the heart ventricles due to the conduction of an electrical pulse along the atrioventricular pathway, such as the Kent, James bundle, and Mahaim fibers; the pulse is usually accompanied by supraventricular tachycardia, atrioventricular reciprocal tachycardia in 95% of cases, and fibrillation, atrial flutter, and other supraventricular tachycardia in other cases. WPW syndrome can be observed in patients of any age, approximately 1–30 per 10,000 people, with male predominance. The disease affects 0.15–0.25% of the population. Sudden cardiac death occurs in one patient per 1000 annually, and sometimes this is the first "business card" of the disease. This is mainly due to the lightning-fast formation of life-threatening arrhythmias, for example, with the transformation of atrial fibrillation into ventricular fibrillation. The morphological substrate is an additional atrioventricular connection. Currently, transcatheter radiofrequency ablation is the standard of the interventional treatment of WPW syndrome. WPW syndrome has a diverse etiology. Numerous studies reported that genetics play a significant role in the development of WPW syndrome. Several genetic predictors of WPW syndrome are presented in the modern literature, which may be relevant in predicting and diagnosing hidden forms of this syndrome, such as course, development of symptoms and manifestations, and reduction of the risks of sudden cardiac death.

Keywords: arrhythmia; genes; molecular genetic study; radiofrequency catheter ablation; ventricular pre-excitation; Wolf–Parkinson–White syndrome.

To cite this article:

Tolstokorova YA, Nikulina SYu, Chernova AA. Clinical, electrophysiological, molecular, and genetic characteristics of patients with Wolf–Parkinson–White syndrome: A literature review. *Cardiosomatics*. 2023;14(1):59–66. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS134114>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (синдром WPW) — синдром с ранним возбуждением желудочков сердца в связи с проведением электрического импульса по дополнительному предсердно-желудочковому пути, к примеру, пучку Кента, Джеймса, волокнам Махейма, как правило, сопровождающийся возникновением наджелудочковых тахикардий, в 95% случаев — атриовентрикулярной реципрокной тахикардией, в остальных ситуациях — фибрилляцией (ФП), трепетанием предсердий и другими суправентрикулярными тахикардиями [1, 2].

В медицинской литературе выделяют феномен и синдром WPW. Феномен WPW проявляется такими изолированными изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ), как укорочение интервала $P-R$ менее 0,1 с, расширение комплекса QRS более 0,12 с с формированием дельта-волны, без клинических проявлений. Синдром WPW — это сочетание изменений на ЭКГ с наджелудочковыми нарушениями ритма сердца [3].

Синдром WPW наблюдается у больных в любом возрасте, встречаясь с частотой около 1–30 случаев на 10 тыс. человек, преобладают мужчины. Популяционная частота заболевания — от 0,15 до 0,25%, при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (приобретённые пороки сердца — ППС, гипертрофическая кардиомиопатия — ГКМП и др.) она повышается до 0,5% [4, 5]. Клиническая манифестация синдрома WPW может начинаться в любом возрасте и оказаться либо случайной находкой на ЭКГ у бессимптомного пациента, либо проявиться как внезапный приступ учащённого сердцебиения [6].

Внезапную сердечную смерть регистрируют с частотой 1 случай на 1000 в год, и иногда это первая «визитная карточка» заболевания. В основном наступление смерти связано с молниеносным формированием жизнеугрожающих аритмий, к примеру, с трансформацией ФП в фибрилляцию желудочков (ФЖ). Учитывая потенциальную возможность развития ФП как наиболее жизнеугрожающей аритмии у пациентов с синдромом WPW, с целью уменьшения числа случаев внезапной сердечной смерти большое значение имеет проведение катетерной абляции. Эффективность метода достигает 98%, а риск возникновения атриовентрикулярной (АВ) блокады — менее 0,5% [7].

По результатам многочисленных исследований установлено, что синдром WPW не связан с патологией камер или клапанов сердца. Морфологическим субстратом служат дополнительные предсердно-желудочковые соединения, которые сформировались ещё на ранних стадиях эмбриогенеза. Спустя 20 нед развития эмбриона, в период закладывания фиброзных АВ-колец, происходит сохранение мышечных предсердно-желудочковых пучков вместо планового процесса апоптоза, что и определяет статус этого синдрома [8].

Анатомически представлены следующие дополнительные пути АВ-проведения:

- пучки Кента, шунтирующие АВ-узел и проводящие электрический импульс от предсердий к желудочкам;
- пучки Джеймса, проводящие электрический импульс от синусового узла к дистальной части АВ-узла и пучку Гиса;
- тракт Брехенмахера, связывающий правое предсердие с общим стволом пучка Гиса;
- волокна Махейма, проводящие электрический импульс от нижней части АВ-узла через межжелудочковую перегородку, далее по пучку Гиса и в толщу миокарда желудочков.

Через дополнительные проводящие пути электрический импульс проводится значительно быстрее, чем при обычном нормальном проведении [9, 10].

Достаточно часто синдром WPW сопровождается нарушениями сердечного ритма. Среди них реципрокная наджелудочковая тахикардия занимает около 80%, различают ортодромную АВ реципрокную тахикардию (99%) и антидромную АВ реципрокную тахикардию (1%) [11].

Возникновение пароксизмов суправентрикулярной тахикардии происходит за счёт формирования круговой волны возбуждения (re-entry). При ортодромной АВ-тахикардии возбуждение распространяется антеградно по АВ-узлу, ретроградно по дополнительному предсердно-желудочковому соединению (ДПЖС) [12]. При антидромной АВ-тахикардии возбуждение распространяется антеградно по ДПЖС и ретроградно через атриовентрикулярный узел по ДПЖС [13].

Цель исследования — определить клинические, молекулярно-генетические (*TBX* rs1061657, *TBX3* rs8853, *PRKAG3* rs692243, *PRKAG2* rs121908987) и электрофизиологические характеристики пациентов с синдромом WPW.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Поиск публикаций на русском и английском языке осуществляли на базах данных и электронных ресурсах PubMed (MEDLINE), Scopus, eLIBRARY по следующим ключевым словам: «синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта», «предвозбуждение желудочков», «аритмия», «радиочастотная абляция», «гены», «молекулярно-генетическое исследование». В представленном обзоре литературы рассмотрены только статьи с полным текстом в открытом доступе. При подготовке обзора литературы проведён анализ публикаций с 2000 года. Дата последнего поиска — 12.08.2022. Всего было рассмотрено 26 статей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические характеристика синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта

Клинически синдром WPW не имеет специфических признаков, приступы сердцебиения регистрируют в разные возрастные периоды, они могут проявляться как без видимой причины, так и быть связаны со

стрессовыми факторами или физическими нагрузками. Сердцебиение может занимать различный период времени и проходить самостоятельно или после рефлекторных приёмов, направленных на активизацию парасимпатической нервной системы через стимуляцию блуждающего нерва. Эпизоды аритмий могут сопровождаться жалобами на учащённое сердцебиение, перебои в работе сердца, слабость, потерю сознания, головокружение до предобморочного состояния, чувство нехватки воздуха, одышку [15].

Электрофизиологическая характеристика пациентов с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта

Стандартом интервенционного лечения синдрома WPW является транскатетерная радиочастотная абляция (РЧА). По данным большинства исследователей, эффективность РЧА значимо выше таковой при проведении медикаментозной антиаритмической терапии. Согласно результатам ряда клинических исследований, эффективность РЧА при синдроме WPW может составлять более 95%, частота рецидивов достигает 2–3%. Жизнеугрожающие осложнения, возникающие при проведении РЧА у пациентов с синдромом WPW, зарегистрированы не более чем в 0,6% случаев. Эффективность РЧА повышается при отсутствии грубых морфологических изменений со стороны миокарда [16].

В случае, когда трудно дифференцировать дополнительные пути с рабочим миокардом, необходима топическая диагностика за счёт проведения электрофизиологического исследования (ЭФИ), эпи- или эндокардиального 3D-картирования. Как правило, к пациентам с абсолютным показанием к проведению ЭФИ относятся:

- пациенты с синдромом WPW после перенесённой остановки сердечной деятельности,
- лица с эффективной сердечно-лёгочной реанимацией,
- больные с необъяснимыми обмороками на фоне нарушений ритма сердца;
- пациенты перед проведением хирургической абляции дополнительных путей проведения.

Кроме того, внутрисердечное ЭФИ тестирует риск внезапной сердечной смерти от фатальных желудочковых аритмий за счёт определения во время процедуры времени АЗРП (эффективный рефрактерный период), наличия ФП, способной с высокой скоростью к трансформации в ФЖ при наличии синдрома WPW [17, 18].

Таким образом, проведение РЧА можно считать «золотым стандартом» в лечении пациентов с синдромом WPW, который снижает зависимость пациента от антиаритмической терапии (ААТ).

Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта

Этиология синдрома WPW многообразна. Согласно данным многочисленных исследований, значимая роль

в развитии синдрома WPW отводится генетическому компоненту. В современной литературе представлен ряд генетических предикторов синдрома WPW, что может быть актуально при прогнозировании и диагностике скрытых форм этого синдрома, течения, развития его симптомов, манифестации и снижения рисков внезапной сердечной смерти.

Доказано, что в определённом % случаев этиологическим фактором синдрома WPW служит мутация в гене *PRKAG2*. Мутация гена *PRKAG2* отличается плейотропией и может вызывать как синдром WPW, так и гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП), АВ-блокады, дистрофию Дюшенна, однако генетическая основа синдрома WPW у людей без органической патологии сердца остаётся недостаточно изученной.

Группа американских учёных Медицинского колледжа Бейлора (г. Уэйко, штат Техас, США) в 2020 году изучала генетические предикторы развития синдрома WPW, ассоциированные с развитием ГКМП и ФП. В результате исследования было выяснено, что гетерозиготный вариант гена *PRKAG2* был идентифицирован у одного субъекта, что составляет 0,6% (1/151) генетической основы WPW в этом исследовании. У другого пациента с WPW и гипертрофией левого желудочка идентифицирован известный патогенный вариант мутации гена *MYH7*. Также в этой популяции были обнаружены редкие варианты в генах, связанных с аритмией и кардиомиопатией (*ANK2*, *NEBL*, *PITX2* и *PRDM16*). Авторы пришли к выводу, что редкие варианты в генах, связанных с ФП при синдроме WPW, определяющие развитие дополнительных проводящих путей, могут быть ассоциированы с повышенной восприимчивостью мышц предсердий к ФП у подгруппы пациентов, в связи с чем повышается риск наступления внезапной сердечной смерти [19].

В литературе представлены описания ядерных семей с синдромом WPW и спорадические случаи этого синдрома. Семейные случаи синдрома WPW передаются по аутосомно-доминантному типу и связаны с мутацией в гене, кодирующем γ_2 -субъединицу аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы *PRKAG2* (7q3). *PRKAG2* — фермент, определяющий выработку внутриклеточной энергии [20].

В 2016 году группа учёных из Тайваня проводила молекулярно-генетическое исследование на примере тайваньской популяции граждан. Целью этой работы было выяснить, связана ли мутация в генах субъединицы AMP-активируемой протеинкиназы *AMPK* (*PRKAG3-230*) со спорадическим изолированным синдромом WPW. В исследовании приняли участие 87 пациентов (53 мужчин и 34 женщины; средний возраст $24,4 \pm 18,0$ года) с симптомным синдромом WPW и 93 (59 мужчин и 34 женщины; средний возраст $4,4 \pm 18,0$ года) здоровых лиц контрольной группы. Генотипы гена *PRKAG3-230* определяли посредством полимеразной цепной реакции. Авторами не зарегистрировано никаких существенных различий между двумя

группами с точки зрения возраста и пола. Пациенты с генотипами CG и CGpCC имели значительно более повышенный риск развития синдрома WPW по сравнению с пациентами с генотипом GG (отношение шансов, ОШ=1,99, 95% доверительный интервал, ДИ, 1,01–3,89, $p=0,045$; ОШ=1,99, 95% ДИ 1,04–3,78, $p=0,037$ соответственно). Аллельные типы не были связаны с риском развития синдрома WPW. Пациенты с манифестным типом с генотипами CG и CGpCC имели существенно более повышенный риск синдрома WPW по сравнению с пациентами с генотипом GG (ОШ=2,86, 95% ДИ 1,16–7,05, $p=0,022$ и ОШ=2,84, 95% ДИ 1,19–6,80, $p=0,019$ соответственно). Это исследование показало, что ген *PRKAG3-230* может быть связан со спорадическим синдромом WPW среди населения Тайваня. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения роли мутаций в генах субъединицы АМРК, отличных от *PRKAG3-230*, при спорадическом синдроме WPW [21].

В клинике Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова с 1973 года изучают клинические и ЭКГ-особенности пробандов и их родственников с синдромом преждевременного возбуждения желудочков (ПВЖ). В настоящее время опубликованы сведения о 36 пациентах с синдромом WPW и 222 их кровных родственниках, 40 пациентах с синдромом Клерка–Леви–Критеско (КЛК) и 227 их родственниках. Синдром или феномен ПВЖ были обнаружены у 32% (72/222) обследованных родственников I–IV степени родства, среди них синдром WPW отмечен у 4 (1,8%), синдром КЛК — у 12 (5,4%), феномен КЛК — у 56 (25%) обследованных. Эта работа позволила доказать наследственно обусловленную природу синдрома ПВЖ и проводить своевременные профилактические мероприятия в семьях [22, 23].

В 2017 году в Красноярском государственном медицинском университете им. проф. Войно-Ясенецкого группой учёных проводились исследования по изучению полиморфизмов генов *SCNA5A* (вольтаж-зависимых натриевых каналов) в ассоциации с синдромом WPW. В исследовании принял участие 51 пациент с синдромом WPW и 153 человека без сердечно-сосудистых заболеваний, которые составили контрольную группу. Всем участникам исследования проводилось стандартное клиничко-инструментальное обследование, молекулярно-генетическое исследование. Результаты исследования показали статистически значимое преобладание редкого генотипа GG гена *SCNA5A* в контрольной группе женщин. Известно, что этот генотип ассоциирован с АВ-блокадами, синдромом слабости синусового узла, тогда как при синдроме WPW, в противоположность предыдущим нозологиям, отмечается преждевременное возбуждение за счёт формирования аномальных дополнительных путей. Результаты позволили предположить, что наличие этого генотипа снижает вероятность развития синдрома WPW [24].

Используя материал исследования, указанный в предыдущем источнике, авторы показали, что при изучении

полиморфизмов гена *NOS3* у пациентов с синдромом WPW отмечено статистически значимое преобладание редкого генотипа 4b/4b среди здоровых женщин, что позволило предположить, что этот полиморфизм также принимает участие в снижении риска возникновения синдрома WPW у лиц женского пола [25].

С января 2013 по март 2020 года многочисленная группа учёных в Китае проводила молекулярно-генетическое исследование, направленное на выявление ассоциативной связи однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) rs1061657 и rs8853 гена *TBX3*. Учёные предположили, что поскольку этот ген участвует в формировании фиброзного кольца и развитии миокарда АВ-канала у трансгенных мышей, то его ОНП могут быть связаны со спорадическим синдромом WPW у людей. Набор пациентов проводили в кардиологическом центре 1-й больницы Ланьчжоуского университета (г. Ланьчжоу, Китай). Исследуемая популяция включала 230 пациентов с синдромом WPW (148 мужчин и 82 женщины, средний возраст $46,0 \pm 15,2$ лет). Ни у одного пациента не имелось семейного анамнеза по синдрому WPW, ГКМП или другим поражениям сердца, что было подтверждено результатами трансторакальной эхокардиографии. В группу контроля отобрали 231 человека (143 мужчины и 88 женщин, средний возраст $47,6 \pm 14,4$ года) без сердечно-сосудистых заболеваний. Всем пациентам было проведено молекулярно-генетическое исследование: геномную ДНК получали из 2 мл крови в пробирках для антикоагуляции с этилендиаминтетрауксусной кислотой методом фенол-хлороформной реакции; праймеры для полимеразной цепной реакции были разработаны с использованием онлайн-программного обеспечения Primer3. Связь между полиморфизмами гена *TBX3* и синдромом WPW была исследована посредством логистического регрессионного анализа. Частоты аллеля C и генотипа CC rs1061657 оказались выше у пациентов основной, чем лиц контрольной группы (ОШ=1,41, 95% ДИ 1,09–1,83, $p=0,010$ и ОШ=2,24, 95% ДИ 1,25–3,99, $p=0,006$ соответственно), тогда как аллель C и генотип CC rs8853 встречались чаще среди лиц контрольной группы (ОШ=0,70, 95% ДИ 0,54–0,92, $p=0,010$ и ОШ=0,44, 95% ДИ 0,23–0,83, $p=0,011$ соответственно). Таким образом, результаты исследования показали, что аллель C rs1061657 может быть связан с более высоким риском развития синдрома WPW, тогда как аллель C rs8853, вероятно, снижает его частоту [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При изучении клинической характеристики пациентов с синдромом WPW обнаружено, что он встречается во всех возрастных группах, не имеет специфических признаков, может протекать скрыто, без явных симптомов. Довольно часто синдром WPW сопровождается развитием наджелудочковых тахикардий, что может значительно повышать риск наступления внезапной сердечной смерти за счёт трансформации в жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма. «Золотым стандартом» диагностики и лечения синдрома WPW считают

ЭФИ и РЧА. РЧА значительно уменьшает необходимость назначения таким пациентам ААТ, процедура высокоэффективна, смертность и осложнения приравниваются к нулю.

Изучение генетических ассоциаций этого синдрома — это возможность проведения ранней диагностики скрытых форм заболевания и основа персонализированного прогноза. Генотипирование гена *TBX3* потенциально могло бы выявить этиологию формирования синдрома WPW с точки зрения молекулярной биологии, но также необходимы дальнейшие исследования для объяснения функциональной роли ОНП rs1061657 и rs8853 в специфическом патогенезе синдрома WPW.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Ю.А. Толстокорова осуществляла работу с литературой (сбор, анализ и интерпретация данных литературы); А.А. Чернова проводила работу с текстом рукописи (проверка содержания рукописи, ответственная за все аспекты работы); С.Ю. Никулина осуществляла критический пересмотр текста рукописи.

Источник финансирования. Не указан.

ADDITIONAL INFORMATION

Competing interests. The authors declare that there is no conflict of interest when publishing this article.

Authors' contribution. Yu.A. Tolstokorova carried out work with literature (collection, analysis and interpretation of literature data); A.A. Chernova carried out work with the text of the manuscript (checking the content of the manuscript, responsible for all aspects of the work); S.Yu. Nikulina demonstrated a critical revision of the text of the manuscript.

Funding source. Not specified.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кардиология: национальное руководство / под ред. Е.В. Шляхто. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
2. Чернова А.А., Матюшин Г.В., Никулина С.Ю., и др. Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (литературный обзор) // РМЖ. 2017. № 4. С. 269–272.
3. Ардашев А.В., Рыбаченко М.С., Желяков Е.Г., и др. Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение // Кардиология. 2009. № 10. С. 84–94.
4. Мамчур С.Е., Ардашев А.В. Внезапная сердечная смерть и синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта // Вестник аритмологии. 2014. № 76. С. 30–36.
5. Ардашев В.Н., Ардашев А.В., Стеклов В.И. Лечение нарушений сердечного ритма. Москва: Медпрактика-М, 2005.
6. Кручина Т.К., Егоров Д.Ф., Татарский Б.А. Феномен и синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта у детей: клинико-электрофизиологические различия // Вестник аритмологии. 2011. № 66. С. 13–18.
7. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А. Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта // Анналы аритмологии. 2015. Т. 12, № 1. С. 25–37. doi: 10.15275/annaritmol.2015.1.4
8. Zhang Y., Wang L. Atrial vulnerability is a major mechanism of paroxysmal atrial fibrillation in patients with Wolff–Parkinson–White syndrome // Med Hypotheses. 2006. Vol. 67, N 6. P. 1345–1347. doi: 10.1016/j.mehy.2006.02.053
9. Беленков Ю.Н., Рыбаченко М.С., Желяков Е.Г., и др. Эхокардиографические показатели у пациентов с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта до и в течение года после радиочастотной катетерной абляции дополнительного атриовентрикулярного соединения // Кардиология. 2011. № 6. С. 66–82.
10. Бокерия Л.А., Меликулов А.Х. Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта // Анналы аритмологии. 2008. № 2. С. 5–19.
11. Кушаковский М.С., Гришкин Ю.Н. Аритмии сердца. Санкт-Петербург: Фолиант, 2020.
12. Ревитшвили А.С., Бойцов С.А., Давтян К.В., и др. Клинические рекомендации ВНОА по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Москва: Новая редакция, 2013.
13. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Меликулов А.Х., и др. Электрокардиографическая и электрофизиологическая топическая диагностика синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта и результаты радиочастотной абляции дополнительных предсердно-желудочковых соединений у больных с аномалией Эбштейна // Анналы аритмологии. 2013. Т. 10, № 4. С. 180–186. doi: 10.15275/annaritmol.2013.4.1
14. Клименко А.А., Твердова Н.А. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий (по материалам ACC/AHA/ESC 2006 guidelines). Часть 1 // Клиницист. 2006. Т. 1, № 4. С. 52–58.
15. Фомина И.Г., Кулешов Н.П., Логунова Л.В., и др. Роль медико-генетического консультирования в первичной профилактике аритмий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. Т. 7, № 7. С. 74–77.
16. Gollob M.H., Green M.S., Tang A., et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff–Parkinson–White syndrome // N Engl J Med. 2001. Vol. 344, N 24. P. 1823–1864. doi: 10.1056/NEJM200106143442403
17. Milewicz D.M., Seidman C.E. Genetics of Cardiovascular Disease // Circulation. 2000. Vol. 102, N 20, Suppl. 4. P. IV103–IV111. doi: 10.1161/01.cir.102.suppl_4.iv-103
18. Бокерия Л.А., Ревитшвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., и др. Электрофизиологическая диагностика и интервенционное лечение больных с нижнепарасептальными дополнительными предсердно-желудочковыми соединениями // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2007. Т. 8, № 6. С. 13–19.
19. Матюшин Г.В., Никулина С.Ю., Чернова А.А., и др. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы азота как предиктор синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. Т. 13, № 5. С. 597–601. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-597-601
20. Vaughan C.J., Hom Y., Okin D.A., et al. Molecular genetic analysis of PRKAG2 in sporadic Wolff–Parkinson–White syndrome //

J Cardiovasc Electrophysiol. 2003. Vol. 14, N 33. P. 263–268. doi: 10.1046/j.1540-8167.2003.02394.x

21. Weng K.P., Yuh Y.S., Huang S.H., et al. PRKAG3 polymorphisms associated with sporadic Wolffe–Parkinson–White syndrome among a Taiwanese population // J Chin Med Assoc. 2016. Vol. 79, N 12. P. 656–660. doi: 10.1016/j.jcma.2016.08.008

22. Murphy R.T., Mogensen J., McGarry K., et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyopathy and Wolff–Parkinson–White syndrome: natural history // J Am Coll Cardiol. 2005. Vol. 45, N 6. P. 922–930. doi: 10.1016/j.jacc.2004.11.053

23. Bittinger L.D., Tang A.S., Leather R.A. Three Sisters, One Pathway // Can J Cardiol. 2011. Vol. 27, N 6. P. 870.e5–870.e6. doi: 10.1016/j.cjca.2011.04.009

REFERENCES

1. Shlyakhto EV, editor. *Kardiologiya: natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (In Russ).

2. Chernova AA, Matyushin GV, Nikulina SYu, et al. Wolff–Parkinson–White syndrome (literature review). *RMJ*. 2017;4:269–272. (In Russ).

3. Ardashev AV, Rybachenko MS, Zheljakov EG, et al. Wolff–Parkinson–White Syndrome: Classification, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. *Kardiologija*. 2009;10:84–94. (In Russ).

4. Mamchur SE, Ardashev AV. Sudden cardiac death and Wolf–Parkinson–White syndrome. *Journal of Arrhythmology*. 2014;76:30–36. (In Russ).

5. Ardashev VN, Ardashev AV, Steklov VI. *Lechenie narushenii serdechnogo ritma*. Moscow: Medpraktika-M; 2005. (In Russ).

6. Kruchina TK, Egorov DF, Tatarsky B.A. Wolf–Parkinson–White phenom and syndrome in children: clinical and physiological difference. *Journal of Arrhythmology*. 2011;66:13–18. (In Russ).

7. Bockeria OL, Akhobekov AA. Wolf–Parkinson–White syndrome. *Annaly aritmologii*. 2015;12(1):25–37. (In Russ). doi: 10.15275/annaritmol.2015.1.4

8. Zhang Y, Wang L. Atrial vulnerability is a major mechanism of paroxysmal atrial fibrillation in patients with Wolff–Parkinson–White syndrome. *Med Hypotheses*. 2006;67(6):1345–1347. doi: 10.1016/j.mehy.2006.02.053

9. Belenkov Yu, Rybatchenko MS, Zhelyakov EG, et al. Echocardiographic Parameters in Patients With Wolf–Parkinson–White Syndrome Before and During One Year After Radiofrequency Catheter Ablation of Accessory Atrioventricular Junction. *Kardiologija*. 2011;6:66–82. (In Russ).

10. Bockeria LA, Melikulov AH. Wolf–Parkinson–White syndrome. *Annaly aritmologii* (Annals of arrhythmology). 2008;2:5–19. (In Russ).

11. Kushakovskiy MS, Grishkin YuN. *Aritmii serdtsa*. St. Petersburg: Foliant; 2020. (In Russ).

12. Revishvili AS, Boytsov SA, Davtyan KV, et al. *Klinicheskie rekomendatsii VNOA po provedeniyu elektrofiziologicheskikh issledovaniy, kateternoi ablyatsii i primeneniyu implantiruemykh antiaritmicheskikh ustroystv*. Moscow: Novaya redaktsiya; 2013. (In Russ).

13. Bokeria LA, Bokeria OL, Melikulov AH, et al. Electrocardiographic and electrophysiological topical diagnosis of Wolf–Parkinson–White syndrome and results of radiofrequency ablation of additional atrioventricular junctions in patients with Ebstein anomaly. *Annaly aritmologii* (Annals of arrhythmology). 2013;10(4):180–186. (In Russ). doi: 10.15275/annaritmol.2013.4.1

14. Klimenko AA, Tverdova NA. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation (in accordance with the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines). Part 1. *The Clinician*. 2006;1(4):52–58. (In Russ).

24. Vohra J., Skinner J., Semsarian C. Cardiac genetic investigation of young sudden unexplained death and resuscitated out of hospital cardiac arrest // *Heart Lung Circ*. 2011. Vol. 20, N 12. P. 746–750. doi: 10.1016/j.hlc.2011.07.015

25. Чернова А.А., Матюшин Г.В., Никулина С.Ю., и др. Полиморфизмы гена вольтажзависимых сердечных натриевых каналов (SCN5A) как предикторы синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта // *ЭНИ Забайкальский медицинский вестник*. 2017. № 3. С. 67–71.

26. Han B., Wang Y., Zhao J., et al. Association of T-box gene polymorphisms with the risk of Wolff–Parkinson–White syndrome in a Han Chinese population // *Medicine* (Baltimore). 2022. Vol. 101, N 32. P. e30046. doi: 10.1097/MD.00000000000030046

15. Fomina IG, Kuleshov NP, Logunova LV, et al. Medico-genetic counseling in primary arrhythmia prevention. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2007;7(7):74–77. (In Russ).

16. Gollob MH, Green MS, Tang A, et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff–Parkinson–White syndrome. *N Engl J Med*. 2001;344(24):1823–1864. doi: 10.1056/NEJM200106143442403

17. Milewicz DM, Seidman CE. Genetics of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2000;102(20 Suppl 4):IV103–IV111. doi: 10.1161/01.cir.102.suppl_4.iv-103

18. Bokeria LA, Revishvili AS, Rzaev FG, et al. Electrophysiological diagnostics and interventional treatment of patients with inferior paraseptal additional atrioventricular connections. *The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases*. 2007;8(6):13–19. (In Russ).

19. Matyushin GV, Nikulina SYu, Chernova AA, et al. Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene as predictors of Wolf–Parkinson–White Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):597–601. (In Russ). doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-597-601

20. Vaughan CJ, Hom Y, Okin DA, et al. Molecular genetic analysis of PRKAG2 in sporadic Wolff–Parkinson–White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(3):263–268. doi: 10.1046/j.1540-8167.2003.02394.x

21. Weng KP, Yuh YS, Huang SH, et al. PRKAG3 polymorphisms associated with sporadic Wolffe–Parkinson–White syndrome among a Taiwanese population. *J Chin Med Assoc*. 2016;79(12):656–660. doi: 10.1016/j.jcma.2016.08.008

22. Murphy RT, Mogensen J, McGarry K, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyopathy and Wolff–Parkinson–White syndrome: natural history. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(6):922–930. doi: 10.1016/j.jacc.2004.11.053

23. Bittinger LD, Tang AS, Leather RA. Three Sisters, One Pathway. *Can J Cardiol*. 2011;27(6):870.e5–870.e6. doi: 10.1016/j.cjca.2011.04.009

24. Vohra J, Skinner J, Semsarian C. Cardiac genetic investigation of young sudden unexplained death and resuscitated out of hospital cardiac arrest. *Heart Lung Circ*. 2011;20(12):746–750. doi: 10.1016/j.hlc.2011.07.015

25. Chernova AA, Matyushin GV, Nikulina SYu, et al. Polymorphisms of sodium voltage-gated channel gene (scn5a) as a predictors of Wolff–Parkinson–White syndrome. *Transbaikal medical bulletin*. 2017;3:67–71. (In Russ).

26. Han B, Wang Y, Zhao J, et al. Association of T-box gene polymorphisms with the risk of Wolff–Parkinson–White syndrome in a Han Chinese population. *Medicine* (Baltimore). 2022;101(32):e30046. doi: 10.1097/MD.00000000000030046

ОБ АВТОРАХ

Толстокорова Юлия Александровна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2261-0868>;
eLibrary SPIN: 7969-2108

* **Никулина Светлана Юрьевна**, д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой; адрес: Россия, 660022,
Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6968-7627>;
eLibrary SPIN: 1789-3359;
e-mail: nicoulina@mail.ru

Чернова Анна Александровна, д.м.н., профессор кафедры;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2977-1792>;
eLibrary SPIN: 6094-7406

AUTHORS INFO

Yuliya A. Tolstokorova, graduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2261-0868>;
eLibrary SPIN: 7969-2108

* **Svetlana Y. Nikulina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
department head; address: 1 Partizan Zheleznyak Str.
660022, Krasnoyarsk, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6968-7627>;
eLibrary SPIN: 1789-3359;
e-mail: nicoulina@mail.ru

Anna A. Chernova, MD, Dr. Sci. (Med.), department professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2977-1792>;
eLibrary SPIN: 6094-7406

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS321374>

Синдром обструктивного апноэ сна: обзор литературы

Н.А. Сурикова¹, А.С. Глухова²¹ Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Российская Федерация² Городская Покровская больница, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Целью работы было провести анализ и обобщение имеющихся данных по синдрому обструктивного апноэ сна как фактора риска возникновения и утяжеления течения заболеваний сердечно-сосудистой системы. В обзоре представлены материалы отечественных и зарубежных авторов по факторам риска и их профилактике. Для написания статьи использовано 52 различных источника литературы — статьи, опубликованные в международных базах цитирования PubMed (MEDLINE), Scopus, а также опубликованные в РИНЦ фундаментальные исследования, монографии. Отбор данных осуществляли по ключевым словам: «сердечно-сосудистые заболевания», «факторы риска», «артериальная гипертензия», «хроническая сердечная недостаточность», «фибрилляция предсердий», «апноэ». Из анализа исключали материалы, авторство которых не установлено, учебные пособия, околонаучные Интернет-ресурсы, а также публикации, не соответствующие тематике исследования. Сонное апноэ является широко распространённым, но недостаточно часто обнаруживаемым заболеванием среди больных с сердечно-сосудистыми патологиями. Дальнейшее изучение методов диагностики и лечения сонного апноэ является перспективным направлением с точки зрения работы над факторами риска и эффективностью лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: факторы риска; сердечно-сосудистые заболевания; апноэ, артериальная гипертензия.

Как цитировать:

Сурикова Н.А., Глухова А.С. Синдром обструктивного апноэ сна: обзор литературы // CardioСоматика. 2023. Т. 14, № 1. С. 67–76.

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS321374>

Рукопись получена: 15.01.2023

Рукопись одобрена: 29.03.2023

Опубликована: 28.04.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS321374>

Obstructive sleep apnea syndrome: literature review

Nina A. Surikova¹, Anna S. Glukhova²¹ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation² Pokrovskaya City Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

The objective of this article was to analyze and summarize the available data on obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for the occurrence and aggravation of the cardiovascular system diseases. This review presents the materials of domestic and foreign authors about risk factors and their prevention. 52 different literature sources were used — articles published in the international citation databases PubMed (MEDLINE), Scopus, as well as fundamental research published in the Russian Science Citation Index (RSCI), monographs. The data were selected by keywords: "cardiovascular diseases", "risk factors", "arterial hypertension", "chronic cardiac insufficiency", "atrial fibrillation", "apnea". Materials whose authorship has not been established, textbooks, near-scientific Internet resources, as well as those that do not correspond to the subject of the study were excluded from the analysis. Sleep apnea is a widespread, but not often detected disease among patients with cardiovascular pathologies. Further study of methods of diagnosis and treatment of sleep apnea is a promising direction in terms of working on risk factors and the effectiveness of cardiovascular diseases treatment.

Keywords: risk factors; cardiovascular diseases; apnea; arterial hypertension.

To cite this article:

Surikova NA, Glukhova AS. Obstructive sleep apnea syndrome: literature review. *Cardiosomatics*. 2023;14(1):67–76. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS321374>

Received: 15.01.2023

Accepted: 29.03.2023

Published: 28.04.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Обструктивное апноэ сна (ОАС) определяют как периодическую остановку дыхания или как событие значительного снижения поступления воздуха через верхние дыхательные пути (ВДП) при сохранении работы мускулатуры грудной клетки и живота, что сопровождается снижением сатурации и выражается в нарушении сна, храпе и дневной сонливости [1].

Выделяют 3 типа синдрома апноэ сна (САС): ОАС, центральное (ЦАС) и смешанное апноэ сна. Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) — заболевание, проявляющееся повторяющимися частичным (гипопноэ) или полными (апноэ) спадениями (коллапсами) ВДП в период сна с сохранением центрального контроля за дыханием и мышечной активностью грудной клетки и брюшной стенки [2].

Данные о распространённости ОАС у различных авторов противоречивы из-за сложностей в диагностике этого состояния. По результатам различных исследований, этим заболеванием страдает около 10% населения, которое более подвержено риску возникновения артериальной гипертензии (АГ), в том числе резистентной к лекарственной терапии [3]. ЦАС обычно диагностируют у 1/3 пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [4].

По данным российских исследователей, апноэ у мужчин встречается в 3 раза чаще, чем у женщин из-за особенностей анатомии ВДП [1]. В российских рекомендациях 2020 года СОАС рассматривается как наиболее частая причина вторичной АГ [5].

Около 40–50% больных СОАС страдают АГ. Объединённый Национальный комитет по профилактике, диагностике, оценке и лечению повышенного артериального давления (АД) в США сообщает, что СОАС занимает 1-е место среди всех причин вторичных АГ [6]. По заявлениям Американской кардиологической ассоциации, ночным расстройствам дыхания подвержены 34% мужчин и 17% женщин. Среди больных сахарным диабетом и патологиями сердечно-сосудистой системы (ССС) встречаемость апноэ гораздо выше — 40–80%. Несмотря на распространённость данного состояния у больных с АГ, стенокардией, фибрилляцией предсердий (ФП) и сердечной недостаточностью (СН), его рутинная диагностика не проводится в связи с недоступностью методов и недостаточной информированностью клиницистов [7].

Метаанализ, выполненный авторами из Англии и объединяющий 7 популяционных исследований, однозначно продемонстрировал зависимость между депривацией сна и частотой развития АГ. Однако проследить причинно-следственные связи между факторами сердечно-сосудистого риска и СОАС не всегда представляется возможным [6].

У пациентов с первичной АГ распространённость апноэ сна составляет около 35%, среди пациентов с резистентной АГ — от 60 до 80%. Резистентность к лекарственной терапии у пациентов с апноэ сна обусловлена задержкой

натрия в организме вследствие симпатического влияния на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [8]. Наличие СОАС средней или тяжёлой степени повышает риск резистентности АГ к лекарственным препаратам более чем в 2 раза [9].

Цель исследования — произвести анализ и обобщить имеющиеся данные по СОАС как фактору риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и оценить его место в современной концепции профилактики ССЗ.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

В обзоре представлены данные отечественных и зарубежных авторов по вопросам факторов риска развития ССЗ. Для написания статьи было использовано 52 источника литературы, опубликованных в международных базах цитирования PubMed (MEDLINE), Scopus, а также в РИНЦ, фундаментальные исследования, монографии за последние 5 лет. Отбор данных осуществляли по ключевым словам: «risk factor», «cardiovascular diseases», «apnea», «arterial hypertension», «obstructive sleep apnea risk factors», «сердечно-сосудистые заболевания», «факторы риска», «апноэ», «артериальная гипертензия», «сахарный диабет». Из анализа исключали материалы, авторство которых не установлено, учебные пособия, околонаучные Интернет-ресурсы, а также те, которые не соответствовали тематике исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние синдрома обструктивного апноэ сна на сердечно-сосудистую систему

Важность сна для физического и психического благополучия в целом признаётся как профессионалами в области здравоохранения, так и широкой общественностью. За первоначальными физиологическими исследованиями, демонстрирующими острое воздействие на физиологию ССС во время сна, последовали проспективные эпидемиологические исследования, которые подтвердили долгосрочную связь с ССЗ.

СОАС определяется повторяющимися эпизодами обструкции ВДП во время сна. В дополнение к особенностям их анатомии, нарушение нейромодулирующего контроля мышц глотки и языка во время сна играет важную роль в патогенезе СОАС [10]. Повторяющиеся сильные вдохи в закрытых дыхательных путях вызывают колебания внутригрудного давления, которые, в свою очередь, могут увеличивать левожелудочковое и трансмуральное давление [11, 12]. В результате скачки симпатического тонуса повышают жёсткость артерий и АД [13]. Сохранение высокого симпатического тонуса, переносимого на часы бодрствования, может быть важным механизмом гипертензии, связанной с СОАС. Прекращение дыхания приводит к нарушениям газообмена, характеризующимся

перемежающейся гипоксией и гиперкапнией — другой важной причиной повышения симпатического тонуса. Хроническая перемежающаяся гипоксемия, вероятно, имеет решающее значение для объяснения многих сердечно-сосудистых и метаболических последствий СОАС [14]. Более того, обструктивные явления часто достигают кульминации в пробуждении, нарушая тем самым непрерывность сна и способствуя возникновению некоторых симптомов СОАС, таких как потребность в дневном сне, сонливость.

К метаболическим нарушениям, выявляемым при СОАС, относят повышение уровня эндотелина-1, ангиотензина-2 и альдостерона, уменьшение количества оксида азота, что приводит к задержке жидкости в организме и периферической вазоконстрикции, вызывая стойкое повышение АД [15].

Пациенты, страдающие СОАС, могут быть условно разделены на 3 группы:

- мужчины среднего возраста с избыточной массой тела и факторами риска ССЗ;
- мужчины старшего возраста с тяжёлыми формами апноэ сна, сердечно-сосудистыми факторами риска или уже имеющейся ишемической болезнью сердца (ИБС), ФП;
- женщины с умеренным апноэ сна, сердечно-сосудистыми факторами риска, высокой распространённостью депрессии с сопутствующим приёмом антидепрессантов, анксиолитиков, снотворных, нестероидных противовоспалительных препаратов и лёгких опиоидов [16].

Механизмы взаимосвязи апноэ во сне и артериальной гипертензии

Учитывая высокую распространённость СОАС и неблагоприятные последствия дневной и ночной гипертензии для ССЗ, выявление и лечение СОАС у пациентов имеют высокую значимость для общественного здравоохранения [17, 18]. СОАС признан независимым фактором риска развития АГ. Обструктивные респираторные явления, ведущие к симпатическим скачкам, сопровождаются резким повышением АД различной степени. Фактически, апноэ считается важной причиной отсутствия физиологического снижения АД в ночные часы. Помимо этой ночной (точнее, «сонной») гипертензии, СОАС также ассоциируется с дневной АГ. Значительная часть пациентов с резистентной АГ имеют сопутствующее СОАС [19]. Висконсинское когортное исследование и Sleep Heart Health Study (SHHS) продемонстрировали аналогичную зависимость доза-реакция между СОАС и АГ, хотя она была значительно ослаблена после поправки на индекс массы тела. Лечение СОАС с помощью постоянного положительного давления в дыхательных путях улучшает долгосрочный контроль АД на основе 24-часового амбулаторного мониторинга АД, особенно у пациентов с резистентной АГ (РАГ) [20–22].

Отмечается дозозависимый эффект связи между СОАС и АГ: при увеличении тяжести нарушений дыхания во время сна увеличивается риск наличия РАГ. В качестве

ведущего механизма формирования так называемого почечного круга связи РАГ и СОАС рассматривают перегрузку объёмом, что в основном обусловлено гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы. Другие механизмы, такие как окислительный стресс, воспаление и эндотелиальная дисфункция, также способствуют поддержанию высокого уровня АД [23].

В ходе проведения проспективного исследования в Испании, в котором участвовали 1889 пациентов, определили, что у тех, кто не получал CPAP-терапию (CPAP — Continuous Positive Airway Pressure), частота АГ оказалась выше в сравнении с теми, кому такое лечение было проведено [24].

Влияние СОАС на возникновение и течение АГ подтверждено в многочисленных исследованиях. Наиболее сильно оно выражено у пациентов с РАГ, а также с ночной АГ (non-dipper), поэтому диагностика и лечение сонного апноэ у пациентов с этими диагнозами наиболее важна.

Своевременность диагностики СОАС имеет большое значение, поскольку эффективность CPAP может зависеть от длительности СОАС. Так, например, CPAP-терапия может оказаться менее эффективной в нормализации АД у недиагностированных и нелеченых пациентов, страдающих СОАС в течение нескольких лет [25].

СОАС и ФП имеют общие факторы риска: ожирение, пожилой возраст и АГ. У 50–80% пациентов с ФП диагностируют СОАС, также ФП в 3 раза чаще встречается у людей, страдающих СОАС [26].

Многочисленные исследования документально подтвердили более высокую распространённость ФП у лиц с апноэ во сне по сравнению с лицами без неё, причём апноэ во сне было связано с более высокой частотой рецидивов ФП после кардиоверсии и абляции. Согласно наблюдениям, ЦАС чаще является причиной ФП, чем ОАС [27].

В исследование L. Chen и соавт., в котором использовали инструменты менделевского генетического анализа, также подтвердило причинно-следственные связи генетически предсказуемого ОАС с более высоким риском ФП [28].

Риск возникновения ФП повышается благодаря изменению электрофизиологической активности предсердий во время колебания внутригрудного давления и смены коротких периодов де- и реоксигенации. Длительное воздействие этих факторов может вызывать структурное ремоделирование предсердий. Пароксизмы ФП, возникающие после изолированных эпизодов апноэ, могут быть результатом транзиторной тахикардии, индуцированной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и диастолической дисфункцией, обусловленной снижением сердечного выброса и повышением давления в лёгочных сосудах [29]. СОАС рассматривается рядом исследователей как фактор, снижающий эффективность катетерной и фармакологической антиаритмической терапии, поэтому лечение апноэ

до этих вмешательств может повысить вероятность восстановления ритма сердца [30].

Таким образом, за счёт возникновения ремоделирования предсердий и диастолической дисфункции СОАС не только повышает риск возникновения ФП и частоту пароксизмов, но и утяжеляет их купирование.

Хроническая сердечная недостаточность и синдром обструктивного апноэ сна

Общая распространённость СОАС среди пациентов с СН колеблется от 15 до 50% и чаще встречается у мужчин по сравнению с женщинами [31]. Диастолическая дисфункция ЛЖ, лежащая в основе ХСН с сохранённой фракцией выброса (ФВ), может быть обусловлена падением сердечного выброса и повышением давления в лёгочных сосудах во время эпизодов апноэ [32].

СОАС широко распространён среди пациентов с бессимптомной систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ и застойной СН [33]. СОАС связан с плохим качеством жизни, избыточной повторной госпитализацией и преждевременной смертностью у пациентов с СН, в то время как лечение СОАС ассоциируется с уменьшением числа повторных госпитализаций и снижением уровня смертности [32].

Гипоксия, связанная с апноэ во сне, служит независимым предиктором нарушения диастолы желудочков и сократительной способности миокарда. Она также может способствовать окислительному стрессу и повреждению миокарда и дисфункции миокарда, проявляющейся снижением ФВ ЛЖ и систолической / диастолической дисфункцией [33]. Кроме того, вызванная гипоксией лёгочная гипертензия усугубляет постнагрузку правого желудочка и способствует развитию СН [34]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять связь между СОАС и СН.

СН может усложнять диагностику сонного апноэ из-за сходных симптомов — чувства нехватки воздуха по ночам, пароксизмальной ночной одышки, никтурии, сонливости и утомляемости в дневное время суток. Имеются данные о пользе рутинного скрининга на СОАС всех пациентов с СН с использованием полисомнографии.

Широко известно, что СРАР-терапия может быть трудно переносимой, особенно у пациентов с СН. Однако СРАР не смогла улучшить ФВ ЛЖ после 3-месячной терапии у пациентов с ОАС со стабильной систолической дисфункцией [35]. Альтернативные методы лечения включают оральные приспособления, стимуляцию подъязычного нерва и позиционную терапию у пациентов с ОАС с преобладанием лежачего положения. Людям с непереносимостью СРАР рекомендуются изготовленные на заказ оральные приспособления и стимуляция подъязычного нерва, хотя имеются лишь ограниченные исследования по СН [36].

Учитывая, что СОАС напрямую влияет на диастолическую дисфункцию, изучение его коррекции может оказаться перспективным в отношении улучшения течения ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ.

Ишемическая болезнь сердца и синдром обструктивного апноэ сна

Эпидемиологические исследования показали, что СОАС присутствует у 38–65% пациентов с ИБС и примерно у 50% пациентов, нуждающихся в чрескожном коронарном вмешательстве [37].

Многочисленные доказательства продемонстрировали повышенный риск ИБС у пациентов с СОАС, несмотря на другие сопутствующие ССЗ [38]. СОАС способствует увеличению количества медиаторов воспаления и прогрессированию эндотелиальной дисфункции, что ускоряет развитие атеросклероза коронарных артерий. Механизм влияния СОАС на плотность атеросклеротических бляшек не изучен, но результаты когортного исследования, проведённого в США, продемонстрировали обратную зависимость между СОАС и плотностью атеросклеротических бляшек. У пациентов с СОАС лёгкой степени увеличение плотности кальция коронарных артерий приводило к снижению риска сердечно-сосудистых событий почти на 50%. Хотя это соотношение сохранялось у участников с ОАС от умеренной до тяжёлой степени, оно было ослабленным и не достигало статистической значимости для сердечно-сосудистых событий [39].

Тяжёлая ночная гипоксемия может провоцировать электрокардиографические признаки ишемии (депрессию сегмента ST), а традиционное временное окно для начала инфаркта миокарда смещается в сторону более вероятного возникновения в ночное время у пациентов с ОАС [40].

По сравнению со стандартной терапией, применение СРАР у пациентов с ОАС и сопутствующей ИБС ассоциировалось со снижением риска серьёзных сердечно-сосудистых событий, смертности от всех причин и сердечно-сосудистой патологии, что наблюдали только в обсервационных, но не в рандомизированных контролируемых исследованиях. Необходимы крупномасштабные рандомизированные контролируемые исследования для дальнейшего изучения ценности СРАР-терапии в качестве второй профилактики в гомогенной популяции с высоким риском ИБС [41].

У пациентов с ССЗ на исходном уровне (то есть с перенесённым ранее инфарктом миокарда, реваскуляризацией коронарных артерий, инсультом и СН) тяжёлая форма СОАС, связанная с БДГ-сном (фаза быстрого сна, БДГ — быстрые движения глаз), более чем удваивает риск повторных ССС [25].

Диагностика синдрома обструктивного апноэ сна

По данным многих исследований, пациенты с заболеваниями ССС, редко сообщают своему лечащему врачу о симптомах, связанных СОАС, в том числе о жалобах на храп, частое ночное пробуждение, иногда с нехваткой воздуха, и чрезмерную дневную сонливость, утреннюю головную боль. Зачастую эти симптомы принимают за осложнение основного заболевания, и они остаются без должного внимания врача. Определение группы рисков должно включать в себя сбор анамнеза, физикальное обследование и анкетирование [42].

Уточнения требует вопрос, какие лекарственные средства принимает пациент. Следует обратить внимание, что выделяют лекарственные средства, которые утяжеляют течение ОАС: бензодиазепины, опиоидные средства, миорелаксанты, а также мужские гормоны, различные снотворные препараты [29].

Сбор анамнеза у пациента с СОАС включает в себя следующие вопросы:

- 1) наличие дневной сонливости, усталости, отсутствие чувства восстановления после сна;
- 2) пробуждения с чувством задержки дыхания, нехватки воздуха, удушья;
- 3) остановки дыхания во сне и громкий храп (со слов окружающих пациента людей) [43].

Степень выраженности апноэ сна не всегда коррелирует с количеством жалоб и субъективным самочувствием пациента. Одним из опросников для сбора анамнеза у пациента является STOP-опросник BANG, который широко используют для оценки риска СОАС [44]. Шкала сонливости Эпворта и STOP-опросник BANG имеют сниженную чувствительность и специфичность у пациентов с ФП и СН из-за сходных симптомов [45].

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики считают полисомнографию. Этот метод позволяет вести непрерывную запись торакоабдоминального усилия, оксигенации, мозговых волн, носоротового потока воздуха и храпа. Использование данного метода зачастую ограничено его доступностью, особенно в странах со средним и низким уровнем дохода [46]. Полисомнография позволяет получить 2 клинически значимых показателя — индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ), то есть среднее число эпизодов апноэ и гипопноэ в час сна, и индекс десатурации кислорода (ODI — среднее число десатураций кислорода по крайней мере на 3–4% ниже исходного уровня в час сна). Согласно так называемым чикагским критериям, тяжесть оценивают по значениям ИАГ следующим образом:

- отсутствует (<5);
- лёгкая (5–14);
- умеренная (15–29);
- тяжёлая (≥30) [47].

Профилактика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна

Профилактика СОАС во многом связана с модификацией образа жизни. P.B. Бузуновым описан «порочный круг», когда нарушение сна приводит к развитию ожирения, а, в свою очередь, ожирение способствует прогрессированию ОАС и усугублению обменных процессов [48]. Отмечается положительная связь между снижением массы тела и риском апноэ сна: потеря веса на 10% приводит к снижению ИАГ на 26%. Кроме того, похудение само по себе служит фактором снижения риска ССЗ [49].

Некоторые авторы утверждают, что курение способно усугублять течение СОАС за счёт воспаления ВДП, но данные по улучшению течения СОАС у пациентов, бросивших курить, отсутствуют.

Наиболее эффективным методом лечения СОАС является CPAP-терапия — режим искусственной вентиляции лёгких постоянным положительным давлением. Показаниями к CPAP-терапии являются отсутствие эффектов от другого лечения, наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний ССЗ, ИАГ=30. Противопоказаниями служат пневмоторакс в анамнезе, частые синуситы, инфекционные болезни глаз, гипотония, частые кровотечения из носа, оперативные вмешательства на головном мозге.

Для лечения СОАС используют оральные приспособления, двумя наиболее распространёнными конструкциями являются устройства для удержания языка и ортодонтические или нижнечелюстные приспособления для продвижения. Они улучшают работу ВДП за счёт изменения положения языка и связанных с ним структур ВДП. Исходы такого лечения, как правило, благоприятны у пациентов с определёнными черепно-лицевыми структурами, такими как узкие минимальные ретрогlossальные дыхательные пути, нижнечелюстная ретрузия и короткая передняя высота лица [50].

Лечебная тактика должна состоять из следующих этапов: изменение образа жизни (снижение массы тела, ограничение употребления алкоголя, борьба с курением и аэробные физические нагрузки), медикаментозное лечение, включающие антигипертензивную терапию, и терапию, включающую в себя восстановление проходимости ВДП (позиционное лечение, хирургические пособия, внутриротовые аппликаторы, CPAP-терапия) [51].

Одной из разновидностей апноэ сна является позиционное апноэ, при котором симптомы обструкции резко возрастают в положении лёжа на спине. Этой разновидности заболевания более подвержены молодые пациенты с отсутствием ожирения. Влияние позы во время сна на выраженность апноэ обнаруживается примерно у 50% пациентов. В рандомизированных исследованиях отмечают уменьшение степени обструкции во время сна пациентов на боку или в положении полусидя, хотя клинический эффект от данных поз всё же меньше, чем от лечения при помощи CPAP-терапии. Простой и известной техникой позиционной терапии является метод теннисного мяча: на пижаме пациента в области спины делают карман, в который помещают небольшой мяч, мешающий поворачиваться на спину во время сна [52].

В настоящий момент лекарственная терапия с доказанным клиническим эффектом по уменьшению тяжести СОАС отсутствует. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра SGLT-2 считаются перспективными в отношении лечения СОАС, но их назначение требует дополнительных исследований [47]. Теофиллин показал умеренное улучшение периодического дыхания и ИАГ. Однако его узкое терапевтическое окно в сочетании с повышенным риском аритмии ограничивает использование этого препарата у пациентов с СН.

Препараты группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента также показали улучшение течения ЦСА при СН, возможно, из-за их способности уменьшать желудочковую постнагрузку [45].

β -Блокаторы помогают уменьшить ночную симпатическую активацию сердца, вызванную повторяющимися возбуждениями и десатурацией. Из β -блокаторов, рекомендованных в руководствах по СН, карведилол предпочтительнее для пациентов с СН с ЦАС, поскольку он улучшает качество сна ввиду отсутствия ингибирования мелатонина. Ацетазоламид действует как диуретик и улучшает ИАГ и насыщение кислородом при СН и ЦСА, тем самым улучшая функциональную способность и качество сна. Хотя он снижает индекс центрального апноэ, потенциальные нежелательные эффекты, включая сонливость, парестезии и шум в ушах, ограничивают его использование у пациентов с СН [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сонное апноэ является широко распространённым, но недостаточно часто обнаруживаемым заболеванием среди больных с сердечно-сосудистыми патологиями. Дальнейшее изучение методов диагностики и лечения сонного апноэ является перспективным направлением с точки зрения работы над факторами риска и эффективностью лечения ССЗ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пальман А.Д., Аксельрод А.С. Желудочковые нарушения ритма сердца у пациента с синдромом обструктивного апноэ сна и их эффективное немедикаментозное лечение // Альманах клинической медицины. 2021. Т. 49, № 2. С. 165–170. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-031
2. Кантимирова Е.А. Современные методы дифференциальной диагностики центрального и обструктивного апноэ сна // Вестник Клинической больницы № 51. 2012. № 1–2. С. 34–37.
3. Рубина С.С., Макарова И.И. Обструктивное апноэ сна: современный взгляд на проблему // Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 4. С. 85–92. doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-85-92
4. Arzt M., Woehrle H., Oldenburg O., et al. Prevalence and Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Stable Chronic Heart Failure: The SchlaHF Registry // JACC Heart Fail. 2016. Vol. 4, N 2. P. 116–125. doi: 10.1016/j.jchf.2015.09.014
5. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 3. С. 3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
6. Евлампиева Л.Г., Ярославская Е.И., Харац В.Е. Взаимосвязь синдрома обструктивного апноэ сна и факторов сердечно-сосудистого риска // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2021. Т. 36, № 1. С. 58–65. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-1-58-65
7. Yeghiazarians Y., Jneid H., Tietjens J.R., et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association // Circulation. 2021. Vol. 144, N 3. P. e56–e67. doi: 10.1161/CIR.0000000000000988. Erratum in: Circulation. 2022. Vol. 145, N 12. P. e775.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Не указан.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Competing interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Funding source. Not specified.

Author's contribution. The authors declare compliance of their authorship with international ICMJE criteria. All authors equally participated in the preparation of the publication: the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

8. Warchol-Celinska E., Prejbisz A., Kadziela J., et al. Renal Denervation in Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Randomized Proof-of-Concept Phase II Trial // Hypertension. 2018. Vol. 72, N 2. P. 381–390. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11180
9. Johnson D.A., Thomas S.J., Abdalla M., et al. Association Between Sleep Apnea and Blood Pressure Control Among Blacks // Circulation. 2019. Vol. 139, N 10. P. 1275–1284. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036675
10. Dempsey J.A., Veasey S.C., Morgan B.J., O'Donnell C.P. Pathophysiology of sleep apnea // Physiol Rev. 2010. Vol. 90, N 1. P. 47–112. doi: 10.1152/physrev.00043.2008
11. Kwon Y., Debaty G., Puertas L., et al. Effect of regulating airway pressure on intrathoracic pressure and vital organ perfusion pressure during cardiopulmonary resuscitation: a non-randomized interventional cross-over study // Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2015. N 23. P. 83. doi: 10.1186/s13049-015-0164-5
12. Tolle F.A., Judy W.V., Yu P.L., Markand O.N. Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea // J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol. 1983. Vol. 55, N 6. P. 1718–1724. doi: 10.1152/jappl.1983.55.6.1718
13. Somers V.K., Dyken M.E., Clary M.P., Abboud F.M. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea // J Clin Invest. 1995. Vol. 96, N 4. P. 1897–904. doi: 10.1172/JCI118235
14. Sforza E., Roche F. Chronic intermittent hypoxia and obstructive sleep apnea: an experimental and clinical approach // Hypoxia (Auckl). 2016. N4. P. 99–108. doi: 10.2147/HP.S10309
15. Arredondo E., Udeani G., Panahi L., et al. Obstructive Sleep Apnea in Adults: What Primary Care Physicians Need to Know // Cureus. 2021. Vol. 13, N 9. P. e17843. doi: 10.7759/cureus.17843

16. Silveira M.G., Sampol G., Mota-Foix M., et al. Cluster-derived obstructive sleep apnea phenotypes and outcomes at 5-year follow-up // *J Clin Sleep Med*. 2022. Vol. 18, N 2. P. 597–607. doi: 10.5664/jcsm.9674
17. Martinez-Garcia M.A., Capote F., Campos-Rodriguez F., et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial // *JAMA*. 2013. Vol. 310, N 22. P. 2407–2415. doi: 10.1001/jama.2013.281250
18. Javaheri S., Gottlieb D.J., Quan S.F. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea patients: The Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES) // *J Sleep Res*. 2019. Vol. 29, N 2. P. e12943. doi: 10.1111/jsr.12943
19. Walia H.K., Li H., Rueschman M., et al. Association of severe obstructive sleep apnea and elevated blood pressure despite antihypertensive medication use // *J Clin Sleep Med*. 2014. Vol. 10, N 8. P. 835–843. doi: 10.5664/jcsm.3946
20. Deleanu O.C., Oprea C.I., Malaut A.E., et al. Long-term effects of CPAP on blood pressure in non-resistant hypertensive patients with obstructive sleep apnea: A 30 month prospective study // *European Respiratory Journal*. 2016. N 48. P. PA2082. doi: 10.1183/13993003.congress-2016.PA2082
21. Peppard P.E., Young T., Palta M., Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension // *N Engl J Med*. 2000. Vol. 342, N 19. P. 1378–1384. doi: 10.1056/NEJM200005113421901
22. O'Connor G.T., Caffo B., Newman A.B., et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study // *Am J Respir Crit Care Med*. 2009. Vol. 179, N 12. P. 1159–1164. doi: 10.1164/rccm.200712-1809OC
23. Аксенова А.В., Сивакова О.А., Блинова Н.В., и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертензии // *Терапевтический архив*. 2021. Т. 93, № 9. С. 1018–1029. doi: 10.26442/00403660.2021.09.201007
24. Marin J.M., Agusti A., Villar I., et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension // *JAMA*. 2012. Vol. 307, N 20. P. 2169–2176. doi: 10.1001/jama.2012.3418
25. Mokhlesi B., Varga A.W. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. REM Sleep Matters! // *Am J Respir Crit Care Med*. 2018. Vol. 197, N 5. P. 554–556. doi: 10.1164/rccm.201710-2147ED
26. Баймуканов А.М., Булавина И.А., Петрова Г.А., и др. Апноэ сна у пациентов с фибрилляцией предсердий // *Лечебное дело*. 2022. № 2. С. 132–136. doi: 10.24412/2071-5315-2022-12817
27. Tung P., Levitzky Y.S., Wang R., et al. Obstructive and Central Sleep Apnea and the Risk of Incident Atrial Fibrillation in a Community Cohort of Men and Women // *J Am Heart Assoc*. 2017. Vol. 6, N 7. P. e004500. doi: 10.1161/JAHA.116.004500
28. Харац В.Е. Проблема ассоциации обструктивного апноэ сна и фибрилляции предсердий в условиях кардиологической практики // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022. Т. 37, № 3. С. 41–48. doi: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-41-48
29. Остроумова О.Д., Исаев Р.И., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Влияние лекарственных средств на синдром обструктивного апноэ сна // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2020. Т. 120, № 9–2. С. 46–54. (In Russ). doi: 10.17116/jnevro202012009146
30. Linz D., McEvoy R.D., Cowie M.R., et al. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Review // *JAMA Cardiol*. 2018. Vol. 3, N 6. P. 532–540. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0095
31. Oldenburg O., Lamp B., Faber L., et al. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure A contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients // *Eur J Heart Failure*. 2007. Vol. 9, N 3. P. 251–257. doi: 10.1016/j.ejheart.2006.08.003
32. Sanchez A.M., Germany R., Lozier M.R., et al. Central sleep apnea and atrial fibrillation: A review on pathophysiological mechanisms and therapeutic implications // *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020. N 30. P. 100527. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100527
33. Chen L., Zadi Z.H., Zhang J., et al. Intermittent hypoxia in utero damages postnatal growth and cardiovascular function in rats // *J Appl Physiol* (1985). 2018. Vol. 124, N 4. P. 821–830. doi: 10.1152/jappphysiol.01066.2016
34. Orban M., Bruce C.J., Pressman G.S., et al. Dynamic changes of left ventricular performance and left atrial volume induced by the Mueller maneuver in healthy young adults and implications for obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and heart failure // *Am J Cardiol*. 2008. Vol. 102, N 11. P. 1557–1561. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.07.050
35. Khayat R.N., Abraham W.T., Patt B., et al. Cardiac effects of continuous and bilevel positive airway pressure for patients with heart failure and obstructive sleep apnea // *Chest*. 2008. Vol. 134, N 6. P. 1162–1168. doi: 10.1378/chest.08-0346
36. Javaheri S., Javaheri S. Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure: Current Knowledge and Future Directions // *J Clin Med*. 2022. Vol. 11, N 12. P. 3458. doi: 10.3390/jcm11123458
37. Gunta S.P., Jakulla R.S., Ubaid A., et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Diseases: Sad Realities and Untold Truths regarding Care of Patients in 2022 // *Cardiovasc Ther*. 2022. N 2022. P. 6006127. doi: 10.1155/2022/6006127
38. O'Donnell C., O'Mahony A.M., McNicholas W.T., Ryan S. Cardiovascular manifestations in obstructive sleep apnea: current evidence and potential mechanisms // *Polish Arch Internal Med*. 2021. Vol. 131, N 6. P. 550–560. doi: 10.20452/pamw.16041
39. Newman S.B., Kundel V., Matsuzaki M., et al. Sleep apnea, coronary artery calcium density, and cardiovascular events: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *J Clin Sleep Med*. 2021. Vol. 17, N 10. P. 2075–2083. doi: 10.5664/jcsm.9356
40. Moos T., Franklin K.A., Wiklund U., et al. Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease // *Chest*. 2000. Vol. 117, N 6. P. 1597–1602. doi: 10.1378/chest.117.6.1597
41. Wang X., Zhang Y., Dong Z., et al. Effect of continuous positive airway pressure on long-term cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis // *Respir Res*. 2018. Vol. 19, N 1. P. 61. doi: 10.1186/s12931-018-0761-8
42. Аксенова А.В., Сивакова О.А., Блинова Н.В., и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертензии // *Терапевтический архив*. 2021. Т. 93, № 9. С. 1018–1029. doi: 10.26442/00403660.2021.09.201007
43. Бузунов Р.В., Пальман А.Д., Мельников А.Ю., и др. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых.

Рекомендации Российского общества сомнологов // Эффективная фармакотерапия. Неврология. Спецвыпуск «Сон и его расстройства». 2018. № 35. С. 34–45.

44. Chung F., Yegneswaran B., Liao P., et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea // *Anesthesiology*. 2008. Vol. 108, N 5. P. 812–821. doi: 10.1097/ALN.0b013e31816d83e4

45. Fudim M., Shahid I., Emani S., et al. Evaluation and treatment of central sleep apnea in patients with heart failure // *Curr Probl Cardiol*. 2022. Vol. 47, N 12. P. 101364. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101364

46. Tran N.T., Tran H.N., Mai A.T. A wearable device for at-home obstructive sleep apnea assessment: State-of-the-art and research challenges // *Front Neurol*. 2023. N 14. P. 1123227. doi: 10.3389/fneur.2023.1123227

47. Monda V.M., Gentile S., Porcellati F., et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obstructive Sleep Apnea: A Novel Paradigm for Additional Cardiovascular Benefit of SGLT2 Inhibitors in Subjects With or Without Type 2 Diabetes // *Adv Ther*. 2022. Vol. 39, N 11. P. 4837–4846. doi: 10.1007/s12325-022-02310-2

REFERENCES

1. Palman AD, Akselrod AS. Ventricular arrhythmias in a patient with obstructive sleep apnea syndrome and its effective non-pharmaceutical treatment. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(2):165–170. (In Russ). doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-031

2. Kantimirova EA. Modern methods of differential diagnosis of central and obstructive sleep apnea. *Vestnik Klinicheskoi bol'nitsy* № 51. 2012;1–2:34–37. (In Russ).

3. Rubina SS, Makarova II. Obstructive sleep apnea: a modern view of the problem. *Ural Medical Journal*. 2021;20(4):85–92. (In Russ). doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-85-92

4. Arzt M, Woehrle H, Oldenburg O, et al. Prevalence and Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Stable Chronic Heart Failure: The SchlaHF Registry. *JACC Heart Fail*. 2016;4(2):116–125. doi: 10.1016/j.jchf.2015.09.014

5. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786

6. Evlampieva LG, Yaroslavskaya EI, Kharats VE. Relationships between obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular risk factors. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(1):58–65. (In Russ). doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-1-58-65

7. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(3):e56–e67. doi: 10.1161/CIR.0000000000000988. Erratum in: *Circulation*. 2022;145(12):e775.

8. Warchol-Celinska E, Prejbisz A, Kadziela J, et al. Renal Denervation in Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Randomized Proof-of-Concept Phase II Trial. *Hypertension*. 2018;72(2):381–390. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11180

9. Johnson DA, Thomas SJ, Abdalla M, et al. Association Between Sleep Apnea and Blood Pressure Control Among Blacks. *Circulation*. 2019;139(10):1275–1284. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036675

10. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90(1):47–112. doi: 10.1152/physrev.00043.2008

48. Бузунов Р.В. Ожирение и синдром обструктивного апноэ во сне: как разорвать порочный круг // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16, № 2. С. 30–33.

49. Brulé D., Villano C., Davies L.J., et al. The grapevine (*Vitis vinifera*) LysM receptor kinases VvLYK1-1 and VvLYK1-2 mediate chitooligosaccharide-triggered immunity // *Plant Biotechnol J*. 2019. Vol. 17, N 4. P. 812–825. doi: 10.1111/pbi.13017

50. Chang H.P., Chen Y.F., Du J.K. Obstructive sleep apnea treatment in adults // *Kaohsiung J Med Sci*. 2020. Vol. 36, N 1. P. 7–12. doi: 10.1002/kjm2.12130

51. Горбунова М.В., Бабак С.Л., Малявин А.Г. Современный алгоритм диагностики и лечения кардиоваскулярных и метаболических нарушений у пациентов с обструктивным апноэ сна // Лечебное дело. 2019. № 1. С. 20–29. doi: 10.24411/2071-5315-2019-12086

52. Akashiba T., Inoue Y., Uchimura N., et al. Sleep apnea syndrome (SAS) clinical practice guidelines 2020 // *Respir Investig*. 2022. Vol. 60, N 1. P. 3–32. doi: 10.1016/j.resinv.2021.08.010

11. Kwon Y, Debaty G, Puertas L, et al. Effect of regulating airway pressure on intrathoracic pressure and vital organ perfusion pressure during cardiopulmonary resuscitation: a non-randomized interventional cross-over study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2015;23:83. doi: 10.1186/s13049-015-0164-5

12. Tolle FA, Judy WV, Yu PL, Markand ON. Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983;55(6):1718–1724. doi: 10.1152/jappl.1983.55.6.1718

13. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96(4):1897–904. doi: 10.1172/JCI118235

14. Sforza E, Roche F. Chronic intermittent hypoxia and obstructive sleep apnea: an experimental and clinical approach. *Hypoxia (Auckl)*. 2016;4:99–108. doi: 10.2147/HP.S10309

15. Arredondo E, Udeani G, Panahi L, et al. Obstructive Sleep Apnea in Adults: What Primary Care Physicians Need to Know. *Cureus*. 2021;13(9):e17843. doi: 10.7759/cureus.17843

16. Silveira MG, Sampol G, Mota-Foix M, et al. Cluster-derived obstructive sleep apnea phenotypes and outcomes at 5-year follow-up. *J Clin Sleep Med*. 2022;18(2):597–607. doi: 10.5664/jcsm.9674

17. Martinez-Garcia MA, Capote F, Campos-Rodriguez F, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(22):2407–2415. doi: 10.1001/jama.2013.281250

18. Javaheri S, Gottlieb DJ, Quan SF. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea patients: The Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *J Sleep Res*. 2019;29(2):e12943. doi: 10.1111/jsr.12943

19. Walia HK, Li H, Rueschman M, et al. Association of severe obstructive sleep apnea and elevated blood pressure despite antihypertensive medication use. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(8):835–843. doi: 10.5664/jcsm.3946

20. Deleanu OC, Oprea CI, Malaut AE, et al. Long-term effects of CPAP on blood pressure in non-resistant hypertensive patients with obstructive

- sleep apnea: A 30 month prospective study. *European Respiratory Journal*. 2016;48:PA2082. doi: 10.1183/13993003.congress-2016.PA2082
21. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378–1384. doi: 10.1056/NEJM200005113421901
22. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(12):1159–1164. doi: 10.1164/rccm.200712-1809OC
23. Aksenova AV, Sivakova OA, Blinova NV, et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus. Resistant hypertension: detection and management. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(9):1018–1029. (In Russ). doi: 10.26442/00403660.2021.09.201007
24. Marin JM, Agusti A, Villar I, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012;307(20):2169–2176. doi: 10.1001/jama.2012.3418
25. Mokhlesi B, Varga AW. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. REM Sleep Matters! *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(5):554–556. doi: 10.1164/rccm.201710-2147ED
26. Baimukanov AM, Bulavina IA, Petrova GA, et al. Sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Lechebnoe Delo*. 2022;2:132–136. (In Russ). doi: 10.24412/2071-5315-2022-12817
27. Tung P, Levitzky YS, Wang R, et al. Obstructive and Central Sleep Apnea and the Risk of Incident Atrial Fibrillation in a Community Cohort of Men and Women. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7):e004500. doi: 10.1161/JAHA.116.004500
28. Kharats VE. The problem of association between obstructive sleep apnea and atrial fibrillation in cardiology practice. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):41–48. (In Russ). doi: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-41-48
29. Ostroumova OD, Isaev RI, Kotovskaya YV, Tkacheva ON. Drugs affecting obstructive sleep apnea syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9–2):46–54. (In Russ). doi: 10.17116/jnevro202012009146
30. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, et al. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Review. *JAMA Cardiol*. 2018;3(6):532–540. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0095
31. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, et al. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure A contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Failure*. 2007;9(3):251–257. doi: 10.1016/j.ejheart.2006.08.003
32. Sanchez AM, Germany R, Lozier MR, et al. Central sleep apnea and atrial fibrillation: A review on pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;30:100527. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100527
33. Chen L, Zadi ZH, Zhang J, et al. Intermittent hypoxia in utero damages postnatal growth and cardiovascular function in rats. *J Appl Physiol* (1985). 2018;124(4):821–830. doi: 10.1152/japplphysiol.01066.2016
34. Orban M, Bruce CJ, Pressman GS, et al. Dynamic changes of left ventricular performance and left atrial volume induced by the mueller maneuver in healthy young adults and implications for obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and heart failure. *Am J Cardiol*. 2008;102(11):1557–1561. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.07.050
35. Khayat RN, Abraham WT, Patt B, et al. Cardiac effects of continuous and bilevel positive airway pressure for patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *Chest*. 2008;134(6):1162–1168. doi: 10.1378/chest.08-0346
36. Javaheri S, Javaheri S. Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure: Current Knowledge and Future Directions. *J Clin Med*. 2022;11(12):3458. doi: 10.3390/jcm11123458
37. Gunta SP, Jakulla RS, Ubaid A, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Diseases: Sad Realities and Untold Truths regarding Care of Patients in 2022. *Cardiovasc Ther*. 2022;2022:6006127. doi: 10.1155/2022/6006127
38. O'Donnell C, O'Mahony AM, McNicholas WT, Ryan S. Cardiovascular manifestations in obstructive sleep apnea: current evidence and potential mechanisms. *Polish Arch Internal Med*. 2021;131(6):550–560. doi: 10.20452/pamw.16041
39. Newman SB, Kundel V, Matsuzaki M, et al. Sleep apnea, coronary artery calcium density, and cardiovascular events: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(10):2075–2083. doi: 10.5664/jcsm.9356
40. Mooe T, Franklin KA, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest*. 2000;117(6):1597–1602. doi: 10.1378/chest.117.6.1597
41. Wang X, Zhang Y, Dong Z, et al. Effect of continuous positive airway pressure on long-term cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2018;19(1):61. doi: 10.1186/s12931-018-0761-8
42. Aksenova AV, Sivakova OA, Blinova NV, et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus. Resistant hypertension: detection and management. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(9):1018–1029. (In Russ). doi: 10.26442/004036
43. Buzunov RV, Palman AD, Melnikov AYU, et al. Diagnostics and Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Adults. Recommendations of the Russian Society of Sleep Medicine. Effektivnaya farmakoterapiya. *Nevrologiya. Spetsvyypusk «Son i ego rasstroistva»*. 2018;35:34–45. (In Russ).
44. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;108(5):812–821. doi: 10.1097/ALN.0b013e31816d83e4
45. Fudim M, Shahid I, Emani S, et al. Evaluation and treatment of central sleep apnea in patients with heart failure. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(12):101364. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101364
46. Tran NT, Tran HN, Mai AT. A wearable device for at-home obstructive sleep apnea assessment: State-of-the-art and research challenges. *Front Neurol*. 2023;14:1123227. doi: 10.3389/fneur.2023.1123227
47. Monda VM, Gentile S, Porcellati F, et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obstructive Sleep Apnea: A Novel Paradigm for Additional Cardiovascular Benefit of SGLT2 Inhibitors in Subjects With or Without Type 2 Diabetes. *Adv Ther*. 2022;39(11):4837–4846. doi: 10.1007/s12325-022-02310-2
48. Buzunov RV. Obesity and Obstructive Sleep Apnea: How to Break the Vicious Circle. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020;16(2):30–33. (In Russ).
49. Brulé D, Villano C, Davies LJ, et al. The grapevine (*Vitis vinifera*) LysM receptor kinases VvLYK1-1 and VvLYK1-2 mediate chitooligosaccharide-triggered immunity. *Plant Biotechnol J*. 2019;17(4):812–825. doi: 10.1111/pbi.13017
50. Chang HP, Chen YF, Du JK. Obstructive sleep apnea treatment in adults. *Kaohsiung J Med Sci*. 2020;36(1):7–12. doi: 10.1002/kjm2.12130
51. Gorbunova MV, Babak SL, Malyavin AG. Modern algorithm for the diagnosis and treatment of cardiovascular and metabolic disorders in patients with obstructive sleep apnea. *Lechebnoe Delo*. 2019. № 1. (In Russ). doi: 10.24411/2071-5315-2019-12086
52. Akashiba T, Inoue Y, Uchimura N, et al. Sleep apnea syndrome (SAS) clinical practice guidelines 2020. *Respir Investig*. 2022;60(1):3–32. doi: 10.1016/j.resinv.2021.08.010

ОБ АВТОРАХ

*** Сурикова Нина Александровна**, аспирант;
адрес: Россия, 460000, Оренбург, ул. Советская д. 6 /
ул. М. Горького д. 45 / Дмитриевский пер. д. 7;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8833-7043>;
eLibrary SPIN: 7891-0830;
e-mail: nina70494@mail.ru

Глухова Анна Сергеевна, врач-кардиолог;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8220-6739>;
eLibrary SPIN: 6082-6140;
e-mail: ichi_08@mail.ru

AUTHORS INFO

*** Nina A. Surikova**, graduate student;
address: 6 Sovetskaya Str. / 45 M. Gorky Str. /
7 Dmitrievsky Ln, 460000, Orenburg, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8833-7043>;
eLibrary SPIN: 7891-0830;
e-mail: nina70494@mail.ru

Anna S. Glukhova, cardiologist;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8220-6739>;
eLibrary SPIN: 6082-6140;
e-mail: ichi_08@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author