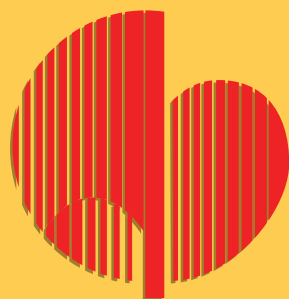


НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ



КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 1, 2018

Том XIII



ISSN 2077-6764



ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
Минздрава России

Издательство Медиа Сфера

«Кардиологический вестник» — научно-практический рецензируемый журнал.
Выходит 4 раза в год.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

Издательство Медиа Сфера:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:

127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера
Отдел рекламы:
Тел.: (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки:
Тел.: (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:

121552, Москва, 3-я Черепковская, 15 а
Тел.: +7-495-414-72-77
e-mail: vestnik@cardioweb.ru
https://cardioweb.ru/kardiologicheskij-vestnik

Адрес для подачи статей
<http://www.cochrane.ru>

Сотрудники редакции:
Комаров А.Л. (научный редактор)
Тел.: +7-495-414-72-77
Костюкевич М.В.

Оригинал-макет изготовлен
Издательством Медиа Сфера
Компьютерный набор и верстка:
Г.В. Кременчуцкая, М.Ю. Володина
Корректоры: Г.И. Федоровская, И.А. Козлова,
Е.А. Папоян, И.В. Корягина, В.Ю. Глазунова

Полная или частичная публикация материалов, размещенных в журнале или на сайте, допускается только с письменного разрешения редакции

Индексы по каталогу ООО «Агентство «Книга-Сервис»
29573 — на год, 38935 — на полугодие.

Подписано в печать 27.03.18
Формат 60×90 1/8; тираж 5000 экз.
Усл. печ. л. 9.
Заказ 18-Z-0524
Отпечатано в ООО «МЕДИАКОЛОП»

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Том 13

№1 · 2018

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е.И. Чазов (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

С.А. Бойцов (Москва, Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
И.Е. Чазов (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Р.С. Акчуринов (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Е.В. Парфенова (Москва, Россия), профессор, д.м.н.

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

С.Н. Наконечников (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
А.А. Скворцов (Москва, Россия), д.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ф.Т. Агеев (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
А.С. Галявич (Казань, Россия), член-корр. АН РТ, профессор, д.м.н.
С.П. Голицын (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
В.И. Капелько (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
Р.С. Карпов (Томск, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Ю.А. Карпов (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
В.В. Кухарчук (Москва, Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
И.В. Медведева (Тюмень, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Л.В. Розенштраух (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.б.н.
А.Н. Самко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
В.Б. Сергиенко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
Е.В. Ошепкова (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
С.Н. Терещенко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
С.К. Терновой (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
В.Н. Титов (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
В.А. Ткачук (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.б.н.
В.П. Ширинский (Москва, Россия), профессор, д.м.н.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.Г. Адамян (Ереван, Армения), академик НАН, профессор, д.м.н.
В.А. Азизов (Баку, Азербайджан), профессор, д.м.н.
О.Л. Барбараш (Кемерово, Россия), профессор, д.м.н.
П.Я. Довгалецкий (Саратов, Россия), профессор, д.м.н.
А.Н. Закирова (Уфа, Россия), профессор, д.м.н.
Р.Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан), профессор, д.м.н.
В.З. Ланкин (Москва, Россия), профессор, д.б.н.
В.П. Масенко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
А.Г. Мрочек (Минск, Белоруссия), академик НАН РБ, профессор, д.м.н.
Ю.П. Никитин (Новосибирск, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
М.Ю. Огарков (Кемерово, Россия), профессор, д.м.н.
О.Д. Остроумова (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
А.Ю. Постнов (Москва, Россия), д.м.н.
А.Н. Рогоза (Москва, Россия), профессор, д.б.н.
В.Н. Смирнов (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.б.н.
С.В. Шлык (Ростов-на-Дону, Россия), профессор, д.м.н.

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: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Federal State budget organization National
medical research center of cardiology
of the Ministry of healthcare
of the Russian Federation

Russian Cardiology Bulletin

№ 1' 2018

Vol. XIII

Journal is indexed in RSCI (Russian
Science Citation Index), Web of Science
(Russian Science Citation Index – RSCI),
Ulrich's Periodicals Directory, Google
Scholar.

MEDIA SPHERA Publishing Group:

Dmitrovskoe sh. 46-2, Moscow,
127238 Russia
Tel. +7 (495) 482 4329
Fax: +7 (495) 482 4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Correspondence address:

Moscow, P.O. Box 54, 127238 Russia
Media Sphera

Advertising department: +7 (495) 482 0604

E-mail: reklama@mediasphera.ru

Subscription department:

+7 (495) 482 5336

E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Address of the editorial office:

121552, Russian Federation, Moscow
3-rd Cherepkovskaya, 15 a
Phone: +7-495-414-72-77

Komarov A.L. (scientific editor)

Kostyukevich M.V.

e-mail: vestnik@cardioweb.ru

<https://cardioweb.ru/kardiologicheskij-vestnik>

Russian Cardiology Bulletin

Vol. 13

№1 • 2018

EDITOR-IN-CHIEF

E.I. Chazov (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

S.A. Boytsov (Moscow, Russia)

I.Ye. Chazova (Moscow, Russia)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

E.V. Parfenova (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)

A.A. Skvortsov (Moscow, Russia)

ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia)

A.S. Galyavich (Kazan, Russia)

S.P. Golitsyn (Moscow, Russia)

V.I. Kapelko (Moscow, Russia)

R.S. Karpov (Tomsk, Russia)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia)

I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

L.V. Rozenshtrauh (Moscow, Russia)

A.N. Samko (Moscow, Russia)

V.B. Sergienko (Moscow, Russia)

E.V. Oshchepkova (Moscow, Russia)

S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia)

S.K. Ternovoy (Moscow, Russia)

V.N. Titov (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk (Moscow, Russia)

V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia), V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan),
O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia), P.Ya. Dovgalevsky (Saratov, Russia),
A.N. Zakirova (Ufa, Russia), R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan),
V.Z. Lankin (Moscow, Russia), V.P. Masenko (Moscow, Russia),
A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus), Yu.P. Nikitin (Novosibirsk, Russia),
M.Yu. Ogarkov (Kemerovo, Russia), O.D. Ostroumova (Moscow, Russia),
A.Yu. Postnov (Moscow, Russia), A.N. Rogoza (Moscow, Russia),
V.N. Smirnov (Moscow, Russia), S.V. Shlyk (Rostov-on-Don, Russia)

Обращение главного редактора журнала «Кардиологический вестник» академика РАН Е. И. Чазова к читателям

4 Chazov E.I. Editor-in-Chief's letter to the readers

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL INVESTIGATIONS

А.Р. Заирова, А.Н. Рогоза, А.Б. Добровольский, Е.В. Ощепкова, Е.В. Титаева, И.В. Старостин, Е.П. Панченко, И.А. Трубачева, В.Н. Серебрякова, В.С. Кавешников, И.Е. Чазова, Р.С. Карпов
Артериальная жесткость и «сосудистое старение» во взаимосвязи с коагулогическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, показателями липидного и углеводного обмена в популяции взрослого населения Томска по данным исследования ЭССЕ-РФ

5 *A.R. Zairova, A.N. Rogoza, A.B. Dobrovolsky, E.V. Oschepkova, E.V. Titaeva, I.V. Starostin, E.P. Panchenko, I.A. Trubacheva, V.N. Serebryakova, V.S. Kaveshnikov, I.E. Chazova, R.S. Karpov*
Arterial stiffness and vascular aging in relation to coagulogical CVD risk factors, parameters of lipid and carbohydrate metabolism in adult population of Tomsk in the framework of the project ESSE-RF

Р.И. Стрюк, Я.В. Брыткова, С.А. Бернс, Е.Л. Баркова, Е.Ю. Иванова, Т.А. Гомова
Артериальная гипертония как фактор риска осложненного течения беременности и неблагоприятных перинатальных исходов — анализ регистра беременных БЕРЕГ

16 *R.I. Stryuk, Ya.V. Brytkova, S.A. Berns, E.L. Barkova, E.Yu. Ivanova, T.A. Gomova*
Arterial hypertension as a risk factor for complications during pregnancy and adverse perinatal outcomes — an analysis of the registry of pregnant women «BEREG»

З.Н. Бланкова, Н.С. Самсонова, И.В. Барина, И.С. Федотенков, М.А. Шария, С.К. Терновой, Ф.Т. Агеев
Кальциноз коронарных артерий и аорты у больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и сниженной минеральной плотностью костной ткани

23 *Z.N. Blankova, N.S. Samsonova, I.V. Barinova, I.S. Fedotenkov, M.A. Shariya, S.K. Ternovoy, F.T. Ageev*
Coronary and aortic calcification in high cardiovascular risk patients with low bone mineral density

Р.С. Тарасов, А.Н. Казанцев, С.В. Иванов, Е.С. Каган, К.Е. Глинчиков, Л.С. Барбараш
Персонализированный выбор оптимальной тактики реваскуляризации у пациентов с сочетанным поражением коронарных и брахиоцефальных артерий: результаты тестирования автоматизированной системы поддержки принятия решения в клинической практике

30 *R.S. Tarasov, A.N. Kazantsev, S.V. Ivanov, E.S. Kagan, K.E. Glinchikov, L.S. Barbarash*
Personalized choice of the optimal revascularization strategy in patients with combined lesions of coronary and brachiocephalic arteries: results of testing an automated decision support system in clinical practice

Т.Э. Имаев, А.Е. Комлев, Д.В. Саличкин, П.М. Лепилин, А.С. Колегаев, С.К. Терновой, Р.С. Акчурин
Транскатетерное протезирование аортального клапана при горизонтально расположенном корне аорты

40 *I.E. Imaev, A.E. Komlev, D.V. Salichkin, P.M. Lepilin, A.S. Kolegaev, S.K. Ternovoy, R.S. Akchurin*
Transcatheter aortic valve implantation in horizontal aortic root

О.И. Афанасьева, О.А. Разова, Е.А. Уткина, М.И. Афанасьева, Е.А. Клесарева, А.Б. Попова, М.В. Ежов, С.Н. Покровский
Взаимосвязь концентрации PCSK9 и липопротеида(а) у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией в зависимости от фенотипа апоБелка(а)

45 *O.I. Afanasieva, O.A. Razova, E.A. Utkina, M.I. Afanasieva, E.A. Klesareva, A.B. Popova, M.V. Ezov, S.N. Pokrovsky*
The relationship between the PCSK9 and lipoprotein(a) concentrations in patients with severe hypercholesterolemia depending on the apolipoprotein(a) phenotype.

Д.К. Шишкова, Е.А. Великанова, А.Г. Кутихин
Специфичная индукция кальций-фосфатными бионами провоспалительного сдвига профиля цитокинов, секретируемых эндотелиальными клетками

51 *D.K. Shishkova, E.A. Velikanova, A.G. Kutikhin*
Specific induction of proatherosclerotic shift in cytokine secretion profile of endothelial cells by calcium phosphate bions

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

GUIDELINES

Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы (часть 2)

59 Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (part 2)

ПОЗДРАВЛЕНИЯ, ЮБИЛЕЙ

CONGRATULATIONS, ANNIVERSARIES

Оганов Рафаэль Гегамович (к 80-летию со дня рождения)

63 *To the 80th anniversary of Oganov R.G.*

Правила подготовки статей для публикации в журнале «Кардиологический вестник»

65 Instruction for authors

КАЛЕНДАРЬ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

68 INFORMATION, SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACITVITIES

Обращение главного редактора журнала «Кардиологический вестник» академика РАН Е.И. Чазова к читателям

Уважаемые читатели!

Стремительные изменения в мире, связанные вначале с научно-технической, технологической, а затем и информационной революциями, очень сильно повлияли на содержание и возможности современной кардиологии как в плане диагностики, так и в плане лечения.

Развитие ультразвуковой диагностики, компьютерной, магнитно-резонансной, позитронно-эмиссионной, однофотонно-эмиссионной и оптической когерентной томографии в настоящее время обеспечивают детальную визуализацию внутренних органов и тканей, достигая практически гистологического уровня. Существенное расширение возможностей оценки функционирования организма благодаря новым высокочувствительным и высокоспецифичным инструментальным, биохимическим и молекулярно-генетическим методам, а также внедрению связанных с big data систем поддержки принятия решений, сейчас не только позволяют существенно повысить точность диагностики и ускорить этот процесс, но и за счет дифференциации особенностей патологических процессов привело к открытию новых нозологических форм сердечно-сосудистой патологии.

Но самое главное, что принципиально изменились возможности лечения. В практической фармакотерапии, во-первых, разработаны и широко применяются препараты, обеспечивающие контроль абсолютного большинства патологических процессов сердечно-сосудистых заболеваний, а во-вторых, окончательно наступила эра доказательной медицины. При этом появляются все новые классы препаратов, в том числе моноклональные антитела, аптамеры ДНК, антисмысловые РНК, генно-терапевтические конструкции, клеточная терапия. Современная наука приступила к редактированию генома.

В значительной степени данные достижения являются результатом реализации трансляционных процессов в кардиологии. Первый трансляционный кардиологический комплекс в нашей стране, как впрочем и во всем мире, был создан еще в 1987 году, когда во Всесоюзном кардиологическом научном центре были объединены три процесса — фундаментальные и клинические научные исследования с экспериментальным производством лекарственных препаратов. К наиболее известным разработкам отечественного трансляционного кардиологического комплекса относятся популярные препараты этmozин, этацизин, пулолаза и совсем новый высокоэффективный препарат для купирования мерцательной аритмии рефралон.

Сейчас в мире имеет место бурное развитие гибридной хирургии, объединяющей технологии интервенционных и кардиохирургических методов лечения, в частности таких, как транскатетерная имплантация искусственных клапанов сердца и стент-графтов для лечения патологии аорты. Продолжается совершенствование интервенционных методов лечения коронарных, легочных, мозговых и периферических артерий, а также нарушений сердечного ритма.

Обеспечение необходимого уровня развития фундаментальной и прикладной науки в области кардиологии

возможно только при тесном сотрудничестве учреждений науки Минздрава России с Российской академией наук и, конечно, с международным научным сообществом. Абсолютно необходимым условием развития кардиологии как науки в нашей стране, несущей бремя гигантского количества избыточных смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, является ее полноценное финансовое обеспечение как в рамках грантовой поддержки, так и государственных заданий. Внедрению в реальную практику новых методов диагностики и лечения в области сердечно-сосудистых заболеваний способствует введение закрепленного федеральным законом нового вида оказания медицинской помощи — клинической апробации.

Безусловна важность совершенствования дальнейшей разработки и масштабирования новых организационных технологий. Успешным примером такой работы в нашей стране является сосудистая программа для лечения острых нарушений мозгового кровообращения и острого коронарного синдрома. Сейчас на очереди должны стоять национальные программы лечения сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти и кардиореабилитации. В первичном звене здравоохранения актуализируется диспансерное наблюдение за больными с сердечно-сосудистыми заболеваниями и высоким риском их развития, чему должно способствовать внедрение телемедицины в системе «медицинский работник — медицинский работник». Новый федеральный закон по телемедицине открывает возможности не только для дистанционного online-мониторинга физиологических функций, но и для дистанционной коррекции терапии.

Развитие диагностических и лечебных технологий требует новых подходов к подготовке врачей-кардиологов, для того чтобы кардиолог был не только ознакомлен с современными методами и умел правильно трактовать их результаты, но и мог непосредственно их выполнять. Понятно, что такой подход потребует изменений в стандарте оснащения кардиологических подразделений и самого порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Для этого при одновременном решении задачи кадрового дефицита в рамках существующей системы двухлетней ординатуры и профессиональной переподготовки должны разрабатываться профессиональный и образовательный стандарты для трех- и даже четырехлетнего вариантов клинической ординатуры, выпускники которой уже сейчас востребованы в федеральных, республиканских, краевых и областных медицинских организациях.

Решению всех этих важных задач будет способствовать создание Минздравом России института национальных медицинских исследовательских центров, выполняющих функции головных учреждений по своему профилю в области организации оказания медицинской помощи, а также в плане обеспечения научного и образовательного процессов.

Уверен, что все эти проблемы получат отражение на страницах нашего журнала «Кардиологический вестник».

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20181315-15>

Артериальная жесткость и «сосудистое старение» во взаимосвязи с коагулологическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, показателями липидного и углеводного обмена в популяции взрослого населения Томска по данным исследования ЭССЕ-РФ

А.Р. ЗАИРОВА¹, А.Н. РОГОЗА¹, А.Б. ДОБРОВОЛЬСКИЙ¹, Е.В. ОШЕПКОВА¹, Е.В. ТИТАЕВА¹, И.В. СТАРОСТИН¹, Е.П. ПАНЧЕНКО¹, И.А. ТРУБАЧЕВА², В.Н. СЕРЕБРЯКОВА², В.С. КАВЕШНИКОВ², И.Е. ЧАЗОВА¹, Р.С. КАРПОВ²

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия; ²НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия

В статье описаны результаты изучения артериальной жесткости и «сосудистого старения» во взаимосвязи с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), с акцентом на показателях коагулограммы (фибриноген и D-димер), липидного и углеводного обмена в популяции взрослого населения города Томск (841 человек в возрасте от 25 до 64 лет) по материалам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная жесткость и «сосудистое старение» определялись методом объемной сфигмографии на аппарате VaSera VS-1500 («Fukuda Denshi», Япония) по показателям CAVI (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс) и СПВал (скорость пульсовой волны «аорто-лодыжечная»). Подтверждена значимость известных факторов риска повышения артериальной жесткости и «сосудистого старения», таких как возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, мужской пол, гипергликемия и гипертриглицеридемия. Женский пол и избыточная масса тела проявили себя как протективные факторы сосудистого старения. Выявлена независимая от других факторов риска ассоциация фибриногена с показателями артериальной жесткости у мужчин, а также повышения уровня фибриногена и D-димера с «ранним сосудистым старением» у мужчин и женщин.

Ключевые слова: эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ, артериальная жесткость, «сосудистое старение», фибриноген, D-димер, факторы риска ССЗ.

Arterial stiffness and vascular aging in relation to coagulological CVD risk factors, parameters of lipid and carbohydrate metabolism in adult population of Tomsk in the framework of the project ESSE-RF

A.R. ZAIROVA¹, A.N. ROGOZA¹, A.B. DOBROVOLSKY¹, E.V. OSHEPKOVA¹, E.V. TITAEVA¹, I.V. STAROSTIN¹, E.P. PANCHENKO¹, I.A. TRUBACHEVA², V.N. SEREBRYAKOVA², V.S. KAVESHNIKOV², I.E. CHAZOVA¹, R.S. KARPOV²

¹Federal State budget organization National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, The Institute of Clinical Cardiology, Moscow, Russia; ²Federal State budget science organization Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia

The article describes the results of a study the arterial stiffness and “vascular aging” in relation to CVD risk factors, with a focus on coagulation indicators (fibrinogen and D-dimer), lipid and carbohydrate metabolism disorders in adult population of Tomsk (841 persons aged 25 to 64 years) in the framework of the project ESSE-RF. Arterial stiffness and “vascular aging” were determined by volumetric sphygmography on the VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Japan) with CAVI (cardio-ankle vascular index) and PWV aa (pulse wave velocity aorto-ankle) parameters. The role of well known risk factors for increasing arterial stiffness and “vascular aging” such as age, arterial hypertension, diabetes, male gender, hyperglycemia and hypertriglyceridemia was confirmed. Female gender and overweight showed themselves as protective factors of vascular aging. Independent of other risk factors the association of fibrinogen with arterial stiffness in men, as well as an increase in the fibrinogen and D-dimer levels in men and women with “early vascular aging” were revealed.

Keywords: epidemiological study ESSE-RF, arterial stiffness, vascular aging, fibrinogen, D-dimer, CVD risk factors.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Рогоза Анатолий Николаевич — проф., д.б.н., рук. отд. новых методов диагностики

Добровольский Анатолий Борисович — д.б.н., проф., г.н.с. отд. клинических проблем атеротромбоза

Ошепкова Елена Владимировна — д.м.н., проф. рук. отд. координации и мониторинга научных программ ФГБУ «НИИЦ кардиологии»

Титаева Елена Владимировна — к.б.н., с.н.с. отд. клинических проблем атеротромбоза

Старостин Иван Васильевич — к.м.н., м.н.с. отд. телемедицины

© Коллектив авторов, 2018

Панченко Елизавета Павловна — д.м.н., проф., рук. отд. клинических проблем атеротромбоза

Трубачева Ирина Анатольевна — д.м.н., рук. отд-ния популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН

Серебрякова Виктория Николаевна — к.м.н., ст.н.с. отд-ния популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН

Кавешников Владимир Сергеевич — к.м.н., с.н.с. отд-ния популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН

Чазова Ирина Евгеньевна — акад. РАН, д.м.н., проф., директор ИКК им. А.А. Мясникова

Карпов Ростислав Сергеевич — акад. РАН, д.м.н., проф., науч. рук. НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН

Контактная информация:

Заирова Алсу Рафхатовна — к.м.н., н.с. отд. новых методов диагностики ФГБУ «НИИЦ кардиологии» Минздрава России; 121552 Москва ул. 3-я Черепковская, 15-А; тел.: +7(909)630-8041; e-mail: zairova.alsu@rambler.ru

Артериальная жесткость, по признанию многих отечественных и зарубежных авторов, является интегральным показателем риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2]. Ремоделирование сосудистой стенки, приводящее к повышению ее жесткости, связано как с возрастом, так с наследственными и другими известными факторами риска (ФР) развития ССЗ — наличием артериальной гипертензии (АГ), курения, гиперхолестеринемии, нарушения углеводного обмена и др. [2, 3]. Оценка артериальной жесткости рекомендуется зарубежными и отечественными экспертами при АГ для выявления бессимптомного поражения органов-мишеней, а также в целом для профилактики ССЗ как дополнительная информация при уточнении риска их развития [4–6]. Эксперты подчеркивают, что повышение показателя артериальной жесткости — скорости пульсовой волны (СПВ), является не только независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений (ССО), но и наиболее надежным их прогностическим маркером среди других ФР [1, 2, 7].

Артериальная жесткость рассматривается как ключевой параметр в концепции раннего «сосудистого старения» (так называемый Early Vascular Aging — EVA-синдром), предложенной P. Nilsson [8, 9], в соответствии с которой «сосудистое старение» как важнейший ФР развития ССЗ определяется во многом программой внутриутробного развития, на которую в дальнейшем накладываются другие ФР в течение жизни. Подчеркивается, что выраженность влияния этих факторов поддается количественной оценке методом определения СПВ. Авторы концепции предлагают считать ранним «сосудистым старением» случаи превышения СПВ на каротидно-фemorальном участке артериального русла (СПВ_{кф}) на 2 стандартных отклонения (*SD*) от средних значений для соответствующего пола и возраста [10].

Эксперты по артериальной жесткости на основе результатов крупных многоцентровых исследований предлагают варианты оценки полученных значений СПВ в виде сравнения их с выработанными нормативными как в соответствующих возрастных группах практически здоровых лиц с нормальным артериальным давлением (АД) и без ФР развития ССЗ, так и в целом в популяции в референсных группах лиц с ФР развития ССЗ с учетом уровня АД. При этом нормативные показатели приводятся как в виде среднего значения от $-2 SD$ до $2 SD$, так и в виде медианы с указанием 10-го и 90-го перцентилей. Кроме того, эксперты указали пороговую величину СПВ_{кф}, равную 10 м/с, которая характеризует высокий риск развития ССЗ и ССО [11, 12].

В последние годы, кроме показателя СПВ, характеризующего артериальную жесткость и тесно связанного с

уровнем АД в момент измерения, приобрел большую известность новый показатель — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index — CAVI), который позволяет независимо от уровня АД при исследовании определить «истинную» артериальную жесткость [13]. В связи с этим японские авторы, предложившие данный показатель, рекомендуют определять «сосудистый возраст» по CAVI [13, 14]. По данным многочисленных эпидемиологических и клинических исследований, CAVI обладает независимой диагностической и прогностической значимостью [1, 13–15].

В патофизиологии ремоделирования сосудистой стенки, развития атеросклероза с повышением артериальной жесткости хорошо известна механическая повреждающая роль высокого АД [3]. Кроме того, воспаление, гипоксия и окислительный стресс через нарушение метаболических процессов могут приводить к повышению артериальной жесткости и «сосудистому старению» [1–3, 16]. Наиболее изученными биохимическими ФР являются гиперхолестеринемия и гипергликемия [1, 2]. Работ, посвященных изучению роли системы гемостаза в патогенезе атеросклероза и артериосклероза, значительно меньше, хотя данные экспериментальных исследований свидетельствуют, что компоненты этой системы участвуют не только в образовании тромбов, но и в регуляции проницаемости эндотелия, процессов воспаления, миграции и пролиферации клеток сосудистой стенки [17–19]. Анализ возможных взаимосвязей коагулологических ФР развития ССЗ и показателей ремоделирования сосудов в популяции необходим для понимания неблагоприятного воздействия всей совокупности ФР в сердечно-сосудистом континууме с целью оптимизации профилактики и лечения больных с ССЗ и ССО.

В некоторых зарубежных исследованиях, в том числе двух популяционных, изучались взаимосвязи различных параметров артериальной жесткости, центральной и периферической гемодинамики с показателями коагулограммы (в основном с фибриногеном) [20–24]. Однако эти работы немногочисленны и их выводы не всегда однозначны.

В предыдущих работах по материалам исследования ЭССЕ-РФ [25] продемонстрированы широкая распространенность ФР развития ССЗ, таких как АГ, нарушения липидного и углеводного обмена [26, 27], гиперкоагуляция [28, 29], и изменений сосудистой стенки в виде повышения ее жесткости в популяции взрослого населения Российской Федерации [30].

Цель настоящей работы — изучение взаимосвязей показателей артериальной жесткости с коагулологическими ФР развития ССЗ (фибриноген и D-димер), нарушения-

ми липидного и углеводного обмена для выявления роли этих факторов в раннем «сосудистом старении» в популяции взрослого населения РФ.

Материал и методы

В рамках исследования ЭССЕ-РФ [25] в Томске обследована случайная популяционная выборка 1600 человек в возрасте 25—64 лет [26, 27]. Из них определение артериальной жесткости проведено 1379 участникам исследования, коагулологических показателей — у 1104. Все обследованные с имеющимися в базе данных результатами оценки артериальной жесткости, коагулологических и других лабораторных и инструментальных показателей (841 человек) вошли в настоящее исследование. Средний возраст обследованных составил $50,0 \pm 10,8$ года, мужчин было 274 (33%) и женщин — 567 (67%). У 620 (74%) обследованных имелась АГ, у 657 (78%) — гиперхолестеринемия, у 269 (32%) — ожирение. Число больных ССЗ (АГ и/или ишемическая болезнь сердца — ИБС), к которым были отнесены лица с установленным и задокументированным в амбулаторной карте диагнозом, подтвержденным при опросе и осмотре, а также лица с АГ, выявленной при обследовании (АД $>140/90$ мм рт.ст.) при повторных измерениях, составило 641, из них 463 (72%) с АГ, 157 (24%) с АГ и ИБС и 21 (3%) с ИБС без АГ. Число курящих 292 (35%), лиц с отягощенной по ССЗ наследственностью — 254 (30%).

Исследование артериальной жесткости проведено методом объемной сфигмографии на аппарате VaSera VS-1500 («Fukuda Denshi», Япония). Региональную артериальную жесткость (интегральная жесткость аорты и магистральных артерий) оценивали по расчетному показателю скорости пульсовой волны в аорто-лодыжечном сегменте сосудистого русла (СПВал) [30], характеризующему фактическую жесткость в момент измерения и по САVI — индексу жесткости магистральных артерий, скорректированному по уровню АД [13]. При этом получаемые результаты сравнивали с референсными значениями для соответствующего возраста, определенными на выборке относительно здоровых лиц, жителей Томска в предыдущей работе [30]. При СПВал выше 90-го перцентиля нормальных значений делали заключение о повышении фактической артериальной жесткости. Раннее «сосудистое старение» диагностировали при превышении 90-го перцентиля нормальных значений САVI. Кроме того, дополнительно анализировали случаи «патологического» САVI ≥ 9 как маркера (по данным отечественных и зарубежных исследователей) [13, 14] выраженного атеросклеротического поражения коронарных, брахиоцефальных и периферических артерий.

В рамках проведенного исследования определяли следующие коагулологические показатели: фибриноген (по методу Клауса на автоматическом анализаторе STA-compart с использованием набора реактивов STA-Fg производства «Diagnostica Stago», Франция); D-димер (ручным иммуноферментным методом с использованием набора реактивов Asserachrom D-Di производства «Diagnostica Stago» (Франция) на планшетном фотометре Multiscan Go производства «ThermoFisher» (Финляндия); подробно о заборе крови и проведении анализа описано в предыдущих работах [28]. К критериям гиперкоагуляции относили уровень фибриногена выше 3,7 г/л, D-димера — выше 500 нг/мл [28].

У всех обследованных изучали и другие биохимические показатели крови: уровень глюкозы, широкий спектр показателей липидного обмена — уровень общего холестерина (ОХС), холестерина (ХС) липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, триглицеридов (ТГ), липопротеида (а) — ЛП(а), аполипопротеида А1 (apoA1), аполипопротеида В (apoB), С-реактивного белка (СРБ) и др.

Кроме того, проводили опрос, физическое обследование, регистрацию электрокардиограммы, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с определением толщины комплекса интима—медиа, выявлением атеросклеротических бляшек с определением их количества (CountASB), расчетом суммарных высоты (PlacS) и процента стеноза (SumStenoz).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием программ Statistica, версия 10.0, и Stata, версия 15.0. Нормальность распределения оценивали визуально и с помощью теста Шапиро—Уилка. При нормальном распределении среднегрупповые значения представляли в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое значение показателя по группе, SD — стандартное отклонение, а при ненормальном — в виде медианы и интерквартильного размаха. Сравнительный анализ осуществляли с использованием непараметрического U критерия Манна—Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для оценки статистической значимости межгрупповых различий по частоте выявления событий использовали критерий Пирсона χ^2 . При изучении взаимосвязей показателей проводили линейный регрессионный анализ, определение коэффициента корреляции r Спирмена, множественный линейный и логистический регрессионный анализ с соответствующими проверочными процедурами.

Результаты

Полученные данные артериальной жесткости и «сосудистого старения», а также все лабораторные показатели анализировались как в целом в обследованной группе, так и по половому признаку.

Значения СПВал в целом колебались от 5,1 до 12,8 м/с, составив в среднем $7,7 \pm 1,2$ м/с; САVI — от 3,6 до 11,2, в среднем $7,4 \pm 1,3$ (табл. 1). Выявлено повышение фактической артериальной жесткости (по показателю СПВал) у 358 (43%), по показателю САVI (артериальная жесткость, скорректированная по АД, т.е. раннее «сосудистое старение») — у 167 (20%), обоих показателей — у 156 (19%) обследованных. Изолированное повышение СПВал или САVI регистрировалось в 24 и в 1% случаев соответственно. Патологический САVI $\geq 9,0$ выявлен у 114 (14%) человек.

При сравнении подгрупп мужчин и женщин выявлено, что, несмотря на более молодой возраст мужчин ($p=0,0002$), показатели артериальной жесткости, СПВал и САVI у них выше ($p=0,0016$ и $p=0,009$), чем у женщин, а также значительно чаще регистрируется повышение артериальной жесткости по этим показателям ($p=0,0005$ и $p=0,04$), статистически значимо чаще ($p=0,026$) встречается маркер клинически значимого атеросклероза, патологический САVI $\geq 9,0$ — 15% против 9% у женщин. Таким образом, у мужчин в целом определяется более раннее, чем у женщин, старение сосудов.

Фибриноген определялся на уровне от 0,97 до 5,76 ($3,21 \pm 0,8$) г/л, и распределение было близким к нормаль-

Таблица 1. Показатели артериальной жесткости

| Показатель | Общая группа n=841 | Мужчины n=274 | Женщины n=567 | p М—Ж |
|------------|-----------------------|------------------|------------------|--------|
| Возраст | 50,0±10,8 | 48,0±11,7 | 51,0±10,2 | 0,0002 |
| САД | 139,0±19,4 | 144,6±18,7 | 139,2±20,1 | 0,0002 |
| ДАД | 88,4±12,5 | 91,6±13,5 | 87,4±11,8 | 0,0001 |
| САVI | 7,4±1,3 | 7,6±1,3 | 7,3±1,3 | 0,009 |
| ↑ САVI | 167 (20) | 66 (24) | 101 (19) | 0,04 |
| САVI≥9 | 114 (14) | 48 (18) | 66 (12) | 0,026 |
| СПВал м/с | 7,7±1,2 | 7,9±1,3 | 7,6±1,2 | 0,0016 |
| ↑ СПВал | 358 (43) | 141 (51) | 217 (38) | 0,0005 |

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$ или абсолютного числа (%). ↑ САVI — превышение 90-го перцентиле возрастной нормы (повышение артериальной жесткости, скорректированной по АД, — раннее «сосудистое старение»); ↑ СПВал — превышение 90-го перцентиле возрастной нормы (повышение фактической артериальной жесткости). САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; САVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; СПВал — скорость пульсовой волны в арто-лодыжечном сегменте сосудистого русла.

Таблица 2. Коагулологические факторы риска ССЗ

| Показатель | Общая группа n=841 | Мужчины n=274 | Женщины n=567 | p М—Ж |
|-----------------------------|-----------------------|------------------|------------------|--------|
| Фибриноген, г/л | 3,21±0,8 | 3,1±0,8 | 3,3±0,8 | 0,002 |
| ↑ Фибриноген | 223 (27) | 60 (22) | 163 (29) | 0,04 |
| D-димер, нг/мл. | 317 (211; 508) | 258 (171; 415) | 338 (229; 526) | 0,0001 |
| ↑ D-димер | 219 (26) | 58 (21) | 161 (28) | 0,03 |
| ↑ Фибриноген и ↑ D-димер | 73 (9) | 20 (7) | 53 (9) | нд |

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$, медианы и интерквартильного размаха или абсолютного числа (%). ↑ Фибриноген — превышение 3,7 г/л; ↑ D-димер — превышение 500 нг/мл; ↑ Фибриноген и ↑ D-димер — сочетанное превышение уровней фибриногена и D-димера.

ному (тест Шапиро—Уилка). График распределения концентрации D-димера характеризовался сходом в сторону высоких значений (тест Шапиро—Уилка), уровень D-димера колебался от 65 до 4920 (медиана — 211; интерквартильный размах 317; 508) нг/мл. Признаки гиперкоагуляции (превышение уровня фибриногена 3,7 г/л, D-димера более 500 нг/мл) выявлены у 223 (27%) и 219 (26%) обследованных соответственно (табл. 2). Сочетанное повышение уровня фибриногена и D-димера наблюдалось у 73 (9%) пациентов. Всего признаки гиперкоагуляции по этим показателям выявлены у 368 (44%) лиц анализируемой группы. При этом у женщин наблюдались достоверно более высокие концентрации фибриногена и D-димера и частота выявления маркеров гиперкоагуляции по сравнению с таковыми у мужчин: 29% против 22% ($p=0,04$) повышенного уровня фибриногена, 28% против 21% ($p=0,03$) повышенного уровня D-димера.

По результатам анализов, у 657 (78%) обследованных больных имелась гиперхолестеринемия (ОХС ≥ 5 ммоль/л) [31]. В целом уровень ОХС составил от 3,0 до 12,2 ммоль/л, в среднем — $5,9 \pm 1,2$ ммоль/л (табл. 3). При этом, по данным опроса, липидснижающая терапия проводилась лишь у 37 (4%) обследованных. Уровень ТГ колебался от 0,4 до 8,0 ммоль/л, составив в среднем $1,5 \pm 0,9$ ммоль/л. Повышение уровня ТГ ($> 1,7$ ммоль/л) выявлено у 236 (28%) обследованных. Уровень ХС ЛПНП определялся в диапазоне от 1,3 до 10,4 ммоль/л, в среднем достигая $3,8 \pm 1,1$ ммоль/л. У 547 (65%) обследованных уровень ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л. Уровень ХС ЛПВП колебался от 0,7 до 3,0 ммоль/л, в среднем составил $1,5 \pm 0,3$ ммоль/л. Уровень ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин выявлен в 84 (10%) случаях.

Концентрация ЛП(а) > 50 мг/дл и апоВ > 100 мг/дл [31] определялась у 112 (13%) и 360 (43%) обследованных соответственно. У женщин имелись более высокие концентрации ОХС и чаще наблюдалась гиперхолестеринемия, у мужчин регистрировались более высокие уровни ТГ и более низкие — ХС ЛПВП и апоА.

Уровень глюкозы в венозной крови натощак определялся в диапазоне от 4,0 до 20,0 ммоль/л, составив в среднем $5,6 \pm 1,4$ ммоль/л (табл. 4). Гипергликемия (натощак содержание глюкозы — 6,1 ммоль/л и более) [32] выявлялась у 149 (18%) человек, при этом у 61 (7%) определялись лабораторные признаки сахарного диабета — СД (глюкоза натощак — 7 ммоль/л и более). По данным опроса, СД в качестве диагноза был задокументирован у 64 (8%) пациентов, которые соответственно получали сахароснижающую терапию. Количество больных с установленным диагнозом сахарный диабет и/или гипергликемией натощак — 7 ммоль/л и более составило 105 (12%) человек.

Статистически значимых различий по показателям углеводного обмена у мужчин и женщин не наблюдалось.

Таким образом, анализ показал, что из всех обследованных к относительно здоровым (без ССЗ, нарушений липидного и углеводного обмена — подгруппа 1) можно было причислить лишь 49 (6%) человек, средний возраст которых составил $37,4 \pm 9,4$ года, а с учетом гиперкоагуляционных ФР развития ССЗ — только 23 (3%), средний возраст $36,3 \pm 8,1$ года — подгруппа 2). При анализе показателей артериальной жесткости выявлено, что если в 1-й подгруппе относительно здоровых лиц еще выявляются лица с повышенной артериальной жесткостью по показателю САVI — 2 (4%), по СПВал — 4 (8%), то во 2-й подгруппе с нормальными коагулологическими показателями таковых не обнаружено.

Таблица 3. Показатели липидного обмена

| Показатель | Общая группа n=841 | Мужчины n=274 | Женщины n=567 | p М—Ж |
|------------------|-----------------------|------------------|------------------|---------|
| ОХС, ммоль/л | 5,9±1,2 | 5,7±1,2 | 6,0±1,2 | 0,002 |
| ↑ ОХС | 657 (78) | 197 (72) | 460 (81) | 0,004 |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л | 3,8±1,1 | 3,8±1,0 | 3,9±1,1 | нд |
| ↑ ХС-ЛПНП | 547 (65) | 173 (63) | 374 (66) | нд |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л | 1,5±0,3 | 1,3±0,3 | 1,5±0,3 | <0,0001 |
| ↓ ХС-ЛПВП | 84 (10) | 29 (11) | 55 (8) | нд |
| ТГ, ммоль/л | 1,5±0,9 | 1,6±1,0 | 1,5±0,8 | 0,02 |
| ↑ ТГ | 236 (28) | 86 (31) | 150 (26) | нд |
| АроА, мг/дл | 141,4±24,3 | 131,8±24,0 | 146,1±23,1 | <0,0001 |
| АроВ, мг/дл | 96,8±25,6 | 96,1±25,3 | 97,2±25,7 | нд |
| ↑ АроВ | 360 (43) | 115 (42) | 245 (43) | нд |
| ЛП(а) | 10,2 (4,2; 21,6) | 7,8 (3,5; 23,5) | 8,7 (4,3; 20,4) | нд |
| ↑ ЛП(а), мг/дл | 112 (13) | 38 (14) | 74 (13) | нд |

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$, медианы и интерквартильного размаха или абсолютного числа (%). ↑ ОХС — равно или более 5 ммоль/л; ↑ ХС-ЛПНП — превышение 3,0 ммоль/л; ↓ ХС-ЛПВП — менее 1,0 или 1,2 ммоль/л (м/ж); ↑ ТГ — превышение 1,7 ммоль/л; ↑ АроВ — более 100 мг/дл; ↑ ЛП(а) — превышение 50 мг/дл.

Таблица 4. Показатели углеводного обмена

| Показатель | Общая группа n=841 | Мужчины n=274 | Женщины n=567 | p М—Ж |
|--|-----------------------|------------------|------------------|-------|
| Глюкоза (венозная плазма) натощак ммоль/л | 5,6±1,4 | 5,7±1,4 | 5,5±1,3 | нд |
| ↑ Глюкоза ≥6,1 ммоль/л, гипергликемия | 149 (18) | 53 (19) | 96 (17) | нд |
| Сахарный диабет (лаб. глюкоза ≥7,0 ммоль/л) | 61 (7) | 22 (8) | 39 (7) | нд |
| Сахарный диабет (диагноз) и сахароснижающая терапия | 64 (8) | 16 (6) | 48 (8) | нд |
| Сахарный диабет (диагноз и/или глюкоза ≥7,0 ммоль/л) | 105 (12) | 29 (11) | 76 (13) | нд |

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$ или абсолютного числа (%). ↑ Глюкоза — гипергликемия, глюкоза ≥6,1 ммоль/л; СД (лаб.) — сахарный диабет по лабораторным данным, глюкоза ≥7,0 ммоль/л; СД-диагноз и терапия — сахарный диабет, задокументированный как диагноз, и сахароснижающая терапия; СД — диагноз и/или СД (лаб.).

При корреляционном анализе параметров артериальной жесткости с изучаемыми лабораторными показателями, а также с некоторыми другими инструментальными данными выявлены статистически значимые корреляции (табл. 5).

Показатели артериальной жесткости СПВал и САVI зависят от возраста и тесно коррелируют с результатами дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий — ТИМ общей сонной артерии и параметрами атеросклеротического поражения артерий. СПВал тесно связана с уровнем систолического и диастолического АД, связь САVI с уровнем АД гораздо менее выражена.

В изученной группе обследованных выявляется слабая, но высокозначимая взаимосвязь показателей липидного обмена и уровня глюкозы с артериальной жесткостью, более выраженная по показателю СПВал (см. табл. 5; рис. 1). Повышение уровня липидов, особенно фракции ХС ЛПНП и ароВ, а также уровня глюкозы ассоциировано с повышением артериальной жесткости, ранним «сосудистым старением» и патологическим САVI ≥9.

С такой же статистической значимостью с артериальной жесткостью коррелируют показатели коагулограммы, однако степень этой связи менее выражена (рис. 2). Уровень фибриногена, D-димера и показатели артериальной жесткости СПВал и САVI находятся в прямой зависимости ($r=0,19$; $p<0,0001$ и $r=0,13$; $p<0,0001$ соответственно для фибриногена) и ($r=0,2$; $p=0,0001$ и $r=0,2$; $p=0,001$ соответственно для D-димера). Повышение уровня фибри-

ногена также коррелировало с САVI ≥9,0 ($r=0,2$; $p=0,0001$) и повышением САVI вообще, т.е. с ранним «сосудистым старением».

Выявлена также взаимосвязь уровня фибриногена и D-димера с уровнем СРБ ($r=0,36$, $p<0,0001$ и $r=0,31$, $p<0,0001$ соответственно), а также с показателями липидного и углеводного обмена (фибриноген с ОХС $r=0,15$, $p<0,0001$; с ХС ЛПНП $r=0,17$, $p<0,0001$; с ТГ $r=0,17$, $p<0,0001$; с ароВ $r=0,2$, $p<0,0001$; с уровнем глюкозы $r=0,12$, $p<0,0001$; D-димера с ОХС $r=0,1$, $p=0,02$; с ХС ЛПНП $r=0,1$, $p=0,03$; с ЛП(а) $r=0,1$, $p=0,03$; с уровнем глюкозы $r=0,13$, $p<0,0001$).

Учитывая наличие прямых корреляций изучаемых лабораторных показателей между собой и с некоторыми другими изучаемыми параметрами, как известными ранее, так и подтвержденными в нашем исследовании, мы выполнили многофакторный линейный и логистический регрессионные виды анализа с целью выявления «независимых» факторов повышения артериальной жесткости по показателям СПВал и САVI. В анализ включили все изучаемые лабораторные показатели как в абсолютных цифрах, так и по принципу наличия или отсутствия превышения нормальных значений, уровень АД в момент исследования, критерии наличия АГ и ССЗ, СД, курения, ожирения и избыточной массы тела, а также учитывали возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ).

На первом этапе разработки модели в нее были включены «стандартные» факторы, связь которых с артериаль-

Таблица 5. Корреляционные взаимосвязи показателей артериальной жесткости с коагулогическими факторами риска, данными липидного и углеводного обмена (ранговая корреляция по Спирмену)

| Показатель | CAVI | ↑ CAVI | CAVI≥9 | СПВал | ↑ СПВал |
|------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Фибриноген, г/л | $r=0,14$ $p<0,0001$ | | | $r=0,19$ $p<0,0001$ | |
| ↑ Фибриноген | | $r=0,15$ $p<0,0001$ | $r=0,18$ $p<0,0001$ | | $r=0,1$ $p=0,03$ |
| D-димер, нг/мл | $r=0,18$ $p<0,0001$ | | | $r=0,21$ $p<0,0001$ | |
| ОХС, ммоль/л | $r=0,24$ $p<0,0001$ | | | $r=0,28$ $p<0,0001$ | |
| ↑ ОХС | | $r=0,1$ $p=0,004$ | $r=0,1$ $p=0,002$ | | $r=0,15$ $p=0,0001$ |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л | $r=0,23$ $p=0,0001$ | | | $r=0,27$ $p=0,0001$ | |
| ↑ ХС-ЛПНП | | $r=0,12$ $p=0,001$ | $r=0,13$ $p<0,0001$ | | $r=0,13$ $p<0,0001$ |
| ТГ, ммоль/л | $r=0,22$ $p<0,0001$ | | | $r=0,35$ $p<0,0001$ | |
| ↑ ТГ | | | $r=0,1$ $p=0,005$ | | $r=0,2$ $p<0,0001$ |
| АpoB | $r=0,26$ $p<0,0001$ | | | $r=0,34$ $p<0,0001$ | |
| ↑ АpoB | | $r=0,1$ $p=0,003$ | $r=0,14$ $p<0,0001$ | | $r=0,2$ $p<0,0001$ |
| Глюкоза, ммоль/л | $r=0,20$ $p<0,0001$ | | | $r=0,33$ $p<0,0001$ | |
| ↑ Глюкоза | | $r=0,1$ $p=0,003$ | $r=0,13$ $p<0,0001$ | | $r=0,17$ $p<0,0001$ |
| Возраст | $r=0,56$ $p<0,0001$ | | | $r=0,61$ $p<0,0001$ | |
| САД | $r=0,25$ $p<0,0001$ | | | $r=0,63$ $p<0,0001$ | |
| ДАД | $r=0,26$ $p<0,0001$ | | | $r=0,64$ $p<0,0001$ | |
| ИМТ | | | | $r=0,15$ $p<0,0001$ | |
| ТИМ | $r=0,39$ $p<0,0001$ | | | $r=0,48$ $p<0,0001$ | |
| PlacS | $r=0,32$ $p<0,0001$ | | | $r=0,33$ $p<0,0001$ | |
| CountASB | $r=0,33$ $p<0,0001$ | | | $r=0,35$ $p<0,0001$ | |
| SumStenoz | $r=0,31$ $p<0,0001$ | | | $r=0,33$ $p<0,0001$ | |

Примечание. ↑ CAVI — превышение 90-го перцентиля возрастной нормы; ↑ СПВал — превышение 90-го перцентиля возрастной нормы; ↑ Фибриноген — превышение 3,7 г/л; ↑ ОХС — ≥ 5 ммоль/л; ↑ ХС-ЛПНП — превышение 3,0 ммоль/л; ↓ ХС-ЛПВП — менее 1,0 или 1,2 ммоль/л (м/ж); ↑ ТГ — превышение 1,7 ммоль/л; ↑ АpoB — более 100 мг/дл; ↑ Глюкоза — $\geq 6,1$ ммоль/л; ТИМ — толщина интима-медиа общей сонной артерии; PlacS — суммарная высота АСБ; CountASB — количество АСБ; SumStenoz — суммарный стеноз АСБ.

ной жесткостью известна; оставлены те из них, которые показали наиболее статистически значимую связь с изучаемым показателем; удалены из модели факторы, проявившие статистически незначимую связь и удаление которых из модели не сопровождалось выраженным снижением коэффициента детерминации.

На втором этапе в ранее построенную модель поочередно вносили представляющие интерес коагулогические факторы и оставляли те из них, которые показали статистически наиболее значимую связь с изучаемым показателем; удаляли из модели факторы, проявившие статистически незначимую связь и удаление которых из модели не

сопровождалось значительным снижением коэффициента детерминации.

В результате многофакторного линейного моделирования установлено, что в дополнение к «стандартным» факторам — возрасту ($\beta=0,57$; $p<0,0005$), концентрации ТГ в крови ($\beta=0,07$; $p=0,03$), уровню глюкозы ($\beta=0,47$; $p=0,003$) и среднему АД в момент измерения ($\beta=0,03$; $p<0,0005$), а также меньшему ИМТ ($\beta=-0,95$; $p<0,0005$ для женщин и $\beta=-0,6$; $p<0,0005$ для мужчин), с большими значениями индекса CAVI независимо ассоциирована концентрация фибриногена у мужчин ($\beta=0,21$; $p=0,02$), но не у женщин ($\beta=-0,02$; $p=0,8$). Внесение фибриногена в модель ведет к незначительному, но статистически значимому повыше-

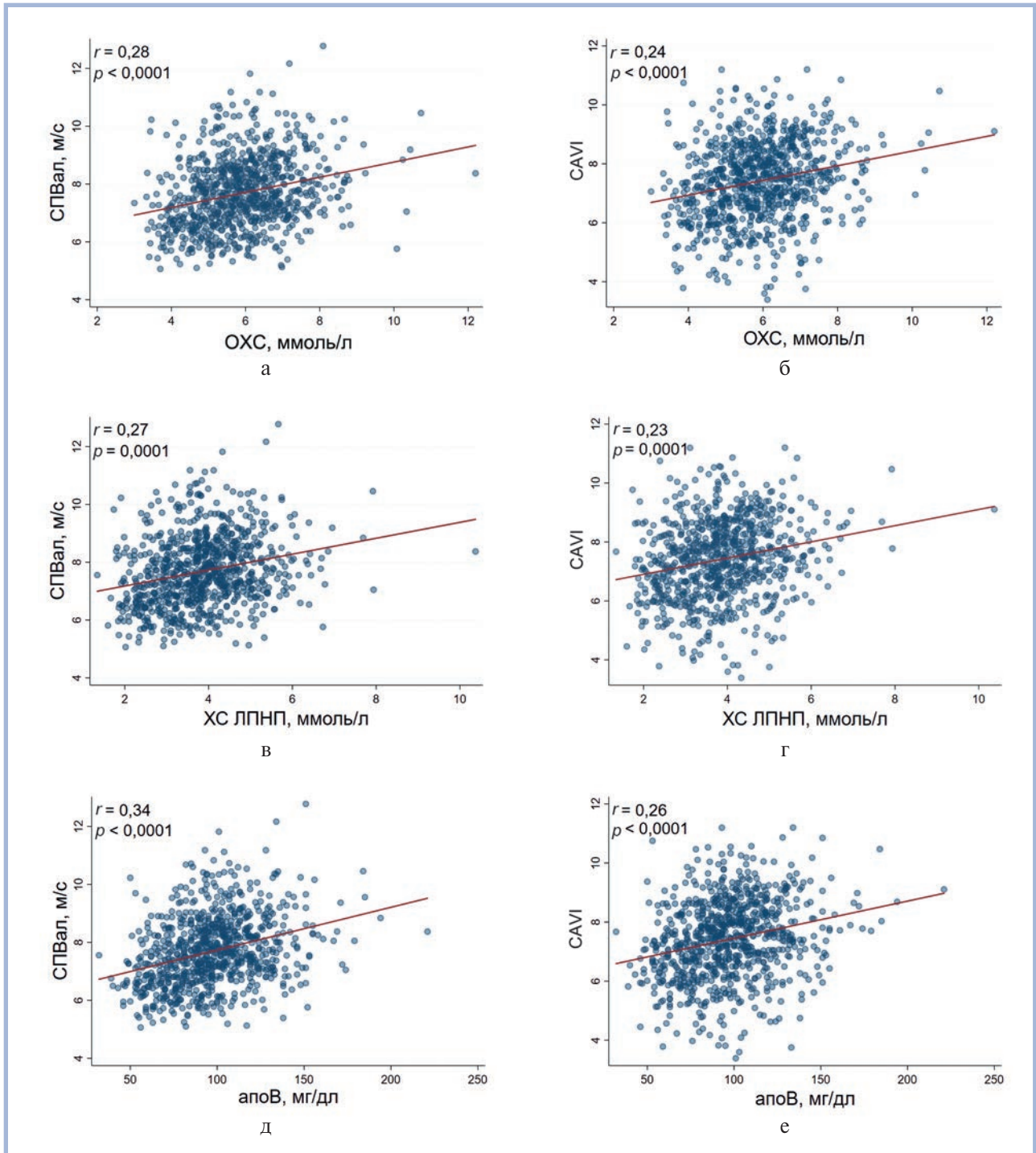


Рис. 1. Некоторые взаимосвязи показателей артериальной жесткости и липидного обмена.

а — СПВал и ОХС; б — САВИ и ОХС; в — СПВал и ХС ЛПНП; г — САВИ и ХС ЛПНП; д — СПВал и apoB; е — САВИ и apoB. СПВал — скорость пульсовой волны в арто-лодыжечном сегменте сосудистого русла; ОХС — общий холестерин; САВИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; apoB — аполипопротеид В.

нию коэффициента детерминации R^2 (с 0,4358 до 0,4382; $p=0,02$).

Для фактической артериальной жесткости СПВал установлены те же закономерности, что и для индекса САВИ.

С превышением фактической артериальной жесткостью (СПВал) возрастной нормы по данным многофак-

торного логистического анализа оказались независимо ассоциированы более старший возраст (отношение шансов — ОШ 1,05; $p < 0,0005$), мужской пол (ОШ 1,7; $p = 0,004$), наличие гипертриглицеридемии (ОШ 1,8; $p = 0,002$), повышенный уровень АД в момент обследования (ОШ 6,9; $p < 0,0005$), в то время как наличие избыточной массы тела ассоциировано с пониженной вероятностью превышения

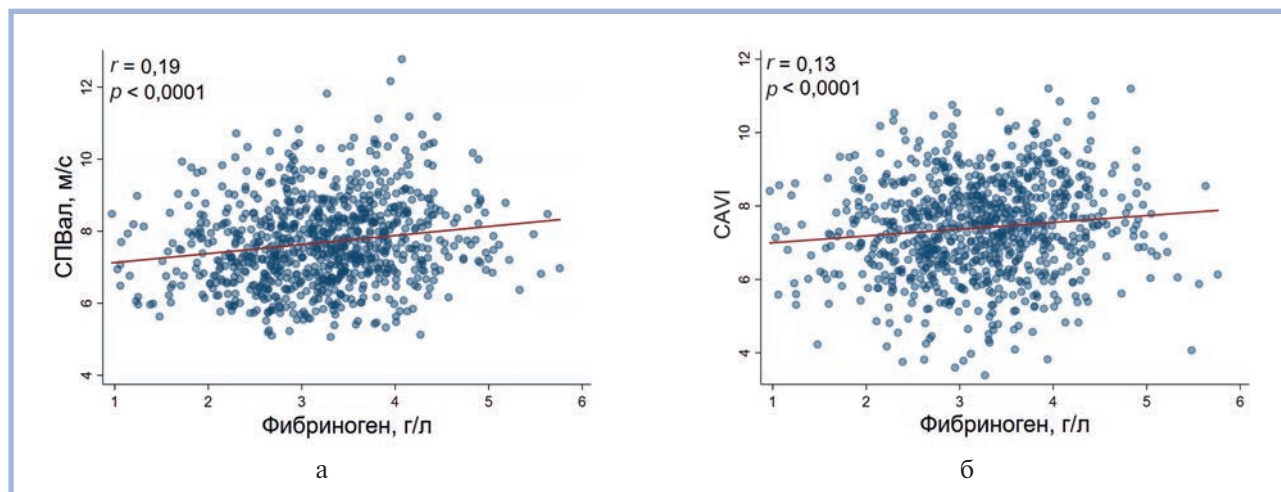


Рис. 2. Взаимосвязи показателей артериальной жесткости и фибриногена.

а — СПВал и фибриноген; б — CAVI и фибриноген.

фактической артериальной жесткостью возрастной нормы (ОШ 0,58; $p < 0,0005$).

Патологический CAVI ≥ 9 взаимосвязан с возрастом (ОШ 1,2; $p < 0,0005$), наличием СД (ОШ 2,2; $p = 0,004$), дислипидемии (ОШ 2,7; $p = 0,04$), а также с гиперкоагуляцией — сочетанным повышением уровней фибриногена и D-димера (ОШ 1,8; $p = 0,066$), в то время как женский пол и избыточная масса тела оказались независимо ассоциированы с меньшей вероятностью патологического повышения CAVI (ОШ 0,4; $p < 0,0005$ для женского пола и ОШ 0,5; $p = 0,02$ для избыточной массы тела). При поправке на возраст значимость фактора гиперкоагуляции возрастает (ОШ 2,5; $p = 0,002$), и внесение сочетанного повышения коагулологических показателей статистически значимо повышает псевдокоэффициент детерминации R^2 на 14,6% (с 0,0869 до 0,0996; $p = 0,004$).

По данным многофакторного логистического анализа наличие раннего «сосудистого старения», т.е. превышение возрастной нормы CAVI независимо ассоциировано как с традиционными факторами: более старшим возрастом (ОШ 1,05; $p < 0,0005$), мужским полом (ОШ 1,6; $p = 0,01$), наличием АГ (ОШ 2,3; $p = 0,003$) и СД (ОШ 1,8; $p = 0,02$), так и погранично значимо с превышением нормального уровня фибриногена (ОШ 1,4; $p = 0,06$), в то время как наличие ожирения ассоциировано с пониженной вероятностью раннего «сосудистого старения» (ОШ 1,8; $p = 0,004$). При поправке на возраст в этой модели возрастает значимость коагулологических ФР — сочетанное превышение нормы уровней фибриногена и D-димера независимо ассоциировано с ранним «сосудистым старением» (ОШ 1,8; $p = 0,04$).

Обсуждение

Обследование взрослого населения Российской Федерации, проведенное в рамках многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ, выявило широкую распространенность ФР развития ССЗ: АГ, ожирения, повышенного уровня ХС и глюкозы, курения, низкого уровня физической активности и т.д. [26, 27]. Цель нашего исследования состояла в выявлении прогностически

наиболее значимых клинических и биохимических ФР развития ССЗ, приводящих к повышению артериальной жесткости и раннему «сосудистому старению». Особое внимание мы уделили фибриногену и D-димеру, коагулологическим факторам, связь которых с риском развития ССЗ была продемонстрирована во многих проспективных исследованиях [18, 22, 33].

В литературе описаны исследования взаимосвязей коагулологических показателей (в основном фибриногена) и артериальной жесткости, при этом не всегда однозначные. Так, выявлена взаимосвязь уровня фибриногена и жесткости аорты по показателю СПВкф как у 229 больных АГ, так и у 159 лиц с нормальным АД, сохраняющаяся при многофакторном анализе с поправкой на возраст, пол, АД, частоту сердечных сокращений, ИМТ, курение и уро-

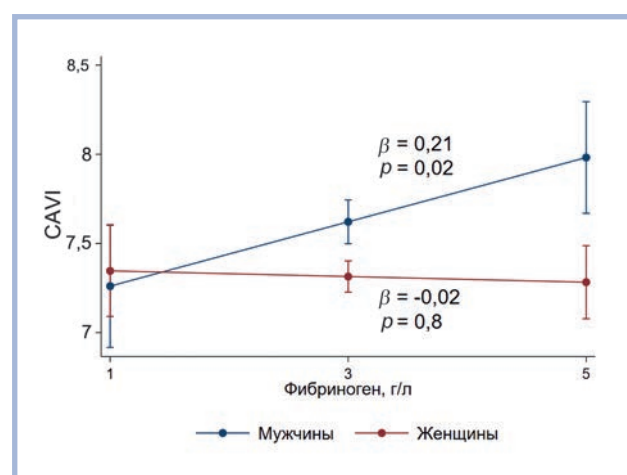


Рис. 3. График зависимости индекса CAVI от уровня фибриногена у мужчин и женщин.

Представлены прогнозируемые средние величины (с 95% доверительными интервалами) CAVI в зависимости от различных уровней фибриногена для мужчин и женщин, полученные при учете сопутствующего действия остальных факторов в модели.

вень ХС [20]. При этом авторы исследования отмечают важность уровня фибриногена как маркера повреждения сосудов. В недавно опубликованном популяционном исследовании, проведенном в Германии с участием 13 724 человек, показана взаимосвязь индекса артериальной жесткости SI (stiffness index) по данным пальцевой фотоплетизмографии и уровня фибриногена у женщин [21]. Фибриноген является независимым ФР развития ССЗ, ассоциированным с хроническим воспалением и дисфункцией эндотелия [22]. Во Фрамингемском исследовании изучали взаимосвязь уровня 7 биомаркеров, включающих в том числе фибриноген и СРБ, с некоторыми показателями центральной гемодинамики и артериальной жесткости — центральное пульсовое давление, СПВкф, показатели отраженной волны и др. В результате уровень изученных биомаркеров оказался статистически значимо связан со всеми изучаемыми инструментальными параметрами, однако при многофакторном анализе прогностическая значимость повышенного уровня фибриногена не подтвердилась [23].

В отношении D-димера подобные исследования единичны. На примере 100 больных атеросклерозом продемонстрирована взаимосвязь D-димера, фибриногена, агрегации тромбоцитов и показателя артериальной жесткости — САVI [24].

По результатам нашего исследования, коагулогические ФР — фибриноген и D-димер — находятся в прямой зависимости с показателями артериальной жесткости, а повышение уровня фибриногена прямо коррелирует с маркером клинически значимого атеросклероза, патологическим САVI $\geq 9,0$ и с превышением САVI нормальных возрастных значений, т.е. с ранним «сосудистым старением». Более того, при многофакторном анализе продемонстрирована независимая от других ФР развития ССЗ взаимосвязь уровня фибриногена и показателей артериальной жесткости у мужчин, а также повышения уровня фибриногена и D-димера у мужчин и женщин с ранним «сосудистым старением».

По данным литературы, уровень фибриногена связан с коронарной смертностью в долгосрочной перспективе у мужчин, но не у женщин, хотя средние уровни фибриногена у женщин выше, чем у мужчин [22, 34]. В нашем исследовании также, несмотря на то что уровень фибриногена, как и D-димера, у женщин (средний возраст $51,0 \pm 10,2$ года) был выше, чем у мужчин (средний возраст $48,0 \pm 11,7$ года), показатели артериальной жесткости у мужчин были значительно хуже.

При планировании исследования мы исходили из того, что интактная сосудистая стенка обладает антикоагулянтной активностью, но при ее повреждении или воспалении активируется свертывающая система, компоненты которой могут участвовать в ремоделировании стенки сосудов. Результаты проведенного исследования продемонстрировали как взаимосвязь маркера воспаления — СРБ с показателями коагулограммы, так и независимую от других ФР ассоциацию гиперкоагуляции с повышенной артериальной жесткостью и «сосудистым старением». Группа лиц с сочетанным повышением уровней фибриногена и D-димера ($n=73$) оказалась самой неблагоприятной по показателям артериальной жесткости: у 22 (30%) выявлялся патологический САVI $\geq 9,0$ и у 23 (32%) — раннее «сосудистое старение».

В концепции высокого риска развития ССО, а также так называемой агрессивной коррекции ФР и прогресси-

рования атеросклероза (aggressive decrease of atherosclerosis modifiers — ADAM) [9] сочетание рассматриваемых коагулогических параметров и артериальной жесткости может представлять интерес при персонализированном подходе для предупреждения преждевременного старения сосудов и иметь перспективы при профилактике и лечении ССЗ.

Широкая распространенность дислипидемии и гиперхолестеринемии в обследованной популяции, тем не менее, в нашем исследовании подтвердила известную взаимосвязь нарушений липидного обмена и повышения артериальной жесткости [1, 2, 30, 31]. Однако, если при прямом корреляционном анализе с показателями артериальной жесткости в прямой зависимости были как уровни ОХС, так и ХС ЛПНП (особенно apoB) и ТГ, то в многофакторном анализе изолированно только ТГ проявились как независимый фактор, ассоциированный с повышением артериальной жесткости и «сосудистым старением», а дислипидемия в целом была статистически значимо связана с патологическим САVI ≥ 9 . Наши результаты согласуются с данными литературы о значении гипертриглицеридемии как независимого ФР развития ССЗ [35].

По данным нашего исследования, из биохимических факторов наиболее значимым оказалось влияние гипергликемии на повышение артериальной жесткости и «сосудистое старение», что, безусловно, подтверждает имеющиеся данные о неблагоприятном воздействии на сосудистую стенку этого патофизиологического звена [1—3, 36, 37]. В группе 149 обследованных с гипергликемией у 90 (60%) имелось повышение фактической артериальной жесткости и у 39 (26%) — раннее «сосудистое старение».

СД, АГ и мужской пол оказались наиболее значимыми, кроме возраста, факторами «сосудистого старения» в обследованной популяции, а для «патологического» САVI ≥ 9 наличие СД оказалось фактически основным, кроме возраста, определяющим фактором.

Многофакторный анализ выявил, казалось бы, парадоксальное явление: высокий ИМТ ассоциирован с более низкими САVI и СПВал. При этом у женщин независимая ассоциация между высоким ИМТ и меньшей артериальной жесткостью оказалась более выражена, чем у мужчин. Однако в последнее время в литературе появились публикации с аналогичными данными. Так, зарубежными авторами показана отрицательная корреляция САVI с ИМТ и окружностью талии [36]. В публикации по материалам исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области отечественные авторы продемонстрировали отрицательную взаимосвязь САVI и ИМТ при слабой положительной связи САVI с висцеральным ожирением [38]. На протяжении многих лет принято было считать избыточную массу тела и ожирение ФР развития ССЗ и ССО, что подтверждено в разных исследованиях [2, 4—6]. Однако в последнее время концепция «метаболически здорового ожирения» (МЗО) набирает все большую доказательную базу. По данным литературы, распространенность МЗО в популяции составляет от 6 до 39% и чаще выявляется у женщин, что подтверждено при крупном метаанализе 10 когортных европейских исследований с участием 163 517 человек [39, 40]. В опубликованной по материалам исследования ЭССЕ-РФ статье [40] сообщается, что распространенность фенотипа МЗО в случайной выборке жителей Санкт-Петербурга составляет от 12 до 35% и подчеркиваются метаболически протективные свойства адипонектина в этой группе обследованных. В результате проведенного нами анализа также

получены данные, что избыточная масса тела и ожирение, как и женский пол, оказывают некоторое протективное влияние по отношению к артериальной жесткости и «сосудистому старению». Изучение этого вопроса не являлось целью нашей работы, однако в связи с полученными результатами представляют интерес дальнейшие исследования в этой области.

Заключение

В популяции взрослого населения Томска повышение артериальной жесткости выявляется в 43% случаев и раннее «сосудистое старение» — у каждого пятого (20%)

обследованного. Подтверждено, что наиболее значимыми для повышения артериальной жесткости и «сосудистого старения», кроме возраста, являются такие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, как артериальная гипертония, мужской пол и сахарный диабет, гипергликемия и гипертриглицеридемия. Женский пол и избыточная масса тела проявили себя как факторы, предохраняющие от «сосудистого старения». Выявлена независимая от других факторов риска ассоциация уровня фибриногена с показателями артериальной жесткости у мужчин, а также повышения уровней фибриногена и D-димера с ранним «сосудистым старением» у мужчин и женщин.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2);4-19. [Vasyuk YA, Ivanova SV, Shkolnik EL et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2016;15(2):4-19. (In Russ.)].
2. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*. 2006;27:2588-605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>
3. Safar ME, O'Rourke MF. Handbook of Hypertension, Volume 23: Arterial Stiffness in Hypertension. Elsevier; 2006. P. 598.
4. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2016;7(29);2-78.
5. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2013;34:2159-219.
6. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации. *Кардиологический вестник*. 2015;1:3-30. [Chazova IE, Oshchepkova EV, Zhernakova YuV. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Clinical guidelines. *Kardiologicheskii vestnik*. 2015;1:3-30. (In Russ.)].
7. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-1327.
8. Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome [review]. *Journal of Hypertension*. 2008;26:1049-1057. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f82c3e>
9. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular Aging: A Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment and Prevention. *Hypertension*. 2009;54:3-10. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.129114>
10. Nilsson PM. Preventing early vascular aging (EVA). *Mediography*. 2012;34:11-16.
11. Boutouyrie P, Vermeersch SJ. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values': Clinical research. *European Heart Journal*. 2010;31:2338-2350. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq165>
12. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of Hypertension*. 2012;30:445-448. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e32834fa8b0>
13. Shirai K, Hiruta N, Song M, Kurosu T et al. Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) as a Novel Indicator of Arterial Stiffness: Theory, Evidence and Perspectives. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(11):924-938. <https://doi.org/10.5551/jat.7716>
14. Namekata T, Suzuki K, Ishizuka N, Shirai K. Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a novel indicator of arteriosclerosis: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;10:11-51. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-11-51>
15. Милягин В.А., Милягина И.В., Абраменкова Н.Ю. и др. Неинвазивные методы исследования магистральных сосудов. Смоленск. 2008; 182. [Miljagin VA, Miljagina IV, Abramenkova NJu. Neinvazivnyye metody issledovaniya magistr'al'nyh sosudov. Smolensk. 2008. (In Russ.)].
16. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension*. 2005;45:1050-1055. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000164580.39991.3d>
17. Borissoff JI, Heeneman S, Kilinc E et al. Early Atherosclerosis Exhibits an Enhanced Procoagulant State. *Circulation*. 2010;122:821-830. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.907121>
18. Willeit P, Thompson A, Aspelund T, Rumley A, Eiriksdottir G et al. Hemostatic Factors and Risk of Coronary Heart Disease in General Populations: New Prospective Study and Updated Meta-Analyses. *PLoS ONE*. 2013; 8(2):e55175. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055175>
19. Crawley JT, Zanardelli S, Chion CK, Lane DA. The central role of thrombin in hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2007;5(Suppl. 1):95-101. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836-2007.02500.x>
20. Vlachopoulos C, Pietri P, Aznaouridis K et al. Relationship of fibrinogen with arterial stiffness and wave reflections. *Journal of Hypertension*. 2007;25:2110-2116. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3282dc25da>
21. Arnold N, Gori T, Schnabel RB, Schulz A et al. Relation between Arterial Stiffness and Markers of Inflammation and Hemostasis — Data from the Population-based Gutenberg Health Study. www.nature.com/scientificreports/Published online: 24 July 2017. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06175-2>
22. Kaptoge S, White IR, Thompson SG, Wood AM et al. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154 211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. *Am J Epidemiol*. 2007;166:867-879. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm191>
23. Lieb W, Larson MG, Benjamin EJ, Yin X et al. Multimarker approach to evaluate correlates of vascular stiffness: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119:37-43. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.816108>
24. Hayashi S. Significance of plasma D-dimer in relation to the severity of atherosclerosis among patients evaluated by non-invasive indices of cardio-ankle vascular index and carotid intima-media thickness. *Int J Hematol*. 2010;92:76-82. <https://doi.org/10.1007/s12185-010-0622-9>
25. Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обновление и дизайн исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;6:25-34. [Boitsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya meditsina*. 2013;6:25-34. (In Russ.)].
26. Чазова И.Е., Трубачева И.А., Жернакова Ю.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе Сибирского федерального округа. *Системные гипертензии*. 2013;10(4):30-37. [Chazova IE, Trubacheva IA, Zhernakova YuV. The prevalence of arterial hypertension as a risk factor of cardiovascular diseases in one of the cities in Siberian federal district. *Sistemnye gipertenzii*. 2013;10(4):30-37. (In Russ.)].
27. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. *Кардиология*. 2014;10:4-12. [Chazova IE, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV. Prevalence

- of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2014;10:4-12. (In Russ.)).
<https://doi.org/10.18565/cardio.2014.10.4-12>
28. Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Яровая Е.Б. и др. Коагулогические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции взрослого населения Томска. *Системные гипертензии*. 2013;10(4): 50-54. [Dobrovolsky AB, Titaeva EV, Yarovaia EB et al. Coagulologic risk factors of heart disease in the adult population of Tomsk. *Sistemnye gipertenzii*. 2013;10(4):50-54. (In Russ.)].
29. Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Яровая Е.Б. и др. D-димер, фибриноген и уровень артериального давления. Анализ популяции взрослого населения Томска (исследование ЭССЕ-РФ). *Атеротромбоз*. 2014;2:19-24. [Dobrovolsky AB, Titaeva EV, Yarovaia EB et al. D-dimer, fibrinogen and arterial hypertension in the adult population of Tomsk (the ESSE-RF study). *Aterotromboz*. 2014;2:19-24. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.21518/2307-1109-2014-2-19-24>
30. Рогоза А.Н., Заирова А.Р., Жернакова Ю.В., Ошепкова Е.В. и др. Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения РФ на примере жителей города Томск по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Системные гипертензии*. 2014;11(4):42-48. [Rogozha AN, Zairova AR, Zhernakova YV, Oshepkova EV et al. Vascular wall in adult population of Tomsk in the framework of the project ESSAY RF. *Sistemnye gipertenzii*. 2014;11(4):42-48. (In Russ.)].
31. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2016;37(39):2999-3058.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
32. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. Сахарный диабет. 2017;20(1S):1-112. [Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th Edition. *Saharnyi diabet*. 2017;20(1S):1-112. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.14341/DM20171S8>
33. Zakai NA, McClure LA, Judd SE et al. D-dimer and the Risk of Stroke and Coronary Heart Disease. The REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Thromb Haemost*. 2017;117:618-624.
<https://doi.org/10.1160/th16-07-0519>
34. Regnault V, Lacolley P, Safar M. Fibrinogen, genes, and arterial stiffness. *Journal of Hypertension*. 2009;27:1350-1351.
<https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e32832c4e18>
35. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G et al Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115:450-458.
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.637793>
36. Gómez-Marcos MÁ, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC et al; LOD-DIABETES Group. Cardio-ankle vascular index is associated with cardiovascular target organ damage and vascular structure and function in patients with diabetes or metabolic syndrome, LOD-DIABETES study: a case series report. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:7.
<https://doi.org/10.1186/s12933-014-0167-y>
37. Оскола Е.В., Шубина А.Т., Заирова А.Р. и др. Эластические свойства сосудов, показатели функционального состояния почек и почечного кровотока у больных с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2014;3:96-106. [Oskola EV, Shubina AT, Zairova AR et al. Arterial stiffness, renal function and renal blood flow in patients with coronary artery disease, arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Saharnyi diabet*. 2014;3:96-106. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.14341/DM2014396-106>
38. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Федорова Н.В. и др. Значения сердечно-лodyжечного сосудистого индекса у пациентов с нарушениями углеводного обмена по данным исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016;3:55-67. [Sumin AN, Bezdenezhnykh NA, Fedorova NV et al. The values of cardio-ankle vascular index in patients with impaired glucose metabolism according to research «ECVE-RF» in the Kemerovo region. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2016;3:55-67. (In Russ.)].
39. Pataky Z, Bobbioni-Harsch E, Golay A. Open questions about metabolically normal obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(Suppl.2):S18-S23.
<https://doi.org/10.1038/ijo.2010.235>
40. Бояринова М.А., Орлов А.В., Ротарь О.П. и др. Адипокины и метаболически здоровое ожирение у жителей Санкт-Петербурга (в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Кардиология*. 2016;8:40-45. [Boyarinova MA, Orlov AV, Rotar OP et al. Adipokines Level in Metabolically Healthy Obese Saint-Petersburg Inhabitants (ESSE-RF). *Kardiologiya*. 2016;8:40-45. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.18565/cardio.2016.8.40-45>

Артериальная гипертензия как фактор риска осложненного течения беременности и неблагоприятных перинатальных исходов — анализ регистра беременных БЕРЕГ

Р.И. СТЮК¹, Я.В. БРЫТКОВА¹, С.А. БЕРНС¹, Е.Л. БАРКОВА¹, Е.Ю. ИВАНОВА¹, Т.А. ГОМОВА²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ГУЗ «Тульская областная больница», Тула, Россия

На базе Тульского областного перинатального центра проведено наблюдательное (обсервационное) исследование «Оценка клинического состояния беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в течение гестации, в родах, раннем послеродовом периоде и через 12 мес после родов, а также анализ перинатальных исходов, состояния плода, новорожденного и качества лечения этих пациенток» с помощью регистра — БЕРЕМЕННЫХ РЕГИСТР (БЕРЕГ). В исследование включили 3214 женщин, родоразрешенных в этом перинатальном центре в течение 2014 г., из которых у 451 (14%) были диагностированы разные клинические варианты артериальной гипертензии (АГ): хроническая АГ — у 175 (39%), гестационная АГ — у 117 (26%) и преэклампсия (ПЭ) — у 159 (35%). По возрасту пациентки с АГ были достоверно старше, чем женщины с нормальным артериальным давлением, и чаще имели нарушения углеводного обмена, в том числе сахарный диабет, а также ожирение. Течение беременности у женщин с АГ значительно чаще осложнялось угрозой ее прерывания, плацентарной недостаточностью, преждевременными родами и оперативным родоразрешением. Разные клинические варианты АГ наряду с ожирением и угрозой прерывания беременности стали прогностически неблагоприятными состояниями, которые способствовали рождению недоношенных детей и гибели плода и новорожденного.

Ключевые слова: регистр, беременные, артериальная гипертензия, перинатальные исходы, гибель плода или новорожденного, недоношенность плода.

Arterial hypertension as a risk factor for complications during pregnancy and adverse perinatal outcomes — an analysis of the registry of pregnant women «BEREG»

R.I. STRYUK¹, YA.V. BRYTKOVA¹, S.A. BERNIS¹, E.L. BARKOVA¹, E.YU. IVANOVA¹, T.A. GOMOVA²

¹FGBU A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; ²Tula Regional Hospital, Tula, Russia

In Tula city regional perinatal center the observation study named BEREG «Registry for assessment of the clinical condition of the pregnant women with cardiovascular disease during gestation, at child delivery, at the early postpartum period and at twelve months after childbirth and assessment of perinatal outcomes, condition of the fetus and the newborn and the quality of treatment of these patients groups» has been fulfilled. All eligibly pregnant women hospitalized in 2014 to “Tula regional perinatal center” have been recruited in the Registry. Clinical and demographic data at admission, obstetric history, laboratory and instrumental examination data, previous medical history have been investigated. The following endpoints were evaluated: maternal mortality, death of the fetus and newborn baby; preeclampsia or/and eclampsia, heart failure, arrhythmia, thromboembolism events. Statistical processing of obtained data was carried out using the software package STATISTICA 10.0 (StatSoft, USA). The study included 3214 women delivered babies in the perinatal center in 2014, of which 691 (21.4%) were diagnosed with cardiovascular disease (CVD) in most cases (451 women, 65.9%) — these were different clinical variants of arterial hypertension (AH). Five women (0.7%) had acquired and 23 women (3.3%) congenital heart defect, non-significant heart development abnormalities were found in 80 subjects, (11.6%); and Cardiac arrhythmias and conductivity disturbance have been revealed in 116 and 16 cases (16.8% and 2.3%) correspondingly. Patients with CVD were significantly older than women without CVD and more often had a variety of disorders of carbohydrate metabolism, overweight, obesity and chronic varicose disease of the lower extremities. Pregnancy in women with CVD significantly more often was complicated by the threat of interruption, placental insufficiency, preterm and operative babies delivery. Arterial hypertension as well as obesity, placental insufficiency and threatened miscarriage became prognostically unfavorable conditions that contributed of premature birth and fetal death. Fetal death or newborn babies death took place in 1.3% of all the subjects enrolled. In this cohort antenatal death have been registered in 43.2%, intrapartum one in 2.3% and neonatal death in 54.5%. Negative prognostic factors for low birth-weight babies were: placental insufficiency, various clinical variants of AH, obesity and infectious diseases; less input had endocrine diseases and risk of abortion. Adverse factors for the fetus death or newborn death were different clinical variants of arterial hypertension and the risk of abortion in any trimestre of pregnancy.

Keywords: Registry, pregnant, arterial hypertension, perinatal outcomes, fetal death or a newborn death, prematurity of the fetus.

Сведения об авторах:

Брыткова Яна Валерьевна — д.м.н., доц. каф. внутренних болезней стоматологического факультета

Бернс Светлана Александровна — д.м.н., проф. каф. внутренних болезней стоматологического факультета

Баркова Елена Леонидовна — асс. каф. внутренних болезней стоматологического факультета

Иванова Евгения Юрьевна — асп. каф. внутренних болезней стоматологического факультета

Гомова Татьяна Александровна — к.м.н., зам. гл. врача по общим вопросам ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница»

Контактная информация:

Стрюк Раиса Ивановна — д.м.н., проф., декан лечебного факультета, зав. каф. внутренних болезней стоматологического факультета; e-mail: rstryuk@list.ru; +7(903)565-7388; +7(926)630-1443

В последние годы наметилась тенденция к улучшению ряда показателей, характеризующих состояние здоровья беременных, рожениц, родильниц и новорожденных. Это обусловлено как мероприятиями, проводимыми в системе здравоохранения, в частности строительством сети перинатальных центров и формированием трехуровневой системы охраны материнства и детства, так и совершенствованием системы ведения женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в том числе с артериальной гипертонией (АГ) на этапах прегравидарной подготовки, в течение гестации, в родах и послеродовом периоде [1]. Вместе с тем не теряет актуальности проблема связи АГ с социальными, психофизиологическими факторами, вклада не только АГ, существующей до беременности, т.е. гипертонической болезни или симптоматической АГ, но и специфичных для беременности клинических вариантов АГ — преэклампсии (ПЭ) и гестационной АГ (ГАГ) в текущее состояние здоровья женщины и его состояние в будущем, а также возможность негативного влияния этих заболеваний на течение беременности и перинатальные исходы. В связи с изложенным практический интерес представляет анализ результатов обсервационного (наблюдательного) исследования — регистра БЕРЕГ (БЕРЕМенных реГистр), который может продемонстрировать распространенность АГ в клинической практике, ее характер и влияние на течение гестации и перинатальные исходы.

Материал и методы

Наблюдательное (обсервационное) исследование «Оценка клинического состояния беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в течение гестации, в родах, раннем послеродовом периоде и через 12 мес после родов, а также анализ перинатальных исходов, состояния плода, новорожденного и качества лечения этих пациентов» с помощью регистра БЕРЕГ, выполнено в рамках государственного задания «Маркеры рисков здоровья и триггеры патогенеза сердечно-сосудистых, аутоиммунных, онкологических заболеваний у женщин» — проект «Три возраста женщины». Регистр БЕРЕГ был проведен на базе Государственного учреждения здравоохранения «Тульский областной перинатальный центр» с 01.01.14 по 31.12.14. Перед проведением регистра были получены разрешительные документы Московского комитета по этике, Министерства здравоохранения Тульской области.

Обязательным условием включения пациенток в исследование было получение от них письменного информированного согласия на участие. Протокол исследования предусматривал проведение сквозного включения беременных, постоянно проживающих в Туле или Тульской области и поступивших в Тульский областной перинатальный центр в течение 2014 г.

На первом этапе исследования все данные были взяты из амбулаторной и стационарной карты пациентки.

Эти данные включали жалобы, анамнез, информацию о перенесенных заболеваниях, в том числе существующих на момент поступления пациентки в стационар, факторы риска (ФР) развития ССЗ, отягощенную по ССЗ наследственность, антропометрические показатели (рост, масса тела на момент вступления в беременность, прибавка массы тела за период беременности, уровень артериального давления и частота сердечных сокращений). Особое внимание уделено акушерскому анамнезу: течению предыдущих и настоящей беременности и их перинатальным исходам. Кроме того, взяты результаты анализов и инструментальных методов обследования, а также данные о медикаментозном и оперативном лечении.

Согласно протоколу регистра БЕРЕГ, оценивались следующие клинические исходы («жесткие конечные точки») — смерть матери, гибель плода или новорожденного: антенатальная (в сроки беременности 28 нед и более); интранатальная (в родах); неонатальная (с 1-й до 4-й недели жизни); постнатальная (от 28 дней по 11 мес 29 дней 23 ч 59 мин жизни). Заключение о гибели плода/новорожденного взяты из медицинской документации — истории родов, причины гибели плода/новорожденного сделаны на основании протоколов патологоанатомического вскрытия. «Суррогатными конечными точками» явилось развитие эклампсии; сердечной недостаточности; угрожающих жизни аритмий; тромбоэмболических состояний; преждевременных родов; кровотечений в родах; недоношенности различной степени: I степень (масса тела новорожденного 2000—2500 г); II степень (масса тела новорожденного 1500—2000 г); III степень (масса тела новорожденного 1000—1500 г); IV степень (масса тела новорожденного менее 1000 г).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием пакета программ Statistica 10.0 («StatSoft», США). Качественные показатели представлены в виде частот и процентов. Количественные показатели представлены в виде медианы с указанием квартильного размаха [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Сравнение двух групп по количественному признаку проводили с помощью *U* критерия Манна—Уитни. При сравнении групп по качественному показателю использовали построение таблиц сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. Для математического моделирования прогноза исхода родов (гибель плода и недоношенность) использовали множественный линейный дискриминантный анализ Фишера с вычислением коэффициента лямбда Уилкса (Wilk's Lambda), характеризующего долю дисперсии оценок дискриминантной функции, и точного значения критерия Фишера (F), и выполнением процедуры пошагового включения переменных для отбора наиболее информативных признаков (оценка вклада экстрагенитальной и акушерской патологии).

Результаты

На первом этапе исследования в регистр были включены 3214 беременных, из которых у 451 (14%) имелись

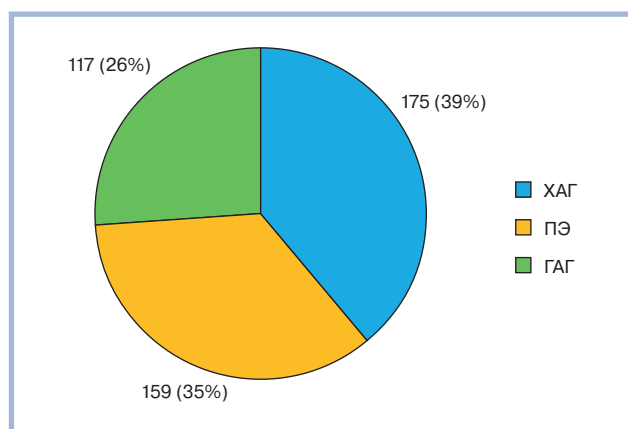


Рис. 1. Характеристика гипертензивных состояний у обследованных беременных.

Для расчета достоверности (p) различий по качественным признакам использовали критерий χ^2 , качественные признаки описаны абсолютными (n) и относительными (%) частотами; $\chi^2=18,079$, число степеней свободы =2; $p<0,0001$; $p_{\text{ХАГ-ПЭ}}=0,301$, $p_{\text{ПЭ-ГАГ}}=0,003$, $p_{\text{ХАГ-ГАГ}}<0,0001$. ХАГ — хроническая артериальная гипертония; ПЭ — преэклампсия.

различные клинические варианты АГ. Согласно имеющимся классификационным критериям [2], это была хроническая АГ (ХАГ), которая встречалась с той же частотой, что и ПЭ, но достоверно чаще, чем ГАГ (рис. 1). Группу контроля составили 2763 беременных с нормальным АД.

Следует подчеркнуть, что беременность ни у одной из женщин не была осложнена эклампсией, развитием сердечной недостаточности, угрожающих жизни аритмий, тромбоэмболических состояний и кровотечения в родах.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, женщины с ХАГ и ГАГ были сопоставимы по возрасту и достоверно старше, чем беременные с ПЭ и пациентки с нормальным артериальным давлением (АД). Курили 435 (13,5%) пациенток во всех группах примерно с одинаковой частотой. Обращает внимание, что более чем у $1/3$ женщин ПЭ возникла на фоне первой беременности, ГАГ осложнила течение первой беременности почти у $1/4$ женщин. Отягощенный по ССЗ семейный анамнез у пациенток с гипертензивными расстройствами определялся достоверно чаще, чем в группе контроля (46,9, 40,9, 22,2 и 14,5% соответственно). Среди ССЗ у родственников I линии родства чаще встречалась АГ (у 439 — 97,3%), в равном проценте случаев были перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения (у 70 — 15,5%) и инфаркт миокарда (у 68 — 15%). Частота акушерского анамнеза, отягощенного по развитию ПЭ и эклампсии при предыдущих беременностях у пациенток с ХАГ и ГАГ, была сопоставима, но эти осложнения развивались у них достоверно реже, чем у женщин с ПЭ; в то же время самопроизвольные аборт в во всех 3 группах встречались в одинаковом проценте случаев (см. табл. 1).

Сочетанные заболевания, особенно метаболические нарушения, у пациенток с различными клиническими вариантами АГ встречались достоверно чаще, чем у женщин с нормальным АД. Так, избыточную массу тела и ожире-

Таблица 1. Клинико-демографические показатели и данные акушерского анамнеза в группах наблюдения

| Показатель | Женщины с нормальным АД ($n=2763$) 1 | ХАГ ($n=175$) 2 | ПЭ ($n=159$) 3 | ГАГ ($n=117$) 4 | χ^2 ; p |
|--|---|----------------------|---------------------|----------------------|--|
| Возраст, годы | 28 [25; 32] | 31 [27; 36] | 29 [25; 34] | 30 [27; 36] | 0,002 $p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}=0,365$ $p_{1-4}<0,0001$ |
| Курение | 374 (13,5%) | 29 (16,6%) | 19 (11,9%) | 13 (11,1%) | 2,308 0,698 |
| Предстоящие роды: | | | | | |
| первые | 926 (34%) | 49 (28%) | 61 (38%) | 28 (24%) | |
| вторые | 744 (27%) | 47 (27%) | 41 (26%) | 31 (26%) | |
| третьи и более | 1093 (39%) | 79 (45%) | 57 (36%) | 58 (50%) | |
| Отягощенный по ССЗ семейный анамнез | 400 (14,5%) | 82 (46,9%) | 65 (40,9%) | 26 (22,2%) | 181,062 <0,0001 $p_{1-2}, p_{1-3}<0,0001$ $p_{1-4}=0,029$ |
| ПЭ при предыдущих беременностях | 10 (0,4%) | 7 (40%) | 12 (7,6%) | 5 (4,3%) | 102,787 <0,0001 $p_{1-2}, p_{1-3}, p_{1-4}<0,0001$ |
| Эклампсия при предыдущих беременностях | 6 (0,2%) | 0 | 1 (0,6%) | 0 | |
| Неразвивающаяся беременность | 176 (6,4%) | 10 (5,7%) | 14 (8,8%) | 11 (9,4%) | 3,213 0,359 |
| Самопроизвольные аборт | 269 (9,7%) | 21 (12%) | 18 (11,3%) | 15 (12,8%) | 2,315 0,510 |

Примечание. Для расчета достоверности (p) различий по качественным признакам использовали критерий χ^2 , качественные признаки описаны абсолютными (n) и относительными (%) частотами; для расчета достоверности (p) различий при непараметрическом распределении применяли метод Краскела—Уоллиса и тест Манна—Уитни с указанием медианы (Me) и интерквартильного размаха [25-й процентиль; 75-й процентиль]. АД — артериальное давление; ХАГ — хроническая артериальная гипертония; ГАГ — гестационная артериальная гипертония; ПЭ — преэклампсия; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 2. Частота и характер экстрагенитальных заболеваний в группах наблюдения

| Показатель | Женщины с нормальным АД (n=2763) абс. (%) | ХАГ (n=175) абс. (%) | ПЭ (n=159) абс. (%) | ГАГ (n=117) абс. (%) | χ^2 ; p |
|---------------------------------------|---|----------------------|---------------------|----------------------|---|
| Избыточная масса тела или ожирение | 525 (19) | 110 (62,9) | 87 (54,7) | 67 (57,3) | 329,510 <0,0001 $p_{1-2}, p_{1-3}, p_{1-4}$ <0,0001 |
| СД | 160 (5,8) | 53 (30,3%) | 23 (14,5) | 16 (13,8) | 153,243 <0,0001 p_{1-2}, p_{1-3} <0,0001 p_{1-4} =0,001 |
| Нарушение толерантности к глюкозе | 35 (1,3) | 17 (9,7) | 4 (2,5) | 5 (4,3) | p_{1-2} <0,000 p_{1-3} =0,327 p_{1-4} =0,020 |
| Эндокринные заболевания (кроме СД) | 128 (4,6) | 40 (22,9) | 17 (10,7) | 15 (12,8) | 106,390 <0,0001 p_{1-2}, p_{1-4} <0,0001 p_{1-3} =0,001 |
| Анемия | 1194 (43,2) | 62 (35,4) | 65 (40,9) | 33 (28,2) | 13,962 0,004 p_{1-2} =0,052 p_{1-3} =0,620 p_{1-4} =0,002 |
| Заболевания мочевыделительной системы | 470 (17) | 44 (25,1) | 35 (22) | 15 (12,8) | 11,542 0,009 p_{1-2} =0,008 p_{1-3} =0,130 p_{1-4} =0,289 |

Примечание. Для расчета достоверности (p) различий по качественным признакам использовали критерий χ^2 , качественные признаки описаны абсолютными (n) и относительными (%) частотами. ХАГ — хроническая артериальная гипертония; ГАГ — гестационная артериальная гипертония; ПЭ — преэклампсия; СД — сахарный диабет.

ние имели более 60% беременных с ХАГ и более 50% пациенток с ПЭ и ГАГ. По нашему мнению, вполне закономерно, что сахарный диабет (СД) как важная составляющая метаболического синдрома, у пациенток с гипертензивными нарушениями встречался достоверно чаще, чем у женщин с нормальным АД, и при ХАГ его частота более чем в 2 раза превышала частоту СД у женщин с ПЭ и ГАГ. Нарушение толерантности к глюкозе имелось у незначительного числа пациенток, при этом достоверно чаще при ХАГ и ГАГ; частота данного нарушения углеводного обмена у женщин с ПЭ была сопоставима с таковой у женщин с нормальным АД (табл. 2). Другие эндокринные заболевания — гипотиреоз, реже аутоиммунный тиреоидит (у 3 пациенток с ГАГ), как и нарушения углеводного обмена, встречались значительно чаще у пациенток с АГ. Так, данная эндокринная патология при ХАГ диагностировалась в 2 раза чаще, чем при ПЭ и ГАГ, и в 5 раз чаще, чем при нормальном АД. Обращает внимание высокая частота анемии как у женщин с нормальным АД, так и в группах пациенток с различными вариантами АГ, правда несколько реже анемия определялась у пациенток с ГАГ. Болезни мочевыделительной системы практически с одинаковой частотой были представлены во всех группах наблюдения.

Течение беременности во всех группах наблюдения достаточно часто осложнялось угрозой ее прерывания и плацентарной недостаточностью. Угроза прерывания беременности достоверно чаще возникала у женщин с ХАГ, наиболее редко — при ПЭ, в то время как частота развития угрозы прерывания беременности у пациенток с нормальным АД была сопоставима с таковой при ГАГ (табл.

3). Признаки плацентарной недостаточности имелись у каждой третьей пациентки с ПЭ, почти у каждой четвертой — с ХАГ, что было достоверно чаще, чем у женщин с нормальным АД и пациенток с ГАГ.

Альбинурия имелась во всех группах наблюдения, но закономерно чаще выявлялась при ПЭ, поскольку ее наличие является одним из основных признаков этого осложнения беременности. Альбинурия при ХАГ определялась чаще, чем при ГАГ и при нормальном АД.

Необходимо отметить, что преждевременные роды и в большинстве случаев путем кесарева сечения достоверно чаще наблюдались у беременных с ХАГ и особенно часто — при ПЭ, в то время как частота досрочного родоразрешения у женщин с нормальным АД и у пациенток с ГАГ была наименьшей и сопоставимой. В связи с более частым досрочным родоразрешением как одним из наиболее эффективных методов лечения ПЭ, у этих пациенток достоверно чаще рождались маловесные дети и, хотя в среднем масса тела новорожденных у них составила 3000 г, она оказалась достоверным ниже, чем в других группах. При этом следует подчеркнуть, что хотя во всех группах пациенток наблюдалась высокая частота развития осложнений у плода/новорожденного, у женщин со всеми клиническими вариантами АГ она была достоверно выше, чем в группе контроля (см. табл. 3).

Анализ характера осложнений у плода показал, что у женщин с ПЭ достоверно чаще выявлялась задержка его внутриутробного развития, которая реже и с одинаковой частотой отмечалась как у женщин с нормальным АД, так и у пациенток с ХАГ и ГАГ. Внутриутробная гипоксия плода у пациенток со всеми вариантами АГ встречалась в

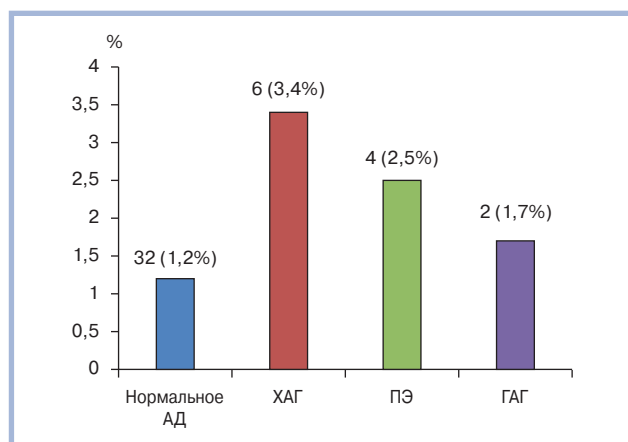


Рис. 2. Распределение случаев гибели плода/новорожденного в группах наблюдения.

Для расчета достоверности (p) по качественным признакам использовали критерий χ^2 , качественные признаки описаны абсолютными (n) и относительными (%) частотами; $\chi^2=8,119$, число степеней свободы =3; $p=0,056$. АД — артериальное давление; ХАГ — хроническая артериальная гипертония; ГАГ — гестационная артериальная гипертония; ПЭ — преэклампсия.

2 раза чаще, чем у женщин с нормальным АД, и не различалась между группами. В то же время гипотрофия плода и риск реализации внутриутробной инфекции наблюдались редко во всех группах наблюдения и не различались между собой. Обращает внимание высокая частота нарушений функции центральной нервной системы у новорожденных как у женщин с нормальным АД, так и у пациенток с различными вариантами АГ, особенно в группах с ХАГ и ГАГ (22,9, 27,4 и 12,2% соответственно; $p<0,0001$).

Такая «жесткая конечная точка», как смерть матери, в данном обсервационном исследовании не зарегистрирована, что, безусловно, имеет важнейшее значение. Вместе с тем другая «жесткая конечная точка» — гибель плода или новорожденного, констатирована в 44 случаях (рис. 2).

Следует подчеркнуть, что гибель плода/новорожденного одинаково часто встречалась как у пациенток с гипертензивными состояниями, так и у женщин с нормальным АД ($p=0,056$). В большинстве случаев это была антенатальная гибель плода (у 19; 43,2%) и неонатальная гибель новорожденного (у 24; 54,5%), интранатальная гибель плода отмечена в 1 (2,3%) случае.

Вполне закономерно, что гибель новорожденного была самой высокой среди недоношенных IV степени (27

случаев; 73%), в то время как в остальных случаях она составила при I степени недоношенности 1,2%, при II — 7,5% и при III — 9,3%. Основными причинами гибели плода или новорожденного, помимо задержки внутриутробного развития, незрелости, внутриутробной гипоксии и инфекции, были нарушения центральной нервной системы, респираторный дистресс-синдром недоношенных новорожденных, сопровождающийся легочным кровотечением и бронхолегочной дисплазией (в 2 случаях), аномалии развития внутренних органов и врожденные пороки сердца, не совместимые с жизнью.

Данные пошагового дискриминантного анализа показали, что прогностически факторами гибели плода или новорожденного стали различные клинические варианты АГ и угроза прерывания беременности в любом триместре (Лямбда Уилкса: 0,28723; $F(6,3192) = 2,8148$; $p<0,0098$). Вместе с тем следует отметить, что вклад этих факторов оказался не столь значимым ($F=5,725$ и $F=4,589$ соответственно), что, безусловно, требует дальнейшего тщательного анализа других возможных причин, в том числе влияния сочетанных заболеваний (табл. 4).

Практически эти же клинические состояния, в первую очередь АГ, стали неблагоприятными прогностическими факторами «суррогатной конечной точки» — недоношенность плода, которая имела у 385 (12%) женщин (табл. 5).

Обсуждение

АГ у беременных является самой частой экстрагенитальной патологией — в разных регионах России диагностируется в 7–29% случаев, в Западной Европе АГ встречается примерно у 15% женщин [3, 4] и эти данные сопоставимы с результатами анализа регистра БЕРЕГ, согласно которым различные клинические варианты АГ регистрировались у 14% женщин, включенных в исследование. Связь АГ с другими заболеваниями, особенно с метаболическими нарушениями — ожирением и СД, число больных, которое, по данным статистики, увеличится к 2040 г. до 642 млн против 415 млн в 2015 г., является весьма актуальной [5, 6]. Клиническая практика подтверждает, что сочетание АГ с метаболическими нарушениями — это неопровержимая действительность: по нашим данным, нарушения углеводного обмена и ожирение встречались более чем у 50% у пациенток с различными клиническими вариантами АГ и особенно часто при ХАГ. О высокой частоте

Таблица 4. Данные дискриминантного анализа модели прогноза гибели плода или новорожденного в зависимости от наличия акушерской и/или экстрагенитальной патологии у матери

| Показатель | Лямбда Уилкса | Частичное значение лямбды Уилкса | F | p | Толерантность | Ценность коэффициента детерминации |
|--|---------------|----------------------------------|----------|--------|---------------|------------------------------------|
| Гипертензивные состояния: ХАГ, ГАГ, ПЭ | 0,106521 | 0,848210 | 5,725245 | 0,0167 | 0,051235 | 0,948765 |
| Угроза прерывания беременности | 0,096167 | 0,878564 | 4,589785 | 0,0322 | 0,085581 | 0,914419 |
| Плацентарная недостаточность | 0,295600 | 0,929134 | 2,768254 | 0,0962 | 0,212498 | 0,787502 |
| СД | 0,305258 | 0,899477 | 1,670465 | 0,1962 | 0,245833 | 0,754167 |
| Ожирение | 0,095199 | 0,979536 | 1,481349 | 0,2236 | 0,520320 | 0,479680 |
| Анемия | 0,095163 | 0,979572 | 1,367575 | 0,2423 | 0,502275 | 0,497726 |

Примечание. ХАГ — хроническая артериальная гипертония; ГАГ — гестационная артериальная гипертония; ПЭ — преэклампсия; СД — сахарный диабет.

Таблица 5. Данные дискриминантного анализа модели прогноза недоношенности плода в зависимости от наличия акушерской и/или экстрагенитальной патологии у матери

| Показатель | Лямбда Уилкса | Частичное значение лямбды Уилкса | F | p | Толерантность | Ценность коэффициента детерминации |
|--|---------------|----------------------------------|----------|---------|---------------|------------------------------------|
| Плацентарная недостаточность | 0,040025 | 0,676634 | 75,79461 | <0,0001 | 0,010219 | 0,989781 |
| Гипертензивные состояния: ХАГ, ГАГ, ПЭ | 0,032659 | 0,774185 | 50,90676 | <0,0001 | 0,048240 | 0,951760 |
| Ожирение | 0,031070 | 0,818949 | 35,40025 | <0,0001 | 0,020906 | 0,979094 |
| Инфекционные заболевания | 0,025989 | 0,881125 | 28,36756 | <0,0001 | 0,002250 | 0,997750 |
| Эндокринные заболевания, кроме СД | 0,089870 | 0,957578 | 7,69321 | 0,0055 | 0,036232 | 0,963768 |
| Угроза прерывания беременности | 0,139705 | 0,987753 | 7,13428 | 0,0076 | 0,137125 | 0,862875 |
| Заболевания органов дыхания | 0,199204 | 0,998285 | 5,44163 | 0,0197 | 0,554131 | 0,445869 |
| Анемия | 0,238512 | 0,999021 | 3,10546 | 0,0781 | 0,432739 | 0,567261 |

Примечание. ХАГ — хроническая артериальная гипертония; ГАГ — гестационная артериальная гипертония; ПЭ — преэклампсия; СД — сахарный диабет.

нарушений жирового обмена у беременных свидетельствуют данные проспективного когортного исследования с участием 245 526 практически здоровых беременных, в котором показано, что распространенность избыточной массы тела (индекс массы тела ≥ 25 кг/м²) у них составила 32,8% [7]. В России число беременных с ожирением колеблется от 15 до 38%, преобладают женщины в возрасте 21—25 лет (32%) и 26—30 лет (26—30%) [8]. Необходимо отметить, что среди пациенток с АГ было значительное число женщин со специфичными для беременности клиническими вариантами АГ — ПЭ (159; 35%) и ГАГ (117; 26%). Известно, что именно эти клинические формы АГ и в большей степени ПЭ могут рассматриваться в качестве ФР раннего развития ССЗ [9, 10] и хронической болезни почек в будущем [11]. Так, анализ баз данных MEDLINE и EMBASE, включивших 22 исследования с более 6,4 млн женщин, из которых более 258 тыс. перенесли ПЭ, показал, что ее наличие ассоциируется в будущем с четырехкратным увеличением риска развития сердечной недостаточности, двукратным увеличением риска развития ишемической болезни сердца, инсульта и смерти из-за ишемической болезни сердца и других ССЗ. Эти сведения дают основание утверждать, что женщины, перенесшие ПЭ, нуждаются в пожизненном мониторинге ФР развития ССЗ [12]. Оказалось важным и то, что дети, рожденные от матерей с АГ, подвержены риску развития ССЗ в молодом возрасте и могут подвергаться такому повышенному риску на протяжении всей жизни [13, 14]. Наличие АГ у беременных в значительном числе случаев приводит к развитию осложнений в любом триместре гестации, досрочному родоразрешению, в том числе оперативным путем, что подтверждается результатами регистра БЕРЕГ. Исследователи считают, что у недоношенных детей повышен риск развития ССЗ в будущем. Так, среди 70 182 женщин, у которых были либо преждевременные роды, либо роды в срок, после коррективки на возраст, расу, родительское воспитание, образ жизни и ФР развития ССЗ, оказалось, что недоношенные дети во взрослой жизни имели высокий риск развития таких сердечно-сосудистых осложнений, как инфаркт миокарда и инсульт ($n=949$), по сравнению с детьми, рожденными в срок (1,42; 95% доверительный интервал — ДИ 1,16—1,72; $p<0,01$) [15].

Известно, что АГ остается ведущей причиной материнской, фетальной и неонатальной смертности и крайне важно отметить, что в нашем исследовании не было случаев смерти матери, угрожающих жизни аритмий, тромбоэмболических осложнений, но в 44 случаях констатирована гибель плода/новорожденного. Другие исследователи подтверждают полученные нами данные, отмечая высокую прогностическую значимость АГ при мертворождении наряду с такими факторами, как низкий социально-экономический статус, возраст, кровотечение в родах [10, 16, 17]. Так, гибель плода/новорожденного регистрировалась в 4,0 раза чаще (95% ДИ 2,7—5,9) у женщин с гипертонической болезнью по сравнению с женщинами с нормальным АД ($p<0,05$) [17]. Данные многофакторного анализа когортного исследования, в которое с 2011 по 2013 г. были включены 395 785 беременных после 22 нед гестации, показали, что только два фактора напрямую связаны с перинатальной смертностью: возраст >40 лет (отношение шансов — ОШ 1,24; 95% ДИ 1,11—1,39; $p<0,05$) и наличие гипертонической болезни (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,19—2,05; $p<0,05$) [18].

Выводы

1. По данным наблюдательного исследования — регистр беременных БЕРЕГ, в который были включены 3214 женщин, родоразрешенных в Тульском областном перинатальном центре, различные клинические варианты артериальной гипертонии наблюдались в 14% случаев (у 451 беременной), из которых у 39% (175) была хроническая артериальная гипертония (гипертоническая болезнь или симптоматическая артериальная гипертония), у 26% (117) — гестационная артериальная гипертония и у 35% (159) — преэклампсия.

2. Наличие хронической артериальной гипертонии и преэклампсии ассоциировано с более старшим возрастом; по сравнению с женщинами с нормальным артериальным давлением у женщин с артериальной гипертонией при всех ее вариантах достоверно чаще отмечаются отягощенный по сердечно-сосудистым заболеваниям семейный анамнез, ожирение и нарушения углеводного обмена.

3. У женщин с хронической артериальной гипертензией и преэклампсией достоверно чаще развивается плацентарная недостаточность, угроза прерывания беременности осложняет течение гестационного периода достоверно чаще при хронической артериальной гипертензии, в то время как частота развития этих осложнений сопоставима у пациенток с нормальным артериальным давлением и беременных с гестационной артериальной гипертензией, а сами осложнения встречаются достоверно реже.

4. Преждевременные роды, в том числе путем кесарева сечения, достоверно чаще происходили у женщин с преэклампсией и хронической артериальной гипертензией, в то время как при гестационной артериальной гипертензии их частота сопоставима с таковой у пациенток с нормальным артериальным давлением.

5. При всех вариантах артериальной гипертензии у женщин достоверно чаще, чем при нормальном артери-

альном давлении, выявляются осложнения у новорожденного в виде нарушений центральной нервной системы, а у плода — внутриутробная гипоксия, задержка внутриутробного развития — при хронической артериальной гипертензии и преэклампсии и гипотрофия плода — у женщин с преэклампсией.

6. Случаев смерти матери, развития эклампсии, сердечной недостаточности, угрожающих жизни аритмий, тромбозомболических состояний не выявлено, но в 44 (1,3%) случаях констатирована гибель плода или новорожденного: антенатальная — в 19 (43,2%), интранатальная — в 1 (2,3%) и неонатальная — в 24 (54,5%) случаях.

7. Прогностическими факторами гибели плода или новорожденного, а также рождения недоношенных детей являются различные клинические варианты артериальной гипертензии, ожирение и угроза прерывания беременности у беременной.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Российский статистический ежегодник 2016; 725 с. Ссылка активна на 09.12.2017. [Rossijskij statisticheskiy ezhegodnik 2016; 725 s. Accessed December 9, 2017.]. <https://www.demoscope.ru/weekly/2017/0713/biblio04.php>
2. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2013;4(102): приложение 1. Ссылка активна на 09.12.2017. [Diagnostika i lechenie serdechno-sosudistyih zabolevaniy pri beremennosti. Rossiyskie rekomendatsii. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2013;4(102): prilozhenie 1. Accessed December 9, 2017. (In Russ.)] https://scardio.ru/content/Guidelines/beremennie_rek_2013-2.pdf
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н. Закономерности и тенденции младенческой и детской смертности в Российской Федерации. *Проблемы социальной гигиены и истории медицины*. 2015;1:35-41. Ссылка активна на 09.12.2017. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Albitskii VYu, Terletskaia RN. The regularities and tendencies of infant and children mortality in the Russian federation. *Problemy social'noi gigieny i istoriya meditsiny*. 2015;1:35-41. Accessed December 9, 2017. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/zakonomernosti-i-tendentsii-mladencheskoy-i-detskoy-smernosti-v-rossiyskoy-federatsii>
4. James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart*. 2004;90:1499-504. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.035444>
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*. 2015;18(3):5-23. Ссылка активна на 09.12.2017 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. National register of diabetes mellitus in Russian Federation. *Saharnyi diabet*. 2015;18(3):5-23. Accessed December 9, 2017. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM201535-22>
6. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Download the 7-th Edition of the Diabetes Atlas. Accessed December 9, 2017. <https://www.idf.org/diabetesatlas>
7. Cedergren M. Effects of gestational weight gain and body mass index on obstetric outcome in Sweden. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;93:269-274. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2006.03.002>
8. Сухих Г.Т., Краснопольский В.И., Рунихина Н.К., Ткачева О.Н., Ходжаева З.С., Петрухин В.А. и др. Переход на новый уровень ведения гипертензивных и метаболических осложнений при беременности: современные критерии диагностики гестационного сахарного диабета. *Акушерство и гинекология*. 2013;3:4-9. Ссылка активна на 09.12.2017 [Sukhikh GT, Krasnopol'skiy VI, Runikhina NK, Tkacheva ON, Khodzhaeva ZS, Petrukhin VA et al. The transition to a new level of management of hypertensive and metabolic complications in pregnancy: modern criteria for diagnosis of gestational diabetes. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 3: 4-9. Accessed December 9, 2017. (In Russ.)]. <https://www.aig-journal.ru/ru/archive/article/11300>
9. Leslie MS, Briggs LA. Preeclampsia and the Risk of Future Vascular Disease and Mortality: A Review. *J Midwifery Womens Health*. 2016;61(3):315-324. <https://doi.org/10.1111/jmwh.12469>
10. Dunietz GL, Strutz KL, Holzman C et al. Moderately elevated blood pressure during pregnancy and odds of hypertension later in life: the POUCH-moms longitudinal study. *BJOG*. 2017;124(10):1606-1613. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14921>
11. Ayansina D, Black C, Hall SJ et al. Long term effects of gestational hypertension and pre-eclampsia on kidney function: Record linkage study. *Pregnancy Hypertens*. 2016;6(4):344-349. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.08.231>
12. Wu P, Hatthothuwa R, Kwok CS et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(2) pii: e003497. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.116.003497>
13. Alsnes IV, Vatten LJ, Fraser A et al. Hypertension in Pregnancy and Offspring Cardiovascular Risk in Young Adulthood: Prospective and Sibling Studies in the HUNT Study (Nord-Trøndelag Health Study) in Norway. *Hypertension*. 2017;69(4):591-598. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.08414>
14. Lindström L, Skjaerven R, Bergman E et al. Chronic Hypertension in Women after Perinatal Exposure to Preeclampsia, Being Born Small for Gestational Age or Preterm. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2017;31(2):89-98. <https://doi.org/10.1111/ppe.12346>
15. Parikh NI, Norberg M, Ingelsson E et al. Association of Pregnancy Complications and Characteristics With Future Risk of Elevated Blood Pressure: The Västerbotten Intervention Program. *Hypertension*. 2017;69(3):475-483. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.08121>
16. Nakanishi S, Aoki S, Nagashima A et al. Incidence and pregnancy outcomes of superimposed preeclampsia with or without proteinuria among women with chronic hypertension. *Pregnancy Hypertens*. 2017;7:39-43. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.01.001>
17. Hirst JE, Villar J, Victora CG et al. International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). The antepartum stillbirth syndrome: risk factors and pregnancy conditions identified from the INTERGROWTH-21st Project. *BJOG*. 2016 [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14463>
18. Matsuda Y, Sasaki K, Kakinuma K et al. Impact of risk factors for perinatal events in Japan: Introduction of a newly created perinatal event score. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(5):805-811.

Кальциноз коронарных артерий и аорты у больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и сниженной минеральной плотностью костной ткани

З.Н. БЛАНКОВА, Н.С. САМСОНОВА, И.В. БАРИНОВА, И.С. ФЕДОТЕНКОВ, М.А. ШАРИЯ, С.К. ТЕРНОВОЙ, Ф.Т. АГЕЕВ

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

Цель исследования. Изучение взаимосвязи процессов атеросклероза и остеопороза (ОП). **Материал и методы.** Обследовали 86 больных (средний возраст 65 лет, высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений — ССО) с атеросклерозом брахиоцефальных артерий без ишемической болезни сердца. Проведены биохимический анализ крови, оценены уровни 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), остеопротегерина (ОПГ), выполнено исследование жесткости артериальной стенки (ЖАС) по данным апplanationной тонометрии и объемной сфигмографии, кальциевого индекса (КИ) по результатам мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий (КА) и грудного отдела аорты, проведен сравнительный анализ полученных данных. По результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) больных разделили на 3 группы: Т-критерий >-1 SD — нормальная МПКТ ($n=18$), Т-критерий от -1 до $-2,5$ SD — остеопения ($n=48$) и Т-критерий $\leq -2,5$ SD — ОП ($n=20$). **Результаты.** У больных с высоким риском развития ССО не выявлено взаимосвязи частоты и выраженности кальциноза КА (ККА) и кальциноза грудного отдела аорты (КГОА) с наличием и тяжестью снижения минеральной плотности костной ткани. ККА и КГОА аорты статистически значимо чаще встречались у больных более старшего возраста, с более высокими параметрами ЖАС (скорость пульсовой волны на плече-лодыжечном сегменте — СПВпл), уровня ОПГ (для КА на уровне тенденций; $p=0,07$), риска больших переломов и переломов шейки бедренной кости ($p<0,05$). В группе больных с ККА по сравнению с группой пациентов без такового выявлялись более высокие центральное систолическое артериальное давление (САД), САД на плечевой артерии, центральное ПАД, а при наличии КГОА — более низкая скорость клубочковой фильтрации. Наблюдалась прямая взаимосвязь выраженности ККА и КГОА с возрастом, уровнями САД на плечевой артерии и аорте, аортального ПАД, ЖАС (СПВпл), а также с расчетным риском больших переломов и перелома шейки бедренной кости. Выявлена обратная взаимосвязь тяжести ККА с концентрацией 25(OH)D в плазме крови. Уровень ОПГ был взаимосвязан с Т-критерием МПКТ в поясничном отделе позвоночника и КИ в грудном отделе аорты у всех обследованных больных. **Заключение.** Наличие и тяжесть снижения МПКТ у больных из группы высокого риска развития ССО не повлияли на частоту выявления и выраженность ККА и КГОА. Факторами, влияющими на частоту и интенсивность кальцификации артерий у обследованных больных, были возраст, уровень АД, ОПГ, витамина D, степень ЖАС, скорость клубочковой фильтрации.

Ключевые слова: кальциноз коронарных артерий, кальциноз аорты, нарушение минеральной плотности костной ткани, остеопороз, остеопротегерин.

Coronary and aortic calcification in high cardiovascular risk patients with low bone mineral density

Z.N. BLANKOVA, N.S. SAMSONOVA, I.V. BARINOVA, I.S. FEDOTENKOV, M.A. SHARIYA, S.K. TERNOVOY, F.T. AGEEV

FGBU National medical research cardiology center of Russia, Moscow, Russia

Background: Osteoporosis and atherosclerosis are diseases with pathophysiological similarities. Vascular calcification has been associated inconsistently with low bone mineral density (BMD). The aim of the study was investigating the relationship of coronary artery calcification (CAC) and thoracic aortic calcification (TAC) with BMD. **Material and methods:** 86 high cardiovascular risk patients average age of 65 years with atherosclerosis of brachiocephalic arteries without ischemic heart disease were divided into three groups by the results of dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA): T-score $>-SD$ normal BMD ($n=18$), T-score from -1 to -2.5 SD osteopenia ($n=48$) and T-score ≤ -2.5 SD—osteoporosis ($n=20$). Fasting blood analysis, 25-OH (25 (OH) D), osteoprotegerin levels, arterial stiffness (applanation tonometry for carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) and volumetric sphygmography for ankle-brachial PWV(abPWV), multislice spiral computed tomography for calcium index (CI). **Results.** No correlation was found between the incidence and severity of CAC and TAC with the presence and BMD level. CAC and TAC were significantly more common in older patients, higher values of arterial stiffness parameters (abPWV), osteoprotegerin level (for CAC-trends, $p=0.07$), risk of major fractures and hip fractures ($p<0.05$). In the group of patients with CAC had higher values of brachial and central systolic blood pressure (SBP), central pulse BP, and in the presence of TAC revealed lower values of glomerular filtration rate. There were direct correlations of CAC CI and TAC CI with age, levels of brachial and central SBP, central SBP, abPWV, as well as the estimated risk of major fractures and hip fracture. The blood concentration of 25 (OH) D correlated with the severity of CAC ($p<0.05$). The level of osteoprotegerin was associated with the values of the lumbar BMD T-score ($p<0.05$) and of the thoracic aorta CI ($p<0.05$) in the general group of patients. **Conclusion.** the presence and severity of low BMD in patients with high cardiovascular risk were not associated with detection and severity of CAC and TAC. Factors associated with the presense and intensity of CAC and TAC were age, blood pressure level, arterial stiffness, osteoprotegerin, vitamin D, glomerular filtration rate.

Keywords: coronary artery calcification, thoracic aorta calcification, low bone mineral density, osteoporosis, osteoprotegerin.

Сведения об авторах:

Самсонова Нарине Самвеловна — аспирант научно-диспансерного отдела

Барнинова Ирина Владимировна — к.м.н., м.н.с. научно-диспансерного отдела

Федотенков Игорь Сергеевич — к.м.н., с.н.с. научно-диспансерного отдела

Шария Мераб Арчилович — д.м.н., проф., в.н.с. отд. томографии

Терновой Сергей Константинович — академик РАН, рук. отд. томографии

Агеев Фаиль Таипович — д.м.н., проф., науч. рук. научно-диспансерного отдела

Контактная информация:

Бланкова Зоя Николаевна — к.м.н., м.н.с. научно-диспансерного отдела ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ России; e-mail: zoyablankova@mail.ru; +7(926)829-1710, +7(495)414-6606

В последние годы исследователи уделяют большое внимание проблеме взаимосвязи остеопороза (ОП) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В частности, изучается вопрос кальциноза артерий при снижении минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Значение кальциноза артерий трудно переоценить. Его относят к независимым факторам риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти [1]. При этом в ряде работ продемонстрировано, что кальциноз аорты ассоциируется с повышением частоты развития ОП и переломов [2, 3], а кальциноз коронарных артерий (ККА) у лиц с нормальной МПКТ встречается реже, чем у пациентов со сниженной МПКТ [4, 5]. В некоторых работах такие взаимосвязи не подтвердились [6–8]. В то же время в крупных исследованиях показано, что у больных ОП выше частота развития ССО: смерть от ишемической болезни сердца (ИБС) и инсультов, а также от всех ССО [9–11]. Кальциноз артерий как за счет атеросклероза, так и медиакальциноза рассматривается как один из возможных механизмов, способствующих повышению сердечно-сосудистой смертности у больных ОП, вероятно, за счет влияния на стабильность атеросклеротических бляшек и жесткость артериальной стенки (ЖАС) [12, 13]. К развитию кальциноза артерий предрасполагает ряд факторов: пожилой возраст, мужской пол, курение, наличие дислипидемии, артериальной гипертензии, сахарного диабета. Кроме того, выделяют такие факторы, как гиперкальциемия, низкий уровень витамина D, снижение скорости клубочковой фильтрации [14, 15], встречающиеся у пациентов с нарушенным минеральным обменом. Исследователи предполагают вклад нескольких механизмов в инициацию кальцификации интимы и медиа артерий: гибель воспалительных клеток в атеросклеротической бляшке, высвобождение во внеклеточную среду из гладких мышечных клеток сосудов (ГМКС) матриксных везикул, служащих начальным местом кристаллизации кальциевых комплексов, трансформацию ряда клеток сосудистой стенки (перицитов, ГМКС, адвентициальных фибробластов и др.) в остеобластоподобные, способные формировать кальцификаты и схожие по составу с костной тканью, снижение локальной экспрессии ингибиторов минерализации. К ингибиторам минерализации относят матриксный белок Gla, остеопонтин, пирофосфат, фетунин A, ген *Klotho*, остеопротегерин (ОПГ) [16]. ОПГ — гликопротеин системы RANK/RANKL/OPG — препятствует приводящему к стимуляции остеокластов взаимодействию лиганда RANKL с рецептором RANK. Таким образом, его функция заключается в подавлении резорбции кости за счет ингибирования остеокластов. ОПГ выделяется в кровоток эндотелием. Дефицит ОПГ у мышей сопровождался

развитием как переломов, так и кальциноза артерий [17]. Не исключается, что он играет роль ауто- и паракринного регулятора кальцификации сосудистой стенки [16].

Выявленные взаимосвязи кальциноза артерий и ОП послужили стимулом для проведения большого количества работ, посвященных поиску общих механизмов развития этих заболеваний. В 2014 г. в Научно-диспансерном отделе НМИЦ кардиологии МЗ РФ выполнена работа, в которой изучались распространенность и выраженность ККА и кальциноза аорты у женщин из групп низкого и умеренного риска развития ССО при постменопаузальном ОП. В этом исследовании не выявлено взаимосвязи частоты и выраженности ККА и грудного отдела аорты и снижением МПКТ [18]. Представляется также интересным и актуальным проведение подобного исследования у больных с высоким риском развития ССО.

Цель настоящей работы — оценка частоты развития и выраженности ККА и кальциноза грудного отдела аорты (КГОА), их взаимосвязи с параметрами ЖАС у больных из группы высокого риска развития ССО и нарушением минерального обмена костной ткани.

Материал и методы

В открытое сравнительное исследование включали пациентов в возрасте от 50 до 75 лет с высоким риском развития ССО по шкале SCORE (более 5%), атеросклерозом брахиоцефальных артерий и снижением МПКТ. Пациенты с нормальной МПКТ составили группу контроля. Пациентам проведено комплексное обследование сердечно-сосудистой системы на базе Научно-диспансерного отдела Национального медицинского исследовательского центра кардиологии: общеклиническое обследование, биохимический анализ крови, исследование уровней 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) и паратиреоидного гормона (ПТГ), ОПГ, а также аппланационная тонометрия, объемная сфигмография, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA), мультиспиральная компьютерная томография коронарных (МСКТ) артерий (КА) и грудного отдела аорты. В исследование не включали больных с ИБС, перенесших нарушение мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки, а также имеющих вторичные причины ОП, сахарный диабет, принимающих лекарственные препараты, которые влияют на костный обмен, и статины в течение последних 6 мес. Биохимическое исследование крови выполнено на селективном анализаторе Architect C8000 («Abbot», США), включало определение общего холестерина (ОХС), холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), уровня

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики обследованных больных в сравниваемых группах

| Параметр | Нормальная МПКТ (n=18) | Остеопения (n=48) | ОП (n=20) |
|------------------------|---------------------------|----------------------|----------------|
| Возраст, годы | 65 (62; 68) | 64 (56; 72) | 68 (66; 73) |
| Пол, женщины | 13 (72) | 41 (85) | 17 (85) |
| ИМТ, кг/м ² | 28 (26; 30) | 26 (23; 29)* | 26 (23; 28)* |
| Курение | 1 (5) | 5 (10) | 5 (25) |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 4 (3,5; 4,4) | 4,1 (2,9; 4,5) | 4 (3,3; 4,6) |
| САД, мм рт.ст. | 125 (120; 135) | 125 (116; 132) | 127 (120; 135) |
| ДАД, мм рт.ст. | 77 (71; 83) | 78 (71; 84) | 75 (72; 81) |
| ЧСС, уд/мин | 62 (54; 67) | 65 (58; 73) | 65 (62; 69) |
| БАБ | 9 (50) | 31 (65) | 12 (60) |
| Диуретики | 5 (28) | 21 (43) | 10 (50) |
| Антагонисты кальция | 12 (66) | 31 (65) | 13 (65) |
| Ингибиторы АПФ | 9 (50) | 30 (63) | 15 (75) |
| БРА | 8 (44) | 15 (31) | 4 (20) |

Примечание. Данные представлены как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль) или абсолютное число больных (%). Различия между группами по всем параметрам, кроме ИМТ, статистически незначимы. * — $p < 0,05$ для сравнения группы нормальной МПКТ с группами остеопении и ОП. МПКТ — минеральная плотность костной ткани; ОП — остеопороз; ИМТ — индекс массы тела; ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; БАБ — β -адреноблокаторы; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II.

триглицеридов (ТГ), кальция, фосфора, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD. Содержание 25(OH)D, ПТГ в плазме крови определяли иммунохимическим методом с электрохемилюминисцентной детекцией (ECLIA) на анализаторе ELECSYS 2010. Концентрацию ОПГ в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA) у всех 68 больных с нарушением МПКТ и у 5 больных с нормальной МПКТ. Аппланационную тонометрию для определения параметров центрального давления (систолического — САД, диастолического — ДАД и пульсового — ПАД в аорте, индекса аугментации — ИА) и скорости пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте (СПВкф), отражающей жесткость аорты, выполняли на приборе Sphygmocor («AtcorMedical», Австралия) с использованием высококачественного аппланационного датчика Millar по стандартной методике (прямой способ измерения дистанции $\cdot 0,8$). Скорость пульсовой волны на плечелодыжечном сегменте (СПВпл) измеряли при объемной сфигмографии, которую выполняли на приборе VaseraVS-1000 («FukudaDenshi», Япония). DEXA шейки бедренной кости (ШБК) и поясничного отдела позвоночника для определения МПКТ осуществляли на аппарате HologicDiscovery (США) по стандартной методике. Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению ОП, диагноз «osteопении» устанавливали при Т-критерии МПКТ в поясничном отделе позвоночника или ШБК от -1 до $-2,5$ SD, ОП — при Т-критерии $-2,5$ SD и ниже. Т-критерий в пределах до -1 SD от пиковой костной массы соответствовал нормальной МПКТ. Для определения кальциевого индекса (КИ) КА и грудного отдела аорты проводили МСКТ на 64-спиральном компьютерном томографе («Toshiba Aquilion», Япония) с использованием стандартной укладки пациента на базе отдела томографии НИИЦ кардиологии (рук. — акад. РАН, проф. С.К. Терновой). КИ КА и грудного отдела аорты оценивали от корня аорты (выше отхождения КА) до верхушки сердца по стандартной методике. Расчет КИ выполняли по Агатсону, используя специальное компьютерное обеспечение. У каждого пациента КИ в КА и грудном отделе аорты определяли

для области кальцинированного участка, если его плотность составляла более 130 HU. При КИ=0 констатировали отсутствие кальциноза аорты и ККА.

Статистические расчеты проводили с помощью программного пакета Statistica 8.0. Основные параметры изучаемых показателей представлены в виде медианы и значений нижнего (25%) и верхнего (75%) квантилей. Нормальным принимали распределение, у которого критерий отличия Колмогорова—Смирнова от теоретически нормального распределения Гаусса по значимости был более 0,05. Сравнение двух групп осуществляли с помощью критерия Манна—Уитни. Ассоциации между переменными выявляли с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Различия при $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Структура исследования. По результатам денситометрии в соответствии с Т-критерием пациенты с высоким риском развития осложнений ССЗ были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 18 пациентов с нормальной МПКТ, 2-ю — 48 с остеопенией и 3-ю — 20 с ОП. После дообследования проведен сравнительный групповой анализ.

Результаты

Среди включенных в исследование больных было 76 (88%) женщин в возрасте 65 лет, страдающих гипертонической болезнью (ГБ), с достигнутыми целевыми уровнями САД и ДАД (среднее АД 125/77 мм рт.ст.), гиперлипидемией (уровень ОХС $6,0 \pm 1,2$ ммоль/л). Пациенты в группах сравнения не различались по возрасту, полу, статусу курения, уровню АД, частоте сердечных сокращений и концентрации ХС ЛПНП в плазме крови. На момент включения в исследование пациенты с ГБ находились на подобранной стандартной гипотензивной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, антагонистами рецепторов к ангиотензину II диуретиками, β -адреноблокаторами (табл. 1).

Имелись закономерные статистически значимые различия ($p < 0,01$ для всех групп) по МПКТ между больными

Таблица 2. Параметры ЖАС в группах сравнения

| Параметр | Нормальная МПКТ (n=18) | Остеопения (n=48) | ОП (n=20) |
|-----------------|---------------------------|----------------------|-----------------------|
| цСАД, мм рт.ст. | 124 (108; 132) | 124 (112; 132) | 133 (120; 138,5)* ** |
| цДАД, мм рт.ст. | 117 (108; 132) | 79 (72; 84) | 85 (80; 91)* ** |
| цПАД, мм рт.ст. | 44 (33; 51) | 42 (38; 53) | 48 (38; 62) |
| СПВпл, м/с | 12,8 (12,0; 14,0) | 13 (11,6; 15) | 14,5 (12,7; 15,9)* ** |
| САVI | 7,5 (6,6; 8,1) | 7,5 (6,8; 8,7) | 7,8 (7,2; 8,5) |
| СПВкф, м/с | 10,5 (9,6; 11,0) | 9,9 (8,6; 11,5) | 11,6 (10,4; 13,8)* ** |
| ИА | 26 (20; 32) | 30 (24; 35) | 32 (28; 37)*** |

Примечание. Данные представлены как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль). Различия статистически значимы ($p < 0,05$) для сравнения между группами: * — с ОП и с нормальной МПКТ, ** — с остеопенией и ОП. ЖАС — жесткость артериальной стенки; МПКТ — минеральная плотность костной ткани; ОП — остеопороз; цСАД — центральное систолическое артериальное давление; цДАД — центральное диастолическое артериальное давление; цПАД — центральное пульсовое артериальное давление; СПВпл — скорость пульсовой волны на плечелодыжечном сегменте; САVI (cardio-ankle vascular index) — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; СПВкф — скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте; ИА — индекс аугментации.

Таблица 3. Выраженность и частота выявления ККА и грудного отдела аорты в сравниваемых группах

| Параметр | Нормальная МПКТ (n=18) | Остеопения (n=48) | ОП (n=20) |
|---------------------------|---------------------------|----------------------|----------------|
| Наличие ККА | 9 (50) | 27 (56) | 14 (70) |
| Наличие КГОА | 13 (72) | 51 (75) | 17 (85) |
| КИ КА | 4 (0; 75) | 0,5 (0; 85) | 36 (0; 159) |
| КИ в грудном отделе аорты | 76,5 (0; 512) | 140 (0; 784) | 470 (28; 1126) |

Примечание. Данные представлены как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль) или абсолютное число больных (%). Различия между тремя группами статистически незначимы. МПКТ — минеральная плотность костной ткани; ОП — остеопороз; ККА — кальциноз коронарных артерий; КГОА — кальциноз грудного отдела аорты; КИ — кальциевый индекс; КА — коронарные артерии.

Таблица 4. Сравнительная характеристика изучаемых параметров у пациентов с ККА и в его отсутствие

| Параметр | ККА | | p |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| | есть (n=37) | нет (n=49) | |
| Возраст, годы | 61 (53; 67) | 68 (65; 74) | <0,01 |
| САД на плечевой артерии, мм рт.ст. | 120 (111; 128) | 129 (120; 134) | <0,01 |
| САД в аорте, мм рт.ст. | 117 (108; 135) | 130 (117; 140) | <0,01 |
| ПАД в аорте, мм рт.ст. | 40 (35; 47) | 50 (39; 59) | <0,01 |
| СПВпл, м/с | 12,7 (11,4; 14,4) | 14,1 (12,5; 15,8) | 0,01 |
| САVI | 7,4 (6,7; 8,0) | 7,9 (7,1; 9,0) | 0,01 |
| СПВкф, м/с | 9,8 (8,2; 11,5) | 11 (9,6; 11,8) | 0,05 |
| 25(ОН)D, нг/мл | 17 (11; 26) | 17 (8; 25) | 0,39 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² | 92 (82; 100) | 86 (74; 96) | 0,7 |
| ОПГ, пмоль/л | 4,7 (3,9; 5,2) | 5 (4,3; 7,2) | 0,07 |
| Риск больших переломов, % | 6,2 (4,8; 8,2) | 8,5 (6,1; 11,0) | 0,01 |
| Риск перелома ШБК, % | 0,7 (0,3; 1,7) | 1,7 (0,8; 3,2) | 0,01 |

Примечание. Данные представлены как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль). ККА — кальциноз коронарных артерий; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; СПВпл — скорость пульсовой волны на плечелодыжечном сегменте; САVI (cardio-ankle vascular index) — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; СПВкф — скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте; 25(ОН)D — 25-гидроксивитамин D; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ОПГ — остеопротегин; ШБК — шейка бедренной кости.

без снижения МПКТ — 1,03 (0,971; 1,098) и 0,998 (0,906; 1,096) г/см², с остеопенией — 0,862 (0,823; 0,929) г/см², 0,729 (0,679; 0,792) и ОП — 0,719 (0,652; 0,779) г/см² и 0,693 (0,627; 0,767) г/см² в ШБК и поясничного отдела позвоночника соответственно.

Уровень ОПГ не различался в сравниваемых группах, составив в группе с нормальной МПКТ 4,7 (3,9; 4,7) пмоль/л, с остеопенией 4,9 (3,9; 7) пмоль/л и с ОП 5,0 (4,2; 6,3) пмоль/л. При корреляционном анализе наблюдалась взаимосвязь уровня ОПГ с T-критерием МПКТ в пояс-

ничном отделе позвоночника у обследованных больных ($r = -0,28$; $p < 0,05$).

Уровни САД и ДАД в аорте у больных с ОП были статистически значимо выше, чем у больных с нормальной МПКТ и остеопенией. ЖАС при ОП, измеренная как на плечелодыжечном сегменте, так и на каротидно-фemorальном, была статистически значимо выше, чем у больных с нормальной МПКТ и с остеопенией. ИА у больных с ОП был статистически значимо выше, чем у больных с нормальной МПКТ (табл. 2).

Таблица 5. Сравнительная характеристика изучаемых параметров у пациентов с КГОА и без кальциноза

| Параметр | Кальциноз аорты | | |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| | нет (n=24) | есть (n=62) | p |
| Возраст, годы | 56 (52; 67) | 67 (63; 74) | <0,01 |
| СПВпл, м/с | 12,5 (11,5; 13,5) | 14,2 (12,6; 15,4) | 0,01 |
| САVI | 7,5 (6,8; 8,3) | 7,8 (6,9; 8,9) | 0,04 |
| 25(ОН)D, нг/мл | 18 (12; 25) | 17 (9; 27) | 0,7 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² | 95 (82; 101) | 86 (75; 97) | 0,04 |
| ОПГ, пмоль/л | 4,3 (3,7; 5,0) | 4,9 (3,9; 6,2) | 0,02 |
| Риск больших переломов, % | 7 (3,9; 7,7) | 7,7 (5,6; 11,0) | 0,01 |
| Риск перелома ШБК, % | 0,7 (0,3; 1,7) | 1,8 (0,8; 3,2) | 0,01 |

Примечание. Данные представлены как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль). КГОА — кальциноз грудного отдела аорты; СПВпл — скорость пульсовой волны на плече-лодыжечном сегменте; САVI (cardio-ankle vascular index) — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; 25(ОН)D — 25-гидроксивитамин D; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ОПГ — остеопротегирин; ШБК — шейка бедренной кости.

Таблица 6. Корреляция выраженности ККА с изучаемыми параметрами у обследованных больных

| Параметр | КИ КА (r; p<0,05) | КИ аорты (r; p<0,05) |
|-------------------------|----------------------|-------------------------|
| Возраст, годы | 0,5 | 0,48 |
| САД на плечевой артерии | 0,29 | — |
| САД в аорте | 0,26 | 0,22 |
| ДАД в аорте | — | — |
| ПАД | 0,3 | 0,24 |
| СПВпл | 0,22 | 0,32 |
| САVI | 0,3 | — |
| СПВкф | — | — |
| 25(ОН)D | -0,26 | — |
| СКФ | — | -0,27 |
| ОПГ | — | 0,28 |
| Риск больших переломов | 0,26 | 0,3 |
| Риск перелома ШБК | 0,25 | 0,26 |

Примечание. КИ — кальциевый индекс; КА — коронарные артерии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; СПВпл — скорость пульсовой волны на плече-лодыжечном сегменте; САVI (cardio-ankle vascular index) — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; 25(ОН)D — 25-гидроксивитамин D; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ОПГ — остеопротегирин; ШБК — шейка бедренной кости.

Наличие и тяжесть нарушения минерального обмена костной ткани не повлияли на распространенность и выраженность ККА и КГОА (табл. 3).

Пациенты с ККА по сравнению с больными без такового были статистически значимо старше и имели более высокие центральные САД и ПАД, САД на плечевой артерии и ЖАС, оцененную с помощью СПВпл, в том числе по показателю, не зависящему от уровня АД, — САVI (cardio-ankle vascular index) — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, а также более высокий риск больших переломов и переломов ШБК (табл. 4).

Наличие кальциноза аорты ассоциировалось с более старшим возрастом, более высокими СПВпл, САVI, уровнем ОПГ, меньшей СКФ и, кроме того, с риском больших переломов и переломов ШБК (табл. 5).

В общей группе больных наблюдались положительные корреляции между выраженностью ККА и возрастом, уровнями САД на плечевой артерии и аорте, аортального ПАД, показателями ЖАС — СПВпл и САVI. В группе больных с остеопенией, кроме указанных взаимосвязей, выявлена корреляция КИ в КА с СПВкф. Подобные взаи-

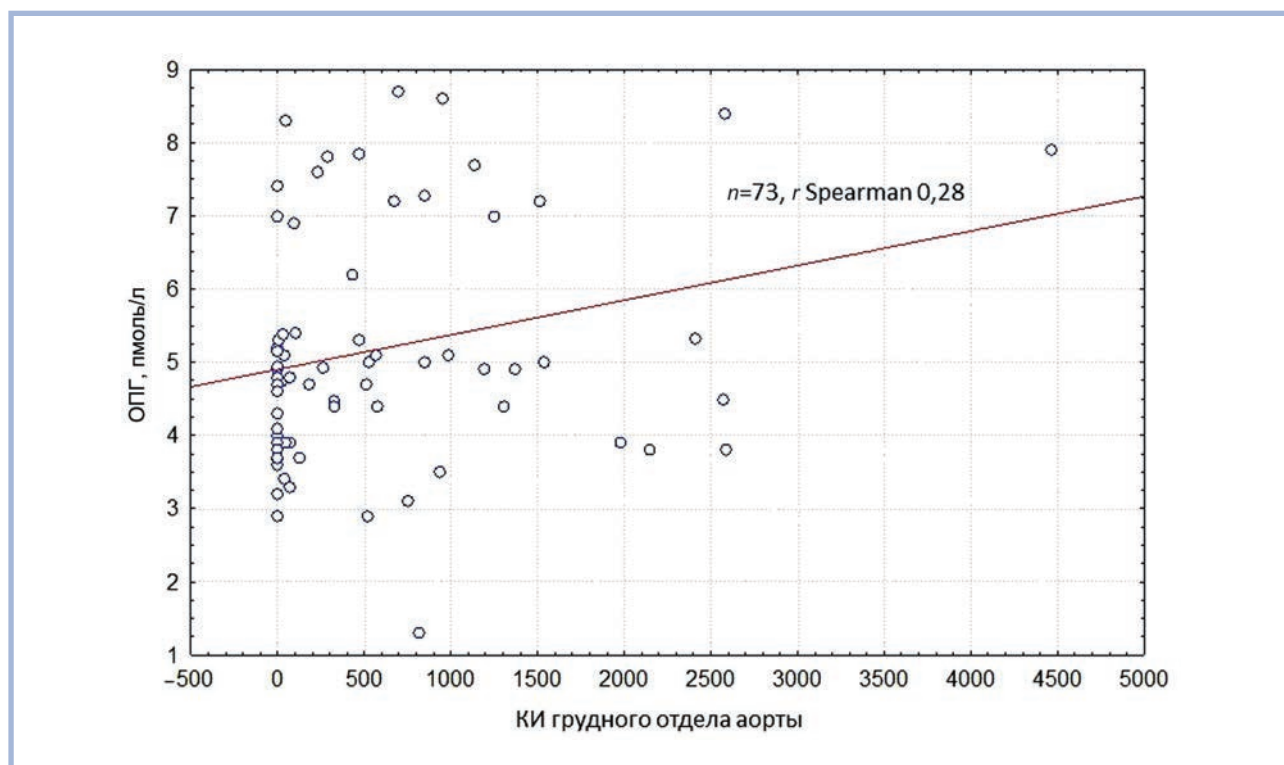
мосвязи с изучаемыми параметрами центрального АД и ЖАС прослеживались и для тяжести кальциноза аорты. Выраженность ККА была тем больше, чем ниже был уровень содержания 25(ОН)D в крови. У больных с ОП тяжесть ККА была взаимосвязана с более высокими уровнями паратгормона ($r=-0,45$; $p<0,05$). Наблюдалась отрицательная корреляция выраженности КГОА и СКФ (табл. 6; см. рисунок).

Обсуждение

В проведенном исследовании не выявлено различий по частоте обнаружения и выраженности ККА и КГОА между больными с нормальной и сниженной МПКТ. Как отмечено ранее, в работах, в которых оценивалась такая взаимосвязь, обнаруживались противоречивые данные. Вероятно, это обусловлено разным контингентом больных и особенностями используемых методов оценки кальциноза. В нашей работе на наличие ККА и КГОА большое влияние оказал возраст больных. Кроме того, больные с ККА отличались от пациентов с некальцинированным коронарным руслом более высокими уровнями САД на плечевой артерии и на аорте и аортального ПАД и ЖАС. Такие взаимосвязи вполне ожидаемы, поскольку именно возраст и наличие артериальной гипертензии в многочисленных исследованиях проявили себя как важнейшие факторы риска ККА и кальциноза аорты [19].

Повышенная ЖАС в нашем исследовании коррелировала не только с наличием, но и с выраженностью ККА. В работе Я.А. Орловой и соавт. [20] показано, что ЖАС ассоциируется с тяжестью коронарного атеросклероза у мужчин с ИБС, а СПВпл являлась независимым маркером стенозирующего атеросклероза КА. Важно, что ЖАС у больных с ОП в нашем исследовании была выше, чем у больных с нормальной МПКТ. Подобные данные получены ранее и у других исследователей в разных группах больных, в том числе у женщин с умеренным и низким риском развития ССЗ, а также у пациенток с ИБС и тяжелым ОП [21, 22].

Хотя в нашем исследовании отсутствовала явная зависимость ККА и кальциноза аорты от МПКТ, обращает внимание наличие взаимосвязей с параметрами, участвующими в минеральном обмене костной ткани: уровнем ОПГ, витамина D. Выраженность и наличие кальциноза аорты у наших больных были взаимосвязаны с концентрацией ОПГ, а более высокая его концентрация в группе с ККА определялась на уровне тенденций. Ассоциация



Взаимосвязь уровня ОПГ с КИ грудного отдела аорты.

уровня ОПГ со степенью кальциноза абдоминального отдела аорты также показана у больных, находящихся на гемодиализе [23]. В последние годы ученые не случайно уделяют большое внимание роли ОПГ в развитии ССЗ. Выявлена ассоциация повышенных уровней ОПГ в крови с развитием ИБС и ростом сердечно-сосудистой летальности [24]. Уровень ОПГ у обследованных нами пациентов был также взаимосвязан с Т-критерием МПКТ в поясничном отделе позвоночника. В работе А. Ozkok и соавт. [25] при обследовании женщин в постменопаузе выявлена ассоциация полиморфизма гена ОПГ с уровнем МПКТ.

Выявленная у наших больных корреляция тяжести ККА с меньшим содержанием витамина D в крови также отмечена у других исследователей [26]. При этом известно, что дефицит витамина D сопровождается повышением риска развития инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и смертности от них [27]. Функция витамина D в регуляции минерального обмена крайне велика. Витамин D непосредственно воздействует на абсорбцию кальция в кишечнике и на дифференцировку остеобластов и остеокластов. Это объясняет его влияние как на процессы костеобразования, так и на резорбцию костной ткани. Рецепторы к витамину D имеются также в ГМКС. При этом показано, что не только дефицит витамина D, но и прием его в высоких дозах способен стимулировать кальцификацию сосудов [28].

Представляется важным, что наличие и тяжесть кальциноза аорты у наших больных отрицательно коррелировали со СКФ. В исследовании CRIC также продемонстрирована независимая от других факторов ассоциация ККА

с СКФ [29]. При этом известно, что снижение СКФ крайне неблагоприятно влияет на прогноз ССЗ, и даже ранние субклинические стадии нарушения функции почек являются независимым фактором риска развития ССО и смерти. Кардиоренальные взаимодействия, в частности, механизмы влияния почек на процессы атеро- и артериосклероза подробно изучены. Для хронической болезни почек типично развитие кальциноза артерий. Ремоделирование сосудистой стенки у больных хронической болезнью почек связано с изменениями, возникающими на фоне нарушения минерального обмена (дефицит витамина D, гиперпаратиреоз, гиперфосфатемия), а также анемии, воспаления, дисфункции эндотелия, активации симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [30].

Заключение

Наличие и тяжесть снижения минеральной плотности костной ткани у больных из группы высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений не повлияли на частоту выявления и выраженность кальциноза коронарных артерий и грудного отдела аорты. Факторами, влияющими на частоту и интенсивность кальцификации артерий в изучаемой группе больных, были возраст, уровень артериального давления, жесткость артериальной стенки, концентрация остеопротегерина и витамина D, скорость клубочковой фильтрации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rennenberg RJ, Kessels AG, Schurgers LJ. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a metaanalysis. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;(1):185-197. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S4822>
- Bastos Goncalves F, Voute MT, Hoeks SE et al. Calcification of the abdominal aorta as an independent predictor of cardiovascular events: a meta-analysis. *Heart.* 2012;98(13):988-994.
- Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C. Prospective Epidemiological Risk Factors Study Group. Radiographic measure of aorta calcification is a site-specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. *J Intern Med.* 2006;259(6):598-605. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01640.x>
- Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2005; 15;96(8):1059-10-63. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.06.034>
- Hyder JA, Allison MA, Wong N. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal Aortic Calcium Study. *Am J Epidemiol.* 2009;15;169(2):186-194. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn303>
- Sinnott B, Syed I, Sevrakov A, Barengolts E. Coronary calcification and osteoporosis in men and postmenopausal women are independent processes associated with aging. *Calcif Tissue Int.* 2006;78(4):195-202. <https://doi.org/10.1007/s00223-005-0244-z>
- Kim KI, Suh JW, Choi SY. Is reduced bone mineral density independently associated with coronary artery calcification in subjects older than 50 years? *J Bone Miner Metab.* 2011;29(3):369-376. <https://doi.org/10.1007/s00774-010-0229-5>
- Lin T, Liu JC, Chang LY, Shen CW. Association between coronary artery calcification using low-dose MDCT coronary angiography and bone mineral density in middle-aged men and women. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):627-634. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1303-5>
- Jørgensen L, Engstad T, Jacobsen BK. Bone mineral density in acute stroke patients: low bone mineral density may predict first stroke in women. *Stroke.* 2001;32(1):47-51. <https://doi.org/10.1161/01.str.32.1.47>
- Kado DM, Browner WS, Blackwell T, Gore R, Cummings SR. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res.* 2000;15(10):1974-1980. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.10.1974>
- Trivedi DP, Khaw KT. Bone mineral density at the hip predicts mortality in elderly men. *Osteoporos Int.* 2001;12(4):259-265. <https://doi.org/10.1007/s001980170114>
- Dao HH, Essalihi R, Bouvet C, Moreau P. Evolution and modulation of age-related medial elasto-calcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension. *Cardiovasc Res.* 2005;1:66(2):307-317. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.01.012>
- Safar ME, London GM. The arterial system in human hypertension. In *Textbook of Hypertension*, (ed. JD Swales), Blackwell Scientific, London;1994:85-10.
- Haydar AA, Covic A, Colhoun H, Rubens M, Goldsmith DJ. Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients. *Kidney Int.* 2004;65(5):1790-794. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00581.x>
- Терновой С.К., Федотенков И.С. МСКТ сердца. М.: Геотармедиа; 2010:17-20. [Ternovoy SK, Fedotenko IS. MSKT serdtsa. M.: Geotarmedia; 2010;17-20. (In Russ.)].
- Nakahara T, Dweck MR, Narula N, Pisapia D, Narula J, Strauss HW. Coronary Artery Calcification: From Mechanism to Molecular Imaging. *JACC Cardiovascular Imaging.* 2017;10(5):582-593. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.03.005>
- Bucay N1, Sarosi I, Dunstan CR. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev.* 1998; 12(9):1260-1268. <https://doi.org/10.1101/gad.12.9.1260>
- Баринаова И.В., Бланкова З.Н., Кузьмина А.Е., Кочетов А.Г., Федотенков И.С., Шария М.А., Агеев Ф.Т., Терновой С.К. Распространенность и выраженность кальциноза коронарных артерий и грудного отдела аорты у женщин с различным сердечно-сосудистым риском и постменопаузальным остеопорозом, статья. *Проблемы женского здоровья.* 2014;9(4):67-76. [Barinova IV, Blankova ZN, Kuzmina AE, Kochetov AG, Fedotenko IS, Shariya MA, Ageev FT, Ternovoy SK. The prevalence and severity of coronary and thoracic aorta calcification in women with various cardiovascular risk and postmenopausal osteoporosis. *Problemi zhenskogo zdorov'ya.* 2014;9(4):67-76. (In Russ.)].
- Odink AE, van der Lugt A, Hofman A. Risk factors for coronary, aortic arch and carotid calcification; The Rotterdam Study. *J Hum Hypertens.* 2010;24(2):86-92. <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.42>
- Орлова Я.А., Кузьмина А.Е., Баринаова И.В., Яровая Е.Б., Агеев Ф.Т. Оценка жесткости магистральных артерий — новые перспективы неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза. *Терапевтический архив.* 2009;4;8-13. [Orlova IA, Kuz'minaAE, Barinova IV, Iarovaia EB, Ageev FT. Assessment of major artery stiffness: new perspectives of noninvasive diagnosis of coronary atherosclerosis. *Terapevticheskii Arkhiv* 2009;81(4):8-13. (In Russ.)].
- Агеев Ф.Т., Баринаова И.В., Середина Е.М. Остеопороз и жесткость артерий: исследование 103 женщин с умеренным и низким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология.* 2013;6:51-58. [Ageev FT, Barinova IV, Seredenina EM, Orlova IA, Kuz'mina AE, Masenko VP, Kochetov AG, Verkhoturova SV. Osteoporosis and arterial stiffness: study of 103 women with mild to moderate risk of cardiovascular disease. *Kardiologiya.* 2013;53(6):51-58. (In Russ.)].
- Царенок С.Ю., Горбунов В.В., Панина Е.С. Артериальная ригидность и плотность костной ткани у женщин с ишемической болезнью сердца и тяжелым остеопорозом. *Клиническая медицина.* 2015;3:63-68. [Tsarenok SYu, Gorbunov VV, Panina ES, AksenoVA TA, Tereshkov MP. Arterial stiffness and bone mineral density in women with coronary heart disease and concomitant severe osteoporosis. *Klinicheskaya meditsina.* 2015; 93(3):63-68. (In Russ.)]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26168606>
- Huang JW, Lien YC, Yang CY. Osteoprotegerin, inflammation and dyslipidemia are associated with abdominal aortic calcification in non-diabetic patients on peritoneal dialysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(3):236-242. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.08.006>
- Venuraju SM, Yerramasu A, Corder R, Lahiri A. Osteoprotegerin as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(19):2049-2061. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.01>
- Ozkok A, Caliskan Y, Sakaci T. Osteoprotegerin/RANKL axis and progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(6):965-973. <https://doi.org/10.2215/CJN.11191111>
- Lim S, Shin H, Kim MJ. Vitamin D inadequacy is associated with significant coronary artery stenosis in a community-based elderly cohort: the Korean longitudinal study on health and aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:169-117. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1580>
- Amer M, Qayyum R. Relationship between 25-Hydroxyvitamin D and All-cause and Cardiovascular Disease Mortality. *Am J Med.* 2013;126(6):509-514. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.11.021>
- Grübler MR, März W, Pilz S, Grammer TB, et al. Vitamin-D concentrations, cardiovascular risk and events — a review of epidemiological evidence. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):259-272. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9417-0>
- Budoff MJ, Rader DJ, Reilly MP. CRIC Study Investigators. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(4):519-526. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.04.024>
- London GM. Soft bone — hard arteries: a link? *Kidney Blood Press Res.* 2011;34(4):203-208). <https://doi.org/10.1159/000327004>

Персонализированный выбор оптимальной тактики реваскуляризации у пациентов с сочетанным поражением коронарных и брахиоцефальных артерий: результаты тестирования автоматизированной системы поддержки принятия решения в клинической практике

Р.С. ТАРАСОВ¹, А.Н. КАЗАНЦЕВ¹, С.В. ИВАНОВ¹, Е.С. КАГАН², К.Е. ГЛИНЧИКОВ², Л.С. БАРБАРАШ¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия; ²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», Кемерово, Россия

Цель исследования. Тестирование и оценка эффективности работы нового интерактивного калькулятора для стратификации хирургического риска и выбора оптимальной тактики реваскуляризации у пациентов с сочетанным поражением коронарных (КА) и брахиоцефальных артерий (БЦА). **Материал и методы.** По результатам выполненных в НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний исследований разработана математическая модель персонализированного выбора оптимальной тактики реваскуляризации миокарда и головного мозга, основанная на прогнозировании риска развития ишемических сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в отдаленном периоде наблюдения (на протяжении 33,95±12,05 мес) при реализации четырех основных хирургических тактик. Работа математической модели протестирована ретроспективно на выборке больных, ранее не включенных в разработку модели. В течение года (июнь 2015 г. — июнь 2016 г.) выполнено 128 операций у пациентов с сочетанным поражением КА и БЦА, в их числе 61 (47,6%) одномоментная операция каротидной эндартерэктомии (КЭЭ и коронарного шунтирования (КШ); 35 (27,3%) гибридных операций чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) + КЭЭ; 25 (19,5%) поэтапных операций КШ—КЭЭ и 7 (5,5%) поэтапных вмешательств КЭЭ—КШ со средними сроками между этапами реваскуляризации 27,4±15,9 дня. **Результаты.** Математическая модель отдавала преимущества таким тактикам реваскуляризации, как КЭЭ+КШ и поэтапное КШ—КЭЭ. Данная тенденция объясняется, прежде всего, особенностями выборки больных, которые характеризовались наличием клинически проявляющегося гемодинамически значимого мультифокального атеросклероза, а также выраженной сопутствующей патологией, что обуславливает необходимость применения комбинированного хирургического подхода, одноэтапного или поэтапного с ограниченным 30 днями интервалом времени между операциями. Представляет интерес, что согласно расчетам автоматизированной системы в 79% случаев у пациентов, впоследствии имевших ССО, следовало применять одну из таких тактик, как КЭЭ+КШ и поэтапное КШ—КЭЭ, тогда как выбор мультидисциплинарной комиссии избирал эти две тактики лишь в 57% случаев. **Заключение.** Настоящий интерактивный калькулятор может занять определенное место в арсенале методов стратификации хирургического риска и выбора тактики реваскуляризации, основанной на прогнозировании ССО в отдаленном периоде наблюдения.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, каротидная эндартерэктомия, сочетанные поражения, стратификация риска, математическая модель, персонализированная медицина.

Personalized choice of the optimal revascularization strategy in patients with combined lesions of coronary and brachiocephalic arteries: results of testing an automated decision support system in clinical practice

R.S. TARASOV, A.N. KAZANTSEV¹, S.V. IVANOV¹, E.S. KAGAN², K.E. GLINCHIKOV², L.S. BARBARASH¹

¹State Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases Municipal Budget Healthcare Institution, Kemerovo, Russia;

²Federal State Budget Educational Institution of Higher Professional Education «Kemerovo State University», Kemerovo, Russia

Aim. Testing the effectiveness of the new interactive calculator for surgical risk stratification to select the optimal revascularization strategy in patients with combined lesion of coronary and brachiocephalic arteries. **Material and methods.** Based on the results of research carried out at the Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, a mathematical model of the personalized choice of the optimal strategy for myocardial and cerebral revascularization was developed based on predicting the risk of adverse ischemic cardiovascular events in the long-term follow-up period (33.95±12.05 months). Its working was tested retrospectively on a sample of patients who had not previously been included in the development of the model. From June 2015 to June 2016, 128 operations were performed in patients with combined lesions of coronary and carotid arteries, including 61 (47.6%) simultaneous operation of CEE + CABG; 35 (27.3%) of hybrid PCI and CEE interventions; 25 (19.5%) of stage-by-stage operations of CABG-CEE and 7 (5.5%) of stage-by-stage CEE-CABG with an average time between revascularization stages of 27.4±15.9 days. **Results.** The mathematical model gave advantages to such revascularization strategies as CEE + CABG and step-by-step CABG-CEE. This trend is due to the characteristics of the sample of patients who had symptomatic hemodynamically significant atherosclerosis, as well as a serious concomitant pathology, which requires a combined surgical approach, one-step or phased with a 30-day interval between opera-

tions. It is important that according to the calculations of the automated system, 79% of patients who had adverse cardiovascular events should have used one of such strategies as CEE + CABG and a staged CABG-CEE, whereas the choice of the multidisciplinary team for these two tactics was only in 57% of cases. **Conclusion.** This interactive calculator could have a place in the arsenal of methods of surgical risk stratifying and personalized choosing for revascularization strategy based on the prediction of adverse cardiovascular events in a long-term follow-up period.

Keywords: coronary bypass, carotid endarterectomy, simultaneous lesion, risk stratification, mathematical model, personalized medicine.

Сведения об авторах

Тарасов Роман Сергеевич, Tarasov Roman Sergeevich — НИИ КПССЗ, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6. Д.м.н., заведующий лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, roman.tarasov@mail.ru; +79235260446; (автор, ответственный за переписку).

Казанцев Антон Николаевич, Kazantsev Anton Nikolaevich — НИИ КПССЗ. Сердечно-сосудистый хирург, младший научный сотрудник лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза; dr.antonio.kazantsev@mail.ru; +79236167779

Иванов Сергей Васильевич, Ivanov Sergey Vasilevich — НИИ КПССЗ. Сердечно-сосудистый хирург, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза; kemcardiosvi@mail.ru

Каган Еленой Сергеевной, Kagan Elena Sergeevna — ФГБОУ ВПО КЕМГУ. К.м.н., заведующая кафедрой автоматизации исследований и технической кибернетики; kaganes@mail.ru

Глинчиков Константин Евгеньевич — ФГБОУ ВПО КЕМГУ. Преподаватель кафедры автоматизации исследований и технической кибернетики

Барбараш Леонид Семенович, Barbarash Leonid Semenovich — НИИ КПССЗ. Академик РАН, профессор, д.м.н.

Ввиду отсутствия достаточного количества рандомизированных исследований и неопределенности в российских и международных рекомендациях варианты реваскуляризации миокарда и головного мозга при сочетанном поражении коронарных (КА) и брахиоцефальных артерий (БЦА) являются спорными, и зачастую целесообразность выбора оперативного протокола — одномоментная операция в объеме каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) + коронарное шунтирование (КШ) либо поэтапная реваскуляризация, в том числе с применением эндоваскулярных методов — зависит от опыта хирургических бригад и предпочтений лечебного учреждения [1, 2].

Нередко пациенты, подвергающиеся реваскуляризации миокарда и головного мозга (ГМ), имеют высокий риск развития осложнений на фоне выраженного мультифокального поражения и тяжелой сопутствующей патологии [3–7]. В связи с этим выбор оптимальной хирургической тактики должен основываться на персонализированной многокомпонентной стратификации риска [3–7].

В последние годы одним из наиболее широко распространенных способов стратификации индивидуального риска развития послеоперационных осложнений в сердечно-сосудистой хирургии стал расчет их вероятности при помощи интерактивного калькулятора EuroSCORE II (<https://www.euroscore.org>), благодаря которому определяются факторы, повышающие риск неблагоприятных исходов при хирургических вмешательствах, приводящих к смерти [8–11]. Однако недостаток этого способа является то, что он не прогнозирует риск развития послеоперационных осложнений у каждого конкретного пациента [12], не учитывает анатомо-ангиографические параметры конкретного больного, несмотря на существенную роль этих показателей в формировании результатов лечения заболевания в целом и реваскуляризации в частности. Кроме того, данная шкала не предназначена для определения оптимальной тактики лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом (МФА). Калькулятор EuroSCORE II позволяет определить хирургический риск смерти в период пребывания больных в стационаре в процентах, но не является узкоспециализированным и предназначен для оценки риска смерти в период пребывания больных в стационаре при КШ в целом [8–11]. Кроме того, применение

шкалы EuroSCORE II не позволяет выбрать конкретную тактику хирургического лечения, ассоциированную с наименьшим риском неблагоприятных исходов в отдаленном периоде.

Преимуществом и одновременно недостатком существующих прогностических шкал, используемых в сердечно-сосудистой хирургии, является их универсальность, что не дает возможности точного прогнозирования неблагоприятных исходов при различных видах хирургической реконструкции сосудистых бассейнов.

В настоящее время отсутствуют прогностические шкалы и интерактивные калькуляторы, с помощью которых можно рассчитать риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных с гемодинамически значимым поражением КА и БЦА, в зависимости от той или иной тактики реваскуляризации [3–7]. В связи с изложенным существует необходимость разработки моделей, которые на основании комплекса объективных данных и прогностических шкал позволят выбрать оптимальную тактику лечения (поэтапную или одноэтапную, хирургическую или с применением эндоваскулярных методов).

Цель настоящего исследования заключалась в тестировании эффективности работы нового созданного в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (КПССЗ) интерактивного калькулятора стратификации хирургического риска и выбора оптимальной тактики реваскуляризации у пациентов с МФА.

Материал и методы

Основываясь на серии ранее выполненных в НИИ КПССЗ исследований, проведенных с 2012 по 2015 г., разработана модель персонализированного выбора оптимальной тактики реваскуляризации миокарда и ГМ для пациентов с МФА, основанная на прогнозировании риска развития ССО в отдаленном периоде (на протяжении $33,95 \pm 12,05$ мес) при реализации четырех основных хирургических тактик [3–6]. В методологии его создания лежат выбор и анализ наиболее значимых факторов, влияющих на риск развития осложнений в отдаленном периоде, что позволило построить модель бинарной логистической регрессии. В качестве основы использовался метод

пошагового включения, оставляющий только наиболее прогностически значимые факторы. Для улучшения прогностической способности модели и комплексной оценки факторов риска (ФР) построены интегральные показатели, отдельно для группы клинико-демографических, коронарных и цереброваскулярных факторов, учитывающих клинический статус пациентов, тяжесть сопутствующих заболеваний и анатомо-ангиографические характеристики распространенности атеросклероза в коронарном и цереброваскулярном бассейне. Для построения этих интегральных показателей математически рассчитаны прогностические коэффициенты, соответствующие риску развития ишемических ССО (смерть, инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), незапланированная повторная реваскуляризация) для каждого учитываемого фактора, входящего в одну из трех групп факторов (клинических, коронарных и цереброваскулярных). Таким образом, разработанная модель комплексной оценки ФР неблагоприятного исхода при реализации той или иной тактики реваскуляризации миокарда и ГМ, существующая в виде специально созданной электронной программы, на основании ряда клини-

ко-демографических и ангиографических показателей позволяет прогнозировать вероятность возникновения ССО у пациента с сочетанным поражением брахиоцефального и коронарного русла и осуществлять выбор хирургической тактики, ассоциирующейся с минимальным риском неблагоприятного исхода.

Перед тем как начать использование этой программы в клинической практике в качестве вспомогательного автоматизированного способа оптимизации принятия решения в выборе наиболее эффективной хирургической тактики первым этапом провели ретроспективное тестирование разработанной программы на новой группе пациентов (ранее не включенных в исследование при разработке данного калькулятора). При этом основные задачи тестирования заключались в оценке адекватной работы программы, сопоставлении рекомендаций, принятых мультидисциплинарной командой, работающей в стандартном режиме, с решениями созданной программы, а также анализ частоты и структуры ССО, возникающих на протяжении 12 мес наблюдения за пациентами в сравнительном аспекте решений мультидисциплинарной команды и калькулятора.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики обследованных пациентов

| Показатель | КШ—КЭЭ (1-я группа; n=25) | | КЭЭ+КШ (2-я группа; n=61) | | ЧКВ+КЭЭ (3-я группа; n=35) | | КЭЭ—КШ (4-я группа; n=7) | |
|--|------------------------------|---|------------------------------|---|-------------------------------|---|-----------------------------|---|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Возраст, годы | 63,1±7,5 | | 64,2±7,7 | | 66,1±7,2 | | 65,6±6,6 | |
| Мужской пол | 18 (72) | | 42 (68,9) | | 23 (65,7) | | 5 (71,4) | |
| Безболевая ишемия миокарда | 3 (12) | | 6 (9,8) | | 2 (5,7) | | 0 | |
| СН I—II ФК | 12 (48) | | 25 (41) | | 30 (85,7) | | 7 (100) | |
| СН III—IV ФК | 10 (40) | | 30 (50) | | 3 (8,6) | | 0 | |
| ПИКС | 22 (88) | | 43 (70,5) | | 19 (54,3) | | 6 (85,7) | |
| СД | 13 (52) | | 21 (34,4) | | 14 (40) | | 3 (42,8) | |
| ХОБЛ | 3 (12) | | 6 (9,8) | | 1 (2,8) | | 1 (14,3) | |
| ХПН | 5 (20) | | 8 (13,1) | | 7 (20) | | 3 (42,8) | |
| МФА с поражением трех артериальных бассейнов | 16 (64) | | 20 (32,8) | | 11 (31,4) | | 4 (57,1) | |
| ФВ ЛЖ, % | 63,3±6,7 | | 57,2±4,8 | | 65,1±2,9 | | 60,4±6,3 | |
| Аневризма левого желудочка | 4 (16) | | 6 (9,8) | | 0 | | 1 (14,3) | |
| EuroSCORE II, баллы | 5,15±1,1 | | 4,9±0,7 | | 2,8±0,4 | | 3,0±0,6 | |
| ЧКВ в анамнезе | 9 (36) | | 15 (24,6) | | 3 (8,6) | | 1 (14,3) | |
| ОНМК/ТИА в анамнезе | 10 (40) | | 24 (39,3) | | 16 (45,7) | | 5 (71,4) | |
| Двусторонние стенозы ВСА | 17 (68) | | 42 (68,8) | | 21 (60) | | 6 (85,7) | |

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или $M \pm m$. КШ — коронарное шунтирование; КЭЭ — каротидная эндартерэктомия; ФК — функциональный класс; СН — стенокардия напряжения; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; СД — сахарный диабет; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХПН — хроническая почечная недостаточность; МФА — мультифокальный атеросклероз; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ВСА — внутренняя сонная артерия.

Таблица 2. Ангиографическая и периперационная характеристика обследованных пациентов

| Показатель | КШ—КЭЭ (1-я группа; n=25) | | КЭЭ+КШ (2-я группа; n=61) | | ЧКВ+КЭЭ (3-я группа; n=35) | | КЭЭ—КШ (4-я группа; n=7) | |
|--------------------------------------|------------------------------|----|------------------------------|------|-------------------------------|------|-----------------------------|------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| | Однососудистое поражение КА | 4 | 16 | 12 | 19,7 | 23 | 65,7 | 3 |
| Многососудистое поражение КА | 13 | 52 | 34 | 55,7 | 12 | 34,3 | 4 | 57,1 |
| СтЛКА + 1 КА | 3 | 12 | 5 | 8,2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| СтЛКА + многососудистое поражение КА | 5 | 20 | 10 | 16,4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SYNTAX | 24,7±9,2 | | 25,6±7,7 | | 13,2±3,4 | | 19,8±6,8 | |

Примечание. КШ — коронарное шунтирование; КЭЭ — каротидная эндартерэктомия; КА — коронарная артерия; СтЛКА — ствол левой коронарной артерии.

Таблица 3. ССО в разные периоды наблюдения в зависимости от тактики реваскуляризации

| Период | Исход | КШ—КЭЭ (1-я группа; n=25) | | КЭЭ+КШ (2-я группа; n=61) | | ЧКВ+КЭЭ (3-я группа; n=35) | | КЭЭ—КШ (4-я группа; n=7) | |
|---|---|------------------------------|---|------------------------------|-----|-------------------------------|-----|-----------------------------|------|
| | | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Пребывание в стационаре | Смерть | 0 | 0 | 1 | 1,6 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ИМ | 0 | 0 | 3 | 4,9 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ОНМК/ТИА | 0 | 0 | 2 | 3,2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Кровотечения, связанные с КШ и обусловившие необходимость ремеди- стиномии | 0 | 0 | 3 | 4,9 | 0 | 0 | 1 | 14,3 |
| | Острая гематома, связан- ная с КЭЭ, обусловившая необходимость ревизии | 2 | 8 | 0 | 0 | 3 | 8,6 | 0 | 0 |
| | Комбинированный исход («комбинированная ко- нечная точка»)* | 0 | 0 | 5 | 8,2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | С 2015 по 2016 г. | Смерть | 1 | 4 | 2 | 3,2 | 1 | 2,8 | 0 |
| ИМ | 0 | 0 | 3 | 4,9 | 2 | 5,7 | 1 | 14,3 | |
| ОНМК/ТИА | 2 | 8 | 2 | 3,2 | 3 | 8,6 | 1 | 14,3 | |
| Комбинированный исход («комбинированная ко- нечная точка»)* | 3 | 12 | 7 | 11,5 | 5 | 14,3 | 1 | 14,3 | |

Примечание. КЭЭ — каротидная эндартерэктомия; КШ — коронарное шунтирование; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; * — смерть + ИМ + ОНМК/ТИА

В течение года (с июня 2015 г. по июнь 2016 г.) в НИИ выполнено 128 операций у пациентов с сочетанным поражением КА и БЦА, в их числе 61 (47,6%) одномоментная операция КЭЭ+КШ; 35 (27,3%) гибридных операций чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ)+КЭЭ; 25 (19,5%) поэтапных операций КШ—КЭЭ и 7 (5,5%) поэтапных КЭЭ—КШ со средним сроками между этапами реваскуляризации 27,4±15,9 дня.

Количественные признаки в группах сравнивали с помощью критерия Крускала—Уоллеса и Манна—Уитни. При оценке качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows 8.0 («Stat Soft Inc.», США).

Группы различались по частоте выявления тех или иных ФР (табл. 1, табл. 2), что подтверждает необходимость персонализированного подхода выбора тактики реваскуляризации для каждого пациента.

Частота развития ишемических ССО в течение 12 мес наблюдения в группах выбранных тактик реваскуляризации также различалась (табл. 3). Во время пребывания больных в стационаре клинически значимые ишемические ССО произошли лишь в группе больных, перенесших одномоментное вмешательство — КЭЭ+КШ. Данная когорта являлась наиболее сложной по причине отягощенного клинического статуса, а также в связи с наиболее грубым поражением коронарного русла по шкале SYNTAX Score. В течение года в группе поэтапной хирургии КШ—КЭЭ не отмечено случаев ИМ. В группе пациентов, у которых применялась тактика одномоментной КЭЭ+КШ частота развития этого осложнения была ниже, чем в группах ЧКВ+КЭЭ и КЭЭ—КШ. Практически такая же тенденция определяется и в отношении частоты развития ОНМК, которое у пациентов из группы КЭЭ+КШ наблюдалось реже, чем при использовании остальных трех тактик реваскуляризации (см. табл. 3).

Методология работы с интерактивным калькулятором. Запустив программу, в соответствующих пунктах указывают данные о пациентах. В интерфейсе калькулятора (рис. 1) содержится список цереброваскулярных, коронарных и клиничко-демографических факторов, среди которых необходимо указывать также результаты расчетов таких шкал стратификации риска, как SYNTAX Score и EuroSCORE II. Наличие факторов отмечается точкой в соответствующих окошках.

Методология интерпретации результата. После заполнения всех пунктов интерфейса программы необходимо нажать кнопку «вычислить», после чего в разделе «выходные данные» появятся расчеты вероятности, прогноза и риска реализации каждой из четырех тактик реваскуляризации. Трактовать полученные результаты необходимо следующим образом:

Прогноз благоприятный, риск низкий — тактика реваскуляризации сопряжена с низкой вероятностью развития неблагоприятных исходов, поэтому может быть рассмотрена в качестве предпочтительной.

Прогноз благоприятный, риск средний — стратегия реваскуляризации является предпочтительной, однако ввиду наличия существенного количества ФР не исключает вероятности развития неблагоприятных исходов.

Прогноз неблагоприятный, риск средний — тактика реваскуляризации сопряжена со средним риском развития неблагоприятных исходов (см. расчет вероятности), поэтому может быть рассмотрена альтернативная тактика с более благоприятным прогнозом и низким риском осложнений (при наличии таковой).

Прогноз неблагоприятный, риск высокий — тактика реваскуляризации является наименее благоприятной для данного больного.

При наличии более одной тактики, характеризующейся примерно равной вероятностью, степенью риска и прогноза для данного пациента, следует выбирать одну, исходя

Персонализированный выбор хирургической тактики реваскуляризации при МФА

Фамилия Имя Отчество

Пол
 Мужской
 Женский

Фракция выброса
 Менее 50
 > = 50

Хроническая почечная недостаточность
 Отсутствует
 Присутствует

Возраст
 До 60 лет
 Пожилой (> 60 лет)

Сахарный диабет
 Отсутствует
 Присутствует

ОНМК/ТИА в анамнезе
 Отсутствует
 Присутствует

Степень стеноза с контралатеральной стороны
 До 90%
 Более 90%

Степень стеноза ВСА с ипсилатеральной стороны
 До 90%
 Более 90%

Хроническая ишемия головного мозга
 1 - 2 степень
 3 степень

Мультифокальный атеросклероз
 Отсутствует
 Присутствует

Реваскуляризации ранее
 Не было
 Была

Постинфарктный кардиосклероз
 Отсутствует
 Присутствует

ЕuroSCORE
 До 2 включительно
 > 2

ФК стенокардии
 0 - 1 - 2 функциональный класс
 3 - 4 функциональный класс

Коронарография
 Многососудистое коронарное поражение
 Поражение одной коронарной артерии

СУNTAX
 До 22 баллов (умеренное поражение)
 23 балла и выше (тяжелое поражение)

Незакнужтый Виллизиев круг
 Закнужтый
 Незакнужтый

Выходные данные

1. Позаталное КШ с последующей КЭЗ
 Вероятность 0
 Прогноз 0
 Риск 0

2. Сочетанная (одноэтапная) операция КШ с КЭЗ
 0
 0
 0

3. Гибридная операция (ЧКВ и КЭЗ)
 0
 0
 0

4. Позаталная КЭЗ с последующим КШ
 0
 0
 0

Вычислить Сохранить

Рис. 1. Интерфейс интерактивного калькулятора для персонализированного выбора оптимальной тактики реваскуляризации при МФА (цветами обозначены три группы факторов: красным — клинико-демографические, синим — коронарные, желтым — цереброваскулярные).

из количественной характеристики вероятности неблагоприятного исхода (минимальное значение), а также принимая во внимание клиническую целесообразность.

Результаты и обсуждение

Перспективный анализ годовых результатов реваскуляризации у пациентов с МФА с ретроспективным применением интерактивного калькулятора. При анализе представленной выборки, сформированной на основании решений о выборе тактики реваскуляризации мультидисциплинарной комиссией, получены следующие данные. В 25,75% всех случаев калькулятор оставлял выбранную тактику реваскуляризации как единственную целесообразную (характеризующуюся наименьшей вероятностью неблагоприятных исходов и наиболее удовлетворительными прогнозом и риском). Однако у 49,5% пациентов в качестве альтернативы предлагалась другая тактика, сопряженная с аналогичным минимальным или средним риском развития осложнений. Это, с одной стороны, свидетельствует о высоком качестве работы мультидисциплинарной команды, детально учитывающей особенности клинического статуса пациентов, а также анатомо-ангиографические характеристики поражения КА и БЦА [13–15], с другой, демонстрирует важность наличия вспо-

могательного объективного инструмента для обоснованного математическими расчетами принятия верного решения. Следует особо подчеркнуть, что в 24,75% случаев решение, принятое мультидисциплинарной командой, расценено автоматизированной системой как неоптимальное, и это дополнительно подчеркивает потенциальную пользу от применения калькулятора в процессе принятия решения.

Таким образом, персонафицированная оценка состояния пациента с использованием автоматизированной системы прогнозирования исходов ряда стратегий реваскуляризации миокарда и ГМ позволяет в значительном числе случаев принять более обоснованное решение, опираясь на расчеты количественных и качественных показателей, характеризующих вероятность неблагоприятного исхода, прогноза и хирургического риска (рис. 2).

Необходимо отметить, что в общей выборке осложнения в среднеотдаленном периоде наблюдения возникли у 14 (10,9%) пациентов. Этим пациентам мультидисциплинарной комиссией чаще всего предлагались одномоментные реваскуляризации (ЧКВ+КЭЭ либо КЭЭ+КШ). Это связано с преобладанием у данных пациентов клинически проявляющихся гемодинамически значимых поражений как КА, так и БЦА (рис. 3). Кроме того, одномоментные вмешательства (КЭЭ+КШ) несут заведомо больший риск

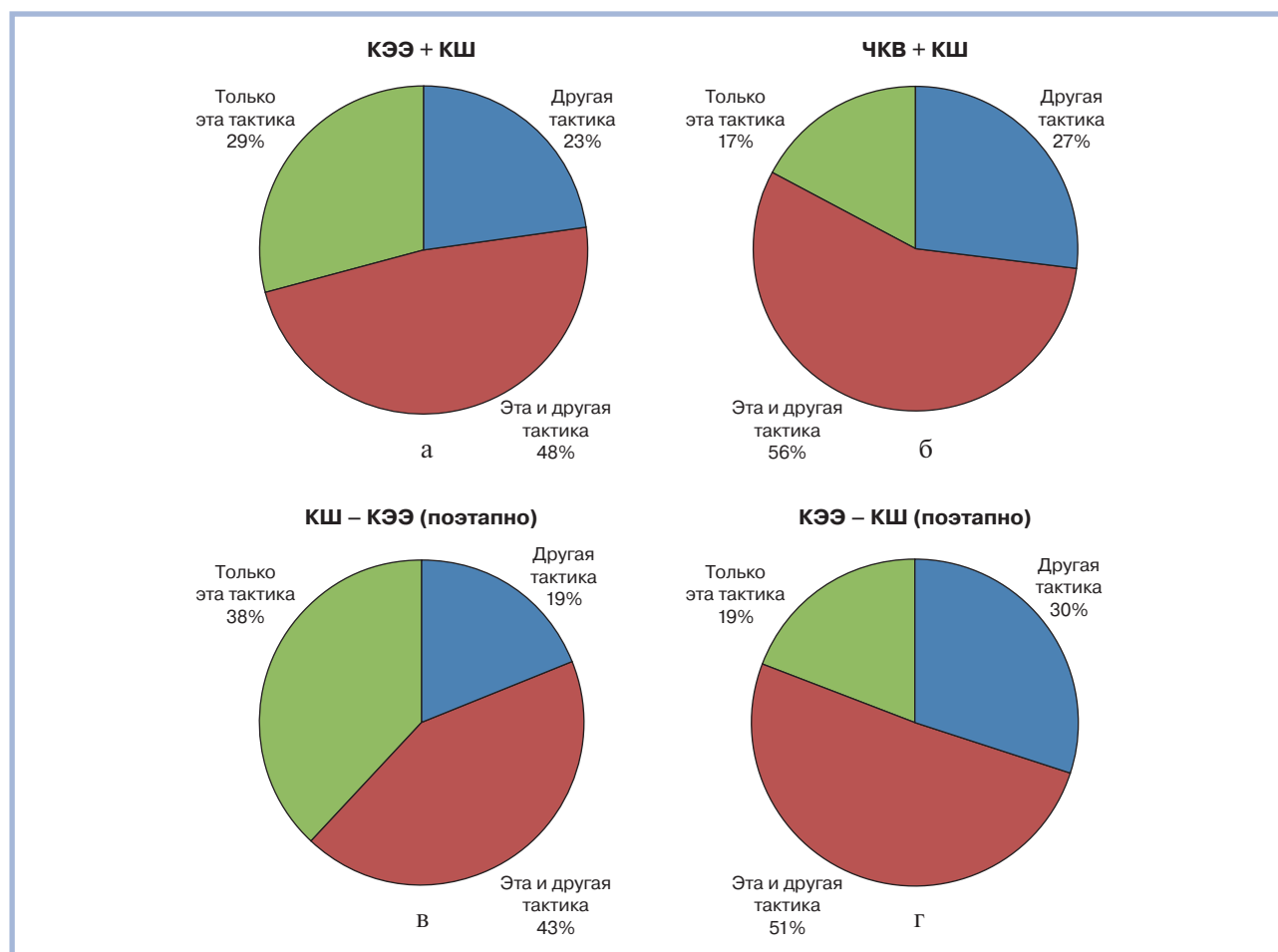


Рис. 2. Анализ решений междисциплинарной комиссии.

а — КЭЭ + КШ; б — ЧКВ + КШ; в — КШ—КЭЭ (поэтапно); г — КЭЭ—КШ (поэтапно). КШ — коронарное шунтирование; КЭЭ — каротидная эндауртерэктомия; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

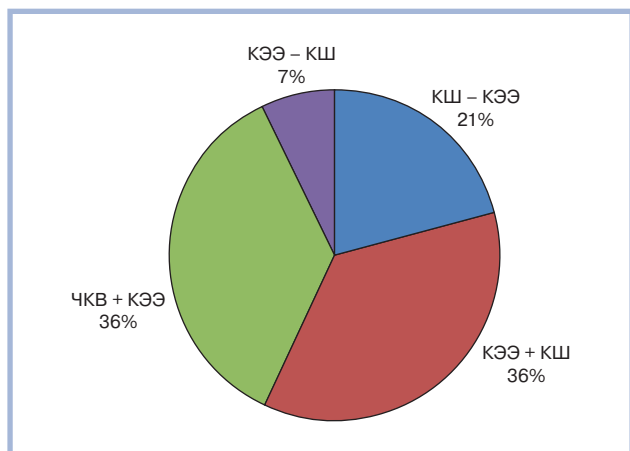


Рис. 3. Выбранные мультидисциплинарной комиссией тактики реваскуляризации для больных, у которых впоследствии развились ССО.

ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

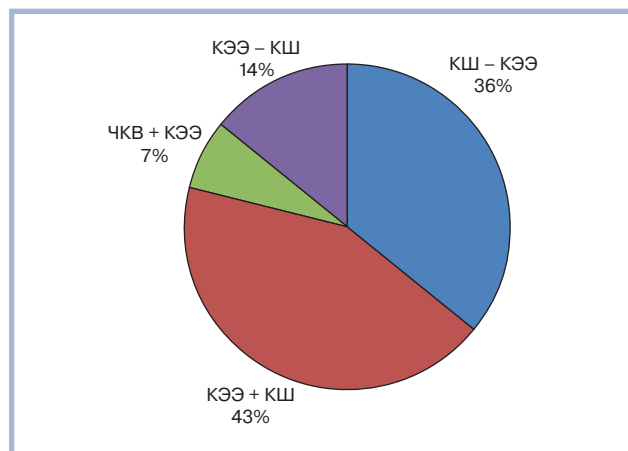


Рис. 5. Тактики реваскуляризации, ретроспективно выбранные автоматизированной системой для пациентов, имевших неблагоприятные исходы.

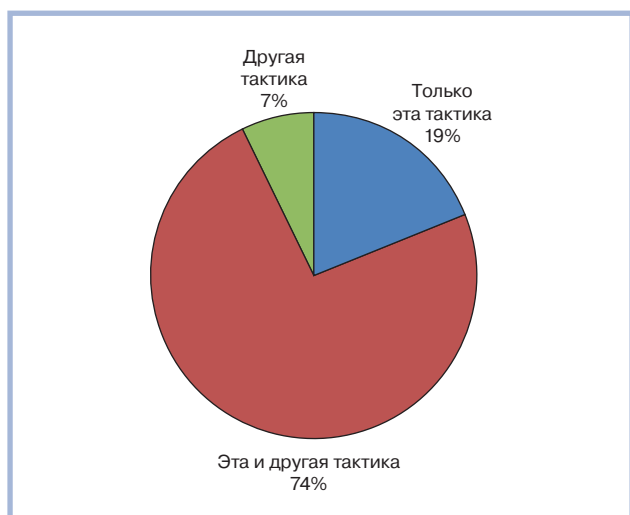


Рис. 4. Тактика реваскуляризации, выбранная интерактивным калькулятором как более рациональная у больных с осложнениями.

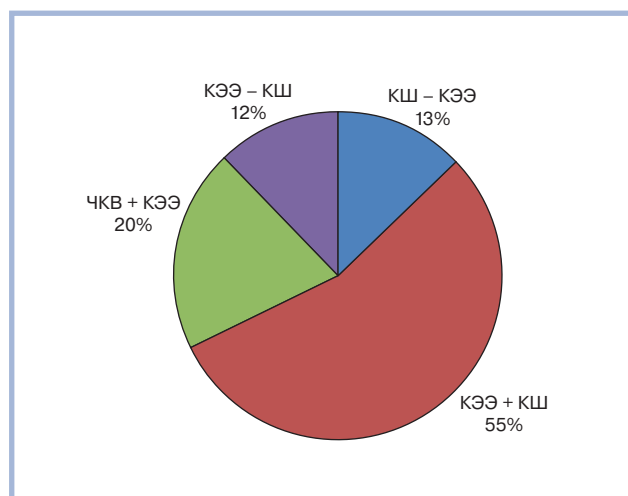


Рис. 6. Соотношение тактик реваскуляризации, сопровождающихся неблагоприятным прогнозом, со средним либо высоким риском развития хирургических осложнений по расчетам интерактивного калькулятора в общей выборке больных.

развития осложнений во время пребывания больных в стационаре, о чем свидетельствует оценка по EuroSCORE II.

Особого внимания заслуживает то, что у пациентов, которые получили те или иные осложнения на протяжении 12 мес наблюдения, при расчете вероятности развития ССО интерактивный калькулятор в 74% случаев предлагал в качестве предпочтительной более одной тактики реваскуляризации. Среди них, как правило, была и избранная тактика, не всегда имевшая минимальные значения вероятности неблагоприятного исхода. Практически в каждом пятом (19%) случае автоматизированная система полностью подтверждала выбор мультидисциплинарной комиссии, тогда как в 7% случаев предлагала иной вариант (рис. 4). Эта находка наглядно демонстрирует эффективность работы автоматизированной системы и качество прогнозирования исходов хирургического лечения.

Полагаясь исключительно на математическую вероятность развития неблагоприятных исходов, автоматизи-

рованная система отдавала преимущества таким тактикам реваскуляризации, как КЭЭ+КШ и поэтапное КШ—КЭЭ (рис. 5). Данная тенденция объясняется, прежде всего, особенностями выборки больных, которые характеризовались наличием клинически проявляющегося гемодинамически значимого МФА, а также выраженной сопутствующей патологией. Это обуславливает необходимость применения комбинированного хирургического подхода, одноэтапного или поэтапного с ограниченным 30 днями интервалом между операциями. Представляет интерес, что согласно расчетам автоматизированной системы в 79% случаев среди пациентов, впоследствии имевших ССО, следовало применять одну из таких тактик, как КЭЭ+КШ и поэтапное КШ—КЭЭ, тогда как мультидисциплинарная комиссия избирала эти две тактики лишь в 57% случаев (см. рис. 5; рис. 6).

Необходимо также отметить, что в общей выборке больных наиболее частой тактикой реваскуляризации, со-

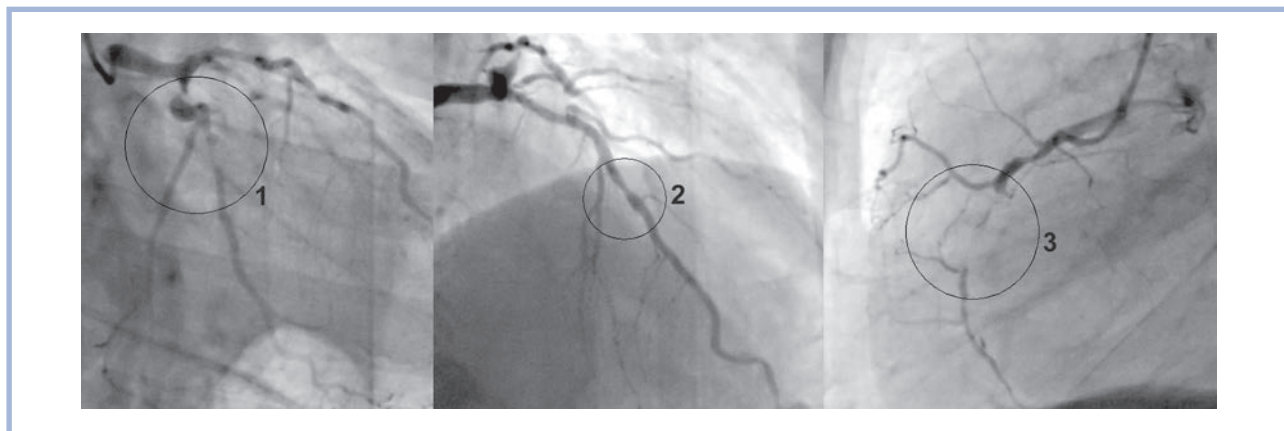


Рис. 7. Результаты коронарографии.

1 — стеноз огибающей артерии; 2 — стеноз передней нисходящей артерии; 3 — окклюзия правой коронарной артерии.

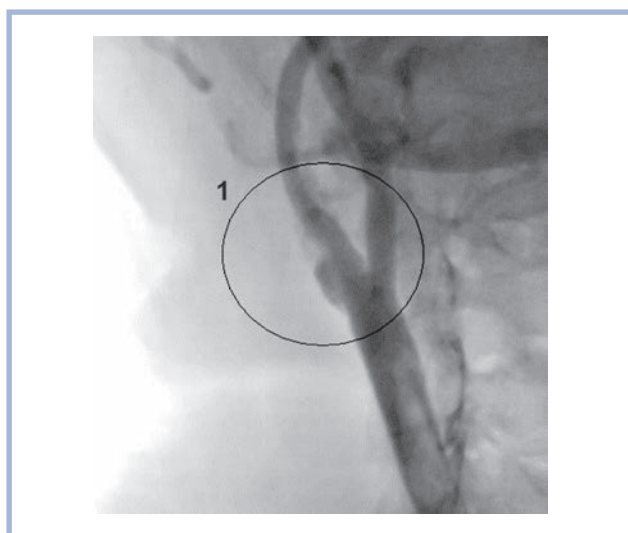


Рис. 8. Результаты ангиографии БЦА.

1 — субокклюзия ВСА слева; БЦА — брахиоцефальные артерии; ВСА — внутренняя сонная артерия.

проводящейся неблагоприятным прогнозом со средним либо высоким риском развития хирургических осложнений, стала одномоментная операция КЭЭ+КШ. Это объясняется наибольшей концентрацией у таких больных тяжелых сочетанных заболеваний, клинически проявляющегося поражения обоих артериальных бассейнов, высокими показателями расчетов EuroSCORE II и SYNTAX Score (см. рис. 6). Поэтому полученные результаты ни в коей мере не свидетельствуют о необходимости ограничить использование тактики КЭЭ+КШ, так как применение других хирургических тактик вполне может нести еще более высокий риск развития осложнений, что показано ранее.

Таким образом, мультидисциплинарной комиссии при выборе одной из тактик реваскуляризации целесообразно принимать в расчет и результат прогноза автоматизированной системы, что может быть дополнительным математически обоснованным аргументом в пользу вы-

бора той или иной тактики либо способом, позволяющим отказаться от стратегий хирургического лечения при необоснованно высоком риске развития осложнений. В настоящее время выбор тактики лечения пациентов с МФА основывается в основном на субъективной оценке клинического статуса пациентов и опыте специалистов. С появлением возможности автоматизированного прогнозирования исходов реализации той или иной хирургической стратегии в сочетании с тесной комбинацией логического мышления ведущих экспертов междисциплинарной комиссии и математического вычисления можно с большей вероятностью избежать ошибок в принятии оптимального решения.

Клинический пример. Мужчина, 79 лет, страдает стенокардией III функционального класса. По данным электрокардиографии, определяется персистирующая форма фибрилляции предсердий, по результатам эхокардиографии — снижение фракции выброса до 41%. Кроме того, у больного диагностирована хроническая обструктивная болезнь легких средней степени тяжести. По результатам коронарографии выявлено многососудистое поражение (рис. 7). По результатам цветового дуплексного сканирования выявлены гемодинамически значимый стеноз внутренней сонной артерии (ВСА) слева, множественные стенозы артерий нижних конечностей (рис. 8).

Мультидисциплинарным консилиумом с учетом наличия множественных окклюзионно-стенотических изменений КА, а также гемодинамически значимого стеноза ВСА слева пациенту определена тактика одномоментной КЭЭ+КШ. В раннем послеоперационном периоде у больного развилось острое нарушение мозгового кровообращения ОНМК в бассейне левой средней мозговой артерии с правосторонней пирамидной недостаточностью и элементами моторной афазии, вероятно, обусловленное атероэмболией. По расчетам интерактивного калькулятора, выбранная тактика сопровождалась высоким риском развития осложнений (рис. 9). Применение поэтапной тактики КШ—КЭЭ имело вероятность осложнений 0,3175 и сопровождалось благоприятным прогнозом и средним хирургическим риском. При тактике одномоментной реваскуляризации вероятность развития неблагоприятных исходов равнялась 0,6617, что практически в 2 раза превышает риск при поэтапной тактике. Наличие

Персонализированный выбор хирургической тактики реваскуляризации при МФА

Фамилия _____ Имя 2 _____ Отчество 3 _____

Пол
 Мужской
 Женский

Фракция выброса
 Менее 50
 > = 50

Хроническая почечная недостаточность
 Отсутствует
 Присутствует

Возраст
 До 60 лет
 Пожилой (< 60 лет)

Сахарный диабет
 Отсутствует
 Присутствует

ОНМК/ТИА в анамнезе
 Отсутствует
 Присутствует

Степень стеноза с контралатеральной стороны
 До 90%
 Более 90%

Мультифокальный атеросклероз
 Отсутствует
 Присутствует

Реваскуляризации ранее
 Не было
 Была

Стабильность атеросклеротической бляшки с ипсилатеральной стороны
 Стабильная бляшка
 Нестабильная

Стабильность атеросклеротической бляшки с контралатеральной стороны
 Стабильная
 Нестабильная

Степень стеноза ВСА с ипсилатеральной стороны
 До 90%
 Более 90%

Хроническая ишемия головного мозга
 1 - 2 степень
 3 степень

ФК стенокардии
 0 - 1 - 2 функциональный класс
 3 - 4 функциональный класс

Коронарография
 Многосудостное коронарное поражение
 Поражение одной коронарной артерии

SYNTAX
 До 22 баллов (умеренное поражение)
 23 балла и выше (тяжелое поражение)

Незакнутый Виллизиев круг
 Замкнутый
 Незамкнутый

Выходные данные

1. Позаталное КШ с последующей КЭЭ
 Вероятность 0,3175
 Прогноз: Благоприятный
 Риск: Средний

2. Сочетанная (одноэтапная) операция (ЧКВ и КЭЭ)
 КШ с КЭЭ
 0,66617
 Прогноз: Благоприятный
 Риск: Высокий

3. Гибридная операция (ЧКВ и КЭЭ)
 0,56732
 Прогноз: Благоприятный
 Риск: Средний

4. Позаталная КЭЭ с последующим КШ
 0,56556
 Прогноз: Неблагоприятный
 Риск: Средний

Кнопки: < | > | Вычислить | < > | + - | Сохранить

Рис. 9. Персонализированный выбор оптимальной тактики хирургического лечения пациента 79 лет при помощи интерактивного калькулятора.

бессимптомного стеноза ВСА со стабильной атеросклеротической бляшкой на фоне III функционального класса стенокардии, сниженной фракции выброса и множественного поражения КА обосновывает выбранную калькулятором поэтапную хирургическую тактику КШ—КЭЭ, применение которой, возможно, помогло бы избежать развитие инсульта.

Таким образом, созданный интерактивный калькулятор является дополнительным инструментом для выбора эффективной тактики хирургического лечения пациентов с МФА и сочетанным атеросклеротическим поражением КА и БЦА. С математической точностью он позволяет рассчитать вероятность и риск развития осложнений в послеоперационном периоде на основе суммарного вклада каждого имеющегося у пациента ФР, принимая во внимание не только клинические показатели, но также анатомо-ангиографические факторы, характеризующие поражение КА и БЦА. Данная автоматизированная модель, которая может применяться в качестве вспомогательного инструмента при принятии решения, необходима для персонализированного подхода к выбору оптимальной хирургической тактики при МФА и призвана улучшить госпитальные и отдаленные исходы лечения этой сложной группы больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рекомендации европейского общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;4:4-73. [Recommendations of the European Society of Cardiologists on diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2012;4:4-73. (In Russ.)].
2. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. 2013. [National guidelines for managing patients with brachiocephalic artery disease. 2013. (In Russ.)].
3. Kabil E, Banjanović B, Mujanović E. Surgical coronary revascularization on-pump versus off-pump in patients with stenosis of the main tree of the left coronary artery and carotid stenosis. *Acta Medica Academica*. 2017;46(1):1-6. <https://doi.org/10.5644/ama2006-124.180>
4. Cheng H, Udesh R, Mehta A, Thirumala PD. Perioperative strokes after coronary artery bypass grafting with staged carotid endarterectomy: A nationwide perspective. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2017;39:25-30. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.03.024>
5. Барбараш Л.С., Тарасов Р.С., Казанцев А.Н. и др. Факторы неблагоприятного прогноза различных хирургических стратегий лечения пациентов с сочетанным поражением коронарных и брахиоцефальных артерий в отдаленном послеоперационном периоде. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017;2:22-32. [Barbarash LS, Tarasov RS, Kazantsev AN et al. Factors for the unfavorable prognosis of various surgical strategies for treating patients with concomitant lesions of coronary and brachycephalic arteries in a distant postoperative period. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2017;2:22-32. (In Russ.)]. [10.17116/kardio201710222-39](https://doi.org/10.17116/kardio201710222-39)
6. Казанцев А.Н. Персонализированный выбор оптимальной стратегии хирургического лечения пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и брахиоцефальных артерий. *Сибирский медицинский журнал*. 2017;1(32):14-23. [Kazantsev AN. Personalized choice of the optimal strategy for surgical treatment of patients with combined lesions of the coronary bed and brachiocephalic arteries. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2017;1(32):14-23. (In Russ.)].
7. Iqzusi M, Vannucchi A, Beckers J et al. Early Results of Surgical Simultaneous Therapy for Significant Carotid Artery Stenosis and Heart Disease. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1601425>.
8. Halkin A, Singh M, Nicolskaya E et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: The CADILLAC Risk Score. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45:1397-1405.
9. Madeira S, Rodrigues R. Assessment of perioperative mortality risk in patients with infective endocarditis undergoing cardiac surgery: performance of the euroSCORE I and II logistic models. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2016;22(2):141-148.
10. Paparella D, Guida P. Risk stratification for in-hospital mortality after cardiac surgery: external validation of euroSCORE II in a prospective regional registry. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014;46(5):840-848.
11. Habib AM, Dhanji A-R. The EuroSCORE: a neglected measure of medium-term survival following cardiac surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2015;21:427-434.
12. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2014;35:2541-2619.
13. Бокерия Л.А., Сигаев И.Ю., Дарвиш Н.А. и др. Тактика лечения больных с сочетанным атеросклеротическим поражением брахиоцефальных и коронарных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(2):22-28. [Bokeriya LA, Sigayev IYu, Darvish NA et al. Tactics of treatment of patients with combined atherosclerotic lesions of brachiocephalic and coronary arteries. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(2):22-28. (In Russ.)].
14. Кудашев И.Ф., Сигаев И.Ю. Предикторы неврологических осложнений у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий, направляемых на операцию реваскуляризации миокарда. *Клиническая физиология кровообращения*. 2016;13(4):192-196. [Kudashv IF, Sigayev IYu. Predictors of neurological complications in patients with ischemic heart disease in combination with atherosclerotic lesions of brachiocephalic arteries directed to the operation of myocardial revascularization. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2016;13(4):192-196. (In Russ.)].
15. Сигаев И.Ю., Кудашев И.Ф., Керен М.А. и др. Выбор оптимальной тактики хирургического лечения при выполнении сочетанных операций каротидной эндартерэктомии и коронарного шунтирования в аспекте снижения частоты неврологических осложнений. *Клиническая физиология кровообращения*. 2017;14(1):31-38. [Sigayev IYu, Kudashv IF, Keren MA et al. The choice of the optimal tactics of surgical treatment when performing combined operations of carotid endarterectomy and coronary shunting in the aspect of reducing the frequency of neurological complications. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2017;14(1):31-38. (In Russ.)].

Заключение

До настоящего времени не существовало автоматизированной системы, позволяющей не только проводить стратификацию риска развития хирургических осложнений при применении той или иной тактики реваскуляризации, но и персонализированно, с учетом индивидуальной комбинации ФР, определять хирургическую тактику лечения больных с МФА и сочетанным атеросклеротическим поражением КА и БЦА. Разработанная модель демонстрирует эффективность и перспективность. Настоящий интерактивный калькулятор может занять определенное место в арсенале методов стратификации хирургического риска и выбора тактики реваскуляризации, основанной на прогнозировании ССО в отдаленном периоде. Следующим этапом развития данного направления может быть дальнейшее тестирование данного интерактивного калькулятора в проспективном режиме в рамках одного или многоцентрового исследования.

Работа выполнена при поддержке гранта «УМНИК-2016» №12090ГУ/2017, Кемерово

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Транскатетерное протезирование аортального клапана при горизонтально расположенном корне аорты

Т.Э. ИМАЕВ, А.Е. КОМЛЕВ, Д.В. САЛИЧКИН, П.М. ЛЕПИЛИН, А.С. КОЛЕГАЕВ, С.К. ТЕРНОВОЙ, Р.С. АКЧУРИН

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

Цель исследования. Анализ результатов операции транскатетерного протезирования аортального клапана (АК) у пациентов с горизонтально расположенным корнем аорты. **Материал и методы.** В исследование включили 35 пациентов с высокой ангуляцией корня аорты, которым была выполнена транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) в отделе сердечно-сосудистой хирургии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в период с 2010 по 2016 г. Горизонтальный характер корня аорты определяли по данным компьютерной томографии и ангиографии. Анализ результатов лечения включал оценку технического успеха процедуры, гемодинамических показателей работы биопротеза и число послеоперационных осложнений. **Результаты.** Средний возраст пациентов составил $78 \pm 5,7$ года. У большинства больных имелась хроническая сердечная недостаточность III или IV функционального класса по классификации NYHA. Более чем у 50% обследуемых в анамнезе имелись операции на сердце. Средний логистический EuroSCORE составил $17,5 \pm 5,9\%$. Самораскрывающиеся и расширяемые баллоном эндопротезы были имплантированы в 20 и 15 случаях соответственно. Гемодинамические показатели на биопротезе были удовлетворительными во всех случаях. Послеоперационные осложнения включали 2 атриовентрикулярные блокады, 2 парапротезные регургитации, 2 постдилатации эндопротеза, 1 реимплантацию биопротеза и 4 случая контраст-индуцированной нефропатии. **Заключение.** Соответствующий опыт выполнения процедуры ТИАК позволяет нивелировать проблему горизонтально расположенной аорты без ухудшения результатов лечения.

Ключевые слова: горизонтальная аорта, транскатетерное протезирование аортального клапана.

Transcatheter aortic valve implantation in horizontal aortic root

T.E. IMAEV, A.E. KOMLEV, D.V. SALICHKIN, P.M. LEPILIN, A.S. KOLEGAEV, S.K. TERNOVOY, R.S. AKCHURIN

FGBU National medical research cardiology center of Russia, Moscow, Russia

Objective. The aim of this study is assessment of transcatheter aortic valve replacement outcomes in patients with horizontal aortic root. **Materials and methods.** 35 patients who underwent transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in cardiovascular department of cardiology research center from 2010 to 2016 were included in the study. Horizontal aortic root is determined by computer tomography and angiography. Technical knockout of procedure, hemodynamic indices of prosthesis and postoperative complications were assessed. **Results.** Mean age of patient was $78 \pm 5,7$ years. The vast majority of them had 3 or 4 functional class of heart failure according NYHA. More than a half of patients were in a history of cardiac surgery. Mean EuroScore was $17,5 \pm 5,9\%$. The self-expanding and balloon-expanding endoprosthesis were implanted in 20 and 15 cases respectively. Hemodynamic indices of prosthesis were adequate in all cases. There were 2 atrioventricular blocks, 2 paraprosthetic leaks, 2 prosthesis postdilations, 1 bioprosthesis reimplantation and 4 cases of contrast induced nephropathy in postoperative period. **Conclusion.** Relevant experience of TAVI allows to perform this procedure in patients with horizontal aorta without complications

Keywords: Horizontal aorta, transcatheter aortic valve implantation.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Акчурин Ренат Сулейманович — д.м.н., акад. РАН рук. отдела сердечно-сосудистой хирургии

Имаев Тимур Эмвярович — д.м.н., рук. лаб. гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний

Комлев Алексей Евгеньевич — врач-кардиолог отдела сердечно-сосудистой хирургии

Терновой Сергей Константинович — д.м.н., акад. РАН, рук. отдела томографии

Лепилин Петр Михайлович — к.м.н., с.н.с. лаб. гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний

Коллегаев Александр Сергеевич — к.м.н., н.с. лаб. гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний

Саличкин Дмитрий Владимирович — врач сердечно-сосудистый хирург отдела сердечно-сосудистой хирургии

С момента первой имплантации эндопротеза аортального клапана (АК) Аланом Крибье прошло почти 15 лет [1]. За это время произошла революция в отношении мирового медицинского сообщества к методу транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК).

На заре своего становления ТИАК рассматривалась как уникальная операция отчаяния у практически безнадежных больных, тогда как в настоящее время данный метод получил признание в качестве альтернативы традиционному протезированию АК у больных из группы высокого хирургического риска и занял достойное место в европейских и североамериканских рекомендациях по лечению

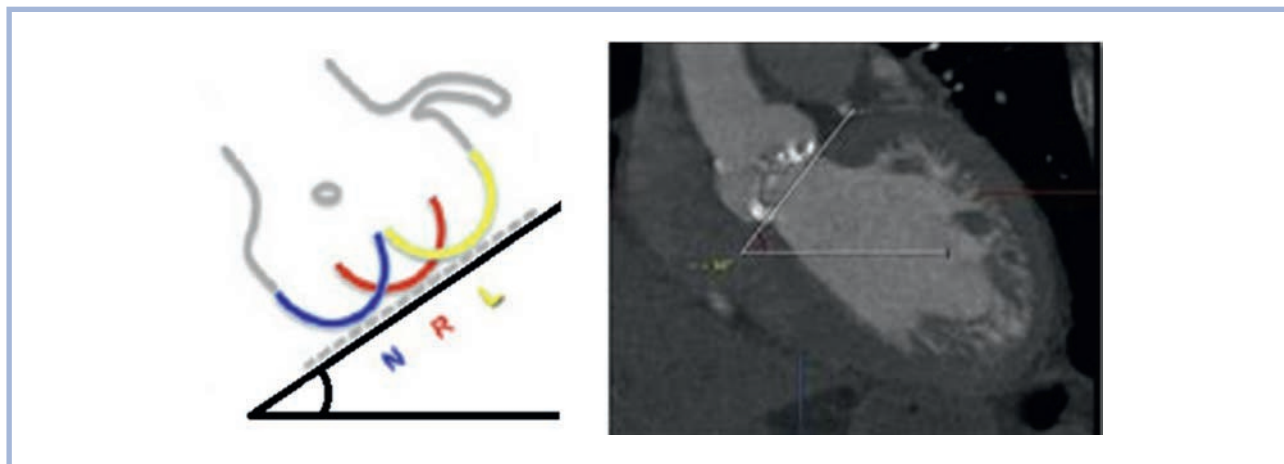


Рис. 1. Определение угла корня аорты по данным МСКТ.

МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография.

заболеваний клапанов сердца. Более того, постоянно накапливающиеся данные клинических исследований, посвященных результатам ТИАК, подготавливают необходимую доказательную базу для экспансии транскатетерных технологий во все области кардиохирургии и инвазивной кардиологии [2]. Немалое значение в успехе процедуры ТИАК имеет тщательный отбор пациентов. Если первые имплантации выполнялись в основном трансфеморальным или трансапикальным путем, то в настоящее время с накоплением опыта и совершенствованием систем доставки эндопротезов существует ряд альтернативных методов доставки устройств (подключичная и сонная артерии, восходящая аорта). По этой причине число больных, которым раньше могли отказать в операции ввиду отсутствия сосудистого доступа сводится практически к нулю [3]. Исходя из этого основным анатомическим фактором, определяющим техническую возможность выполнения операции ТИАК, является анатомия корня аорты (размеры фиброзного кольца АК, синусов Вальсальвы, восходящей аорты, выраженность кальциноза, количество створок АК и т.д.) [4]. Еще одним моментом, который усложняет выполнение процедуры и нередко служит причиной выбора трансапикального способа доставки, а иногда и отказа от операции, является высокая ангуляция восходящей аорты или так называемая горизонтальная аорта [5]. Ниже представлен наш собственный опыт эндопротезирования АК у больных с горизонтальной аортой, у которых применялись различные методы решения данной проблемы.

Материал и методы

В период с 2010 по 2016 г. в отделе сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова выполнено более 400 операций ТИАК по поводу различной патологии АК. При ретроспективном анализе историй болезней и результатов предоперационной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и ангиографии выявлены 35 пациентов с выраженной ангуляцией восходящей аорты, которые составили группу с горизонтально расположенным корнем аорты. Анализ результатов лечения больных в этой группе включал оценку техни-



Рис. 2. Ангиограмма горизонтального корня аорты.

ческого успеха процедуры, гемодинамических показателей работы протеза и осложнений процедуры ТИАК (дислокация протеза, потребность в искусственном водителе ритма, наличие парапротезной регургитации и т.д.).

Результаты

Горизонтальный характер корня аорты определяли на основании данных МСКТ-ангиографии (рис. 1) и интраоперационной ангиографической картины (рис. 2).

Клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1. Все больные были пожилого возраста, у большинства имелись выраженная сердечная недостаточность и операции на сердце в анамнезе, а также ряд сопутствующих заболеваний (болезни легких, ишеми-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных

| Характеристика | Значение |
|--------------------------------------|----------|
| Средний возраст, годы | 78±5,7 |
| Мужской пол | 20 (45) |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 29±4,5 |
| Артериальная гипертензия | 45 (100) |
| ХСН III—IV ФК по классификации NYHA | 36 (80) |
| Инфаркт миокарда в анамнезе | 27 (60) |
| Операции на сердце в анамнезе | 26 (58) |
| Оценка по Log EuroSCORE, баллы | 17,5±5,9 |
| Оценка по EuroSCORE II, баллы | 7,1±2,1 |

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm m$ или абсолютного числа больных (%); ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс.

Таблица 2. Эхокардиографическая характеристика обследованных пациентов

| Усредненный показатель | Значение ($M \pm m$) |
|--|------------------------|
| Фракция выброса левого желудочка, % | 41±9 |
| Средний градиент на АК, мм рт.ст. | 55±13 |
| Скорость потока на АК, м/с | 5,2±1,3 |
| Эффективная площадь открытия АК, см ² | 0,8±0,15 |
| Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст. | 42±9 |

Примечание. АК — аортальный клапан

ческая болезнь мозга и т.д.), которые в совокупности позволили относить этих больных к группе высокого хирургического риска. В табл. 2 отображены основные эхокардиографические показатели обследованных больных.

В зависимости от анатомии пациента применяли разнообразные устройства и техники имплантации с применением различных способов доставки. При выборе вида

Таблица 3. Разновидности и способы доставки биопротезов АК у обследуемых больных

| Вид эндопротеза | Способ доставки | Число |
|-------------------|------------------|-------|
| Core Valve | Трансфеморальный | 18 |
| | Трансаксиллярный | 2 |
| Edwards SAPIEN XT | Трансфеморальный | 10 |
| | Трансаксиллярный | 2 |
| | Трансапикальный | 3 |

Примечание. АК — аортальный клапан.

эндопротеза и способа его доставки в основном опирались на анатомию АК и анатомию сосудистой системы пациента. Спектр использованных протезов и виды сосудистого доступа отображены в табл. 3. Согласно представленным данным, несмотря на скомпрометированную анатомию, чаще всего ТИАК выполняли транссосудистым путем. При этом важно отметить, что в большинстве случаев горизонтально расположенного корня аорты протез имплантировали на супержестких проводниках, поскольку использование стандартных, рекомендуемых проводников в такой ситуации часто не позволяет адекватно позиционировать протез в нужной плоскости. Виды используемых проводников для каждого из протезов представлены на рис. 3.

Технический успех процедуры был достигнут во всех случаях. Средние градиенты давления на АК до и после хирургического вмешательства отображены на рис. 4.

Осложнения, развившиеся после процедуры, отображены в табл. 4. Как видно из продемонстрированных данных, при обращении должного внимания на технические особенности проведения процедуры ТИАК, частота осложнений в группе пациентов с горизонтальной аортой не выше, чем в общей популяции пациентов АС, которым проводится эндоваскулярная коррекция порока.

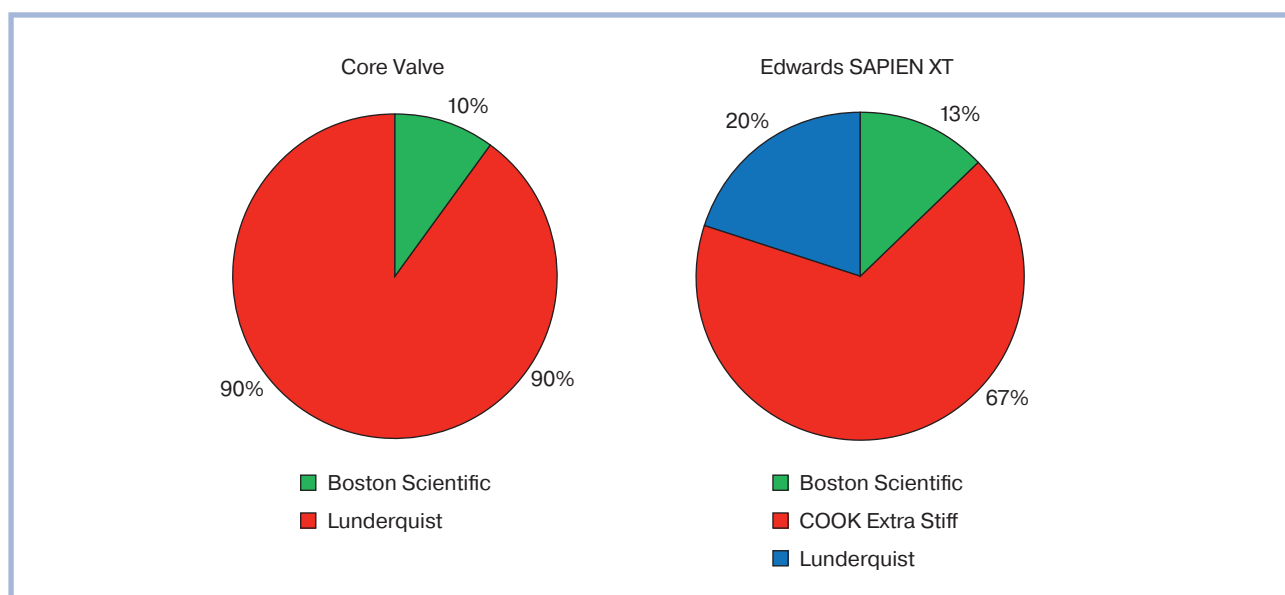


Рис. 3. Разновидности проводников, на которых выполнялась ТИАК.

ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана.

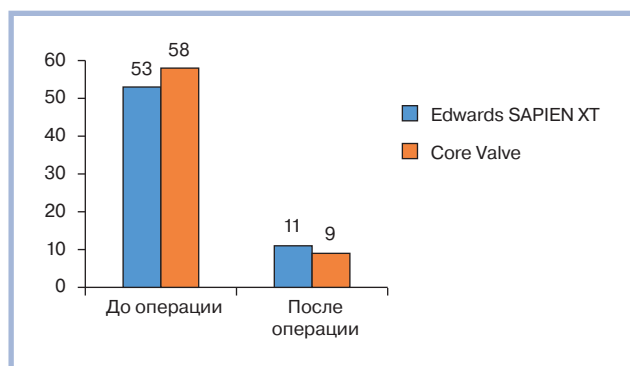


Рис. 4. Динамика среднего градиента на АК до и после ТИАК.

АК — аортальный клапан; ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана.

Обсуждение

У. Abramowitz и соавт. [6] в своем анализе результатов лечения 582 пациентов показали, что у лиц с горизонтальным корнем аорты, которым выполнялась ТИАК самораскрывающимся протезом, реже, чем при применении баллон-расширяемого клапана, достигался успех процедуры (76% против 96%), имелись большая потребность в имплантации второго протеза (22% против 4%) и более частая необходимость в постдилатации (48% против 14%). Однако сами авторы отметили, что данные результаты могут быть обусловлены тем, что центр, на базе которого проводилось исследование, имеет большой опыт имплантации баллон-расширяемых протезов (480 больных), чем самораскрывающихся (102 случая) [6]. Представленная нами группа пациентов таких различий не имела; более того, полученные нами данные сопоставимы с результатами лечения когорты больных с благоприятной анатомией корня аорты [7]. Безусловно, управляемая система доставки баллон-расширяемого биопротеза существенно упрощает имплантацию у больных с горизонтальной аортой.

Горизонтальное расположение корня аорты само является фактором, усложняющим процедуру ТИАК. По этой причине некоторые авторы рекомендуют воздержаться от транссосудистого подхода в лечении таких больных и рассматривают у них возможность трансапикальной имплантации биопротеза [8], поскольку в этом

случае удается довольно просто добиться оптимальной позиции эндопротеза в корне аорты, чего нельзя достичь при традиционном трансфеморальном подходе по общепринятой методике. Особое внимание в случае горизонтальной аорты следует уделять выбору проводника, на котором выполняются позиционирование и имплантация биопротеза.

На рис. 5 отображены неправильное размещение эндопротеза в плоскости фиброзного кольца АК по причине неадекватного расположения проводника и неудовлетворительный результат имплантации, который часто приводит к осложнениям (тяжелая регургитация, митральная недостаточность, полная поперечная блокада). Чаще всего это происходит вследствие того, что проводник, на котором выполняются позиционирование и имплантация, выкладывается по внутренней криватуре аорты, а не по наружной. В случае с горизонтальной аортой расположение проводника невозможно прогнозировать, поэтому необходимо иметь в арсенале весь спектр проводников с различной жесткостью (табл. 4) [9], поскольку каждый из них

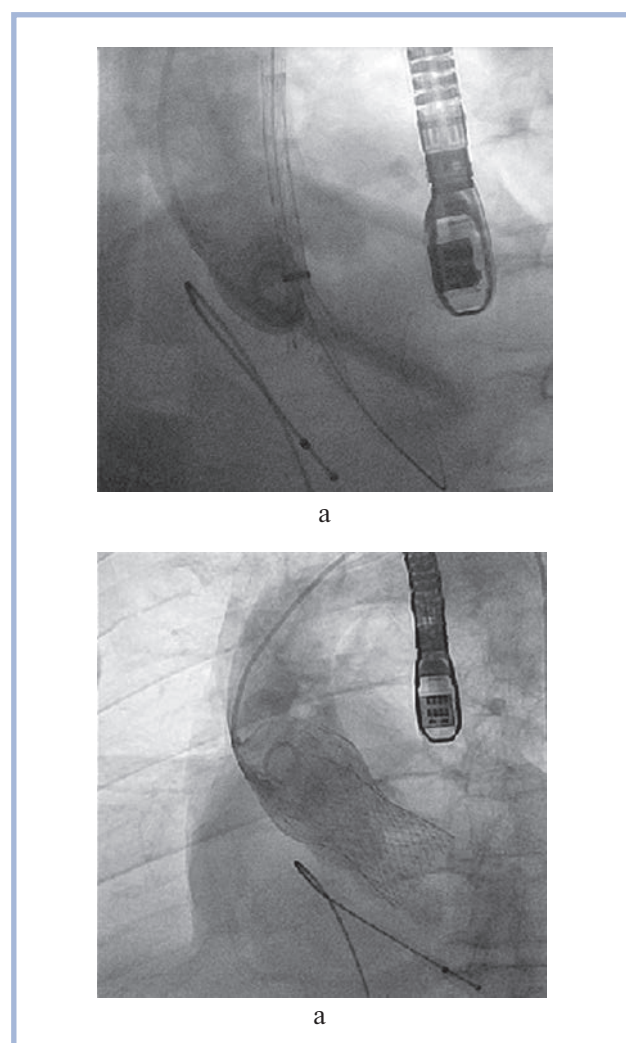


Рис. 5. Неправильное размещение эндопротеза в плоскости фиброзного кольца АК.

а — неадекватная позиция эндопротеза в корне аорты; б — глубокая имплантация биопротеза CoreValve; АК — аортальный клапан; ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана.

Таблица 4. Виды и частота развития осложнений после процедуры ТИАК у больных с горизонтальным корнем аорты

| Осложнение | Число | |
|---|---------|------------|
| | Edwards | Core Valve |
| Потребность в имплантации постоянного ЭКС | 1 | 1 |
| Парапротезная регургитация >2-й степени | 2 | 0 |
| Постдилатация эндопротеза | 2 | 0 |
| Реимплантация протеза (CoreValve) | 1 | 0 |
| Контрастиндуцированная нефропатия | 2 | 2 |

Примечание. ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана; ЭКС — электрокардиостимулятор.

Таблица 4. Виды проводников в зависимости от степени жесткости [9]

| Проводник | $\Delta F / \Delta D$, N/mm | E_p , GPa |
|------------------------|------------------------------|-------------|
| Amplatz | 0,218±0,028 | 9,5±0,6 |
| Fixed Core Heavy Duty | 0,262±0,007 | 11,4±0,3 |
| Rosen Heavy Duty | 0,283±0,016 | 12,3±0,7 |
| Newton Heavy Duty | 0,289±0,016 | 12,5±0,7 |
| Rosen Heavy Duty | 0,334±0,013 | 14,5±0,6 |
| Amplatz Stiff | 0,393±0,021 | 17,0±0,8 |
| Amplatz Extra Stiff | 0,674±0,021 | 29,2±0,9 |
| Amplatz Super Stiff | 1,39±0,021 | 60,3±0,9 |
| Amplatz Ultra Stiff | 1,51±0,027 | 65,4±1,2 |
| Backup Meier | 3,22±0,057 | 139,6±2,5 |
| Lunderquist Extra Siff | 3,66±0,033 | 158,4±1,5 |

обладает различной управляемостью, и зачастую инструмент приходится подбирать во время операции эмпирическим путем.

В нашей практике чаще применялся проводник Lunderquist, который более чем в 2 раза жестче, чем рекомендуемые для ТИАК (см. табл. 4). Однако у ряда пациен-

тов с горизонтальной аортой имплантацию биопротеза удалось выполнить на стандартном проводнике (см. рис. 3) Необходимо также учитывать, что применение сверхжестких проводников повышает риск интраоперационного повреждения левого желудочка. Поэтому, по нашему мнению, процедуру ТИАК даже в условиях сложной анатомии необходимо начинать с использования стандартных проводников, а применение сверхжестких инструментов должно рассматриваться в качестве вынужденной меры.

Заключение

Горизонтально расположенный корень аорты представляет технические трудности для хирургов при процедуре ТИАК. Однако наличие в арсенале всей линейки транскатетерных клапанов и проводников различной степени жесткости, а также накопленный опыт выполнения процедуры ТИАК позволяют нивелировать данную проблему без ухудшения результатов лечения.

Имаев Т.Э. является клиническим консультантом компаний Edwards Lifescience и Medtronic, остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derrumieux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106:3006-3008
2. Philippe Généreux, Stuart J Head, David A Wood, Susheel K Kodali, Mathew R Williams, Jean-Michel Paradis, Marco Spaziano, A Pieter Kapteijn, John G Webb, Alain Cribier, Martin B Leon. Transcatheter aortic valve implantation 10-year anniversary: review of current evidence and clinical implications. *Eur Heart J* 2012;33:2388-2400
3. Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Акчурин Р.С. Транскатетерная имплантация аортального клапана. Состояние проблемы, перспективы в России. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2015;11(1):53-59. [Imaev TE, Komlev AE, Akchurin RS. Transcatheter aortic valve implantation State of the problem and prospects in Russia. *Ratzioal'naya farmakoterapiya v kardiologii* 2015;11(1):53-59. (In Russ.)].
4. Rasha Al-Lamee, Cosmo Godino, Antonio Colombo. Transcatheter Aortic Valve Implantation Current Principles of Patient and Technique Selection and Future Perspectives. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:387-395.
5. Pak Hei Chan, Eduardo Alegria-Barrero, Carlo Di Mario. Difficulties With Horizontal Aortic Root in Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;81:630-635.
6. Abramowitz Y, Maeno Y, Chakravarty T, Yoshio Kazuno, Nobuyuki Takahashi, Hiroyuki Kawamori, Geeteshwar Mangat, Wen Cheng, Hasan Jilal-hawi, Raj R Makkar. Aortic Angulation and Success After Self-Expandable TAVR Aortic Angulation Attenuates Procedural Success Following Self-Expandable But Not Balloon-Expandable TAVR *Cardiovascular Imaging*. 2016;9(8):964-972.
7. Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Саидова М.А., Марголина А.А., Акчурин Р.С. Пятилетний опыт транскатетерной имплантации биопротезов аортального клапана в ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России. *Consilium Medicum*. 2015;10:67-72. [Imaev TE, Komlev AE, Saidova MA, Margolina AA, Akchurin RS. Five-year experience of transcatheter aortic valve implantation in cardiology research center *Consilium Medicum* 2015;10:67-72. (In Russ.)].
8. Bagur R, Josep Rodés-Cabau, Daniel Doyle, Robert De Laroche, Jacques Villeneuve, Jérôme Lemieux, Sébastien Bergeron, Mélanie Côté, Olivier F Bertrand, Philippe Pibarot, Éric Dumont Usefulness of TEE as the primary imaging technique to guide transcatheter transapical aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Imag*. 2011;4:115-124.
9. Harrison GJ, How TV, Vallabhaneni SR, Brennan JA, Fisher RK, Naik JB, McWilliams RG. Guidewire stiffness: what's in a name? *J Endovasc Ther*. 2011;18(6):797-801.

Взаимосвязь концентрации PCSK9 и липопротеида(а) у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией в зависимости от фенотипа апобелка(а)

О.И. АФАНАСЬЕВА, О.А. РАЗОВА, Е.А. УТКИНА, М.И. АФАНАСЬЕВА, Е.А. КЛЕСАРЕВА, А.Б. ПОПОВА, М.В. ЕЖОВ, С.Н. ПОКРОВСКИЙ

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

Цель исследования. Изучить взаимосвязь концентрации липопротеида(а) [Лп(а)] с уровнем циркулирующей в плазме пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9) у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией и различным фенотипом апобелка(а) — апо(а). **Материал и методы.** В исследование включили 133 пациента без клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) и гемодинамически значимых поражений сонных артерий на фоне уровня общего холестерина (ОХС) выше 7,5 ммоль/л и/или холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) >4,9 ммоль/л, ранее не получавших гиполипидемическую медикаментозную терапию. У всех пациентов определяли липидный состав крови, концентрацию Лп(а) и PCSK9, фенотип апо(а). Концентрацию скорректированного ХС ЛНП (ХС ЛНПкорр.) рассчитывали по формуле Фридвальда в модификации Далена с поправкой на концентрацию ХС в составе Лп(а). **Результаты.** В зависимости от определенного фенотипа апо(а) всех пациентов разделили на 3 подгруппы: с низкомолекулярным фенотипом (НМФ) апо(а) ($n=37$), с высокомолекулярным фенотипом (ВМФ) апо(а) ($n=47$) и с недетектируемым фенотипом (НДФ) апо(а) ($n=49$); средний уровень 5 ± 2 мг/дл). Подгруппы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам, а также уровням ОХС и ХС ЛНП. Средний уровень PCSK9 также не различался между подгруппами НДФ апо(а) — 340 ± 91 нг/мл, ВМФ апо(а) — 351 ± 118 и НМФ апо(а) — 344 ± 103 нг/мл; $p>0,05$). Уровень Лп(а) у пациентов с НМФ апо(а) был достоверно выше, чем у пациентов с ВМФ (65 ± 38 и 32 ± 28 мг/дл соответственно; $p<0,05$). В общей группе обследованных уровень PCSK9 коррелировал с полом ($r=0,23$; $p<0,01$) и возрастом ($r=0,21$; $p<0,05$). Мы обнаружили слабую взаимосвязь концентраций Лп(а) и PCSK9 ($r=0,19$; $p<0,05$), которая усиливалась в подгруппе пациентов с НМФ апо(а) ($r=0,45$; $p=0,005$) и исчезала у пациентов с ВМФ апо(а) ($r=0,15$; $p=0,334$). По данным многофакторного регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст, уровень ОХС и фенотип апо(а), в общей группе независимыми предикторами уровня PCSK9 оказались концентрация Лп(а) ($r=0,22$; $p=0,005$) и пол пациентов ($r=0,18$; $p=0,04$). **Заключение.** Связь между концентрациями Лп(а) и PCSK9, наблюдаемая только у лиц с НМФ апо(а), свидетельствует о возможных различиях по метаболизму и патофизиологическим свойствам Лп(а) в зависимости от размера изоформы апо(а).

Ключевые слова: PCSK9, липопротеид(а), гиперхолестеринемия.

The relationship between the PCSK9 and lipoprotein(a) concentrations in patients with severe hypercholesterolemia depending on the apolipoprotein(a) phenotype

O. I. AFANASIEVA, O.A. RAZOVA, E.A. UTKINA, M.I. AFANASIEVA, E.A. KLESAREVA, A.B. POPOVA, M.V. EZOV, S.N. POKROVSKY

Federation State budget organization National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of the Russian Federation, Moscow, Russia

Aim. To investigate the relationship between concentration of lipoprotein(a) [Lp(a)] and the plasma level of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in plasma of patients with severe hypercholesterolemia and various apolipoprotein(a) [apo(a)] phenotype. **Material and methods.** The study included 133 patients with plasma total cholesterol (TC) level above 7.5 mmol/L and/or low density lipoprotein cholesterol (LDL C)>4.9 mmol/L, previously not receiving lipid-lowering drugs. All enrolled patients have not clinical manifestations of coronary artery disease and significant carotid arterial lesions. Lipids, Lp(a), PCSK9 and apo(a) phenotype were determined for all patients. The concentration of LDL cholesterol (LDL Ccorr) was calculated according to the Friedwald's formula with Dahlen's modification, corrected for Lp(a) cholesterol. **Results.** Depending on the apo(a) phenotype, all patients were divided into three subgroups: the low molecular (LMW) apo(a) phenotype ($n=37$), the high molecular (HMW) apo(a) phenotype ($n=47$) and with the undetectable (ND) phenotype of apo(a) ($n=49$) due to the low plasma concentration of Lp(a) (mean level 5 ± 2 mg/dL). The subgroups were comparable for all major clinical characteristics and lipids. The mean level of PCSK9 also did not differ between subgroups (ND apo(a) — 340 ± 91 , HMW apo(a) — 351 ± 118 and LMW apo(a) — 344 ± 103 ng/mL, $p>0.05$). The Lp(a) concentration was significantly higher in patients with the LMW apo(a) phenotype compared to patients with LMW apo(a) phenotype (65 ± 38 mg/dL and 32 ± 28 mg/dL, $p<0.05$, respectively). In the general group the PCSK9 level correlated with the male ($r=0.23$, $p<0.01$) and age ($r=0.21$, $p<0.05$). We found a weak relationship between the Lp(a) and PCSK9 concentrations ($r=0.19$, $p<0.05$), which was enhanced in a subgroup with LMW apo(a) phenotype ($r=0.45$, $p=0.005$) and disappeared in HMW apo(a) phenotype ($r=0.15$, $p=0.33$). Lp(a) concentration ($r=0.22$, $p=0.005$) and male ($r=0.18$, $p=0.04$) adjusted for age, TC level and apo(a) phenotype were independent predictors of PCSK9 plasma level according to the results of multivariate regression analysis in the general patients

group. **Conclusion.** The positive relationship between the concentrations of Lp(a) and PCSK9 is due to the presence of the low molecular weight apo(a) phenotype are illustrates the possible differences in metabolism and pathophysiological properties of Lp(a) with small and large apo(a) isoform.

Keywords: PCSK9, lipoprotein(a), hypercholesterolemia.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Афанасьева Ольга Ильинична — д.б.н., в.н.с. лаб. проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия. Адрес для переписки: 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская 15а, Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, тел. +7(495) 414-67-32. E-mail: afanasieva.cardio@yandex.ru

Разова Оксана Андреевна — н.с. лаб. проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия. Адрес для переписки: 121552 Москва, 3-я Черепковская 15а, Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, тел. +7(495) 414-67-32. E-mail: oarazova@yandex.ru

Уткина Елена Анатольевна — к.х.н., с.н.с. лаб. проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия. Адрес для переписки: 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская 15а, Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, тел. +7(495) 414-67-32. E-mail: utkelena@yandex.ru

Афанасьева Марина Ильинична — н.с. лаб. проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия. Адрес для переписки: 121552 Москва, 3-я Черепковская 15а, Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, тел. +7(495) 414-67-23.

Клесарева Елена Александровна — к.т.н., н.с. лаб. проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия. Адрес для переписки: 121552 Москва, 3-я Черепковская 15а, Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, тел. +7(495) 414-67-23. E-mail: hea@mail.ru

Попова Анна Борисовна — аспирант отдела проблем атеросклероза Института клинической кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия. Адрес для переписки: 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская 15а, Институт клинической кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, тел. +7(495) 414-60-67. E-mail: anna.b.popova@gmail.com

Ежов Марат Владиславович — д.м.н., в.н.с. отдела атеросклероза Института клинической кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия. Адрес для переписки: 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская 15а, Институт клинической кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, тел. +7(495) 414-60-67. E-mail: marat_ezhov@mail.ru

Покровский Сергей Николаевич — проф., д.б.н., рук. лаб. проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия. Адрес для переписки: 121552 Москва, 3-я Черепковская 15а, Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, тел. +7(495) 414-67-29. E-mail: dr.pokrovsky@mail.ru

Пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9) относится к семейству пропротеиновых конвертаз сериновых протеиназ и была открыта в 2003 г. [1]. Единственным идентифицированным в настоящее время субстратом PCSK9 является его собственный продомен [2]. Огромный интерес к данному белку связан с одной из его основных физиологических функций — регуляцией липидного обмена путем протеолиза белка — рецептора частиц липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [3]. Показано, что мутации в гене *PCSK9* являются одной из причин семейной гиперхолестеринемии (СГХС) — доминантно наследуемого заболевания, при котором нарушается рецептор-опосредованное связывание ЛНП с клеткой, что приводит к накоплению частиц липопротеидов в плазме крови [4]. Создание новых поколений биологических препаратов, снижающих содержание липидов в крови, таких как полностью гуманизированные моноклональные антитела (МкАТ) к PCSK9, блокирующие его связывание с рецептором ЛНП, а также антисмысловые олигонуклеотиды [5], ингибирующие синтез PCSK9, открыло новую эру в лечении больных СГХС, позволяя снизить концентрацию холестерина (ХС) ЛНП на 50—70% [6]. Концентрация PCSK9 в плазме крови человека колеблется в широком интервале и зависит от множества различных физиологических условий [7].

Неожиданным было обнаруженное влияние на уровень липопротеида(а) [Лп(а)] терапевтических препаратов, воздействующих на PCSK9 [8, 9], поскольку ранее показано, что клиренс Лп(а) практически не регулируется рецептором ЛНП [10, 11]. Остается открытым вопрос от-

носительно возможных механизмов воздействия ингибиторов PCSK9 на уровень Лп(а).

Частица Лп(а) представляет собой сложный надмолекулярный комплекс, в состав которого входят подобная ЛНП, содержащая апоВ-100 частица и молекула уникального для семейства липопротеидов апобелка(а) [apo(a)], молекулярная масса которого варьирует от 300 до 800 кДа.

Цель работы — изучить связь концентрации Лп(а) и PCSK9 у ранее не получавших терапию статинами пациентов с впервые выявленной тяжелой гиперхолестеринемией (ГХС), без клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) и гемодинамически значимых поражений сонных артерий в зависимости от фенотипа apo(a).

Материал и методы

В исследование включили 133 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст 52 ± 11 лет) с впервые выявленной тяжелой ГХС: с уровнями общего ХС (ОХС) 7,5 ммоль/л и/или ХС ЛНП 4,9 ммоль/л, ранее не получавших терапию статинами.

В исследование не включали лиц с диагнозом ИБС и/или документированным инфарктом миокарда в анамнезе, с гемодинамически значимыми поражениями сонных артерий, декомпенсированным сахарным диабетом, гипотиреозом, почечной или печеночной недостаточностью, острым коронарным синдромом, а также перенесших эндоваскулярные или хирургические вмешательства в течение последних 6 мес.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование, в зависимости от фенотипа apo(a)

| Параметр | НДФ apo(a) n=49 | ВМФ apo(a) n=47 | НМФ apo(a) n=37 |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Возраст, годы | 53,0±10,0 | 52,6±10,8 | 51,3±11,7 |
| Число мужчин, абс. (%) | 14 (28) | 14 (30) | 14 (38) |
| Артериальная гипертензия, абс. (%) | 21 (43) | 24 (51) | 16 (43) |
| Курение, абс. (%) | 15 (31) | 20 (43) | 12 (32) |
| ИМТ, кг/м ² | 26,1±4,2 | 25,9±4,2 | 27,2±4,1 |
| Сахарный диабет, абс. (%) | 4 (8) | 6 (13) | 0* |
| ОХС, ммоль/л | 8,1 [7,7; 8,8] | 8,0 [7,68; 8,75] | 7,9 [7,67; 9,00] |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 5,9 [5,5; 6,4] | 5,6 [5,3; 6,7] | 5,9 [5,6; 6,7] |
| ХС ЛНПкорр., ммоль/л | 6,0 [5,4; 6,3] | 5,5 [5,1; 6,1] | 5,6 [4,9; 6,2] |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,6 [1,3; 1,9] | 1,5 [1,3; 1,8] | 1,3 [1,1; 1,5] |
| ТГ, ммоль/л | 1,6 [1,0; 2,0] | 1,6 [1,2; 1,9] | 1,6 [1,2; 1,9] |

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с группой ВМФ. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение и медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль], если не указано другое. ИМТ — индекс массы тела; ОХС — общий холестерин; ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛНПкорр. — скорректированный холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ — триглицериды; ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; НДФ — недетектируемый фенотип apo(a); ВМФ — высокомолекулярный фенотип apo(a); НМФ — низкомолекулярный фенотип apo(a).

У всех пациентов определяли показатели липидного состава крови ферментативным методом. Содержание ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2$ (ммоль/л). Уровень ХС ЛНП, скорректированный по концентрации ХС Лп(а) (ХС ЛНПкорр.) рассчитывали по формуле Фридвальда в модификации Далена: $\text{ХС ЛНПкорр.} = \text{ХС ЛНП} - \text{ХС Лп(а)}$, где $\text{ХС Лп(а)} = \text{Лп(а)} \cdot 0,33/38,7$ ммоль/л [12]. Титр IgG и IgM аутоантител (аутоАТ) к ЛНП и Лп(а), а также к их окисленным в присутствии двухвалентной меди производным, определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа в соответствии с описанным ранее, с использованием в качестве проявляющих, коммерческие антитела (АТ) козы против иммуноглобулинов G и M человека («Sigma Aldrich», США) [13]. Для определения концентрации PCSK9 использовали коммерческий набор Quantikine ELISA Human Proprotein Convertase 9/PCSK9 Immunoassay («R&D System», США).

Концентрацию Лп(а) в сыворотке определяли методом иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных АТ барана к Лп(а) человека [14]. Все результаты иммуноферментных анализов фиксировали с использованием микропланшетного спектрофотометра Multiscan Go («Thermo Scientific», Финляндия). Фенотипирование apo(a) проводили методом электрофореза в полиакриламидном геле с последующим иммуоблоттингом с использованием моноспецифических поликлональных АТ к Лп(а). К группе с низкомолекулярным фенотипом (НМФ) apo(a) относили пациентов, имеющих хотя бы одну изоформу apo(a) с молекулярной массой 580 кДа и менее, а с высокомолекулярным фенотипом (ВМФ) — пациентов с изоформами apo(a) более 580 кДа. В образцах с концентрацией Лп(а) менее 10 мг/дл (предел чувствительности иммуноблоттинга) фенотип apo(a) не определяли, а пациентов выделяли в отдельную группу с так называемым недетектируемым (НДФ), или «нулевым», фенотипом.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета MedCalc версия 15.8. Результаты представляли в виде среднего значения ± стандартное отклонение для параметров, имеющих нормальное распределение, или медианы с указанием интерквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль] для параметров, имеющих распределение, от-

личное от нормального. Для определения нормальности распределения данных использовали критерий Колмогорова—Смирнова. При сравнении количественных показателей двух групп использовали параметрический критерий t Стьюдента и непараметрический критерий Манна—Уитни. Для оценки частотных данных между группами применяли точный критерий Фишера. При проведении однофакторного корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции по Спирмену, при многофакторном анализе — множественный регрессионный анализ или логистический анализ.

Результаты

Пациенты были разделены на 3 подгруппы в соответствии с определенным фенотипом apo(a). Группы не различались по возрасту, полу, наличию артериальной гипертензии, курению, индексу массы тела (ИМТ), наследственному анамнезу СГХС и липидному составу крови. Статистически значимые различия наблюдались только по наличию сахарного диабета (табл. 1).

Уровень PCSK9 не различался в подгруппах пациентов с ВМФ или НМФ apo(a), в отличие от концентрации Лп(а) (рис. 1).

Мы обнаружили тенденцию к более высокому титру АТ к окисленным Лп(а) [окЛп(а)] в подгруппе пациентов с НМФ apo(a) по сравнению с пациентами с ВМФ и НДФ. Для АТ другой специфичности различий между подгруппами не наблюдалось (табл. 2).

В общей группе пациентов концентрация PCSK9 коррелировала только с полом и возрастом (табл. 3). Корреляции с показателями липидного состава крови, как и с фенотипом apo(a), в общей группе обследованных пациентов не обнаружено.

Однако при проведении корреляционного анализа внутри каждой подгруппы пациентов выявлена достоверная взаимосвязь концентраций Лп(а) и PCSK9 только у пациентов с НМФ apo(a) (рис. 2). В этой же группе пациентов исчезала связь уровня PCSK9 с полом и возрастом, хотя она сохранялась для пациентов других групп.

По данным многофакторного регрессионного анализа с введением в модель пола, возраста, уровня ОХС и фе-

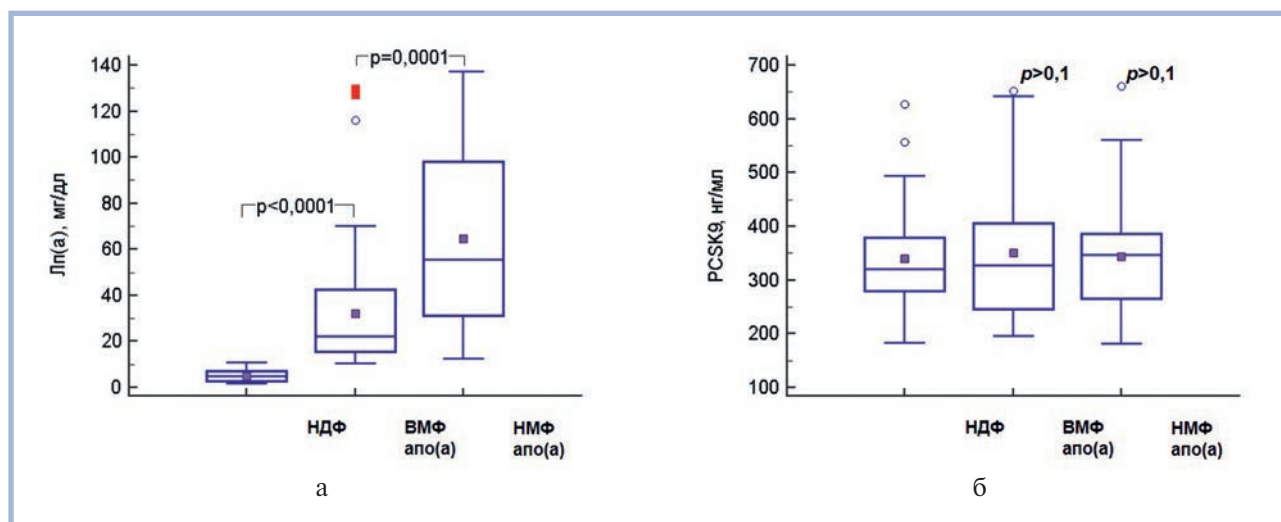


Рис. 1. Концентрация (а) Лп(а) и (б) PCSK9 у пациентов с различным фенотипом apo(a).

Лп(а) — липопротеид(а); PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин/кессин 9-го типа.

Таблица 2. Титр аутоАТ к Лп(а) и ЛНП, а также их окисленным производным в подгруппах пациентов с различным фенотипом apo(a)

| Класс и специфичность аутоАТ | Титр аутоАТ, лаб.ед. | | |
|------------------------------|----------------------|--------------------|--------------------|
| | НДФ apo(a) | ВМФ apo(a) | НМФ apo(a) |
| аутоАТ класса G против: | | | |
| ЛНП | 0,47 [0,40; 0,53] | 0,45 [0,43; 0,567] | 0,50 [0,42; 0,54] |
| Лп(а) | 0,22 [0,189; 0,24] | 0,19 [0,17; 0,22] | 0,20 [0,18; 0,23] |
| окЛНП | 0,57 [0,51; 0,66] | 0,59 [0,53; 0,67] | 0,53 [0,44; 0,71] |
| окЛп(а) | 0,23 [0,19; 0,32] | 0,22 [0,190; 0,31] | 0,28 [0,21; 0,36]* |
| аутоАТ класса M против: | | | |
| ЛНП | 0,11 [0,11; 0,13] | 0,12 [0,10; 0,14] | 0,12 [0,12; 0,14] |
| Лп(а) | 0,08 [0,08; 0,10] | 0,08 [0,08; 0,09] | 0,09 [0,08; 0,10] |
| окЛНП | 0,14 [0,12; 0,16] | 0,15 [0,13; 0,16] | 0,14 [0,12; 0,16] |
| окЛп(а) | 0,09 [0,09; 0,12] | 0,09 [0,08; 0,12] | 0,10 [0,08; 0,13] |

Примечание. * — $p=0,059$ по сравнению с подгруппами ВМФ и НДФ apo(a). аутоАТ — аутоантитела; класс G — иммуноглобулины класса G; класс M — иммуноглобулины класса M; Лп(а) — липопротеид(а); окЛп(а) — окисленный Лп(а); ЛНП — липопротеиды низкой плотности; окЛНП — окисленные липопротеиды низкой плотности; НДФ apo(a) — недетектируемый фенотип apo(a); ВМФ apo(a) — высокомолекулярный фенотип apo(a); НМФ apo(a) — низкомолекулярный фенотип apo(a).

нотипа apo(a), в общей группе пациентов независимыми предикторами уровня PCSK9 были концентрация Лп(а) в плазме ($r=0,224$; $p=0,01$) и пол пациентов ($r=0,176$; $p=0,04$). В отдельных группах с различными фенотипами apo(a) только у пациентов с НМФ apo(a) концентрация Лп(а) ($r=0,527$; $p=0,0001$) была связана с уровнем циркулирующего PCSK9 (табл. 3).

Уровень аутоАТ к ЛНП и Лп(а), а также к их окисленным модификациям, не был связан с концентрацией PCSK9 и не различался в подгруппах пациентов с различным фенотипом apo(a).

Обсуждение

Положительная взаимосвязь уровней циркулирующих в крови PCSK9, ХС ЛНП и ОХС выявлена несколькими исследователями [15, 16]. Однако уровень PCSK9 колеблется в очень широком диапазоне и только на 7% объясняет вариабельность уровня ХС ЛНП [7, 16].

Результаты клинических испытаний препаратов гуманизированных АТ против PCSK9 выявили достоверное изменение в концентрации не только ХС ЛНП, но и Лп(а) в сыворотке крови пациентов [8, 9]. Механизм такого влияния препаратов МкАТ к PCSK9 на концентрацию Лп(а) непонятен, поскольку участие рецептора ЛНП в клиренсе Лп(а) не выявлено в большинстве исследований как *in vitro*, так и *in vivo* [10, 11]. Кроме того, препараты МкАТ к PCSK9 вызывают снижение концентрации Лп(а) на 20% у пациентов с гомозиготной СГХС с дефектом рецепторов ЛНП [17].

В нашей работе показано, что концентрация PCSK9 не связана с концентрацией Лп(а) в общей группе пациентов с впервые выявленной тяжелой гиперлипидемией, как и с другими липидными показателями и уровнем аутоАТ к содержащим apoB-100 липопротеидам и их окисленным модификациям. Не обнаружено достоверных различий по уровню PCSK9 и у пациентов с различным фенотипом apo(a). Однако мы обнаружили, что у пациентов с НМФ apo(a) уровень PCSK9 статистически значимо ассоцииро-

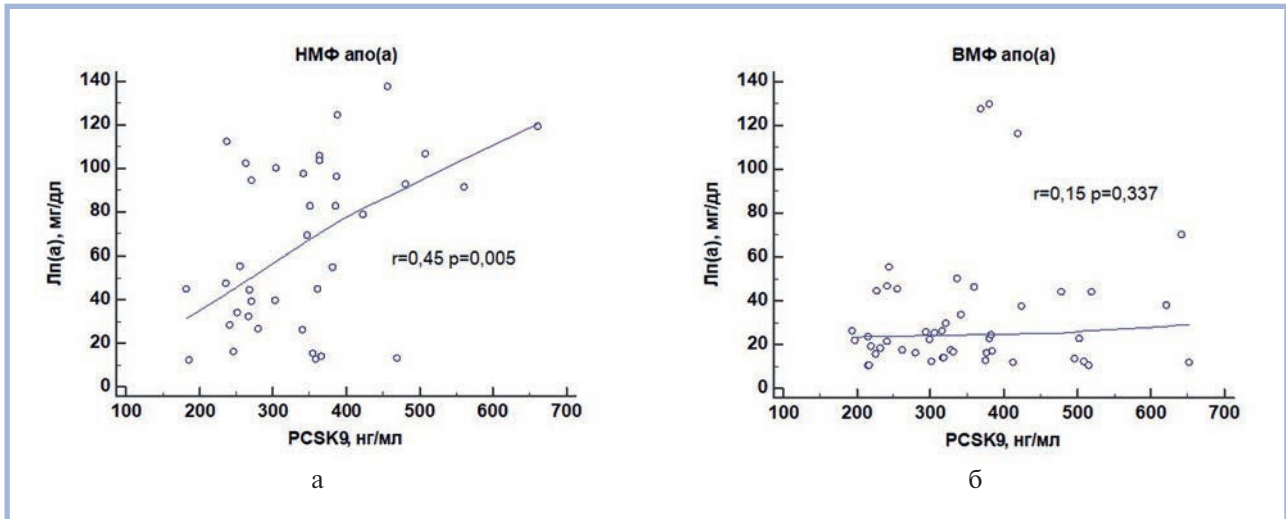


Рис. 2. Корреляция уровней циркулирующих Лп(а) и PCSK9 в группах пациентов с НМФ апо(а) (а) и ВМФ апо(а) (б).

Указан коэффициент корреляции Пирсона. ВМФ апо(а) — высокомолекулярный фенотип апо(а); НМФ апо(а) — низкомолекулярный фенотип апо(а).

Таблица 3. Результаты одно- и многофакторного анализа связи концентрации PCSK9 в плазме с полом, возрастом, уровнем ОХС и Лп(а)

| Параметр | Группа в целом | Подгруппы | | |
|------------------------------------|----------------|-----------|------------|------------|
| | | НДФ | ВМФ апо(а) | НМФ апо(а) |
| Корреляционный анализ по Спирмену | | | | |
| Возраст | 0,213* | 0,273* | 0,383** | —0,093 |
| Пол | 0,233** | 0,358* | 0,278 | 0,063 |
| ОХС | 0,138 | —0,038 | 0,077 | 0,435** |
| Лп(а) | 0,091 | 0,097 | 0,065 | 0,376* |
| Множественный регрессионный анализ | | | | |
| Возраст | 0,049 | 0,129 | 0,231 | —0,430* |
| Пол | 0,176* | 0,298* | 0,071 | 0,340* |
| ОХС | 0,145 | —0,043 | 0,198 | 0,576*** |
| Лп(а) | 0,224** | 0,122 | 0,063 | 0,527# |
| Фенотип апо(а) | —0,129 | — | — | — |

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,005$, # — $p < 0,0005$. Результаты однофакторного анализа приведены как коэффициент ранговой корреляции по Спирмену, многофакторного — как коэффициент корреляции многофакторного регрессионного анализа. ОХС — общий холестерин; НДФ — недектируемый фенотип апо(а); ВМФ апо(а) — высокомолекулярный фенотип апо(а); НМФ апо(а) — низкомолекулярный фенотип апо(а).

вался с концентрацией Лп(а). Подобные результаты получены в недавнем исследовании, показавшем достоверную взаимосвязь ($r=0,50$; $p < 0,0001$) концентрации Лп(а) в плазме крови и уровня PCSK9 после поправки на пол и возраст у 39 пациентов с гиперЛп(а)-липопротеидемией (концентрация Лп(а) 39—320 мг/дл). Большинство пациентов, вошедших в исследование, имели НМФ апо(а) — среднее количество повторов крингла KIV₂, определяющих размер молекулы апо(а), составило 11 ± 5 [18], что соответствует апо(а) молекулярной массой менее 460 кДа.

Согласно данным разных исследователей, почти 40% PCSK9 может быть связано с ЛНП [19, 20]. Значительное снижение уровня PCSK9, связанного с ЛНП, отмечено и после проведения процедур афереза ЛНП у пациентов с ГХС с использованием каскадной плазмофильтрации или сорбции на колонках с декстран-сульфатом [21, 22].

Комплекс PCSK9 с Лп(а) недавно обнаружен в плазме крови пациентов с повышенной концентрацией Лп(а), при этом PCSK9 был связан с частицами Лп(а) в большей степени, чем с ЛНП. Одно из возможных объяснений, вы-

сказанных авторами, — это более продолжительное время полужизни Лп(а) по сравнению с ЛНП [18]. Таким образом, избирательность во взаимосвязи концентрации PCSK9 и Лп(а) может объясняться преимущественным образованием комплекса PCSK9 и Лп(а) с апо(а) с меньшей молекулярной массой, во-первых, за счет более продолжительной циркуляции Лп(а) с НМ апо(а) [23], а во-вторых, возможной большей стерической доступностью ЛНП-подобной частицы, которая, по-видимому, участвует в образовании комплекса с PCSK9 [18].

Преимущественное образование такого комплекса Лп(а) и PCSK9 в активной форме может приводить к более высокому риску возникновения атеросклероза и развития ИБС у пациентов с НМФ апо(а), вне зависимости от концентрации Лп(а) [24—26].

Заключение

Впервые показано, что наличие НМФ апо(а) определяло взаимосвязь концентраций Лп(а) и PCSK9 в сыво-

ротке крови у пациентов с тяжелой ГХС. Полученные результаты свидетельствуют о возможном различии в катаболизме и свойствах частиц Лп(а) в зависимости от фенотипа апо(а). Дальнейшее изучение взаимосвязи Лп(а) и PCSK9, а также механизмов влияния терапевтических препаратов — ингибиторов PCSK9 на уровень Лп(а) является, по нашему мнению, одним из перспективных на-

правлений как фундаментальных, так и клинических исследований.

Работа выполнена при поддержке IAS/Pfizer Independent Grant for Learning & Change, AstraZeneca (SSCRES0179), ООО «Амджен».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, Basak A, Prat A, Chretien M. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(3):928-933. <https://doi.org/10.1073/pnas.0335507100>
- Schulz R, Schlüter KD. PCSK9 targets important for lipid metabolism. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2017;12(Suppl.):2-11. <https://doi.org/10.1007/s11789-017-0085-0>
- Maxwell KN, Fisher EA, Breslow JL. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(6):2069-2074. <https://doi.org/10.1073/pnas.0409736102>
- Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol*. 2004;160(5):407-420. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh236>
- Афанасьева О.И., Покровский С.Н. Коррекция липидного обмена с использованием антисенс-технологий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(5):513-522. [Afanasieva OI, Pokrovsky SN. Lipid metabolism correction by antisense technology. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* 2013; 9(5):513-522. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-5-532-541>
- Chapman MJ, Stock JK, Ginsberg HN. PCSK9 Forum. PCSK9 inhibitors and cardiovascular disease: heralding a new therapeutic era. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26(6):511-520. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000239>
- Астракова К.С., Рагино Ю.И., Шахтшнейдер Е.В., Воевода М.И. Пропропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) — новые возможности гиполипидемической терапии. *Кардиология* 2016;9:84-91. [Astrakova KS, Ragino YuI, Shakhshneider EV, Voevoda MI. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin-Type 9 (PCSK9) — New Opportunities of Lipid-Lowering Therapy. *Kardiologiya*. 2016; 56(9):84-91. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.9.84-91>
- Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Blom D, Seidah NG, Honarpour N, Lira A, Xue A, Chiruvolu P, Jackson S, Di M, Peach M, Somaratne R, Wasserman SM, Scott R, Stein EA. PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp(a) with evolocumab: an analysis of 10 clinical trials and the LDL receptor's role. *J Lipid Res*. 2016;57(6):1086-1096. <https://doi.org/10.1194/jlr.P065334>
- Gaudet D, Watts GF, Robinson JG. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) Over ≥ 1.5 Years (from the Phase 3 ODYSSEY Program). *Am J Cardiol*. 2017;119(1):40-46. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.09.010>
- Rader DJ, Mann WA, Cain W, Kraft HG, Usher D, Zech LA, Hoeg JM, Davignon J, Lupien P, Grossman M. The low density lipoprotein receptor is not required for normal catabolism of Lp(a) in humans. *J Clin Invest*. 1995;95(3):1403-1408. <https://doi.org/10.1172/JCI117794>
- Cain WJ, Millar JS, Himebauch AS, Tietge UJ, Maugeais C, Usher D, Rader DJ. Lipoprotein [a] is cleared from the plasma primarily by the liver in a process mediated by apolipoprotein [a]. *J Lipid Res*. 2005;46(12):2681-2691. <https://doi.org/10.1194/jlr.M500249-JLR200>
- Dahlen GH. Incidence of Lp(a) among populations. In: Scanu AM, ed. *Lipoprotein(a)*. New York: Academic Press. 1990.
- Клесарева Е.А., Афанасьева О.И., Донских В.В., Адамова И.Ю., Покровский С.Н. Характеристика липопротеид(а) содержащих циркулирующих иммунных комплексов как маркеров ишемической болезни сердца. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016;162(8):195-202. [Klesareva EA, Afanas'eva OI, Donskikh VV, Adamova IY, Pokrovskii SN. Characteristics of Lipoprotein(a)-Containing Circulating Immune Complexes as Markers of Coronary Heart Disease. *Bulleten' Experimental'noi Biologii i Meditsini*. 2016;162(8):195-202. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3583-z>
- Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф., Покровский С.Н. Иммуноферментный метод определения липопротеида(а). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*/ 1995;120(10):398-401. [Afanasieva OI, Adamova IYu, Benevolenskaja GF, Pokrovsky SN. Immunoassay method for determination of lipoprotein (a). *Bulleten' Experimental'noi Biologii i Meditsini*. 1995;120(10):398-401. (In Russ.)].
- Lambert G, Charlton F, Rye KA, Piper DE. Molecular basis of PCSK9 function. *Atherosclerosis*. 2009;203(1):1-7. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.010>
- Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2537-2543. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0141>
- Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385(9965): 341-350. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61374-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61374-X)
- Tavori H, Christian D, Minnier J, Plubell D, Shapiro MD, Yeang C, Giunzioni I, Croyal M, Duell PB, Lambert G, Tsimikas S, Fazio S. PCSK9 Association With Lipoprotein(a). *Circ Res*. 2016;119(1):29-35. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308811>
- Tavori H, Fan D, Blakemore JL, Yancey PG, Ding L, Linton MF, Fazio S. Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and cell surface low-density lipoprotein receptor: evidence for a reciprocal regulation. *Circulation*. 2013;127(24):2403-2413. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001592>
- Kosenko T, Golder M, Leblond G, Weng W, Lagace TA. Low density lipoprotein binds to proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 (PCSK9) in human plasma and inhibits PCSK9-mediated low density lipoprotein receptor degradation. *J Biol Chem*. 2013;288(12):8279-8288. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.421370>
- Tavori H, Giunzioni I, Linton MF, Fazio S. Loss of plasma proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) after lipoprotein apheresis. *Circ Res*. 2013; 113(12):1290-1295. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.302655>
- Hori M, Ishihara M, Yuasa Y, Makino H, Yanagi K, Tamanaha T, Kishimoto I, Kujiraoka T, Hattori H, Harada-Shiba M. Removal of plasma mature and furin-cleaved proprotein convertase subtilisin/kexin 9 by low-density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: development and application of a new assay for PCSK9. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(1):E414-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3066>
- Frischmann ME, Ikewaki K, Trenkwalder E, Lamina C, Dieplinger B, Soufi M, Schweer H, Schaefer JR, König P, Kronenberg F, Dieplinger H. In vivo stable isotope kinetic study suggests intracellular assembly of lipoprotein(a). *Atherosclerosis*. 2012;225(2):322-327. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.031>
- Erqou S, Thompson A, Di Angelantonio E, Saleheen D, Kaptoge S, Marcovina S, Danesh J. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(19):2160-167. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.080>
- Ezhov MV, Safarova MS, Afanasieva OI, Kukharchuk VV, Pokrovsky SN. Lipoprotein(a) level and apolipoprotein(a) phenotype as predictors of long-term cardiovascular outcomes after coronary artery bypass grafting. *Atherosclerosis*. 2014;235:477-482. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis>
- Афанасьева О.И., Езов М.В., Сафарова М.С., Афанасьева М.И., Адамова И.Ю., Покровский С.Н. Полиморфизм липопротеида(а) как фактор риска коронарного и каротидного атеросклероза и их осложнений у женщин. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010; 9(6):10-16. [Afanasieva OI, Ezhov MV, Safarova MS, Afanasieva MI, Adamova IYu, Pokrovsky SN. Lipoprotein (a) polymorphism as a risk factor of coronary and carotid atherosclerosis and its complications in women. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2010;9(6):10-16. (In Russ.)].

Специфичная индукция кальций-фосфатными бионами провоспалительного сдвига профиля цитокинов, секретируемых эндотелиальными клетками

Д.К. ШИШКОВА, Е.А. ВЕЛИКАНОВА, А.Г. КУТИХИН*

Отдел экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Цель исследования. Изучение специфичности эндотелиотоксического действия кальций-фосфатных бионов (КФБ) путем оценки профиля секретируемых эндотелиальными клетками (ЭК) провоспалительных цитокинов под воздействием КФБ и магний-фосфатных бионов (МФБ), схожих с КФБ по форме и размерам. **Материал и методы.** Для экспериментов использована культура immortalized венных ЭК человека линии EA.hy 926, которые были засеяны в 6-луночные планшеты ($3 \cdot 10^5$ клеток, 1900 мкл среды DMEM/F12) с последующим: 1) добавлением через 1 ч 100 мкл КФБ, МФБ или чистого однократного фосфатно-солевого буфера (ФСБ) и дальнейшим культивированием в течение 24 ч (разреженная клеточная модель); 2) культивированием в течение 44 ч и дальнейшим добавлением 100 мкл КФБ, МФБ или ФСБ с продолжением культивирования в течение 4 ч (конфлюэнтная клеточная модель). Затем в культуральной жидкости с клеточных культур (11 лунок в каждой группе) методом иммуноферментного анализа измеряли уровень секретируемых клетками провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-23, α -фактора некроза опухоли (α -ФНО), γ -интерферона (γ -ИФН) и растворимой молекулы адгезии сосудистых клеток 1-го типа (pMASC-1). **Результаты.** На разреженной клеточной модели экспозиция МФБ не вызывала изменения уровня секретируемых клетками цитокинов, в то время как экспозиция КФБ индуцировала повышение концентрации секретируемого ИЛ-8 по сравнению с контрольной культурой и с экспозицией МФБ, а также увеличение уровня секретируемого ИЛ-6 по сравнению с контрольными клетками. На конфлюэнтной клеточной модели экспозиция КФБ также индуцировала повышение уровня секретируемого ИЛ-6 по сравнению с МФБ и контрольными клетками, а также увеличение концентрации секретируемого ИЛ-8 по сравнению с экспозицией МФБ. Дискриминантный анализ и метод главных компонент показали, что независимо от клеточной модели профиль секреции провоспалительных цитокинов ЭК под воздействием КФБ существенно отличался от такового под воздействием МФБ и особенно от профиля контрольных клеток. **Заключение.** Эндотелиотоксическое действие КФБ обусловлено главным образом их химическим составом, а не корпускулярной природой, и в значительной степени заключается в индукции ими секреции ИЛ-6 и ИЛ-8 ЭК.

Ключевые слова: атеросклероз, триггеры, бионы, эндотелиальные клетки, эндотелий, воспаление, цитокины, цитокиновый профиль, интерлейкин-6, интерлейкин-8.

Specific induction of proatherosclerotic shift in cytokine secretion profile of endothelial cells by calcium phosphate bions

D.K. SHISHKOVA, E.A. VELIKANOVA, A.G. KUTIKHIN

Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Sosnovy Boulevard 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation

Aim. To investigate whether endothelial toxicity is specific for calcium phosphate bions (CPB) by evaluating cytokine secretion profile of endothelial cells exposed to either CPB or magnesium phosphate bions (MPB) similar to CPB in size and shape. **Materials and Methods.** For the experiments, we used an immortalized human vein endothelial cell line EA.hy 926. Cells were seeded into 6-well plates ($3 \cdot 10^5$ cells, 1900 μ L DMEM/F12 culture medium) with the further: 1) addition of 100 μ L CPB, MPB, or 1x phosphate buffered saline (PBS) upon 1 h following culture for 24 h (non-confluent cell culture); 2) culture for 44 h and subsequent addition of 100 μ L either CPB, MPB, or PBS following culture for 4 h (confluent cell culture). Upon the collection of cell culture supernatant (n=11 wells per group), the levels of pro-atherosclerotic cytokines (interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-23, tumor necrosis factor (TNF)- α , interferon (IFN)- γ , and soluble vascular cell adhesion molecule (sVCAM)-1) were measured utilizing an enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical analysis was performed using one-way analysis of variance, Tukey's multiple comparisons test, discriminant analysis, and principal component analysis. **Results.** Exposure to MPB did not cause any changes in cytokine secretion profile in a non-confluent cell culture. In contrast, exposure to CPB increased the level of secreted IL-8 compared to either MPB-treated or control cells and promoted release of IL-6 in comparison with the control cells. Furthermore, in a confluent cell culture, exposure to CPB also enhanced secretion of IL-6 compared to either MPB-treated or control cells and raised the level of secreted IL-8 in comparison with MPB-treated cells. Both discriminant and principal component analysis demonstrated that, regardless of the cell confluence, the cytokine secretion profile of CPB-treated cells significantly differed from those of either MPB-treated or, a fortiori, control cells. **Conclusion.** Endothelial toxicity of CPB is caused by specific chemical profile but not physical features, and is largely defined by the induction of IL-6 and IL-8 release in endothelial cells.

Keywords: atherosclerosis, triggers, bions, endothelial cells, endothelium, inflammation, cytokines, cytokine secretion profile, interleukin-6, interleukin-8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шишкова Дарья Кирилловна — м.н.с. лаб. новых биоматериалов отдела экспериментальной и клинической кардиологии

Великанова Елена Анатольевна — к.б.н., н.с. лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии

Кутихин Антон Геннадьевич — к.м.н., с.н.с. лаб. геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии; ул. Сосновый бульвар, 6, Кемерово, 650002, Российская Федерация, +7(960)907-7067; e-mail: antonkutikhin@gmail.com

Бионы представляют собой семейство минералоорганических наночастиц, синтезирующихся в условиях перенасыщения биологических жидкостей (сыворотки крови, мочи, слюны, желчи, амниотической жидкости и др.) различными ионами в результате химического взаимодействия: 1) катионов или содержащих катионы солей; 2) фосфат-аниона или содержащих его солей; 3) определенных белков (альбумин, фетuin-A, остеоонектин и др.) [1]. В зависимости от формирующего катиона бионы подразделяют на кальций-фосфатные, магний-фосфатные, марганцево-фосфатные, стронций-фосфатные, барий-фосфатные и др. [1], из которых в организме человека достоверно образуются лишь кальций-фосфатные бионы (КФБ) [2–4]. Предполагается [1] и экспериментально доказано [5], что КФБ представляют собой один из механизмов поддержания минерального гомеостаза, препятствуя прямой кальцификации тканей при перенасыщении сывороточной среды ионами кальция и фосфора. В то же время было выявлено, что КФБ оказывают токсическое действие как на культуры иммортализованных венозных и лимфатических эндотелиальных клеток (ЭК), запуская их апоптоз и стимулируя выделение ими провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-6 и ИЛ-8, так и на интиму брюшной аорты крыс, вызывая ее концентрическую или эксцентрическую гипертрофию [5]. В связи с этим выдвинута гипотеза, согласно которой, защищая организм от «большого зла» — массивной эктопической кальцификации, КФБ тем не менее повреждают здоровый эндотелий, потенциально являясь таким образом одним из триггеров развития атеросклероза [5–8].

В то же время неясно, обусловлена ли эндотелиотоксичность КФБ их специфическим химическим составом или их корпускулярной природой, общей для всех типов бионов. Данный вопрос имеет значение как для патофизиологии атеросклероза, так и для нанотоксикологии в связи с активно разрабатываемыми наноразмерными средствами направленной доставки лекарственных препаратов [9], которые обычно вводятся в кровь пациента. При этом известно, что искусственно синтезируемые в эксперименте магний-фосфатные бионы (МФБ) обладают схожими с КФБ формой и диаметром, но при этом МФБ не способны образовываться в организме человека вследствие несовместимости с жизнью необходимой для их синтеза чрезвычайно высокой концентрации магния [1]. Таким образом, можно предположить, что МФБ идеально подходят для оценки специфичности токсического действия КФБ в эксперименте.

Одним из пусковых механизмов развития атеросклероза является ауто- и паракринная секреция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12 и др.) ЭК [10–14], которые непосредственно экспонируются формирующимся в крови КФБ; при этом ранее нашей группой продемонстрирована повышенная секреция эндотелиоцитами ИЛ-6 и ИЛ-8 в результате экспозиции КФБ [5].

Цель данного исследования — сравнить профиль секретируемых ЭК провоспалительных цитокинов под воздействием равных концентраций КФБ и МФБ.

Материал и методы

Искусственный синтез МФБ и КФБ. КФБ синтезированы путем последовательного добавления 9,9 мкл 0,5М CaCl₂ (Sigma-Aldrich) и 21,5 мкл 0,2М Na₂HPO₄ (Sigma-Aldrich) в 1319 мкл среды Игла, модифицированной по Дульбекко (DMEM, Dulbecco's Modified Eagle's Medium, Gibco), содержащей 150 мкл (10% от общего объема) фетальной телячьей сыворотки (Gibco). МФБ синтезированы при помощи последовательного добавления 100 мкл 0,2М MgCl₂ (Sigma-Aldrich) и 100 мкл 0,2М Na₂HPO₄ в 700 мкл среды DMEM, содержащей 100 мкл (10% от общего объема) фетальной телячьей сыворотки. После кратковременного перемешивания на вортексе пробирки емкостью 1,5 мл (Eppendorf) с реагентами для синтеза бионов инкубировали при температуре 37 °С (МСО-18А1С, Sanyo) в течение 24 ч с дальнейшим центрифугированием при 200 000 · g и температуре 4 °С в течение 1 ч (Optima MAX-XP, Beckman Coulter). С целью получения рабочего раствора для добавления к клеткам осадок КФБ растворяли в 300 мкл, а осадок МФБ — в 500 мкл однократного фосфатно-солевого буфера (ФСБ, IX phosphate buffered saline, Gibco), что позволяло достичь оптической плотности (ОП) 0,5 стандарта МакФарланда (МкФ), являющейся минимально измеримой и патофизиологически релевантной величиной концентрации бионов в растворе. Все указанные процедуры проводили в стерильных условиях. ОП измеряли на микропланшетном спектрофотометре «Униплан» (АИФР-01, Пикон) на длине волны 650 нм.

Экспозиция эндотелиальных клеток МФБ и КФБ. Для экспериментов использована культура иммортализованных венозных ЭК человека линии EA.hy 926, предоставленная Dr. Cora-Jean S. Edgell (University of North Carolina at Chapel Hill, США). Данная клеточная линия является гибридомой, которая получена путем слияния ЭК пупочной вены человека (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) с клетками аденокарциномы легкого человека линии A549 и сохраняет основные морфологические и функциональные особенности венозных ЭК человека [15]. Клетки культивировали в среде DMEM/F12 (Gibco) с 10% фетальной телячьей сывороткой (Gibco), 2% раствором гипоксантина-аминоптерина-тимидина (Gibco), 1% раствором НЕPES-буфера (Gibco), 1% раствором L-глутамина-пенициллина-стрептомицина (Gibco) и 0,4% раствором амфотерицина В (Gibco). Все эксперименты с клетками проводили в стерильных условиях при температуре 37 °С, 5% CO₂ и высокой влажности (МСО-18А1С, Sanyo).

Вследствие того, что устойчивость и ответ ЭК на внешние воздействия существенно зависят от целостности их монослоя [6–8], секретируемый клетками цитоки-

новый профиль оценивали на двух клеточных моделях: разреженной (<50% конфлюэнтности клеток в культуральной посуде) и конфлюэнтной (>90% конфлюэнтности клеток в культуральной посуде). В разреженной модели клетки высаживали в 6-луночные планшеты ($3 \cdot 10^5$ клеток на лунку, 1900 мкл среды в лунке) с добавлением к ним через 1 ч 100 мкл КФБ (0,5 МкФ), МФБ (0,5 МкФ) или ФСБ и дальнейшей инкубацией в течение 24 ч. В конфлюэнтной модели клетки точно так же высаживали в 6-луночные планшеты ($3 \cdot 10^5$ клеток на лунку, 1900 мкл среды в лунке) и культивировали в течение 44 ч, после чего к ним добавляли 100 мкл КФБ (0,5 МкФ), МФБ (0,5 МкФ) или ФСБ с дальнейшей инкубацией в течение 4 ч. По завершении инкубации из лунок (по 11 на каждую группу) при помощи автоматического одноканального дозатора (Ленпипет) забирали культуральную жидкость, которую разделяли на аликвоты объемом 400–500 мкл по 4 пробиркам емкостью 1,5 мл и хранили при температуре -40°C (Sanyo) до измерения профиля секретируемых клетками провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-23, α -фактор некроза опухоли — α -ФНО, γ -интерферон — γ -ИФН), растворимая молекула адгезии сосудистых клеток-1 — рМАСК-1) методом иммуноферментного анализа посредством соответствующих наборов компании «Abcam» (ab46052, ab46027, ab46032, ab46034, ab46143, ab64708, ab46087, ab46025, ab46118) в соответствии с инструкциями производителя. Выбор указанных цитокинов был обусловлен их секретацией ЭК и центральной ролью в развитии атеросклероза [10–14]. Каждую аликвоту культуральной жидкости размораживали и использовали для анализа не более одного раза. Измерение результата проводили на микропланшетном спектрофотометре «Униплан» на длине волны 450 нм.

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи программ GraphPad Prism 6 (GraphPad Software), Microsoft Excel 2013 (Microsoft) и Statistica 13 (Dell). Межгрупповое сравнение измеренных уровней каждого из 9 цитокинов проводили посредством однофакторного дисперсионного анализа. В случае выявления статистически значимых различий между группами осуществлялось последующее попарное сравнение групп с использованием критерия Тьюки. Для оценки того, насколько профиль секретируемых цитокинов в целом различен по 3 группам, были построены тепловые карты выделения цитокинов, а также использованы дискриминантный анализ и метод главных компонент. В процессе дискриминантного анализа проведен канонический анализ для построения диаграммы рассеяния (scatterplot), отражающей дискриминирующие расстояния между различными биологическими репликатами (лунками), и, следовательно, между группами. Аналогичная диаграмма рассеяния построена на применении метода главных компонент с расположением по осям основных факторов, обуславливающих различия между репликатами и группами, вместо дискриминирующих расстояний. При использовании всех указанных методов различия между группами признавали статистически значимыми при вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу $p < 0,05$.

Результаты

При анализе результатов, полученных на разреженной клеточной модели, выявлено, что экспозиция МФБ

не вызывала изменения уровня секретируемых ЭК цитокинов, в то время как экспозиция КФБ по сравнению как с контрольной культурой, так и с экспозицией МФБ, индуцировала повышение концентрации секретируемого ИЛ-8 (рис. 1, а). Кроме того, экспозиция КФБ приводила к уменьшению уровня секретируемого ФНО- α и увеличению уровня секретируемого ИЛ-6 по сравнению с контрольными клетками, а также к увеличению концентрации секретируемой рМАСК-1 по сравнению с экспозицией МФБ (см. рис. 1, а).

В то же время эксперименты, выполненные на конфлюэнтной клеточной модели, продемонстрировали, что экспозиция как КФБ, так и МФБ вызывала повышение уровня секретируемого α -ФНО и снижение уровня секретируемых ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-23, γ -ИФН и рМАСК-1 по сравнению с контрольными клетками. Однако экспозиция КФБ по сравнению с МФБ и контрольными клетками также индуцировала повышение уровня секретируемого ИЛ-6, а по сравнению с экспозицией МФБ — увеличение уровня секретируемого ИЛ-8 (см. рис. 1, б). Важно отметить, что в отношении всех указанных молекул, кроме ИЛ-23, воздействие КФБ по сравнению с воздействием МФБ приводило к более выраженным эффектам повышения или снижения их концентрации (см. рис. 1, б).

С целью сочетанной визуализации эффектов воздействия МФБ и КФБ составлены тепловые карты выделения цитокинов ЭК на обеих клеточных моделях (рис. 2), которые позволили предположить, что профиль секретируемых ЭК цитокинов в целом значительно изменяется под воздействием МФБ и особенно КФБ.

Для проверки этой гипотезы применены методы многомерного статистического анализа: дискриминантный анализ и метод главных компонент. Данные методы действительно показали, что на разреженной клеточной модели профиль цитокинов, выделяемых клетками под воздействием КФБ, значительно отличается от профиля цитокинов, выделяемых клетками под воздействием МФБ, и профиля контрольных клеток (рис. 3, а, б), причем основной вклад в это различие вносит уровень секретируемого ИЛ-8 (см. рис. 3, в).

На конфлюэнтной клеточной модели профиль секретируемых клетками цитокинов существенно различался во всех 3 группах, однако под воздействием КФБ он тем не менее в большей степени отличался от профиля контрольных клеток, чем профиль под воздействием МФБ (рис. 4, а, б). Основной вклад в эти различия вносили уровни секретируемых ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12 и ИЛ-23 (см. рис. 4, в).

Обсуждение

Несмотря на ряд опубликованных работ, продемонстрировавших цитотоксическое и, в частности, эндотелиотоксическое действие КФБ [5, 16–18], вопрос о природе их токсического действия остается открытым: неясно, обусловлено оно их химическим составом (гидроксиапатит и карбонат-гидроксиапатит) или физической сущностью (наночастицы сферической формы и кристаллической структуры). В то же время этот вопрос имеет принципиальное значение для патогенетического обоснования новых методов этиотропной терапии, поскольку в случае специфичности эндотелиотоксичности КФБ особую актуальность приобретают препараты хелатирующего действия, напрямую дезинтегрирующие КФБ и нейтрализующие ионы кальция. В качестве группы

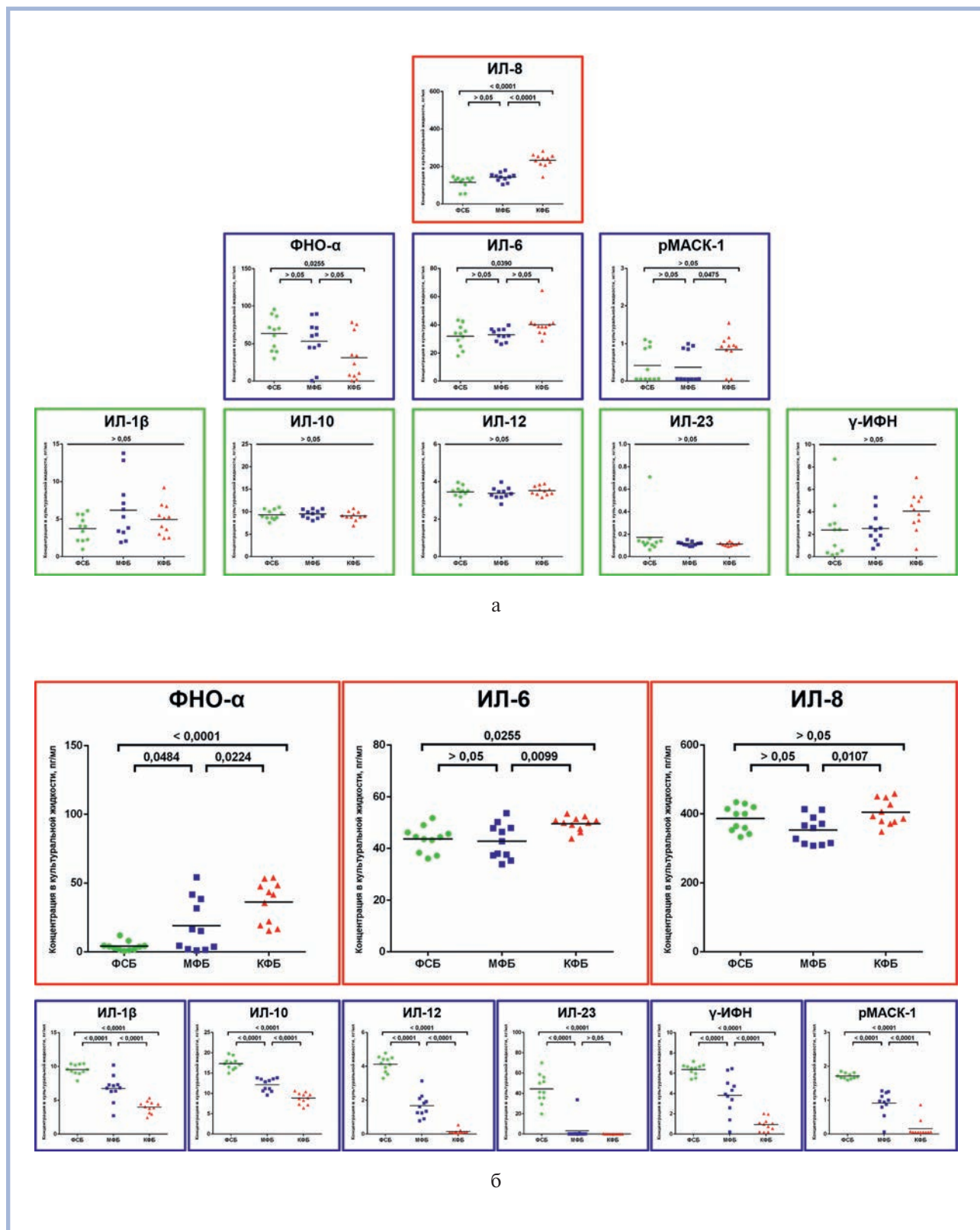


Рис. 1. Выделение цитокинов ЭК линии EA.hy 926 на разреженной (а) и конфлюэнтной (б) клеточной модели под воздействием МФБ и КФБ.

а — в зеленые рамки заключены цитокины без статистически значимых различий по уровню выделения, в синие — цитокины с повышением или снижением уровня выделения под воздействием КФБ по сравнению с воздействием МФБ или контрольной культурой, в красные — цитокины с повышением уровня выделения под воздействием КФБ по сравнению с воздействием МФБ и контрольной культурой; б — в синие рамки заключены цитокины без повышения уровня выделения под воздействием КФБ, в красные — цитокины с повышением уровня выделения под воздействием КФБ. ЭК — эндотелиальные клетки; ФСБ — фосфатно-солевой буфер; МФБ — магний-фосфатные бионы; КФБ — кальций-фосфатные бионы; ИЛ — интерлейкин; α-ФНО — α-фактор некроза опухоли; ИФН — интерферон; pMAСK — растворимая молекула адгезии сосудистых клеток.

сравнения для оценки специфичности эндотелиотоксического действия КФБ синтезированы МФБ, имеющие аналогичные форму и диаметр, но не образующиеся в организме человека, поскольку для их синтеза требуется несовместимая с жизнью концентрация магния, превышающая норму в 10—20 раз. Поскольку одним из основных признаков эндотелиотоксичности бионов является индукция выделения провоспалительных цитокинов ЭК, в данной работе проанализирован именно этот патофизиологический аспект.

Проведенные нами эксперименты показали, что МФБ, в отличие от КФБ, не стимулировали выделение ни одного из девяти исследованных провоспалительных ци-

токинов на разреженной клеточной модели. На конфлюэнтной клеточной модели МФБ повышали лишь уровень секретируемого α -ФНО, что, однако, было характерно и для КФБ. В то же время КФБ, в отличие от МФБ, повышали выделение ИЛ-6 и ИЛ-8 как на разреженной, так и на конфлюэнтной клеточной модели, что согласуется с ранее полученными результатами и подтверждает роль данных цитокинов в проатеросклеротическом действии КФБ [5]. Оба примененных метода многомерного статистического анализа (дискриминантный анализ и метод главных компонент) на обеих клеточных моделях подтвердили, что профиль секреции цитокинов ЭК под воздействием КФБ статистически значимо отличен от такового под воздей-

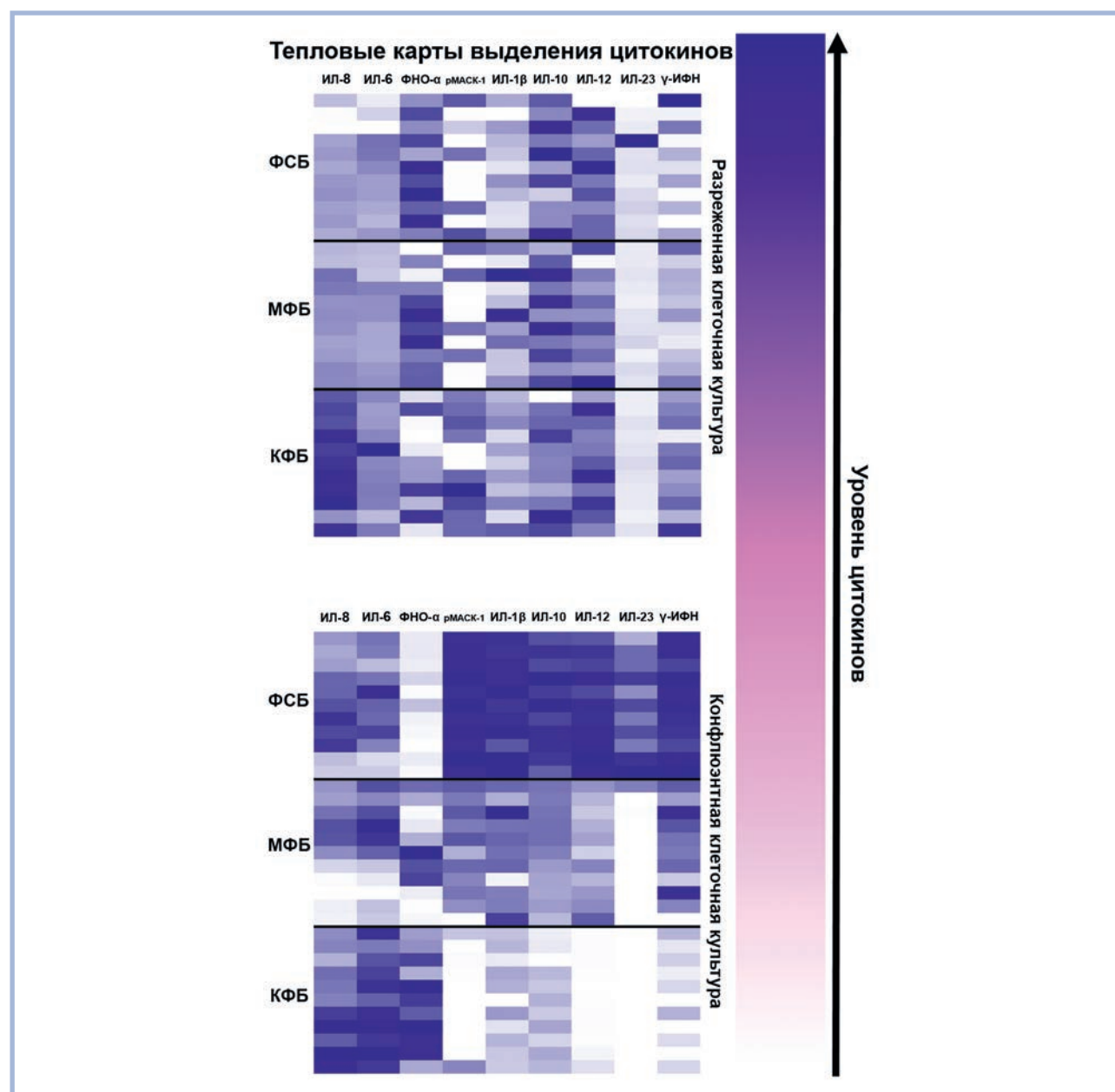


Рис. 2. Тепловые карты выделения цитокинов ЭК линии EA.hy 926 под воздействием МФБ и КФБ.

Каждый из 33 рядов (по 11 на группу) на тепловой карте соответствует одной биологической репликату (лунке). ЭК — эндотелиальные клетки; ФСБ — фосфатно-солевой буфер; МФБ — магний-фосфатные бионы; КФБ — кальций-фосфатные бионы; ИЛ — интерлейкин; α -ФНО — α -фактор некроза опухоли; ИФН — интерферон; рМАСК — растворимая молекула адгезии сосудистых клеток.

ствием МФБ и особенно от профиля контрольных клеток. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о специфичности эндотелиотоксического действия КФБ и об относительной безвредности МФБ. Это подтверждает пользу гипотезы о том, что эндотелиотоксичность бионов в большей степени обусловлена их химическим составом, уникальным для каждого типа бионов, а не общей для всех типов бионов корпускулярной природой.

Вероятным механизмом токсичности КФБ дляЭК может считаться разрыв лизосом после интернализации, следствием которого является массивный выход ионов кальция в цитоплазму, что запускает внутренний путь

апоптоза [19–21] и способно вызывать изменения в профиле геной и белковой экспрессии клеток [17, 22]. В отличие от КФБ, которые состоят из малорастворимых даже в кислой среде лизосом гидроксиапатита ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) и карбонатгидроксиапатита ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_3(\text{CO}_3)_3(\text{OH})_2$), в состав МФБ входят легко растворимые магнезия фосфат-гидрат ($\text{Mg}_2(\text{P}_2\text{O}_7)(\text{H}_2\text{O})$) и хантит ($\text{Mg}_3\text{Ca}(\text{CO}_3)_4$), которые не вызывают разрыва лизосом и, следовательно, апоптоза, слабо влияя на внутриклеточный гомеостаз (неопубликованные данные авторов).

Еще одним теоретически возможным механизмом эндотелиотоксичности КФБ может быть их частичная диссоциация в растворе, что потенциально может приводить к его перенасыщению ионами кальция и фосфора и нарушению осмолярности. Однако гидроксиапатит и карбонатгидроксиапатит практически нерастворимы при физиологических условиях, тщательно соблюдаемых при культивировании клеток. Кроме того, в случае подобного явления МФБ были бы как минимум не менее токсичны, чем КФБ, вследствие значительно более высокой растворимости.

Стоит отметить, что результаты, полученные по остальным цитокинам, за исключением ИЛ-6 и ИЛ-8, существенно различались на разреженной и конфлюэнтной клеточных моделях. На разреженной модели выделение ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-23, γ -ИФН и рМАСК-1 между тремя группами значимо не различалось (кроме рМАСК-1, секреция которого была с пограничной статистической значимостью выше при экспозиции КФБ по сравнению с экспозицией МФБ), в то время как на конфлюэнтной модели происходило выраженное снижение их секреции от контрольных клеток к экспонированным МФБ и далее к экспонированным КФБ (исключая ИЛ-23, секреция которого практически полностью прекращалась в результате экспозиции как МФБ, так и КФБ). Выделение α -ФНО характеризовалось уменьшением секреции в ряду контрольные клетки—экспонированные МФБ—экспонированные КФБ на разреженной клеточной модели и увеличением секреции в этом же ряду на конфлюэнтной клеточной модели. Кроме того, на конфлюэнтной клеточной модели общий профиль секреции провоспалительных цитокиновЭК под воздействием МФБ статистически значимо отличался от профиля контрольных клеток, однако на разреженной клеточной модели подобного не выявлено. Такое различие в результатах, полученных на двух моделях, может быть обусловлено различной длительностью экспозиции клеток бионам (24 ч при разреженной и 4 ч при конфлюэнтной клеточной модели). Однако результаты, полученные в отношении ИЛ-6 и ИЛ-8, не зависели от клеточной модели, что позволяет констатировать их относительную убедительность. В случае с иммортализованной по гибридной технологии линиейЭК бессмысленно экспонировать ее бионам при >90% конфлюэнтности в течение 24 ч, так как 7–8% клеток подвергаются апоптозу даже в контрольной культуре (собственные неопубликованные наблюдения авторов), что не позволяет качественно провести эксперимент. Для преодоления этого недостатка моделирования конфлюэнтного монослояЭК *in vitro* в перспективе предполагается использовать первичныеЭК артерии, которые вследствие медленного роста теоретически могут быть экспонированы бионам в течение долгого времени даже при высокой конфлюэнтности. Однако такие клеточные линии характеризуются сложностью в культивировании после выделения и высокой стоимостью при заказе коммер-

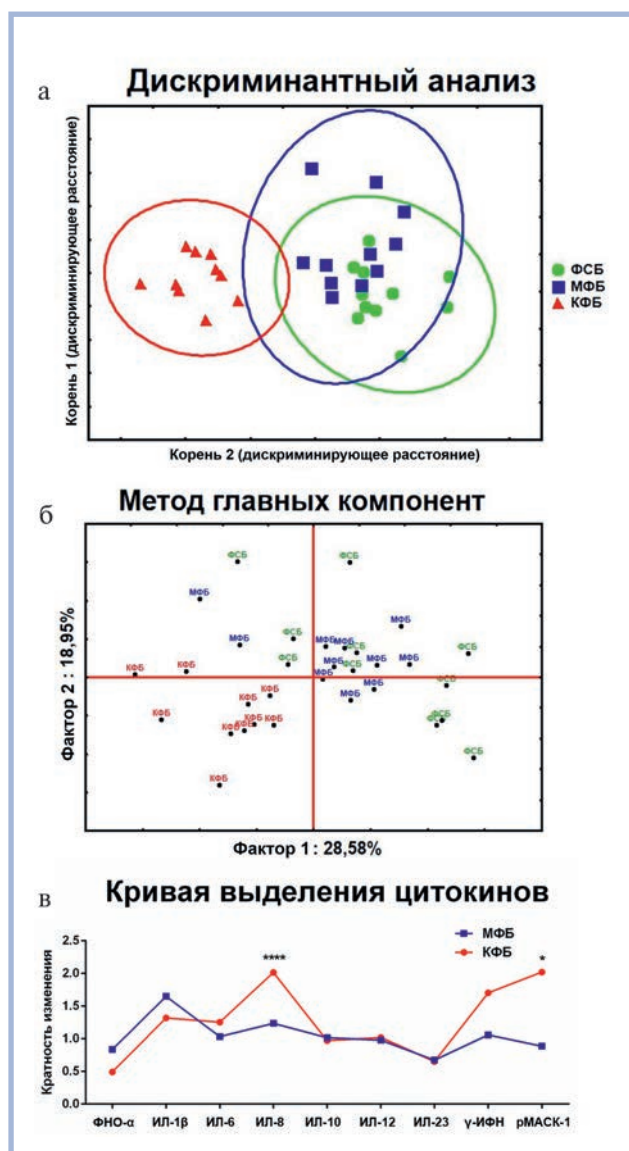


Рис. 3. Многомерный статистический анализ выделения цитокиновЭК линии EA.hy 926 на разреженной клеточной модели под воздействием МФБ и КФБ.

а — дискриминантный анализ; б — метод главных компонент; в — кривая выделения цитокинов.ЭК — эндотелиальные клетки; ФСБ — фосфатно-солевой буфер; МФБ — магний-фосфатные бионы; КФБ — кальций-фосфатные бионы; ИЛ — интерлейкин; α -ФНО — α -фактор некроза опухоли; ИФН — интерферон; рМАСК — растворимая молекула адгезии сосудистых клеток. Различия статистически значимы при сравнении междуЭК, экспонированным МФБ и КФБ соответственно (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,0001$).

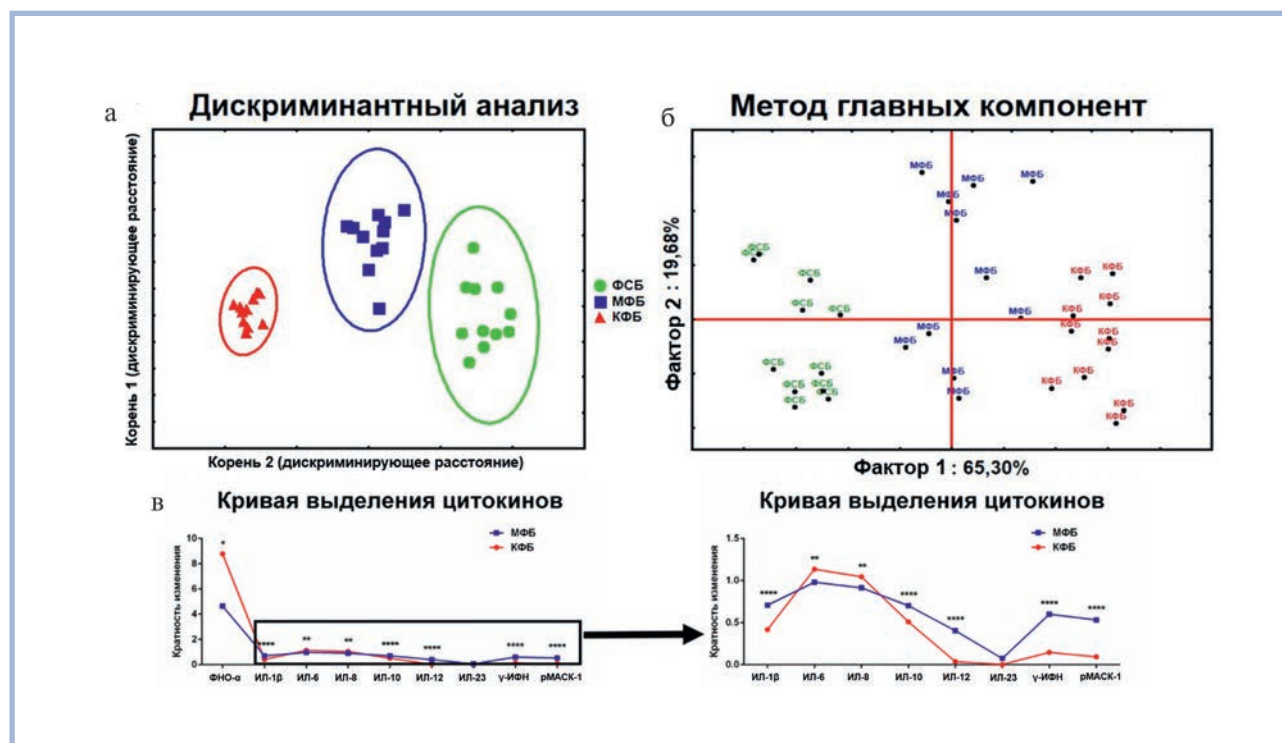


Рис. 4. Многомерный статистический анализ выделения цитокинов ЭК линии EA.hy 926 на конглоэнтной клеточной модели под воздействием МФБ и КФБ.

а — дискриминантный анализ; б — метод главных компонент; в — кривая выделения цитокинов. ЭК — эндотелиальные клетки; ФСБ — фосфатно-солевой буфер; МФБ — магний-фосфатные бионы; КФБ — кальций-фосфатные бионы; ИЛ — интерлейкин; α-ФНО — α-фактор некроза опухоли; ИФН — интерферон; pMACK — растворимая молекула адгезии сосудистых клеток. Различия статистически значимы при сравнении между ЭК, экспонированным МФБ и КФБ соответственно (* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,0001$).

чески доступных стандартизированных культур, что существенно затрудняет проведение таких экспериментов и обуславливает необходимость предварительных экспериментов на классических и широко распространенных иммортализованных линиях ЭК, таких как использованная в данной работе линия EA.hy 926.

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод о том, что эндотелиотоксическое действие кальций-фосфатных бионов обусловлено их химическим составом в большей степени,

чем корпускулярной природой, и в значительной степени заключается в индукции ими секреции провоспалительных цитокинов интерлейкинов-6 и -8 эндотелиальными клетками. Для подтверждения данной гипотезы требуется проведение аналогичных экспериментов на первичных культурах артериальных эндотелиальных клеток.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) в рамках научного проекта №17-04-00570 «Оценка специфичности токсического действия кальций-фосфатных бионов на эндотелий».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wu CY, Young L, Young D et al. Bions: a family of biomimetic mineralo-organic complexes derived from biological fluids. *PLoS One*. 2013; 8(9):e75501. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075501>
2. Price PA, Thomas GR, Pardini AW et al. Discovery of a high molecular weight complex of calcium, phosphate, fetuin, and matrix gamma-carboxyglutamic acid protein in the serum of etidronate-treated rats. *J Biol Chem*. 2002;277(6):3926-3934. <https://doi.org/10.1074/jbc.M106366200>
3. Jahnhen-Dechent W, Heiss A, Schäfer C, Ketteler M. Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. *Circ Res*. 2011;108(12):1494-1509. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.234260>
4. Wong TY, Wu CY, Martel J et al. Detection and characterization of mineralo-organic nanoparticles in human kidneys. *Sci Rep*. 2015;5:15272. <https://doi.org/10.1038/srep15272>
5. Kutikhin AG, Velikanova EA, Mukhamdiyarov RA et al. Apoptosis-mediated endothelial toxicity but not direct calcification or functional changes in anti-calcification proteins defines pathogenic effects of calcium phosphate bions. *Sci Rep*. 2016;6:27255. <https://doi.org/10.1038/srep27255>
6. Gimbrone MA Jr, Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620-636. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>
7. Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium — Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis*. 2016;248:97-109. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007>
8. Jensen HA, Mehta JL. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(9):1021-1033. <https://doi.org/10.1080/14779072.2016.1207527>

9. Blau R, Krivitsky A, Epshtein Y, Satchi-Fainaro R. Are nanotheranostics and nanodiagnosics-guided drug delivery stepping stones towards precision medicine? *Drug Resist Updat.* 2016;27:39-58. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2016.06.003>
10. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev.* 2006;86(2):515-581. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2005>
11. Kleemann R, Zadelara S, Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. *Cardiovasc Res.* 2008;79(3):360-376. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn120>
12. Ait-Oufella H, Taleb S, Mallat Z, Tedgui A. Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(5):969-979. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.207415>
13. Ramji DP, Davies TS. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015;26(6):673-685. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.04.003>
14. Moss JW, Ramji DP. Cytokines: roles in atherosclerosis disease progression and potential therapeutic targets. *Future Med Chem.* 2016;8(11):1317-1330. <https://doi.org/10.4155/fmc-2016-0072>
15. Edgell CJ, McDonald CC, Graham JB. Permanent cell line expressing human factor VIII-related antigen established by hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1983;80(12):3734-3737
16. Aghagolzadeh P, Bachtler M, Bijarnia R et al. Calcification of vascular smooth muscle cells is induced by secondary calciprotein particles and enhanced by tumor necrosis factor- α . *Atherosclerosis.* 2016;251:404-414. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.044>
17. Smith ER, Hanssen E, McMahon LP, Holt SG. Fetuin-A-containing calciprotein particles reduce mineral stress in the macrophage. *PLoS One.* 2013;8(4):e60904. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060904>
18. Peng HH, Wu CY, Young D et al. Physicochemical and biological properties of biomimetic mineralo-protein nanoparticles formed spontaneously in biological fluids. *Small.* 2013;9(13):2297-2307. <https://doi.org/10.1002/smll.201202270>
19. Sun XY, Gan QZ, Ouyang JM. Calcium oxalate toxicity in renal epithelial cells: the mediation of crystal size on cell death mode. *Cell Death Discov.* 2015;1:15055. <https://doi.org/10.1038/cddiscovery.2015.55>
20. Sun XY, Gan QZ, Ouyang JM. Size-dependent cellular uptake mechanism and cytotoxicity toward calcium oxalate on Vero cells. *Sci Rep.* 2017;7:41949. <https://doi.org/10.1038/srep41949>
21. Sun XY, Ouyang JM, Yu K. Shape-dependent cellular toxicity on renal epithelial cells and stone risk of calcium oxalate dihydrate crystals. *Sci Rep.* 2017;7(1):7250. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07598-7>
22. Liu Y, Zhang L, Ni Z, Qian J, Fang W. Calcium Phosphate Crystals from Uremic Serum Promote Osteogenic Differentiation in Human Aortic Smooth Muscle Cells. *Calcif Tissue Int.* 2016;99(5):543-555. <https://doi.org/10.1007/s00223-016-0182-y>

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin201813159-62>

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ (ЧАСТЬ 2)

GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH NON-ST-ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROMES (PART 2)

Рабочая группа по написанию рекомендаций

Проф. М.Я. РУДА (председатель), д.м.н. О.В. АВЕРКОВ, проф. Е.П. ПАНЧЕНКО, д.м.н. И.С. ЯВЕЛОВ

Утверждены на заседании Общества специалистов по неотложной кардиологии и Профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по кардиологии

Список сокращений

| | |
|--|--|
| АБ — атеросклеротическая бляшка | МНО — международное нормализованное отношение |
| АВК — антагонисты витамина К | МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография |
| АВС — активированное время свертывания крови | неQ-ИМ — инфаркт миокарда без зубца Q на ЭКГ |
| АГ — артериальная гипертензия | НМГ — низкомолекулярный гепарин |
| АД — артериальное давление | НПАКГ — новые пероральные антикоагулянты |
| АДФ — аденозиндифосфат | НФГ — нефракционированный гепарин |
| АПФ — ангиотензинпревращающий фермент | ОКС — острый коронарный синдром |
| АСК — ацетилсалициловая кислота | ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST ЭКГ |
| АТII — ангиотензин II | ОКСпST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST ЭКГ |
| АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время | ОРТ — остаточная реактивность тромбоцитов |
| БКК — блокатор кальциевых каналов | СВЛ — стент, выделяющий лекарство |
| ВГН — верхняя граница нормы | СД — сахарный диабет |
| ГИТ — гепарининдуцированная тромбоцитопения | Синдром WPW — синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта |
| ГМС — голометаллические стенты | СКФ — скорость клубочковой фильтрации |
| ГП IIb/IIIa-рецепторы — гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa | СН — сердечная недостаточность |
| ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия | ФВ — фракция выброса |
| ИБС — ишемическая болезнь сердца | ФК — функциональный класс |
| ИМ — инфаркт миокарда | ФР — фактор риска |
| ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST | ХБП — хроническая болезнь почек |
| ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST | ХС — холестерин |
| ИМТ — индекс массы тела | ХСН — хроническая сердечная недостаточность |
| КА — коронарная артерия | ЦОГ — циклооксигеназа |
| КАГ — коронарная ангиография | ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство |
| КФК — креатинфосфокиназа | ЭКГ — электрокардиография (электрокардиограмма) |
| КШ — коронарное шунтирование | ЭКС — электрокардиостимулятор |
| ЛЖ — левый желудочек | ЭхоКГ — эхокардиография |
| ЛНП — липопротеиды низкой плотности | CHA2DS2-VASc — шкала риска ишемического инсульта |
| ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса | HAS-BLED — шкала риска кровотечений |

Приложение 11. Классификация тяжести кровотечений по критериям BARC (Bleeding Academic Research Consortium)

| Тип кровотечения | Признаки |
|------------------------------|--|
| Тип 0 | Отсутствие кровотечений |
| Тип 1 | Несущественные кровотечения, не требующие дополнительного обследования, госпитализации или лечебных мероприятий |
| Тип 2 (малые) | Любые явные признаки кровотечения, не удовлетворяющие критериям типов 3–5 |
| Тип 3 (большие) | |
| Тип 3а | Внутричерепные кровоизлияния (не включают микрокровоизлияния, включают спинальные кровоизлияния) Подтипы: подтверждено на аутопсии, путем инструментальных обследований или по данным лумбальной пункции Кровоизлияния в глазное яблоко, приведшие к нарушениям зрения (даже временным) Явное кровотечение со снижением уровня гемоглобина более чем на 5 г/дл (при условии, что снижение уровня гемоглобина является следствием кровотечения) Гемоперикард с тампонадой сердца Кровотечение, потребовавшее хирургического или чрескожного вмешательства (исключая носовые, кожные, геморроидальные, десневые кровотечения) либо инотропной поддержки |
| Тип 3б | Любые трансфузии, выполненные по поводу очевидного кровотечения. Очевидное кровотечение со снижением уровня гемоглобина на 3–5 г/дл |
| Тип 4 (ассоциированные с КШ) | Кровотечения, связанные с КШ, отвечающие тем же основным критериям, что и все остальные кровотечения |
| Тип 5 (фатальные) | Кровотечения, приведшие к смерти пациента (при отсутствии других возможных причин); подразделяются на подтвержденные и вероятные |

Приложение 13. Оценка функции почек

Расчет клиренса креатинина (мл/мин) по формуле Cockcroft—Gault

Для мужчин: $(140 - \text{возраст [в годах]}) \times \text{масса тела [в кг]} / (72 \times \text{креатинин в крови [мг/дл]})$.

Для женщин: $[(140 - \text{возраст [в годах]}) \times \text{масса тела [в кг]} / (72 \times \text{креатинин в крови [мг/дл]})] \times 0,85$.

Расчет скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м²) по формуле, разработанной при анализе исследования MDRD1

Для мужчин: $186 \times (\text{креатинин в крови [мг/дл]} - 1,154) \times (\text{возраст [в годах]} - 0,203)$.

Для женщин: $186 \times (\text{креатинин в крови [мг/дл]} - 1,154) \times (\text{возраст [в годах]} - 0,203) \times 0,742$. Для чернокожих: $186 \times (\text{креатинин в крови [мг/дл]} - 1,154) \times (\text{возраст [в годах]} - 0,203) \times 1,21$.

Перевод значений креатинина из мкмоль/л в мг/дл

Креатинин (мг/дл) = креатинин (мкмоль/л) / 88.

Приложение 12. Лечение больных с ОКСбпСТ и сопутствующим сахарным диабетом

| Рекомендация | Класс рекомендаций | Уровень доказанности |
|--|--------------------|----------------------|
| Определение уровня глюкозы в крови (или HbA1c) должно быть проведено немедленно при поступлении в стационар больного с ОКСбпСТ (или обоснованном подозрении на него) | I | C |
| Снижение уровня глюкозы следует проводить при выраженной гипергликемии (> 10 ммоль/л), тщательно контролируя результаты лечения, чтобы не допустить состояния гипогликемии | I | C |
| Необходимо тщательно мониторировать состояние функции почек, стараясь свести к минимуму количество контраста, используемого при КАГ или ЧКВ, особенно у больных с исходно нарушенной функцией почек или получающих лечение метформином | I | C |
| У этой группы больных ранняя инвазивная тактика предпочтительнее консервативного лечения | I | A |
| Оптимальные результаты достигаются при использовании современных стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием | I | A |
| Медикаментозная терапия (в том числе антитромботическая) при условии тщательного контроля и учета состояния функции почек такая же, как у больных без диабета | I | C |

Оценка функции почек по величине скорости клубочковой фильтрации

| Категория | Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м ²) | Оценка |
|-----------|---|---------------------------------------|
| C1 | >90 | Высокая или оптимальная |
| C2 | 60–89 | Незначительно снижена |
| C3a | 45–59 | Умеренно снижена |
| C3b | 30–44 | Существенно снижена |
| C4 | 15–29 | Резко снижена |
| C5 | <15 | Терминальная почечная недостаточность |

Приложение 14. Хроническая болезнь почек и дозировки антитромботических препаратов

| Препарат | 3-я стадия ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м ²) | 4-я стадия ХБП (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м ²) | 5-я стадия ХБП (СКФ <15 мл/мин/1,73 м ²) |
|----------------------|---|--|--|
| НФГ | Обычная доза | Обычная доза | Обычная доза |
| Эноксапарин | Обычная доза | Интервал между введением препаратов увеличивается с 12 до 24 ч | Не следует использовать |
| Фондапаринукс | Обычная доза | Не следует применять при СКФ < 20 мл/мин/1,73 м ² | |
| Бивалирудин | Обычная доза | Обычный болюс, уменьшить скорость инфузии до 1 мг/кг/ч | На диализе; обычный болюс, уменьшить скорость инфузии до 0,25 мг/кг/ч |
| Клопидогрел | Обычная доза | Обычная доза | Использовать только в отдельных случаях (например, профилактика тромбоза стента) |
| Тикагрелор | Обычная доза | Обычная доза | Не следует использовать |
| Абиксимаб | Нет рекомендаций. Учитывать общий риск геморрагических осложнений | | |
| Эптифибатид | Обычный болюс, при СКФ < 50 мл/мин/1,73 м ² уменьшить скорость инфузии до 1 мкг/кг/ч | Не следует использовать | Не следует использовать |
| Руциромаб (монафрам) | Нет рекомендаций. Учитывать общий риск геморрагических осложнений | | |
| Тирофибан | Обычная доза | Обычный болюс, уменьшить скорость инфузии до 0,05 мкг/кг/мин | Не следует использовать |

1 Существуют и другие формулы расчета скорости клубочковой фильтрации.

Приложение 15. Рекомендации для больных с ОКСбпСТ и хронической болезнью почек

| Рекомендация | Класс рекомендаций | Уровень доказанности |
|--|--------------------|----------------------|
| У всех больных следует определить уровень функции почек | I | C |
| С учетом почечной функции следует подбирать дозу препаратов, в том числе анти-тромботических | I | B |
| При соответствующем (разном для разных антикоагулянтов) уровне почечной функции следует переходить к инфузии НФГ | I | C |
| У больных с ОКСбпСТ и ХБП при использовании инвазивной тактики лечения следует ограничить дозу рентгеноконтрастного вещества (<4 мл/кг) и провести гидратацию организма, которую следует начать за 12 ч до начала процедуры и продолжать в течение 24 ч после ее окончания | I | C |
| У этой группы больных предпочтение отдается современным стентам с антипролиферативным покрытием перед непокрытыми металлическими стентами | I | B |

Приложение 16. Рекомендации по вторичной профилактике после ОКСбпСТ

| Рекомендация | Класс рекомендаций | Уровень доказанности |
|---|--------------------|----------------------|
| Как можно раньше начать терапию статинами и продолжать ее неопределенно долго | I | A |
| Если не удастся достичь целевого уровня ХС ЛНП (≤ 70 мг/дл = 1,8 ммоль/л) — присоединение эзетимиба | IIa | A |
| Ингибиторы АПФ при дисфункции ЛЖ (ФВ <40%), или клинических признаках сердечной недостаточности, и/или сопутствующей артериальной гипертензии (целевой уровень АД $\leq 140/90$ мм рт.ст., при сопутствующем сахарном диабете 130/85 мм рт.ст.), или сахарном диабете. Возможна альтернатива — блокаторы рецепторов ангиотензина (в частности, при плохой переносимости иАПФ) | I | A |
| Бета-адреноблокаторы при сниженной функции ЛЖ (ФВ <40%) или клинических признаках сердечной недостаточности | I | A |
| Антагонисты альдостерона (эплеренон) при сниженной функции ЛЖ (ФВ <40%), или клинических признаках сердечной недостаточности, и/или при сопутствующем сахарном диабете | I | B |
| Изменение стиля жизни, включая отказ от курения, соблюдение рекомендованной диеты и режима физической активности как продолжение адекватной программы физической и психологической реабилитации | I | B |

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32:2999-3054.
- Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии и профильной комиссии по кардиологии. М.: МЗ РФ, 2014.
- Российские рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. М.: МЗ РФ, 2007.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению нарушений ритма и проводимости сердца. М.: МЗ РФ, 2014.
- Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. М.: МЗ РФ, 2013.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2551-2567.
- Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012;33:2569-2619.
- Amsterdam EA, Wenger N, Brindis RG et al. 2014 AHA/ACC Guidelines for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;130:e344-e426.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC*. 2013;61:485-510.
- Jneid H, Anderson JL, Wright RS et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on practice guidelines. *JACC*. 2012;60:645-681.

Список членов комитета экспертов:

Д.м.н. Аверков О.В. (Москва); академик РАН, проф. Алякин Б.Г. (Москва); проф. Аронов Д.М. (Москва); проф. Архипов М.В. (Екатеринбург); проф. Барбараш О.А. (Кемерово); проф. Беялов Ф.И. (Иркутск); проф. Болдуева С.А. (Санкт-Петербург); проф. Бойцов С.А. (Москва); проф. Васильева Е.Ю. (Москва); проф. Габинский Я.А. (Екатеринбург); проф. Галявич А.С. (Казань); проф. Говорин А.В. (Чита); проф. Голицын С.П. (Москва); проф. Гринштейн Ю.И. (Красноярск); проф. Довгалевский П.Я. (Саратов); к.м.н. Ерегин С.Я. (Ярославль); проф. Затейшиков Д.А. (Москва); академик РАН, проф. Карпов Р.С. (Томск); проф. Карпов Ю.А. (Москва); д.м.н. Комаров А.А. (Москва); проф. Космачева Е.Д. (Краснодар); проф. Куимов А.Д. (Новосибирск); проф. Лопатин Ю.М. (Волгоград); проф. Марков В.А. (Томск); академик РАН, проф. Моисеев В.С. (Москва); проф. Панченко Е.П. (Москва); к.м.н. Певзнер Д.В. (Москва); проф. Перепеч Н.Б. (Санкт-Петербург); проф. Репин А.Н. (Томск); проф. Руда М.Я. (Москва); проф. Самко А.Н. (Москва); проф. Сиднищев В.Е. (Москва); д.м.н. Староверов И.И. (Москва); проф. Сулимов В.А. (Москва); проф. Сыркин А.Л. (Москва); проф. Терешенко С.Н. (Москва); проф. Туев А.В. (Пермь); проф. Хрипун А.В. (Ростов-на-Дону); проф. Хрусталев О.А. (Ярославль); академик РАН, проф. Чазов Е.И. (Москва); чл.-корр. РАН, проф. Чазова И.Е. (Москва); проф. Шалаев С.В. (Тюмень); проф. Шальнова С.А. (Москва); проф. Шпектор А.В. (Москва); д.м.н. Явлов И.С. (Москва); к.м.н. Яковлев А.Н. (Санкт-Петербург); проф. Якушин С.С. (Рязань)

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin201813163-64>

Оганов Рафаэль Гегамович

(к 80-летию со дня рождения)

9 декабря 2017 г. исполнилось 80 лет известному российскому кардиологу, ученому, клиницисту, доктору медицинских наук, профессору, академику РАН, заслуженному деятелю науки РФ, лауреату Государственной премии РСФСР, лауреату премии Правительства РФ, почетному президенту Российского кардиологического общества, главному редактору нашего журнала Оганову Рафаэлю Гегамовичу.

Р.Г. Оганов родился в рабочей семье в Москве. Он прошел большой жизненный и творческий путь от клинического ординатора до академика РАМН, ученого, врача и педагога, широко известного в России и за рубежом.

В 1966 г., окончив с отличием лечебный факультет 2-го Московского медицинского института, обучался в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре госпитальной терапии, возглавляемой академиком П.Е. Луккомским. Впоследствии, будучи ассистентом кафедры, приобрел хороший клинический и педагогический опыт. Во время работы на кафедре научные интересы Рафаэля Гегамовича были посвящены изучению симпатоадреналовой системы и нарушений углеводного обмена при инфаркте миокарда и других формах ишемической болезни сердца. Полученные результаты послужили основой его кандидатской и докторской диссертаций.

С 1976 г. работал во ВКНЦ АМН СССР, сначала в должности ученого секретаря, а с 1982 г. — директора Института профилактической кардиологии. С 1988 г. и по 2011 г. он принял участие в создании Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины и возглавил его. Благодаря усилиям Рафаэля Гегамовича, в Советском Союзе был создан научно-исследовательский центр, основной задачей которого стали изучение и анализ эпидемиологической ситуации в стране, и на этой основе — разработка и внедрение профилактических программ для снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний.

В 1997 г. был избран членом-корреспондентом, а в 2000 г. действительным членом РАМН, в настоящее время медицинское отделение представлено в РАН, член президиума ВАК Минобрнауки России с 2012 по 2017 г.

Круг научных интересов академика Р.Г. Оганова очень широк и разнообразен. Выполненные под его руководством научные исследования позволили в СССР и потом в РФ получить данные о распространенности основных сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов ри-



ска. Впервые были разработаны программы, позволяющие прогнозировать риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 5—10 лет вперед, и на основе динамики факторов риска оценивать эффективность профилактических вмешательств. Успешно проводились исследования, в которых изучалась распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди детей, школьников и студентов, что позволило разработать и в процессе длительного наблюдения апробировать профилактические про-

граммы по формированию здорового образа жизни в детском и подростковом возрасте.

Основываясь на эпидемиологических исследованиях, выполненных под руководством академика Р.Г. Оганова, в России были созданы и претворены в жизнь крупные кооперативные программы не только по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, но и по интегрированной профилактике неинфекционных заболеваний, основанной на общности факторов риска: MONICA (координатор, 1983—2001), межправительственная (Россия—США) кооперативная программа по «Эпидемиологии и профилактике сердечно-сосудистых и легочных заболеваний» (координатор, 1988—1998), программа СИНДИ (координатор, 1991—2006), получившие широкую известность в нашей стране и признание за рубежом. Результаты этих исследований и в настоящее время активно используются при проведении научных исследований, а также в практическом здравоохранении при организации профилактических программ на национальном и региональном уровнях.

Обладая высоким научным профессионализмом, мастерством, глубоким чувством долга и ответственности Рафаэль Гегамович Оганов по праву пользуется влиянием и уважением в научном и медицинском мире, достойно представляет отечественную медицинскую науку на международном уровне. Признанием международного авторитета Р.Г. Оганова, его крупномасштабных эпидемиологических работ Центра служит включение его в состав Координационного комитета по созданию новой Европейской модели оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний, SCORE, которая в настоящее время получила дальнейшее развитие и широко используется в России и странах Европы. Академик Р.Г. Оганов — член Европейского общества кардиологов с 1991 г., член Американского колледжа кардиологов с 2010 г.

Академиком Р.Г. Огановым создана и плодотворно функционирует научная школа эпидемиологии неинфек-

ционных заболеваний и профилактической медицины, в том числе и организационная структура в практическом здравоохранении. Он — автор и соавтор более 680 научных работ, опубликованных в центральных медицинских журналах в России и за рубежом, автор и соавтор 8 патентов, 16 книг и монографий, наиболее значимыми из которых являются «Preventive Cardiology» (1985), «Кардиология» (2004), «Болезни сердца» (2006). «Кардиология: национальное руководство» (2007), «Руководство по медицинской профилактике» (2007), «Профилактическая кардиология (Руководство для врачей)» (2007), «Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома» (2007), «Основы доказательной медицины. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей» (2010), «Постпрандиальная гипергликемия — мишень для профилактики сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета: (пособие для врачей)» (2010), «Школа здоровья. Ишемическая болезнь сердца: руководство для врачей» (2011), «Школа здоровья. Ишемическая болезнь сердца: материалы для пациентов» (2011), «Качественная клиническая практика с основами доказательной медицины (Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей)» (2011).

Под его руководством подготовлены и защищены 16 докторских и 30 кандидатских диссертаций. Академик Р.Г. Оганов имеет самые высокие индексы научного цитирования в отечественных и международных базах: РИНЦ, WoS, Scopus.

Высокое чувство долга и ответственность, честность, требовательность, богатая научная эрудиция в сочетании с большим клиническим опытом — это качества, характерные для Рафаэля Гегамовича Оганова, благодаря которым он заслуженно пользуется уважением своих учеников, сотрудников, медицинской общественности России и международным признанием.

Опыт ученого, клинициста, руководителя и хорошие организаторские способности академика РАМН Р.Г. Оганова были востребованы не только в рамках НМИЦ ПМ. Благодаря его энергии, высокой научной эрудиции и человеческим качествам были достигнуты большие успехи в творческом объединении кардиологов России. Не случайно он три срока (12 лет) занимал пост президента Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Он — главный редактор журналов «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Болезни сердца и сосудов» (International Heart and Vascular Disease Journal), заместитель главного редактора журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», член редколлегии журналов «Профилактическая медицина», «Кардиология».

Р.Г. Оганов награжден орденом «Знак почета», медалями ВДНХ.

Обладая высокой внутренней культурой, личным обаянием, доброжелательностью, активной жизненной позицией, чувством справедливости и ответственности за судьбы людей, он успешно продолжает лучшие традиции отечественной медицины. Свой юбилей он встречает полным сил, творческих замыслов и планов. Сейчас Р.Г. Оганов является главным научным сотрудником и руководителем отдела профилактики коморбидных состояний НМИЦ ПМ, председателем международной группы экспертов по неинфекционным заболеваниям партнерства «Северное измерение» в области здравоохранения и социального благополучия.

Коллектив Центра и редколлегия журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» тепло и искренне поздравляют глубокоуважаемого Рафаэля Гегамовича Оганова с юбилеем, от всей души желают ему долгих лет, здоровой и творческой жизни на благо здоровья россиян!

ПРАВИЛА

ПОДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК»

Полную версию правил для авторов с примерами оформления списка литературы можно найти по адресу:
<https://www.cochrane.ru/>

Журнал «Кардиологический вестник» входит в Перечень ведущих российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных, в соответствии с требованиями которых авторы должны соблюдать следующие правила.

1. РЕДАКЦИОННАЯ ЭТИКА И КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Оригинальная статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа.

Статья должна быть подписана всеми авторами. Нельзя направлять в редакцию работы, опубликованные или ранее направленные для публикации в иных изданиях.

При представлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу.

При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятии решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования не участвовали в подобных действиях, это также следует отметить в прилагаемом бланке направления.

Информированное согласие

Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях, при составлении письменных описаний и родословных), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал на это информированное письменное согласие. При получении согласия об этом следует сообщать в публикуемой статье.

Права человека и животных

Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

При изложении экспериментов на животных следует указать, соответствовали ли содержание и использование

лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.

2. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать принятые работы. Датой регистрации статьи считается время поступления окончательного (переработанного в соответствии с замечаниями редколлегии или рецензента) варианта статьи.

3. Плата за публикацию рукописей не взимается.

4. ОТПРАВКА СТАТЕЙ осуществляется через сайт электронной редакции <http://www.cochrane.ru>. Для отправки статьи через электронную редакцию требуется подготовить следующие файлы:

— Весь текстовый материал статьи (рисунки и таблицы с подписями, сведения о каждом авторе, участие авторов) одним файлом в формате Microsoft Word (файл doc, docx, rtf).

— Рисунки отдельными файлами (все рисунки одной архивной папкой zip или rar).

— Отсканированную форму направления с визой руководителя (файл pdf).

Перед отправкой статьи, в связи с необходимостью сбора полных и корректных метаданных:

1. Обязательно указывать идентификатор ORCID для автора, который подает статью, и желательно — для каждого автора статьи.

2. Верификация англоязычных названий учреждений. Для корректности предоставляемых сведений рекомендуем авторам проверять англоязычное написание названия учреждения на сайте <https://grid.ac>.

5. ТРЕБОВАНИЯ К РИСУНКАМ

Иллюстрации в тексте должны быть пронумерованы и иметь подрисуночные подписи. В тексте на рисунки должны быть ссылки. Нумерация рисунков сквозная. Рисунки прикладываются отдельными файлами в формате

TIFF, JPEG или PNG. Иллюстрации, созданные или обработанные средствами Microsoft Office (в программах WORD, POWER POINT), прикладываются файлом соответствующего формата (файлы doc, docx, ppt). Каждый файл назван по номеру рисунка (например: рис. 1, рис. 2, а, рис. 2, б и т.д.). Для отправки через систему электронной редакции все файлы рисунков объединяются в одну архивную папку zip или rar. Кроме этого, подписи к рисункам и фотографиям группируются вместе в конце статьи. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. Недопустимо нанесение средствами MS WORD каких-либо элементов поверх вставленного в файл рукописи рисунка (стрелки, подписи) ввиду большого риска их потери на этапах редактирования и верстки. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. В подписях к микрофотографиям указываются метод окраски и увеличение.

Все иллюстрации должны быть высокого качества. Фотографии должны иметь достаточное разрешение (>300 dpi), а цифровые и буквенные обозначения должны хорошо читаться при том размере, в котором иллюстрация будет напечатана в журнале. Если в рукописи приводятся рисунки, ранее опубликованные в других изданиях (даже если их элементы переведены с иностранного на русский язык), автор обязан предоставить в редакцию разрешение правообладателя на публикацию данного изображения в журнале «Кардиологический вестник», в противном случае это будет считаться плагиатом.

6. ТРЕБОВАНИЯ К ТЕКСТУ СТАТЬИ

Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman, размер шрифта 14, с 1,5 интервалом между строками, все поля, кроме левого, шириной 2 см, левое поле 3 см. Все страницы должны быть пронумерованы. Автоматический перенос слов использовать нельзя.

ОБЪЕМ статей не должен превышать 18 страниц (включая иллюстрации, таблицы, резюме и список литературы), рецензий и информационных сообщений — 3 страницы.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ должен содержать: 1) название статьи; 2) инициалы и фамилию автора; 3) полное наименование учреждения, в котором работает автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности; 4) полный адрес учреждения, город, почтовый индекс, страну; 5) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения вверху страниц в журнале.

Данный блок информации должен быть представлен как на русском, так и на английском языке. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях, или по системе BSI (British Standards Institution). На отдельной странице указываются дополнительные сведения о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: Ф.И.О. полностью на русском языке и в транслитерации, e-mail, почтовый адрес организации для контактов с авторами статьи (можно один на всех авторов). Для корреспонденции указать координаты ответственного автора (звание, должность, место работы, адрес электронной почты; номер мобильного телефона для редакции).

Дальнейший ПЛАН ПОСТРОЕНИЯ оригинальных статей должен быть следующим: 1) резюме (250—300 слов,

на русском и английском языках); 2) ключевые слова (3—10 слов, на русском и английском языках); 3) краткое введение, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи; 4) цель настоящего исследования; 5) материал и методы; 6) результаты; 6) обсуждение; 7) выводы по пунктам или заключение; 8) список литературы. Рукопись может сопровождать словарь терминов (неясных, способных вызвать у читателя затруднения при прочтении). *Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК), допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются. Дозы лекарственных средств, единицы измерения и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ.*

7. ОФОРМЛЕНИЕ ТАБЛИЦ: необходимо обозначить номер таблицы и ее название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте и обязательно должны быть обработаны статистически. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.

8. БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ СПИСКИ составляются с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>). В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15. Библиография должна содержать, помимо основополагающих работ, публикации за последние 5 лет. В списке литературы все работы перечисляются в порядке их цитирования. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются. В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. Недопустимо сокращать название статьи.

По новым правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования, как Web of Science и Scopus, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и соответственно должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Англоязычная часть библиографического описания ссылки должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации.

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать doi (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие doi статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>.

Единственно правильное оформление ссылки doi: <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.1.1>

Правила подготовки библиографических описаний (References) русскоязычных источников для выгрузки в международные индексы цитирования.

Журнальные статьи: открыть квадратные скобки и далее: фамилии и инициалы всех авторов в транслитерации, а название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в транслитерации (транслитерация — передача русского слова буквами латинского алфавита) в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bsi>, далее следуют выходные данные — год, том, номер, страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического описания за квадратными скобками помещают doi статьи, если таковой имеется.

Не следует ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.

ПРИМЕР

Статьи:

1. Медведев Б.И., Сяндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Плацентарная экспрессия эритропоэтина при преэкламп-

сии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(1):4-8. [Medvedev BI, Syundyukova EG, Sashenkov SL. Placental expression of erythropoietin in preeclampsia. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15(1):4-8. (In Russ.)].

<https://doi.org/10.17116/rosakush20151514-8>

Книги:

1. Гиляревский С.Р. *Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению*. М.: Медиа Сфера; 2008. [Gilyarevskii SR. *Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu*. М.: Media Sfera; 2008. (In Russ.)].

Часть книги:

1. *Инфекции, передаваемые половым путем*. Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. М.: Издательство Медиа Сфера; 2007:11-33. [Infeksii, peredavaemye polovym putem. Pod red. Akovbyana VA, Prokhorenkova VI, Sokolovskogo EV. М.: Izdatel'stvo Media Sfera; 2007:11-33. (In Russ.)].

10. На отдельной странице:

В оригинальных статьях необходимо указать, в каком из этапов создания статьи принимал участие каждый из ее авторов: Концепция и дизайн исследования/Сбор и обработка материала/Статистическая обработка данных/Написание текста/Редактирование.

КАЛЕНДАРЬ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

ФЕВРАЛЬ 2018

1-Й МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ (ICNSA 2018)

Валенсия, Испания
9—11.02.18

<http://htpaediatrics.com>

XIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИИ СЕРДЦА «КАРДИОСТИМ-2018»

Санкт-Петербург, Россия
15—17.02.18

<http://cardiostim.ru>

6-Й МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «ОТ ДИСКУССИЙ К КОНСЕНСУСУ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТА, ОЖИРЕНИЯ И ГИПЕРТЕНЗИИ» (CODHY)

Тель-Авив, Израиль
21—23.02.18

www.codhy.com

5-Й МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО КАРДИОЛОГИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ (CPP 2018)

Болонья, Италия
22—25.02.18

www.cppcongress.com

МАРТ 2018

ECR 2018

Вена, Австрия
28.02.—04.03.18

<http://ecrcongress.org>

III ВСЕРОССИЙСКИЙ САММИТ ПО КОРОНАРНЫМ ОСЛОЖНЕНИЯМ «САМКО 2018»

Москва, Россия
1—2.03.18

www.samkosammit.ru

ACUTE CARDIOVASCULAR CARE 2018 (ESC)

Милан, Италия
3—5.03.18

<https://www.escardio.org>

XIV ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ 2018»

Москва, Россия
14—16.03.18

<http://cardioweb.ru>

EUROPACE CARDIOSTIM 2018 (ESC)

Барселона, Испания
18—20.03.18

<https://www.escardio.org>

АПРЕЛЬ 2018

XXV РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

Москва, Россия
9—12.04.18

chelovekilekarstvo.ru

XX ВСЕРОССИЙСКАЯ ШКОЛА-СЕМИНАР С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «КЛИНИЧЕСКАЯ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЯ, ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ И ХИРУРГИЧЕСКАЯ АРИТМОЛОГИЯ»

Москва, Россия
02—19.04.18

VI ЕВРАЗИЙСКИЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

Москва, Россия
18—20.04.18

<http://eurasian.cardioweb.ru>

3-Й МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС СЕРДЦА

Амстердам, Нидерланды
19—20.04.18

<http://heartcongress.cardiologymeeting.com>

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА» 2018

Санкт-Петербург, Россия
19—21.04.18

<http://scardio.ru>

FRONTIERS IN CARDIOVASCULAR BIOLOGY 2018 (ESC)

Вена, Австрия
20—22.04.18

<https://www.escardio.org>

III МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ (ФАКТPLUS 2018)

Москва, Россия
22—24.04.18

<http://anticoagulants.ru>

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕСТВА ПО АНГИОГРАФИИ И КАРДИОХИРУРГИИ

Сан-Диего, США
25—28.04.18

www.scai.org

IX МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ФОРУМ «ИННОВАЦИИ В МЕДИЦИНЕ — ЗДОРОВЬЕ НАЦИИ»

Киев, Украина
14—16.05.18

МАЙ 2018

THE 5TH ASIA PACIFIC CONGRESS ON CONTROVERSIES TO CONSENSUS IN DIABETES, OBESITY AND HYPERTENSION (CODHY)

Шанхай, Китай
11—13.05.18

www.codhy.com

2-Й МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС СЕРДЦА

Токио, Япония
14—16.05.18

heartcongress.conferenceseries.com

«НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ»

Москва, Россия
17—19.05.18

www.gnicpm-conf.ru

EUROPCR 2018

Париж, Франция
22—25.05.18

<https://www.pcronline.com>

ЕЖЕГОДНАЯ ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ И 58-Я СЕССИЯ ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ «НОВЫЕ ВЫЗОВЫ И НОВЫЕ РЕШЕНИЯ В КАРДИОЛОГИИ»

Москва, Россия
23—24.05.18

<http://cardioweb.ru>

THE 26TH ANNUAL MEETING OF THE ASIAN SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR AND THORACIC SURGERY

Москва, Россия
24—27.05.18

<https://ascvts2018.org>

HEART FAILURE 2018 (ESC)

Вена, Австрия
26—29.05.18

<https://www.escardio.org>

Договор публичной оферты*

г. Москва

1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

1.1. Данный договор является договором публичной оферты. Если **Лицензиар** (автор) предоставляет **Лицензиату** (издатель) свое произведение для публикации любым из возможных способов, т.е. в рукописной/печатной/электронной версии, **Лицензиар** автоматически принимает условия данного договора.

1.2. По настоящему договору **Лицензиар** предоставляет **Лицензиату** **неисключительные права** на использование своего произведения в обусловленных договором пределах и на определенный договором срок.

1.3. **Лицензиар** гарантирует, что он обладает исключительными авторскими правами на передаваемое **Лицензиату** произведение.

2. ПРАВА И ОБЯЗАННОСТИ СТОРОН

2.1. **Лицензиар** предоставляет **Лицензиату** на срок до десяти лет следующие права:

2.1.1. Право на воспроизведение произведения (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение произведения) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр произведения должен содержать имя **автора** произведения;

2.1.2. Право на распространение произведения любым способом;

2.1.3. Право на переработку произведения (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение в произведение изменений, не представляющих собой его переработку;

2.1.4. Право на публичное использование и демонстрацию произведения в информационных, рекламных и прочих целях;

2.1.5. Право на доведение до всеобщего сведения;

2.1.6. Право частично или полностью переуступить на договорных условиях полученные по настоящему договору права третьим лицам без выплаты **Лицензиару** вознаграждения, а также право на перевод на иностранные языки с размещением в иностранных изданиях.

2.2. **Лицензиар** гарантирует, что произведение, права на использование которого переданы **Лицензиату** по настоящему договору, является оригинальным произведением.

2.3. **Лицензиар** гарантирует, что данное произведение никому ранее официально (т.е. по формально заключенному договору) не передавалось для воспроизведения и иного использования. Если произведение уже было опубликовано, **Лицензиар** должен уведомить об этом **Лицензиата**.

2.4. **Лицензиар** передает права **Лицензиату** по настоящему договору на основе неисключительной лицензии.

2.5. **Лицензиат** обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права **Лицензиара**, а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

2.6. Территория, на которой допускается использование прав на произведение, не ограничена.

3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

3.1. **Лицензиар** и **Лицензиат** несут в соответствии с действующим законодательством РФ имущественную и иную юридическую ответственность за неисполнение или ненадлежащее исполнение своих обязательств по настоящему договору.

3.2. Сторона, ненадлежащим образом исполнившая или не исполнившая свои обязанности по настоящему договору, обязана возместить убытки, причиненные другой стороне, включая упущенную выгоду.

4. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

4.1. Все споры и разногласия сторон, вытекающие из условий настоящего договора, подлежат урегулированию путем переговоров, а в случае их безрезультатности, указанные споры подлежат разрешению в суде в соответствии с действующим законодательством РФ.

4.2. Расторжение настоящего договора возможно в любое время по обоюдному согласию сторон с обязательным подписанием сторонами соответствующего соглашения об этом.

4.3. Расторжение настоящего договора в одностороннем порядке возможно в случаях, предусмотренных действующим законодательством, либо по решению суда.

4.4. Во всем, что не предусмотрено настоящим договором, стороны руководствуются нормами действующего законодательства РФ.

*Для журналов, выпускаемых издательством «Медиа Сфера», а именно: 1. Архив патологии; 2. Вестник оториноларингологии; 3. Вестник офтальмологии; 4. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры; 5. Доказательная гастроэнтерология; 6. Доказательная кардиология; 7. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко; 8. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова; 9. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия; 10. Клиническая дерматология и венерология; 11. Лабораторная служба; 12. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена; 13. Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал) 14. Проблемы репродукции; 15. Проблемы эндокринологии; 16. Профилактическая медицина; 17. Российская ринология; 18. Российская стоматология; 19. Российский вестник акушера-гинеколога; 20. Стоматология; 21. Судебно-медицинская экспертиза; 22. Терапевтический архив; 23. Флебология; 24. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова; 25. Эндоскопическая хирургия.