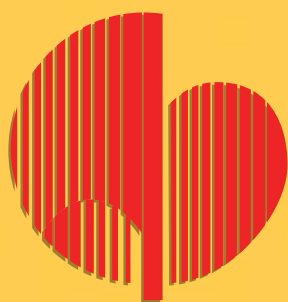


НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ



КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№3, 2019

Том XIV



ISSN 2077-6764

ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
Минздрава России
Издательство «Медиа-сервис»

«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.

ООО «Медиа-сервис»:

111116, г. Москва, ул. Энергетическая, д. 16, корп. 2, эт. 1, пом. 67, комн. 1.
vashagazeta.com.
Тел.: +7 (495) 988-18-06
E-mail: ask@vashagazeta.com

Адрес редакции:

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

Адрес для подачи статей

<http://ojs.vashagazeta.com>

Сотрудники редакции:

д. м. н. А.Л. Комаров (научный редактор)
Тел.: +7-495-414-72-77
Л.Б. Круглый

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,
АО «Агентство «Роспечать»:
80725 — на год, 80793 — на полугодие.

Подписано в печать 10.10.2019

Отпечатано в типографии: «Юнион Принт»,
603022, г. Нижний Новгород, ул. Окский Съезд, д. 2.

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Том XIV

№3 · 2019

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

С.А. Бойцов (Москва, Россия), чл.-корр. РАН, профессор, д. м. н.,
И.Е. Чазова (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д. м. н.,
Р.С. Акчурин (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), профессор, д. м. н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ф.Т. Агеев (Москва, Россия), профессор, д. м. н.,
А.С. Галявич (Казань, Россия), чл.-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.,
А.М. Караськов (Новосибирск, Россия), академик РАН, 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), чл.-корр. РАН, профессор, д. м. н.,
И.В. Медведева (Тюмень, Россия), академик РАН, профессор, д. м. н.,
Е.В. Ощепкова (Москва, Россия), 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.,
В.Н. Смирнов (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д. б. 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.,
Г.Г. Хубулава (Санкт-Петербург, Россия), чл.-корр. РАН, профессор, д. м. 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, Беларусь), 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.,
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. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа-сервис».

RUSSIAN CARDIOLOGY BULLETIN

Vol. 14

№3 · 2019

EDITOR-IN-CHIEF

E.I. Chazov (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

S.A. Boytsov (Moscow, Russia),
I.E. Chazova (Moscow, Russia),
R.S. Akchurin (Moscow, Russia),
E.V. Parfenova (Moscow, Russia).

EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonechnikov (Moscow, Russia),
A.A. Skvortsov (Moscow, Russia).

ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia),
A.S. Galyavich (Kazan, Russia),
S.P. Golitsyn (Moscow, Russia),
G.G. Hubulava (Saint-Petersburg, Russia),
V.I. Kapelko (Moscow, Russia),
A.M. Karaskov (Novosibirsk, Russia),
R.S. Karpov (Tomsk, Russia),
Yu.A. Karpov (Moscow, Russia),
V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia),
I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia),
E.V. Oshchepkova (Moscow, Russia),
L.V. Rozenshtraukh (Moscow, Russia),
A.N. Samko (Moscow, Russia),
V.B. Sergienko (Moscow, Russia),
V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia),
V.N. Smirnov (Moscow, Russia),
S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia),
S.K. Ternovoy (Moscow, Russia),
V.N. Titov (Moscow, Russia),
V.A. Tkachuk (Moscow, Russia).

EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia), V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan),
O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia), P.Ya. Dovgalevsky (Saratov, 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), S.V. Shlyk (Rostov-on-Don, Russia),
A.N. Zakirova (Ufa, Russia).

- ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ К ЮБИЛЕЮ** 4 **FRONT-PAGE ANNIVERSARY ARTICLE**
И.Е. Чазова
Chazova I.E.
К 120-летию Александра Леонидовича Мясникова
On the 120th anniversary of Alexander Leonidovich Myasnikov
- ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ** 8 **REVIEW ARTICLE**
М.С. Черняева, О.Д. Остроумова
M.S. Cherniaeva, O.D. Ostroumova
Целевой уровень артериального давления при лечении артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью
Target blood pressure levels in elderly patients with chronic heart failure
- Б.Г. Алякян, Н.Г. Карапетян, В.В. Кравченко, А.Ш. Ревизишвили*
B.G. Alekyan, N.G. Karapetyan, V.V. Kravchenko, A.Sh. Revishvili
Роль шкалы SYNTAX Score II в принятии решений «сердечной командой» о методе лечения пациентов со сложными поражениями коронарных артерий. Обзор литературы
The role of the Syntax Score II scale in the decision making of the "heart team" about the treatment of patients with complex coronary artery lesions: a literature review
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ** 26 **ORIGINAL ARTICLES**
М.И. Афанасьева, О.А. Дмитриева, О.И. Афанасьева, И.Ю. Адамова, П.А. Левашов, Е.Д. Овчинникова, С.Н. Покровский
M.I. Afanasieva, O.A. Dmitrieva, O.I. Afanasieva, I.Yu. Adamova, P.A. Levashov, E.D. Ovchinnikova, S.N. Pokrovsky
Сравнительная характеристика сорбентов для лечения аутоиммунных заболеваний (сравнение in vitro).
Sorbents for immunoglobulin apheresis (in vitro comparison study)
- О.А. Антонова, Н.В. Голубева, О.А. Шустова, В.В. Якушкин, А.В. Мазуров*
O.A. Antonova, N.V. Golubeva, O.A. Shustova, V.V. Yakushkin, A.V. Mazurov
Коагуляционные свойства мембранных микрочастиц тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов и эндотелиальных клеток
Coagulation properties of membrane microparticles of platelets, erythrocytes, leukocytes and endothelial cells
- А.В. Максименко*
A.V. Maksimenko
Взаимодействия фармакологически значимых ферментов с гликозаминогликанами в представлениях биомолекулярных структур
Interactions of molecular structures of pharmacologically significant enzymes with glycosaminoglycans for elicitation of their mechanism action and design of novel drug derivatives
- А.М. Мелькумянц, Т.В. Балахонова, О.А. Погорелова, М.И. Трипотень*
A.M. Melkumyants, T.V. Balakhonova, O.A. Pogorelova, M.I. Tripoteny
Влияние кратковременных физических упражнений на гемодинамический аспект функции эндотелия плечевой артерии человека
Effect of short-term physical training on hemodynamic aspects of endothelial function in human brachial artery
- З.Н. Бланкова, Н.С. Самсонова, И.В. Баранова, О.Ю. Рябцева, В.П. Масенко, Ф.Т. Агеев*
Z.N. Blankova, N.S. Samsonova, I.V. Baranova, O.Y. Ryabceva, V.P. Masenko, F.T. Ageev
Влияние комбинированной терапии бисфосфонатом и статином на параметры артериальной жесткости у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и остеопенией
Effect of rosuvastatin and alendronat combination therapy on lipids, arterial stiffness and bone metabolism parameters in high cardiovascular risk patients with osteopenia
- Е.В. Самойлова, Д.Р. Миндзаев, Д.А. Чепурнова, Т.В. Горюнова, И.В. Жиров, С.Н. Насонова, А.А. Коротаева, С.Н. Терещенко*
E.V. Samoilova, D.R. Mindzaev, D.A. Chepurnova, T.V. Gorunova, I.V. Zhironov, S.N. Nasonova, A.A. Korotaeva, S.N. Tereshchenko
Циркулирующий гликопротеин 130 у пациентов с различной степенью выраженности симптомов хронической сердечной недостаточности
Circulating glycoprotein 130 in patients with chronic heart failure of varying symptom degrees
- КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ** 62 **CLINICAL CASE**
М.А. Саидова, Л.С. Атабаева, О.В. Стукалова
M.A. Saidova, L.S. Atabaeva, O.V. Stukalova
Казеозный кальциноз митрального клапана
Caseous calcification of the mitral annulus
- А.Л. Комаров, Ю.А. Федоткина, Е.В. Меркулов, И.В. Федотенков, В.М. Миронов, Г.К. Арутюнян, Е.П. Панченко*
A.L. Komarov, Yu.A. Fedotkina, E.V. Merkulov, I.V. Fedotenkov, V.M. Mironov, G.K. Arutyunyan, E.P. Panchenko
Клинический случай гигантской аневризмы правой коронарной артерии
Clinical case of giant aneurysm of the right coronary artery
- КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ** 74 **INFORMATION, SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES**
- ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ** 76 **INSTRUCTION FOR AUTHORS**

<https://doi.org/10.36396/MS.2019.14.03.001>

К 120-летию Александра Леонидовича Мясникова

ЧАЗОВА И.Е.

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Сведения об авторе:

И.Е. Чазова — заместитель генерального директора, директор Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, д. м. н., проф., академик РАН

В этом году исполняется 120 лет со дня рождения Александра Леонидовича Мясникова, великого русского и советского врача и ученого, родоначальника кардиологии в нашей стране.

Александр Леонидович родился 19 сентября 1899 г. в городе Красный Холм в Тверской области в семье земского врача Леонида Александровича Мясникова и его помощницы Зинаиды Константиновны.

Окончив с золотой медалью школу, в 1917 г. А.Л. Мясников поступает на медицинский факультет Московского университета.

«Выслушивание, выстукивание, ощупывание, болезненные, болезни — вот предмет нашего увлечения; вступление в медицину — захватывающая пора!» — записывает А.Л. Мясников.

По окончании университета в 1922 г. сам Д.Д. Плетнев рекомендует Александра Леонидовича для работы Г.Ф. Лангу. А.Л. Мясников переезжает в Петроград и получает сначала место сверхштатного врача (то есть врача без зарплаты) в терапевтической клинике Института усовершенствования врачей, которой в это время руководил Г.Ф. Ланг. Вскоре А.Л. Мясников вслед за Г.Ф. Лангом переходит в 1-й Медицинский институт.

Уже на заре своей карьеры Александр Леонидович выделяется блестящими способностями и необычайной творческой энергией. Он умел работать еще больше, еще устремленнее своих коллег. Круг научных интересов А.Л. Мясникова уже в то время был чрезвычайно широк — от изучения туберкулеза до определения связи между возрастом красных кровяных телец и их осмотической стойкостью. Тем не менее наиболее важными направлениями научной деятельности А.Л. Мясникова на долгие годы стали сердечно-сосудистые заболевания, болезни крови и патология печени.

В 32 года, еще не имея степени доктора медицинских наук, Александр Леонидович получает приглашение возглавить кафедру терапии Новосибирского государственного института усовершенствования врачей. Через 3 года, в возрасте 35 лет, он создает кафедру факультетской терапии в только что открывшемся Новосибирском медицинском институте. Кроме работы в институте, он осуществляет научное руководство курортом Белокуриха, заведует клини-

кой профессиональных болезней при Научно-исследовательском институте гигиены и санитарии.

Помимо большой клинико-организационной работы А.Л. Мясников активно занимался научными исследованиями. В 1934 г. вышла его первая книга «Болезни печени», в основу которой были положены результаты многочисленных исследований и обширные клинические наблюдения. Монография предвосхитила многие современные идеи в этой области медицины, она многократно переиздавалась. Вскоре после ее выхода Александру Леонидовичу без защиты диссертации были присвоены степень доктора наук и звание профессора.

В 1936 году выходит вторая книга А.Л. Мясникова — «Висцеральная малярия». В этой монографии впервые дан подробный анализ поражений внутренних органов при малярии. Выход этого фундаментального труда еще больше укрепил репутацию А.Л. Мясникова как высококвалифицированного клинициста.

Две монографии, 50 научных работ, выполненных А.Л. Мясниковым с его сотрудниками, выпуск нескольких сборников трудов коллектива, который он возглавлял, — это итог шестилетнего «новосибирского периода».

В 1938 г. Александр Леонидович был приглашен заведовать кафедрой факультетской терапии в 3-м Ленинградском медицинском институте (сейчас это Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова).

С 1940 по 1948 г. А.Л. Мясников был начальником кафедры терапии Военно-морской медицинской академии. А в 1942 г. по предложению Г.Ф. Ланга стал главным терапевтом Военно-морского флота и получил звание полковника медицинской службы.

А.Л. Мясников активно участвовал в организации медицинской помощи морякам, постоянно проверял состояние терапевтической службы Черноморского и Северного флота, выезжал на корабли действующего флота Балтики. В 1945 г. выходит новая монография Александра Леонидовича — «Клиника алиментарной дистрофии», посвященная изучению обменных расстройств, обусловленных нарушениями питания. В те же годы он пишет учебник по терапии для студентов 3-го курса, который благодаря ясности, краткости и глубине изложения имел огромный успех как у студентов, так и у практикующих врачей и неоднократно переиздавался в нашей стране и за рубежом.

В 1946 г. выходит его фундаментальная работа «Эпидемические гепатиты». В этом же году он становится членом-корреспондентом Академии медицинских наук СССР.

Наступает 1948 г. Пожалуй, важнейший в жизни А.Л. Мясникова. По приглашению Академии медицинских наук он переезжает в Москву, где получает должность директора Института терапии, а также заведование кафедрой госпитальной терапии 1-го Московского медицинского института. В этом же году Александра Леонидовича избирают действительным членом академии.

Вот что он пишет в своих мемуарах: «Институт терапии первые годы моей жизни в Москве (после переезда из Ленинграда в 1948 году) находился в сравнительно небольшом здании на Щипке, то есть на Большой Серпуховской — на одной территории с Институтом хирургии и Институтом неврологии. В свое время, при царизме, это была богадельня, потом больница имени Семашко. Здание имело характерный для второй половины XVIII века вид, но не было удобным для научного института. Все же мы с увлечением переделывали и перекраивали палаты, размещали лаборатории».

В небольшом двухэтажном здании старой постройки на Большой Серпуховской улице было трудно организовать крупномасштабную научную работу с использованием всего спектра клинических, лабораторных и инструментальных методов, существовавших к тому времени в медицинской науке.

Возможности клиники были ограничены не только малыми площадями, но и небольшим числом штатных сотрудников. Поэтому Александр Леонидович решил сосредоточить научные исследования на одном, важнейшем по его мнению, направлении — гипертонической болезни. Соответственно научному направлению осуществлялась клиническая работа в двух отделениях, имевших по 50 коек: мужском (руководитель — проф. К.Н. Замыслова), где изучалась гипертоническая болезнь, и женском (руководитель — проф. Н.А. Ратнер), где разрабатывались аспекты симптоматических форм артериальной гипертонии.

В то время вопросы этиологии и патогенеза артериальной гипертонии и атеросклероза — самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний — оставались неясными.

Теория почечного происхождения гипертонии, получившая в свое время широкое распространение как за рубежом, так и в нашей стране, не могла полностью объяснить те изменения, которые происходили при данной патологии. Прежде всего оставалось невыясненным, почему у большинства больных с артериальной гипертонией, особенно в начальных стадиях ее развития, отмечается большая вариабельность артериального давления, тогда как при патологии почек характерна его низкая вариабельность. Другая теория, также имевшая многочисленных сторонников, была основана на клинико-экспериментальных данных о роли эндокринной системы в развитии артериальной гипертонии. Но у большого числа пациентов с артериальной гипертонией нарушение функции эндокринной системы не является ведущим этиологическим фактором.

А.Л. Мясников был последовательным сторонником «неврогенной» теории развития артериальной гипертонии,

которую в 1948 г. выдвинул Г.Ф. Ланг, согласно которой главной причиной заболевания представлялось нарушение функции коры головного мозга и ближайших к ней отделов центральной нервной системы.

Из работ института, проведенных с использованием самых современных на тот момент методов изучения высшей нервной деятельности и сосудистого тонуса, с очевидностью вытекало, что возникновение гипертонической болезни связано с расстройством регулирующих влияний центральной нервной системы на тонус сосудов, которое развивается на фоне общего «невроза», и первопричина болезни — частые и длительные нервно-психические перенапряжения. С развитием заболевания, как показали клинические и экспериментальные работы, проведенные под руководством А.Л. Мясникова, все более важную роль начинает играть поражение почек и эндокринной системы.

В институте впервые были подробно изучены гипертонические кризы, выявлены факторы, провоцирующие их возникновение, охарактеризованы клинические варианты течения.

Прогресс в понимании патогенеза гипертонической болезни обеспечил определенные успехи в ее лечении и профилактике.

А.Л. Мясников всегда стремился к «этиологическому» и «патогенетическому» лечению, то есть к таким средствам и методам, которые устраняют причину заболевания или воздействуют на механизм его развития, разрывая порочный круг патологических процессов, создающих болезнь.

Результаты многолетней работы легли в основу монографии «Гипертоническая болезнь», которая была издана в 1954 г.

Параллельно изучению гипертонической болезни институт активно вел исследования и по другой важнейшей проблеме кардиологии — атеросклерозу. А.Л. Мясников заинтересовался этой патологией еще в 20-х годах прошлого столетия, когда работал в клинике Г.Ф. Ланга — в то время он выполнил серию работ по холестеринемному обмену. Уже тогда у него начинает складываться система взглядов на сущность атеросклероза как болезни, захватывающей различные стороны обмена веществ. В институте был разработан комплекс биохимических и инструментальных методов диагностики ранних стадий заболевания. В 1960 г. вышла следующая монография А.Л. Мясникова — «Атеросклероз», за которую автор был удостоен премии С.П. Боткина.

На I Всероссийском съезде терапевтов А.Л. Мясников выступил с оригинальной концепцией единства происхождения двух самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний.

«Мы не собираемся утверждать, что гипертоническая болезнь — то же, что атеросклероз. Конечно, она часто не сопровождается атеросклерозом, как и атеросклероз может возникать и протекать без гипертонии. По своим клинико-анатомическим проявлениям это совершенно различные болезни. Но существуют более глубокие критерии общности болезней. Это критерии их «естественной истории», их происхождения. С этой точки зрения нельзя не видеть общих корней данных заболеваний. У них много

элементов единства в общебиологическом и социальном отношениях. Обе болезненные формы в высшей степени влияют друг на друга. Взаимоотношения и взаимосвязи этих болезней так значительны, что далеко не всегда можно их различить».

В 1965 г. вышла монография А.Л. Мясникова «Гипертоническая болезнь и атеросклероз». В предисловии к ней Александр Леонидович написал: «Гипертоническая болезнь, атеросклероз и связанная с ними коронарная недостаточность — вот суровая триада болезней, в наибольшей мере поражающих современное человечество. Именно они уносят преждевременно миллионы жизней и мешают жить и работать людям в расцвете сил. Именно они ускоряют наступление старости».

Борьба с этими заболеваниями, изучение путей их преодоления являются, как это объявляется в официальных программах, проблемой №1 в медицине».

Помимо интенсивной научной и лечебной работы А.Л. Мясников активно занимался общественной деятельностью. В Новосибирске он был председателем научного медицинского общества. Переехав в Ленинград, занял пост заместителя председателя Ленинградского общества терапевтов. В Москве А.Л. Мясников стал заместителем председателя Московского общества терапевтов, а также заместителем председателя Всесоюзного терапевтического общества и Всесоюзного общества кардиологов. В 1957 г. было организовано Российское общество терапевтов, и А.Л. Мясников был избран его председателем, а в 1963 г. по инициативе Александра Леонидовича создается Московское городское научное общество кардиологов.

В течение пяти лет А.Л. Мясников был академиком-секретарем отделения клинической медицины Академии медицинских наук СССР. В течение многих лет он был председателем ученого совета при этом отделении и членом Высшей аттестационной комиссии Министерства высшего образования СССР.

В течение многих лет А.Л. Мясников блистательно представлял советскую медицину на международных конференциях и конгрессах — выступал с докладами и лекциями, проводил совещания. О международном признании научного авторитета А.Л. Мясникова говорило его избрание членом президиума международных терапевтического и кардиологического обществ, почетным членом кардиологического общества Чили, Чехословацкого медицинского общества имени Пуркинье, членом-корреспондентом Академии наук Румынии и членом Сербской академии наук и искусств. Он был также членом редколлегии пяти ведущих зарубежных кардиологических журналов.

23 апреля 1965 г. на заседании Международного кардиологического общества А.Л. Мясникову была вручена высшая награда — «Золотой стетоскоп».

Жизнь блестящего ученого, врача, организатора здравоохранения прервалась 19 ноября 1965 г. Еще утром Александр Леонидович был на кафедре, затем в институте, а потом председательствовал на ученом совете в академии. Он умер мгновенно от обширного инфаркта миокарда.

На Новодевичьем кладбище А.Л. Мясникова провожала вся врачебная Москва.

Несмотря на то что А.Л. Мясникова уже давно нет с нами, незримо он присутствует в нашей жизни. Это происходит потому, что он создал мощную терапевтическую и кардиологическую школу. Его ученики Е.И. Чазов, Н.А. Ратнер, Л.С. Матвеева, А.С. Логинов, И.К. Шхвацабая, А.В. Виноградов, Н.М. Мухарлямов, Л.А. Мясников, Л.Ф. Николаева, Л.В. Чазова, Н.Н. Кипшидзе, З.И. Янушкевичус, Н.Р. Палеев, Г.Г. Арабидзе развивали те научные направления, над которыми работал Александр Леонидович.

В 1966 г. Институт терапии был переименован в НИИ терапии им. А.Л. Мясникова, а в 1967 г. — в Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова.

Уже после смерти основателя института, в 1971 г., был разработан метод баллонной ангиопластики почечных и коронарных артерий (В.В. Кухарчук, А.П. Савченко, А.Н. Самко); 16 мая 1973 г. выполнено первое клиническое эхокардиографическое исследование на первом в СССР эхокардиографе «Эколайн 20-А» (Н.М. Мухарлямов и сотрудники); 5 июня 1975 г. впервые в мире больному с инфарктом миокарда был проведен тромболитический с помощью внутрикоронарного введения фибринолизина (Е.И. Чазов и сотрудники), в 1982 г. была получена Государственная премия СССР за создание и внедрение многофункционального комплекса радиоэлектронных диагностических приборов со встроенными вычислителями для автоматизированных исследований сердечно-сосудистой системы (Л.Ф. Николаева, Р.С. Карпов) и Государственная премия СССР за цикл работ по географической патологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых, онкологических и нервных заболеваний (А.М. Вихерт, В.С. Жданов, Е.Е. Матова); в 1984 г. сотрудник института О.Ю. Атьков провел 247 суток на борту космической станции «Салют-7», выполняя сложные научные исследования (ему присвоено звание Героя Советского Союза); в 1987 г. Государственная премия СССР была присвоена за цикл работ «Новые методы диагностики и интенсивной терапии при заболеваниях крови» (С.К. Терновой); в 1989 г. получена Государственная премия СССР за разработку методов эхокардиографической диагностики и контроля состояния сердечно-сосудистой системы и внедрения их в практику здравоохранения (Н.М. Мухарлямов, Ю.Н. Беленков, О.Ю. Атьков); в 1990 г. была получена Государственная премия СССР за разработку и внедрение методов получения и клинико-диагностического использования 201-таллия (В.Б. Сергиенко, Л.Е. Самойленко); в 2002 г. были получены Государственная премия РФ за работу «Хирургическое лечение сочетанных сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний» (Р.С. Акчурин, Я.Б. Бранд, И.М. Долгов, М.Г. Лепилин, А.А. Ширяев) и премия Правительства РФ в области науки и техники за разработку и практическое применение новых методов диагностики, лечения, прогнозирования и профилактики первичной, резидуальной и вторичной легочной гипертензии (Ю.Н. Беленков, И.Е. Чазова); в 2003 г. Государственная премия РФ была получена за создание и внедрение в практику оригинального антиаритмического препарата «Нибентан» (С.П. Голицын, Л.В. Розенштраух); в 2004 г. — премия Правительства РФ за «Комплекс вакуумный переносной для операции аортокоронарного шунтирования на

работающем сердце ВАК «Космея» (Р.С. Акчурин, Д.М. Галютдинов, С.В. Торшин); в 2009 г. впервые в России выполнено стентирование основного ствола левой коронарной артерии при остром коронарном синдроме (М.Я. Руда, Е.В. Меркулов); в 2010 г. была присуждена премия Правительства РФ в области науки и техники за осуществление комплекса работ по созданию и внедрению в РФ современного метода диагностики, лечения и реабилитации больных хронической сердечной недостаточностью различного генеза (Ф.Т. Агеев); в 2010 г. в институте было впервые в России выполнено эндоваскулярное протезирование аортального клапана при приобретенном стенозе устья аорты (Р.С. Акчурин, Т.Э. Имаев); в 2011 году была присуждена премия Правительства РФ за цикл работ «Лучевая диагностика социально значимых заболеваний» (С.К. Терновой) и впервые в России проведена и внедрена в практику радиочастотная денервация почечных артерий у пациентов с рефрактерной к медикаментозной терапии артериальной гипертензией (И.Е. Чазова, Н.М. Данилов и сотрудники); в 2014 г. впервые в России проведена баллонная ангиопластика легочных артерий в лечении больных с хронической

тромбоэмболической легочной гипертензией (И.Е. Чазова, Ю.Г. Матчин, Н.М. Данилов).

Сейчас институт является важнейшей составной частью Научного медицинского исследовательского центра кардиологии Минздрава РФ. В нем работают 174 научных сотрудника: 3 академика и 1 член-корреспондент РАН, 23 профессора, 53 доктора наук и 107 кандидатов наук. Институт объединяет 18 научных подразделений и 18 лабораторий, он располагается в 8 клинических отделениях. Основными направлениями научной и клинической работы являются острый коронарный синдром, хроническая ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, атеросклероз, нарушения ритма сердца, кардиохирургия, ангиология, кардиоонкология, легочная гипертензия.

Высочайший авторитет НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, его лидирующие позиции не только в нашей стране, но и за рубежом являются заслугой не только ныне работающего коллектива, но и его основателя — Александра Леонидовича Мясникова. Память о нем и бесконечное уважение мы храним в наших сердцах.

<https://doi.org/10.36396/MS.2019.14.03.002>

Целевой уровень артериального давления при лечении артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью

М.С. ЧЕРНЯЕВА¹, О.Д. ОСТРОУМОВА^{2,3}¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия;² ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России — ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия;³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Высокая распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в популяции пожилых пациентов наряду с устойчивым ростом численности пожилого населения как в России, так и в западных странах все больше привлекает внимание врачей к проблеме, связанной с ведением данного заболевания. Известно, что ведущим фактором риска развития ХСН является повышенное артериальное давление (АД) и большинство пациентов с ХСН имеют в анамнезе артериальную гипертензию (АГ), поэтому лечение пациентов пожилого возраста с АГ и ХСН является одним из важных направлений в профилактике прогрессирования ХСН, снижения количества госпитализаций и смертности. Лечение АГ у пожилых имеет свои особенности, связанные с функциональным статусом пациентов и их способностью переносить лечение. В европейских рекомендациях (2018) пересмотрены целевые цифры АД при лечении АГ у пожилых, однако данные по целевым цифрам АД для лечения АГ у пациентов с ХСН опираются лишь на исследования, проводившиеся у больных без ХСН. Данные об оптимальном целевом уровне у пациентов с АГ и ХСН представлены в единичных исследованиях. В настоящей статье проанализирована взаимосвязь уровня АД и сердечно-сосудистых событий и смертности отдельно для пациентов с АГ и сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка и с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Результаты многих исследований показывают, что более низкий уровень систолического АД (<120 мм рт. ст.) и диастолического АД (<80 мм рт. ст.) ассоциирован с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка.

Ключевые слова. Артериальная гипертензия, пожилой возраст, целевой уровень артериального давления, хроническая сердечная недостаточность, сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Target blood pressure levels in elderly patients with chronic heart failure

M.S. CHERNIAEVA¹, O.D. OSTROUMOVA^{2,3}¹ Central state medical academy of department of presidential affairs, Moscow, Russian Federation; ² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation; ³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

The high prevalence of chronic heart failure (CHF) in the elderly patients, along with the steady growth of the elderly population, both in Russia and in Western countries, is increasingly attracting the attention of doctors to the problem associated with the management of this disease. It is known that the leading risk factor for CHF is high blood pressure (BP) and most patients with CHF have a history of hypertension (H), so the treatment of elderly patients with H and CHF is the major focus in the slowing CHF progression, reducing the heart failure hospitalisation and mortality. Treatment of hypertension in the elderly has some specific features associated with the functional status of patients and their ability to tolerate treatment. The European recommendations (2018) revised target blood pressure levels in the elderly patients, however, data on target blood pressure levels in patients with CHF are based only on studies conducted in patients without CHF, data on the optimal target blood pressure levels in patients with hypertension and CHF are presented in single studies. In this article we analyze the relationship between blood pressure levels and cardiovascular events and mortality separately for patients with hypertension and heart failure with reduced ejection fraction and with preserved ejection fraction. Several studies show that lower systolic blood pressure (<120 mm Hg) and diastolic blood pressure (<80 mm Hg) is associated with the increased risk of cardiovascular events, especially in patients with heart failure with reduced ejection fraction.

Key words. Arterial hypertension, older age, target blood pressure, chronic heart failure, heart failure with reduced ejection fraction, heart failure with preserved ejection fraction.

© М.С. Черняева, О.Д. Остроумова

Сведения об авторах:

Черняева Марина Сергеевна — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней и профилактической медицины ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, e-mail: Pilya.ru@mail.ru, ORCID 0000-0003-3091-7904

Остроумова Ольга Дмитриевна — д. м. н., проф., зав. лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России — ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет). e-mail: ostroumova.olga@mail.ru, ORCID 0000-0002-0795-8225 (автор, ответственный за переписку)

Повышенное артериальное давление (АД) является ведущим фактором риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1], а большинство пациентов с ХСН имеют в анамнезе артериальную гипертензию (АГ) [2]. АГ вызывает гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), которая нарушает его расслабление (диастолическая дисфункция) и является мощным предиктором развития ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ) даже без предшествующего острого инфаркта миокарда [2]. Обусловленный АГ фиброз миокарда и сосудистой стенки, структурные изменения крупных и мелких артерий также вносят свой вклад в развитие ХСН [2]. Доказано, что лечение АГ оказывает значительное влияние на снижение риска развития новых случаев ХСН у пациентов с АГ [3–6], особенно у пожилых и очень пожилых пациентов [7–9]. Среди препаратов для лечения АГ, которые хорошо зарекомендовали себя в предотвращении развития ХСН, выделяют диуретики, бета-адреноблокаторы (β-АБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), а также их комбинации [5, 10] (класс рекомендаций и уровень достоверности данных в российских клинических рекомендациях по диагностике, профилактике и лечению сердечной недостаточности 2018 г. — IA) [11], причем, по данным сравнительных исследований, блокаторы кальциевых каналов (БКК) оказались менее эффективными [12]. Недигидропиридиновые БКК противопоказаны при АГ в сочетании с ХСН [10]. Имеются сведения о большем риске прогрессирования ХСН при лечении больных АГ БКК дигидропиридинового ряда в сравнении с диуретиками и блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [5], хотя при их применении в комбинации с другими антигипертензивными препаратами риск развития ХСН не только не увеличивается, но может и уменьшаться [5, 13].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016) [14] указывается, что контроль АД является важной составляющей в комплексном ведении пациента с ХСН, и предлагается использовать иАПФ (или БРА в случае непереносимости иАПФ), β-АБ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР), диуретики, гидралазин и амлодипин [15] (или фелодипин [16]), для решения о целевом уровне АД эти рекомендации ссылаются на европейские рекомендации по АГ (2013) [17], предла-

гая применять общепринятые целевые уровни АД при АГ и ХСН [14]. В рекомендациях Европейского общества по гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по лечению АГ (2013) [17] целевые уровни АД были заявлены ниже 140/90 мм рт. ст. для подавляющего большинства больных с АГ, в том числе при сочетании АГ и ХСН. Более того, в них высказываются сомнения в наличии дополнительных преимуществ от снижения систолического АД (САД) до уровня ниже 140 мм рт. ст. для лечения АГ у пациентов с ХСН (для СНсФВ и сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка — СНнФВ), поскольку в ранее проведенных исследованиях имеет место недостаток надлежащих и единообразных результатов [17].

Российские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению СН (2018), разработанные экспертами Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), Российского кардиологического общества (РКО) и Российского национального общества терапевтов (РНМОТ) [11], перечисляют лишь лекарственные средства, которые имеют хорошую доказательную базу для предотвращения развития ХСН у пациентов с АГ [5, 10, 13], и далее ссылаются на рекомендации по лечению АГ, принятые Американской коллегией кардиологов (American College of Cardiology — ACC) и Американской ассоциацией сердца (American Heart Association — АНА) в ноябре 2017 г. [10], в которых впервые указаны целевые значения снижения АД при лечении АГ у пациентов с ХСН как ниже 130/80 мм рт. ст. [10].

В новых рекомендациях ESC по диагностике и лечению АГ (ESH/ESC, 2018) [2] лекарственные препараты, ориентированные на лечение ХСН — иАПФ, БРА, β-АБ, АМР (спиринолактон, эплеронон), рекомендуются также и для лечения АГ у пациентов с ХСН. Эксперты предлагают начинать антигипертензивную терапию у пациентов с ХСН (если она еще не начата) при АД≥140/90 мм рт. ст. (для СНсФВ и СНнФВ). Однако до каких цифр необходимо снижать АД при лечении АГ у пациентов с ХСН, остается неясным. Это связано с тем, что в ряде исследований у пациентов с ХСН выявлен более высокий риск смерти и повторных госпитализаций при низких значениях АД (хотя интерпретация данных затруднена из-за возможности обратной причинно-следственной связи), что говорит о целесообразности избегать активного снижения АД (<120/70 мм рт. ст.) [2]. В других исследованиях было показано, что у некоторых па-

пациентов могут быть достигнуты даже более низкие уровни АД, чем 120/70 мм рт. ст. из-за возможности профилактического/защитного эффекта лекарственных средств для лечения ХСН [14].

В сравнении с общей популяцией в западных странах отмечается высокая распространенность ХСН у лиц пожилого возраста (от 1 до 2% в общей популяции и до 10% у лиц старше 70 лет) [18]. В России более 65% больных ХСН имеют возраст 60 лет и старше, при этом за последние 18 лет средний возраст пациента с ХСН увеличился с $64 \pm 11,9$ года до $72,8 \pm 11,9$ года [19–21]. Поэтому вопросы лечения АГ у страдающих ХСН пациентов пожилого и старческого возраста имеют особую актуальность. У пожилых пациентов чаще нарушены механизмы, поддерживающие гомеостаз и жизненно важную перфузию органов, поэтому ожидаемые преимущества по сравнению с потенциальным вредом от лечения АГ будут зависеть от их функционального статуса и способности переносить лечение [2]. В рекомендациях ESH/ESC (2018) [2] целевые значения АД на фоне антигипертензивной терапии у пациентов 65 лет и старше составляют 130–139/70–79 мм рт. ст. при хорошей их переносимости, причем указана и нижняя граница безопасного снижения АД — не ниже 130/70 мм рт. ст., независимо от наличия сопутствующих заболеваний [2]. С другой стороны, в ряде исследований показано, что у пациентов старческого возраста, даже без синдрома старческой астении, целевой уровень АД может быть выше рекомендованного рабочей группой ESH/ESC (2018), причем более высокие значения целевого АД могут обуславливать уменьшение риска серьезных сердечно-сосудистых событий: инсульта, сердечной недостаточности (СН) и смертности от всех причин [8, 22–24]. Также существуют исследования, в которых обнаружено, что более низкие значения целевого АД могут быть сопряжены с наименьшей выживаемостью и увеличением смертности [25–28].

Таким образом, на сегодняшний день нет четкого представления относительно целевого уровня снижения АД при лечении АГ у пациентов с ХСН, особенно пожилого и старческого возраста, несмотря на то что лекарственные препараты для лечения АГ у пациентов с ХСН хорошо известны. А в реальной клинической практике определение целевого уровня АД в большей степени зависит от осведомленности лечащего врача об этой проблеме. Данная статья представляет обзор исследований, в которых изучались целевые уровни снижения АД при лечении АГ у пациентов пожилого возраста с ХСН.

Целевые значения АД при лечении АГ у пациентов с ХСН с СНФВ

Одним из ключевых показателей гемодинамики при СН является фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Она имеет большое прогностическое значение: чем меньше ФВ ЛЖ, тем хуже прогноз [11]. СНФВ определяется при ФВ <40%, что говорит о нарушении систолической функции ЛЖ [11]. У больных ХСН в анамнезе часто имеется АГ, однако после развития СНФВ повышение АД может исчезнуть [17]. В этой категории пациентов не проведено ни одного рандомизированного клинического исследования

(РКИ), оценивающего целевой уровень АД (из большинства исследований антигипертензивной терапии пациентов с ХСН обычно исключали). Кроме того, при СНФВ может развиваться артериальная гипотония, лечить ХСН у таких больных становится гораздо труднее, чем у больных с АГ. Это объясняется тем, что при СНФВ невозможно использовать адекватные дозы таких эффективных антигипертензивных средств, как β -АБ и БКК, которые оказывают отрицательное инотропное действие. Данные в пользу назначения пациентам с СНФВ иАПФ, БРА, β -АБ и АМР были получены в исследованиях, в которых их назначали для устранения избыточной стимуляции сердца симпатическими нервными стимулами и РААС, а не для снижения АД (в ряде этих исследований показатели АД даже не были указаны) [29]. Артериальная гипотония при СНФВ является одной из причин отсутствия международных рекомендаций по целевому уровню АД у больных с АГ и СНФВ. Но в то же время существуют пациенты с повышенным уровнем АД на фоне приема многокомпонентной терапии по причине СНФВ, что требует дополнительного назначения антигипертензивной терапии.

Хотя специально спланированных исследований, сравнивающих целевые значения АД при лечении АГ у пациентов с СНФВ не проводилось, имеется ряд исследований, которые показывают преимущества более высоких цифр АД у пациентов с СНФВ по сравнению с более низкими в плане снижения сердечно-сосудистых событий и смертности. Так, С. Raphael и соавт. [30] провели метаанализ 10 проспективных обсервационных исследований у пациентов с СНФВ, в которых изучали возможную взаимосвязь АД и смертности от ХСН, и показали, что более высокий уровень САД ассоциирован с лучшими исходами. В общей сложности были проанализированы данные 8088 пациентов, с последующим наблюдением — 29 222 человеко-лет. Пациенты, включенные в этот метаанализ, имели среднюю ФВ ЛЖ 28,3%, среднее САД по всем включенным исследованиям составило 124,9 мм рт. ст. Показано, что более высокое САД было благоприятным прогностическим маркером при СНФВ в отличие от населения в целом, для которого оно является показателем худшего прогноза. Снижение смертности в популяции пациентов со СНФВ, связанное с повышением САД на 10 мм рт. ст., составило 13,0% (95% доверительный интервал — ДИ — 10,6–15,4%). Полученные результаты не зависели ни от этиологии ХСН, ни от факта применения иАПФ или β -АБ. Благоприятный эффект более высокого САД был значительно выражен у пациентов с низким исходным уровнем САД, с 18% снижением смертности для пациентов в самом низком тертиле САД (среднее САД 109 мм рт. ст.) на каждые 10 мм рт. ст. повышения САД и 10% снижения смертности для пациентов в самом высоком тертиле САД (среднее САД 145 мм рт. ст.) на каждые 10 мм рт. ст. повышения САД. Авторы предположили, что эта тенденция может сохраняться и каждое последующее увеличение САД на 10 мм рт. ст. (исходное САД от 160 до 170 мм рт. ст.), что, возможно, привело бы к гораздо меньшему снижению смертности, если таковое вообще имело бы место. Максимальное значение САД 158 мм рт. ст. в данном метаанализе отмечено в исследовании В. Нуупи

и соавт. [31], в котором была выявлена лишь незначительная и статистически незначимая связь между САД и смертностью. Поэтому авторы предположили о существовании J-образной взаимосвязи САД и смертности в популяции пациентов с СНФВ. Следует обратить внимание на тот факт, что в данном исследовании среднее значение ФВ ЛЖ составило 42,5%, а в исследовании В. Нуупи и соавт. [31] по современной классификации это является ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (от 40 до 49%; СНФВ), и они относят таких больных к категории пациентов с незначительной систолической дисфункцией [14].

В недавно опубликованном исследовании S. Lee и соавт. [32] у пациентов с ХСН обнаружена J-образная взаимосвязь АД и смертности от всех причин. В общей сложности в исследовании приняли участие 4487 пациентов, из которых 2581 имел СНФВ (средняя ФВ ЛЖ $27,29 \pm 7,62\%$, средний возраст $65,97 \pm 14,77$ года, среднее САД $130,08 \pm 29,02$ мм рт. ст., среднее ДАД $80,25 \pm 18,61$ мм рт. ст.). Кроме того, 635 пациентов имели СНФВ (средняя ФВ ЛЖ $44,68 \pm 2,56\%$, средний возраст $71 \pm 12,94$ года, среднее САД $139,19 \pm 31,09$ мм рт. ст., среднее ДАД $80,65 \pm 19,37$ мм рт. ст.), средний период наблюдения составил 2,2 года. У пациентов с СНФВ выявлена J-образная зависимость смертности от всех причин от уровня АД, с наименьшим риском при САД/ДАД $136,0/76,6$ мм рт. ст. Причем смертность статистически значимо увеличивалась только при более низких уровнях АД, и наблюдалась лишь тенденция к увеличению смертности при более высоком САД. Также было показано, что при более низких значениях САД и ДАД у пациентов с СНФВ увеличивается риск повторных госпитализаций по поводу ХСН (вторичная конечная точка).

В ретроспективном анализе многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности дигоксина у пациентов с ХСН Digitalis Investigation Group (DIG) [33, 34] M. Vanach и соавт. [35] у 5747 пациентов с СНФВ изучали связь САД ≤ 120 мм рт. ст. (медиана САД 114 ± 10 мм рт. ст., средняя ФВ ЛЖ $29 \pm 11\%$, средний возраст 62 ± 11 лет) в сравнении с САД > 120 мм рт. ст. (медиана САД 134 ± 10 мм рт. ст., средняя ФВ ЛЖ $35 \pm 13\%$, средний возраст 65 ± 10 лет) с отдаленными результатами. Первичной конечной точкой была смертность от всех причин в течение 5 лет, вторичная конечная точка включала смертность от конкретных причин и количество госпитализаций. В результате анализа полученных данных показано, что смерть от всех причин имела место у 35% пациентов с САД ≤ 120 мм рт. ст. и 32% пациентов с САД > 120 мм рт. ст. в течение 5 лет наблюдения (относительный риск — ОР — 1,10; 95% доверительный интервал — ДИ — 0,99–1,23; $p=0,088$), в том числе смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,15; 95% ДИ 1,01–1,30; $p=0,031$) и смертность от СН (ОР 1,30; 95% ДИ 1,08–1,57; $p=0,006$) была выше у пациентов с САД ≤ 120 мм рт. ст. Госпитализация по поводу обострений сердечно-сосудистых заболеваний имела место у 53% пациентов с САД ≤ 120 мм рт. ст. и 49% пациентов с САД > 120 мм рт. ст. (ОР 1,13; 95% ДИ 1,03–1,24; $p=0,008$), также в группе пациентов с САД ≤ 120 мм рт. ст. увеличивался риск госпитализации от всех причин (ОР 1,10; 95% ДИ 1,02–1,194; $p=0,017$) и риск госпитализации по по-

воду обострений СН (ОР 1,21; 95% ДИ 1,07–1,36; $p=0,002$). Таким образом, в данном исследовании у пациентов с СНФВ исходный уровень САД ≤ 120 мм рт. ст. был ассоциирован с более высокой сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от СН, а также с более высокой частотой госпитализации в связи с обострением ХСН и других сердечно-сосудистых заболеваний, при этом она не зависела от других базовых характеристик (возраст, значение ФВ ЛЖ, сопутствующие ишемическая болезнь сердца, АГ, сахарный диабет, хроническая болезнь почек).

В другом ретроспективном анализе этого же исследования DIG T. Lee и соавт. [36] у пациентов с СНФВ изучали возможную ассоциацию между уровнями САД и ДАД, разделенных на несколько категорий, и общей смертностью. База данных включала 5747 пациентов (средний возраст 63 ± 11 лет, средние значения ФВ ЛЖ $28 \pm 9\%$, более 80% всех пациентов принимали иАПФ и диуретики), медиана периода наблюдения составила 38 мес. Пациенты были классифицированы в соответствии с их базовым уровнем АД на 7 групп по САД (<100, 100–109, 110–119, 120–129, 130–139, 140–149 и ≥ 150 мм рт. ст.) и на 5 групп по исходному уровню ДАД (<60, 60–69, 70–79, 80–89 и ≥ 90 мм рт. ст.). Результаты показали, что в скорректированном анализе пропорциональных рисков Кокса уровень САД < 100 мм рт. ст. ассоциировался с более высокой смертностью по сравнению с уровнем в контрольной группе (САД от 130 до 139 мм рт. ст.): ОР 1,80; 95% ДИ 1,36–2,38, $p<0,001$). Пациенты с уровнем САД от 100 до 109 мм рт. ст. имели второй по величине риск смерти (ОР 1,43; 95% ДИ 1,14–1,80, $p=0,002$). Пациенты с уровнем САД от 120 до 129 мм рт. ст. также имели повышенный риск смерти по сравнению с контрольной группой (САД от 130 до 139 мм рт. ст.): ОР 1,27; 95% ДИ 1,04–1,57, $p=0,021$. Группы с более высоким уровнем САД имели риск смерти, аналогичный риску в контрольной группе. В скорректированном анализе пропорциональных рисков Кокса уровень ДАД < 60 мм рт. ст. был независимо связан с повышенной смертностью (ОР 1,64; 95% ДИ 1,23–2,18, $p=0,001$), так же как и уровень ДАД 60–69 мм рт. ст. (ОР 1,44; 95% ДИ 1,20–1,71, $p<0,001$) в сравнении с контрольной группой (ДАД от 80 до 89 мм рт. ст.). Остальные группы по уровню ДАД имели риск смерти, аналогичный риску в контрольной группе. Статистически значимая тенденция более высокой смертности при более низких значениях АД ($p<0,001$) была очевидна после 1 года наблюдения и продолжала расти с увеличением периода наблюдения.

В субанализе базы данных EPRP (External Peer Review Program) национальной когорты ветеранов (Cohort of Veterans) и исследования DIG (Digitalis Investigation Group trial) S. Athar и соавт. [37] оценивали связь между уровнем САД и смертностью в зависимости от степени снижения ФВ ЛЖ. В результате было показано, что у пациентов от легкой до умеренно сниженной ФВ ЛЖ ($30\% \leq \text{ФВ ЛЖ} < 50\%$) уровень САД имел нелинейную связь со смертностью: самая низкая смертность была в диапазоне САД от 130 до 140 мм рт. ст., при этом у пациентов с уровнем САД < 110 мм рт. ст. смертность статистически значимо увеличивалась. В базе данных EPRP статистически значимо возрастала смертность при уровне САД > 150 мм рт. ст., тогда как в базе дан-

ных DIG была только тенденция к увеличению смертности при аналогичном уровне САД. У пациентов с сильно сниженной ФВ ЛЖ (<30%) уровень САД имел линейную связь со смертностью, причем более высокий уровень САД был ассоциирован с лучшими исходами.

В исследовании BEST Trial (Beta Blocker Evaluation of Survival Trial) [38] у пациентов с прогрессирующей ХСН с систолической дисфункцией было изучено влияние исходного уровня САД ≤ 120 мм рт. ст. (медиана САД 108 [70–120] мм рт. ст.) в сравнении с уровнем САД > 120 мм рт. ст. (медиана САД 134 [121–192] мм рт. ст.) на различные неблагоприятные исходы. В исследовании приняли участие 2708 пациентов, из которых отобрали для анализа 545 пар пациентов, сопоставимых по 65 базовым характеристикам (средний возраст 61,5 \pm 11,9 года, средняя ФВ ЛЖ 24,3 \pm 6,8%). За 4 года наблюдения госпитализация по поводу СН потребовалась 38% пациентов с уровнем САД ≤ 120 мм рт. ст. и 32% пациентов с уровнем САД > 120 мм рт. ст. (ОР 1,33; 95% ДИ 1,04–1,69; $p=0,023$). Смерть от всех причин имела место у 28% пациентов с уровнем САД ≤ 120 и 30% пациентов с уровнем САД > 120 мм рт. ст. (ОР 1,13; 95% ДИ 0,86–1,49, $p=0,369$). Данное исследование показало, что у пациентов с прогрессирующей ХСН с систолической дисфункцией исходный уровень САД ≤ 120 мм рт. ст. ассоциирован с повышенным риском госпитализации по поводу СН, но не со смертностью от всех причин.

Субанализ итальянского реестра пациентов с застойной СН IN-CHF (Italian Network on Congestive Heart Failure) реестра (IN-CHF) [39] у пациентов пожилого возраста на основании анализа данных 3327 амбулаторных больных выявил независимые предикторы смертности в течение первого года наблюдения, одним из которых явился более низкий уровень САД (<100 мм рт. ст.). Данный анализ включал 2294 пациентов в возрасте до 70 лет (средний возраст — 58 \pm 9 лет, 77,4% пациентов с ФВ ЛЖ <40%) и 1033 пациента 70 лет и старше (средний возраст 75 \pm 5 лет, 67,4% пациентов с ФВ ЛЖ <40%).

В субанализе исследования CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) [40] основные результаты заключались в том, что у пациентов с СНФВ (<40%) низкий уровень САД, так же как и низкий уровень ДАД, были ассоциированы с худшими клиническими исходами. В этом исследовании 4576 пациентов с ХСН II–IV класса по NYHA (New York Heart Association Functional Classification) и ФВ ЛЖ <40% были рандомизированы на две группы: пациенты, принимающие кандесартан (средний возраст 65,1 \pm 10,9 года, средняя ФВ ЛЖ 29 \pm 0,8%), и пациенты, принимающие плацебо (средний возраст 65,3 \pm 11,1 года, средняя ФВ ЛЖ 29 \pm 0,7%). Первичной конечной точкой была сердечно-сосудистая смертность или госпитализация по поводу обострения ХСН и смерть от всех причин. Результаты исследования CHARM P. Meredith и соавт. [41] проанализировали в соответствии с разными категориями исходного уровня САД и ДАД: 6 категорий для исходного уровня САД (≤ 100 , 101–110, 111–120, 121–130, 131–140 и ≥ 141 мм рт. ст.) и 4 категории для исходного уровня ДАД (≤ 60 , 61–70, 71–80 и ≥ 81 мм рт. ст.). В среднем через 40 мес. наблюдения было показано, что

пациенты с более низким уровнем САД (или ДАД) в начале исследования имели больший риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализации по поводу СН, чем пациенты с более высоким уровнем АД, причем этот риск возрос при уровне САД <110 мм рт. ст. (156 случаев на 1000 пациенто-лет наблюдения для группы кандесартана и 197 случаев на 1000 пациенто-лет наблюдения для группы плацебо) и особенно ниже 100 мм рт. ст. (228 случаев на 1000 пациенто-лет наблюдения для группы кандесартана и 251 случай на 1000 пациенто-лет наблюдения для группы плацебо). Аналогично пациенты с более низким исходным уровнем САД (или ДАД) имели более высокий риск смерти от всех причин, чем пациенты с более высоким уровнем АД: для САД <100 мм рт. ст. (154 случая на 1000 пациенто-лет наблюдения для группы кандесартана и 153 случая на 1000 пациенто-лет наблюдения для группы плацебо), и для САД <110 мм рт. ст. (108 случаев на 1000 пациенто-лет наблюдения для группы кандесартана и 127 случаев на 1000 пациенто-лет наблюдения для группы плацебо).

В субанализе исследования PARADIGM-HF (Prospective Comparison of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) with an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure trial) [42] — В. Michael и соавт. [43] анализировали данные 8399 пациентов, включенных в это исследование, с ХСН II–IV класса по NYHA и ФВ ЛЖ <40%, рандомизированных на две группы: пациенты, принимающие LCZ696 (средний возраст 63,8 \pm 11,5 года, средняя ФВ ЛЖ 29,6 \pm 6,1%), и пациенты, принимающие эналаприл (средний возраст 63,8 \pm 11,3 года, средняя ФВ ЛЖ 29,4 \pm 6,3%) в дополнение к рекомендуемой терапии. Авторы оценили риск развития первичной конечной точки (совокупность смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по поводу СН) и вторичных исходов (смерть от всех причин и общий клинический балл опросника по кардиомиопатии KCCQ — Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) в соответствии с разными категориями исходного уровня САД. Для этого пациентов разделили на несколько подгрупп (исходное САД <110, от 110 до <120, от 120 до <130, от 130 до <140 и ≥ 140 мм рт. ст.). Медиана периода наблюдения составила 27 мес., после чего было показано, что риск госпитализации по поводу СН был выше у пациентов с более низким уровнем САД (САД <110 мм рт. ст.) и с уровнем САД > 140 мм рт. ст., то есть имелась J-образная связь между САД и госпитализацией по поводу СН. Риск сердечно-сосудистой смерти увеличивался у пациентов с уровнем САД <110 мм рт. ст., а примерно с уровня САД ≥ 120 мм рт. ст. риск сердечно-сосудистой смерти сохранялся на одном и том же уровне.

Целью ретроспективного продольного исследования F. Schmid и соавт. [44] было определить влияние изменений уровня АД на прогноз и смертность в когорте пациентов с ХСН. Всего в исследование были включены 927 пациентов, медиана возраста (на момент начала исследования) 58 (49–67) лет, медиана ФВ ЛЖ 34 (25–47) %, число пациентов с ФВ ЛЖ <50% составило 743 (80,2%). Средний уровень САД в начале исследования составлял 117 (104–130) мм рт. ст., средний уровень ДАД — 76 (68–82) мм рт. ст. В течение периода наблюдения 290 паци-

ентов достигли первичной конечной точки (220 пациентов умерли, 70 пациентов перенесли трансплантацию сердца). Медиана выживаемости составила 7,7 (6,6–9,8) года. Лучшая выживаемость отмечена у пациентов с наиболее стабильными значениями АД в течение периода наблюдения. Изменения АД при увеличении или уменьшении более чем на ± 10 мм рт. ст. в год приводили к статистически значимо худшему результату (ОР 1,8 и 2,0, соответственно, $p < 0,001$ для обоих случаев). При сравнении влияния САД на выживаемость показано, что пациенты с самыми высоким уровнем САД (≥ 130 мм рт. ст.) имели лучший прогноз, а пациенты с самым низким САД (<90 мм рт. ст.), напротив, имели самую высокую смертность (ОР 12,1; 95% ДИ 7,6–19,3 по сравнению с САД ≥ 130 мм рт. ст.).

Целевые значения АД при лечении АГ у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ)

Пациенты с СНсФВ определяются как имеющие ФВ >50% и не имевшие иной патологии со стороны сердца (например, клапанных нарушений или заболеваний перикарда) [11]. При подозрении на СНсФВ эхокардиографическое исследование должно подтвердить наличие структурных и/или функциональных нарушений работы сердца. К структурным изменениям относят увеличение левого предсердия (индексированный объем левого предсердия > 34 мл/м²) и ГЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ > 115 у мужчин и > 95 г/м² у женщин) [11]. АГ более типична для больных СНсФВ, однако в исследованиях с конечными точками, в которые специально включали именно таких больных, неконтролируемая АГ встречалась редко, так как эти пациенты получали массивную фоновую терапию, включавшую антигипертензивные препараты.

В исследовании ирбесартана при СНсФВ (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study, I-PRESERVE) [45] приняли участие 4128 пациентов старше 60 лет (средний возраст 72 \pm 7 лет), имеющих ХСН II–IV стадии (по NYHA) с ФВ ЛЖ не менее 45%. Случайным образом пациенты были рандомизированы в группу приема ирбесартана (представитель класса БРА) 300 мг/сут. или в группу плацебо. Среднее значение ФВ ЛЖ для группы ирбесартана составляло 59 \pm 0,9%, для группы плацебо — 60 \pm 0,9%. В качестве сопутствующей терапии все пациенты принимали другие антигипертензивные препараты. В ходе исследования доля пациентов, получавших иАПФ, выросла с 25% в обеих группах в начале исследования до 39% в группе ирбесартана и 40% в группе плацебо, использование спиронолактона возросло с 15% в обеих группах в начале исследования до 28% в группе ирбесартана и 29% в группе плацебо, а использование β -АБ возросло с 59% в группе ирбесартана и 58% в группе плацебо до 73% в обеих группах. На момент начала исследования средний уровень САД в группе ирбесартана составил 137 \pm 15 мм рт. ст., в группе плацебо — 136 \pm 15 мм рт. ст., ДАД — 79 \pm 9 мм рт. ст. в обеих группах. Между исходным уровнем и 6 мес. уровень САД снизился в среднем на 3,8 \pm 18,0 мм рт. ст., ДАД — на 2,1 \pm 10,5 мм рт. ст. в группе ирбесартана и в группе плацебо на 0,2 \pm 17,6 мм рт. ст. и 0,2 \pm 10,4 мм рт. ст. соответственно. Эти значения в обеих группах сохранялись на протяжении

всего исследования. В результате в среднем за 49,5 мес. наблюдения различий между группой ирбесартана и группой плацебо по первичной (комбинированная точка включала в себя смерть от любой причины или госпитализацию по поводу ухудшения ХСН, инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии, желудочковой или предсердной аритмии или инфаркт миокарда или инсульт, возникший во время любой госпитализации) и вторичным (компоненты первичного исхода: смерть от любой причины и госпитализация по сердечно-сосудистым причинам, комбинированный исход ХСН — смерть в результате обострения ХСН или внезапная смерть или госпитализация в результате обострения ХСН — изменение общего балла качества жизни для пациентов с ХСН по шкале MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure scale) за 6 мес., изменение уровня NT-proBNP (N-terminal pro brain natriuretic peptide, где N — терминальный участок мозгового натрийуретического пептида) в плазме крови через 6 мес., смерть от сердечно-сосудистых причин (нефатальный инфаркт миокарда/нефатальный инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин) конечным точкам обнаружено не было. Таким образом, в данном исследовании не выявлено дополнительных преимуществ от снижения уровня АД для пациентов СНсФВ.

Из 4487 пациентов описанного ранее исследования S. Lee и соавт. [32] 1130 пациентов имели СНсФВ (средняя ФВ ЛЖ 59,30 \pm 6,51%, средний возраст 71,52 \pm 13,76 года, средний уровень САД 136,65 \pm 30,16 мм рт. ст. и средний уровень ДАД 77,76 \pm 18,21 мм рт. ст.). Наблюдали J-образную ассоциацию между смертностью от всех причин и исходным уровнем АД, с наименьшим риском при уровне САД/ДАД 127,9/72,7 мм рт. ст. Для риска повторных госпитализаций по поводу обострения ХСН (вторичная конечная точка) также наблюдали J-образную ассоциацию с исходным уровнем САД, с наименьшим риском при уровне САД 127,6 мм рт. ст. ($p=0,0068$). Кроме того, риск повторных госпитализаций увеличивался при более низких значениях ДАД.

В недавнем наблюдательном исследовании OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) [46] проведен анализ данных 1802 пациентов (средний возраст 79 \pm 10 лет, средняя ФВ ЛЖ 59 \pm 7%) по уровню САД при выписке, при этом сравнивали группу пациентов с уровнем САД <120 мм рт. ст. (средний уровень САД при поступлении 114 \pm 12 мм рт. ст., средний уровень САД на момент выписки 109 \pm 8 мм рт. ст.) и группу больных с уровнем САД ≥ 120 мм рт. ст. (средний уровень САД при поступлении 137 \pm 16 мм рт. ст., средний уровень САД на момент выписки 135 \pm 13 мм рт. ст.). В качестве первичной конечной точки рассматривали смертность от всех причин и повторную госпитализацию в течение 30 дней, 1 года и всего периода наблюдения (период наблюдения достигал 6 лет, медиана периода наблюдения — 2,1). Вторичные исходы включали повторную госпитализацию по всем причинам и 2 комбинированные конечные точки: повторная госпитализация по всем причинам и смертности по всем причинам или повторная госпитализация в связи с декомпенсацией СН и смертности по всем причинам. В результате в течение 30

дней смерть от всех причин имела место у 10% пациентов с уровнем САД < 120 мм рт. ст. и 5% пациентов с уровнем САД ≥ 120 мм рт. ст. (ОР 2,07; 95% ДИ 1,45–2,95; p < 0,001). Уровень САД < 120 мм рт. ст. также был связан с более высоким риском смертности через 1 год (39% против 31%; ОР 1,36; 95% ДИ 1,16–1,59; p < 0,001) и в течение медианы периода наблюдения 2,1 года (ОР 1,17; 95% ДИ 1,05–1,30; p = 0,005). Уровень САД < 120 мм рт. ст. был ассоциирован с более высоким риском повторной госпитализации по поводу СН в течение 30 дней (ОР 1,47; 95% ДИ 1,08–2,01; p = 0,02), однако через год или через 6 лет наблюдения такой взаимосвязи выявлено не было. ОР развития комбинированной конечной точки, повторной госпитализации по поводу СН или смертности от всех причин, связанных с уровнем САД < 120 мм рт. ст., через 30 дней составил 1,71 (95% ДИ 1,34–2,18; p < 0,001), через 1 год — 1,21 (95% ДИ 1,07–1,38; p = 0,004) и в целом за медиану периода наблюдения — 1,12 (95% ДИ 1,01–1,24; p = 0,03). Результаты исследования OPTIMIZE-HF показали, что для пациентов с СНсФВ уровень САД < 120 мм рт. ст. в значительной степени связан с худшими исходами (увеличение риска смертности и повторных госпитализаций).

Таким образом, рекомендации ведущих кардиологических сообществ по целевым цифрам АД у пациентов с ХСН и АГ экстраполированы из исследований, проводившихся у групп населения без ХСН, поскольку прямые данные у пациентов с ХСН ограничены. Однако результаты многих исследований по изучению взаимосвязи уровня АД и сердечно-сосудистых событий и смертности показывают, что более низкий уровень САД (< 120 мм рт. ст.) и ДАД (< 80 мм рт. ст.) у пациентов с ХСН может быть ассоциирован с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, особенно у пациентов с СНсФВ. Противоречивы данные относительно максимально допустимых цифр АД при лечении АГ у пациентов с ХСН, потому как одни исследования показывают преимущества в снижении сердечно-сосудистых событий при более высоких значениях АД, тогда как другие показывают противоположные результаты. В свете вышеизложенного необходимо проведение специально спланированных проспективных рандомизированных клинических исследований по изучению целевых уровней САД и ДАД у пациентов с ХСН, в том числе с учетом ФВ ЛЖ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rapsomaniki E., Timmis A., George J., Pujades-Rodriguez M., Shah A.D., Denaxas S., White I.R., Caulfield M.J., Deanfield J.E., Smeeth L., Williams B., Hingorani A., Hemingway H. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383:1899–1911. https://doi:10.1016/S0140-6736(14)60685-1.
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104. https://doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Effects Morbidity of Treatment on in Hypertension: II. Results in Patients With Diastolic Blood Pressure Averaging 90 Through 114 mm Hg. *JAMA*. 1970;213(7):1143. https://doi:10.1001/jama.1970.03170330025003.
- Kostis J.B. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1997;278(3):212–6. https://doi:10.1001/jama.278.3.212.
- Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials. *Journal of Hypertension*. 2016;34(4):613–22. https://doi:10.1097/HJH.0000000000000881.
- Baker D.W. Prevention of heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2002;8(5):333–46. https://doi:10.1054/jcaf.2002.0805333.
- SPRINT Research Group, Wright J.T. Jr., Williamson J.D., Whelton P.K., Snyder J.K., Sink K.M., Rocco M.V., Reboussin D.M., Rahman M., Oparil S., Lewis C.E., Kimmel P.L., Johnson K.C., Goff D.C. Jr., Fine L.J., Cutler J.A., Cushman W.C., Cheung A.K., Ambrosius W.T. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103–2116. https://doi:10.1056/NEJMoa1511939.
- Beckett N., Peters R., Leonetti G., Duggan J., Fagard R., Thijs L., Narkiewicz K., McCormack T., Banya W., Fletcher A., Bulpitt C., HYVET Study Group. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens*. 2014;32:1478–1487. https://doi:10.1097/HJH.0000000000000195.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981–2997.
- Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey Jr. D.E., Collins K.J., Dennison Himmelfarb C., DePalma S.M., Gidding S., Jamerson K.A., Jones D.W., MacLaughlin E.J., Muntner P., Ovbigele B., Smith Jr. S.C., Spencer C.C., Stafford R.S., Taler S.J., Thomas R.J., Williams Sr. K.A., Williamson J.D., Wright Jr. J.T., 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APha/ASH

- /ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(19):e127–248. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006.
- Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гараганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галевич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий С.В., Шляхто Е.В. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158. [Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гараганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галевич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий С.В., Шляхто Е.В. Российская Ассоциация Сердечной Недостаточности (ОССН – РКО – РНМОТ). Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158. (In Russ.)] https://doi.org/10.18087/cardio.2475.
- Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment. 6. Prevention of heart failure and new-onset heart failure – meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34:373–384. https://doi:10.1097/HJH.0000000000000848.
- Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M., Brunner H.R., Ekman S., Hansson L., Hua T., Laragh J., McInnes G.T., Mitchell L., Plat F., Schork A., Smith B., Zanchetti A.; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *The Lancet*. 2004;363(9426):2022–31. https://doi:10.1016/S0140-6736(04)16451-9.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., Gonzalez-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruitlope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200. https://doi:10.1093/eurheartj/ehw128.

- Packer M., O'Connor C.M., Ghali J.K., Pressler M.L., Carson P.E., Belkin R.N., Miller A.B., Neuberg G.W., Frid D., Wertheimer J.H., Cropp A.B., DeMets D.L. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med*. 1996;335(15):1107–14. https://doi:10.1056/NEJM199610103351504.
- Cohn J.N., Ziesche S., Smith R., Anand I., Dunkman W.B., Loeb H., Cintron G., Boden W., Baruch L., Rochin P., Loss L. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation*. 1997;96:856–863.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Boehm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruitlope L.M., Schmieder R.E., Sirtes P.A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F., Redon J., Dominiczak A., Narkiewicz K., Nilsson P.M., Burnier M., Viigimaa M., Ambrosioni E., Caulfield M., Coca A., Olsen M.H., Schmieder R.E., Tsoufis C., van de Borne P., Zamorano J.L., Achenbach S., Baumgartner H., Bax J.J., Bueno H., Dean V., Deaton C., Erol C., Fagard R., Ferrari R., Hasdai D., Hoes A.W., Kirchhof P., Knuuti J., Kolh P., Lancellotti P., Linhart A., Nihoyannopoulos P., Piepoli M.F., Ponikowski P., Sirtes P.A., Tamargo J.L., Tenders M., Torbicki A., Wijns W., Windecker S., Clement D.L., Coca A., Gillebert T.C., Tendera M., Rosei E.A., Ambrosioni E., Anker S.D., Bauersachs J., Hiti J.B., Caulfield M., De Buyzere M., De Geest S., Derumeaux G.A., Erdine S., Farsang C., Funck-Brentano C., Gerc V., Germano G., Gielen S., Haller H., Hoes A.W., Jordan J., Kahan T., Komajda M., Lovic D., Mahrholdt H., Olsen M.H., Ostergren J., Parati G., Perk J., Polonia J., Popescu B.A., Reiner Z., Ryden L., Sirenko Y., Stanton A., Struijker-Boudier H., Tsoufis C., van de Borne P., Vlachopoulos C., Volpe M., Wood D.A. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159–2219. https://doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137–46. https://doi:10.1136/hrt.2003.025270.
- Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;8(7)–13. [Fomin I. V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian journal of cardiology*. 2016;8:7–13.] https://doi:10.15829/1560407120168713.
- Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Бадин Ю.В., Галевич А.С., Даниелян М.О., Камалов Г.М., Колбин А.А., Кеchedжиева С.Г., Макарова В.Г., Макарова Н.В., Маленкова В.Ю., Сайфутдинов Р.И., Тарловская Е.И., Хохлов Р.А., Щербинина Е.В., Якушин С.С. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА — ХСН (часть II). *Журнал «Сердечная недостаточность»*. 2006;7(3):112–5. [Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Badin Yu.V., Danielyan M.O., Kamalov G.M., Kolbin A.A., Kechedzhieva S.G., Makarova V.G., Makarova N.V., Malenkova V.Yu., Sayfutdinov R.I., Tarlovskaya E.I., Khokhlov R.A., Shcherbinina E.V., Yakushin S.S. Prevalence of chronic heart failure in European part of Russian Federation — Data of AGECHF (Part II). *Russian Heart Failure Journal*. 2006;7(1):112–5. (In Russ.)].
- Фомин И.В., Бадин Ю.В., Поляков Д.С., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Галевич А.С., Камалов Г.М., Кеchedжиева С.Г., Козиолова Н.А., Маленкова В.Ю., Подземельников Е.В., Сайфутдинов Р.И., Смирнова Е.А., Тарловская Е.И., Щербинина Е.В., Якушин С.С. Предгипертония: как часто встречается данное состояние сердечно-сосудистой системы у граждан Европейской части России (данные исследования ЭПОХА-АГ, 2002–2007 гг.). *Современные технологии в медицине*. 2013;5(2):38–46. [Fomin I.V., Badin Y.V., Polyakov D.S., Belenkov Y.N., Mareev V.Y., Ageev F.T., Artemyeva E.G., Galavich A.S., Kamalov G.M., Kechedzhieva S.G., Koziovala N.A., Malenkova V.Yu., Podzemelnikov E.V., Sayfutdinov R.I., Smirnova E.A., Tarlovskaya E.I., Shcherbinina E.V., Yakushin S.S. Prehypertension: how often this cardiovascular condition occurs in citizens of European Russia (EPOCH-AN, 2002–2007). *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2013;5(2):38–46 (In Russ.)].
- van Bemmel T., Gusselkloo J., Westendorp R.G., Blauw G.J. In a population-based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after age 85 years. *J Hypertens*. 2006;24(2):287–92. https://doi:10.1097/01.hjh.0000200513.48441.8e.
- Ravindranajah R., Hazra N.C., Hamada S., Charlton J., Jackson S.H.D., Dregan A., Gulliford M.C. Systolic blood pressure trajectory, frailty, and all-cause mortality > 80 years of age: cohort study using electronic health records. *Circulation*. 2017;135(24): 2357–68. https://doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026687.
- Blom J.W., de Ruijter W., Witterman J.C., Assendelft W.J., Breteler M.M., Hofman A., Gusselkloo J. Changing prediction of mortality by systolic blood pressure with increasing age: the Rotterdam study. *Age (Dordr)*. 2013;35(2):431–8. https://doi:10.1007/s11357-011-9349-7.
- Poortvliet R.K., Blom J.W., de Craen A.J., Mooijart S.P., Westendorp R.G., Assendelft W.J., Gusselkloo J., de Ruijter W. Low blood pressure predicts increased mortality in very old age even without heart failure: the Leiden 85-plus study. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(5):528–33.
- Streit S., Poortvliet R.K.E., Gusselkloo J. Lower blood pressure during antihypertensive treatment is associated with higher all-cause mortality and accelerated cognitive decline in the oldest-old-data from the Leiden 85-plus study. *Age Ageing*. 2018;(8):1–6. https://doi:10.1093/ageing/afy072.
- Molander L., Lovheim H., Norman T., Nordstrom P., Gustafson Y. Lower systolic blood pressure is associated with greater mortality in people aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(10):1853–9. https://doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01948.x.
- Mattila K., Haavisto M., Rajala S., Heikkinen R. Blood pressure and five year survival in the very old. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296(6626):887–9.
- Rutten F.H., Zuihoff N.P., Halk F., Grobbee D.E., Hoes A.W. Beta-Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2010;170:880–887. https://doi:10.1001/archinternmed.2010.112.
- Raphael C.E., Whinnett Z.I., Davies J.E., Fontana M., Ferenczi E.A., Manisty C.H., Mayet J., Francis D.P. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. *Heart*. 2009;95:56–62. https://doi:10.1136/hrt.2007.134973.
- Huynh B.C., Rovner A., Rich M.W. Long-term survival in elderly patients hospitalized for heart failure: 14-year follow-up from a prospective randomized trial. *Arch Intern Med*. 2006;166:1892–8. https://doi:10.1001/archinte.166.17.1892.
- Lee S.E., Lee H.Y., Cho H.J., Choe W.S., Kim H., Choi J.O., Jeon E.S., Kim M.S., Hwang K.K., Chae S.C., Baek S.H., Kang S.M., Choi D.J., Yoo B.S., Kim K.H., Cho M.C., Kim J.J., Oh B.H. Reverse J-Curve Relationship Between On-Treatment Blood Pressure and Mortality in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2017;5(11):810–819. https://doi:10.1016/j.jchf.2017.08.015.
- Rationale, design, implementation, and baseline characteristics of patients in the DIG trial: a large, simple, long-term trial to evaluate the effect of digitalis on mortality in heart failure. *Control Clin Trials*. 1996;17:77–97.
- The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med*. 1997;336:525–33.
- Banach M., Bhatia V., Feller M.A., Mujib M., Desai R.V., Ahmed M.I., Guichard J.L., Aban I., Love T.E., Aronow W.S., White M., Deedwania P., Fonarow G., Ahmed A. Relation of baseline systolic blood pressure and long-term outcomes in ambulatory patients with chronic mild to moderate heart failure. *Am J Cardiol*. 2011;107(8):1208–14. https://doi:10.1016/j.amjcard.2010.12.020.
- Lee T.T., Chen J., Cohen D.J., Tsao L. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2006;151(1):76–83. https://doi:10.1016/j.ahj.2005.03.009.
- Ather S., Chan W., Chillar A., Aguilar D., Pritchett A.M., Ramasubbu K., Wehrens X.H., Deswal A., Bozkurt B. Association of systolic blood pressure with mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a complex relationship. *Am Heart J*. 2011;161(3):567–73. https://doi:10.1016/j.ahj.2010.12.009.
- Desai R.V., Banach M., Ahmed M.I., Mujib M., Aban I., Love T.E., White M., Fonarow G., Deedwania P., Aronow W.S., Ahmed A. Impact of Baseline Systolic Blood Pressure and Long-Term Outcomes in Patients with Advanced Chronic Systolic Heart Failure (Insights from the BEST Trial). *Am J Cardiol*. 2010;106(2):221–227. https://doi:10.1016/j.amjcard.2010.02.032.
- Pulignano G., Del Sindaco D., Tavazzi L., Lucci D., Gorini M., Leggio F., Porcu M., Scherillo M., Opasich C., Di Lenarda A., Senni M., Maggioni A.P.; IN-CHF Investigators. Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Am Heart J*. 2002;143(1):45–55.
- Young J.B., Dunlap M.E., Pfeffer M.A., et al., for the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators and Committees. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation*. 2004;110:2618–26. https://doi:10.1161/01.CIR.0000146819.43235.A9.

41. Meredith P.A., Ostergren J., Anand I., Puu M., Solomon S.D., Michelson E.L., Olofsson B., Granger C.B., Yusuf S., Swedberg K., Pfeffer M.A., McMurray J.J. Clinical outcomes according to baseline blood pressure in patients with a low ejection fraction in the CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) Program. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(24):2000-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.011>.
42. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R., Rouleau J.L., Shi V.C., Solomon S.D., Swedberg K., Zile M.R. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>.
43. Boehm M., Young R., Jhund P.S., Solomon S.D., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R., Rouleau J.L., Shi V.C., Swedberg K., Zile M.R., Packer M., McMurray J.J.V. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J.* 2017;38(15):1132-1143. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw570>.
44. Schmid F.A., Schlager O., Keller P., Seifert B., Huang R., Froehlich G.M., Luscher T.F., Ruschitzka F., Enseleit F. Prognostic value of long-term blood pressure changes in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(7):837-842. <https://doi.org/10.1002/ehf.805>. Epub 2017 Mar 27.
45. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J., Komajda M., McKelvie R., Zile M.R., Anderson S., Donovan M., Iverson E., Staiger C., Ptaszynska A.; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008;359:2456-2467. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805450>.
46. Apostolos Tsimploulis, MD, Phillip H. Lam, MD, Cherinne Arundel, MD, Steven N. Singh, MD, Charity J. Morgan, PhD, Charles Faselis, MD,1,4 Prakash Deedwania, MD,1,6 Javed Butler, MD, MPH, MBA, Wilbert S. Aronow, MD, Clyde W. Yancy, MD, MSc, Gregg C. Fonarow, MD, and Ali Ahmed, MD, MPH Systolic Blood Pressure and Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2018;3(4):288-297. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.5365>.

Поступила 03.04.2019

Принята в печать 29.04.2019

<https://doi.org/10.36396/MS.2019.14.03.003>

Роль шкалы SYNTAX Score II в принятии решений «сердечной командой» о методе лечения пациентов со сложными поражениями коронарных артерий. Обзор литературы

Б.Г. АЛЕКЯН¹, Н.Г. КАРАПЕТЯН¹, В.В. КРАВЧЕНКО¹, А.Ш. РЕВИШВИЛИ¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

С момента своего внедрения в клиническую практику чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) постепенно стали методом выбора при лечении пациентов с локальными и несложными поражениями венечных артерий, резистентных к оптимальной медикаментозной терапии. Несмотря на это, использование ЧКВ для лечения пациентов с тяжелыми формами поражений коронарных артерий является предметом разногласий и споров и в настоящее время. В эпоху стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием одним из наиболее важных и значимых исследований эффективности ЧКВ и коронарного шунтирования является, бесспорно, исследование SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery — согласованность ЧКВ с имплантацией стентов TAXUS и кардиохирургией). Полученные в ходе данного исследования результаты легли в основу рекомендаций по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2014 и 2018 гг. Однако на данный момент имеются крайне важные и принципиальные несоответствия между современной клинической практикой и рандомизированным исследованием SYNTAX. Наиболее существенным недостатком шкалы риска SYNTAX считается отсутствие индивидуализированного подхода при принятии решения о выборе метода реваскуляризации миокарда в силу отсутствия в ней клинических переменных. В данной статье будет рассмотрена новая шкала риска SYNTAX Score II (SS II) как более точный инструмент принятия решения в работе «сердечной команды».

Ключевые слова: реваскуляризация миокарда, коронарное шунтирование, чрескожные коронарные вмешательства, многососудистое поражение коронарных артерий, сердечная команда, SYNTAX Score, SYNTAX Score II

The role of the SYNTAX Score II scale in the decision making of the “heart team” about the treatment of patients with complex coronary artery lesions: a literature review

ALEKYAN B.G.¹, KARAPETYAN N.G.¹, KRAVCHENKO V.V.¹, REVISHVILI A.SH.¹

¹Vishnevskiy Institute of Surgery, Moscow, 117997, Russian Federation

Since its introduction into clinical practice, percutaneous coronary interventions (PCI) have gradually become the method of choice for treating patients with local and uncomplicated lesions of the coronary arteries that are resistant to optimal medicamentous therapy. Despite this, the use of PCI for the treatment of patients with coronary artery disease is a matter of discrepancies and disputes even today. In the era of drug-eluting antiproliferative stents, one of the most important and significant studies of the efficacy of PCI and coronary shunting (CS) is undoubtedly the SYNTAX study (Synergy between TAXUS and Cardiac Surgery implantation of TAXUS and Cardiac Surgery). The results of this study formed the basis for the latest recommendations on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) 2014 and beyond 2018. However, at the moment there are extremely important and fundamental inconsistencies between modern clinical practice and the randomized SYNTAX study. The most significant drawback of the SYNTAX risk scale is the lack of an individualized approach when deciding on the choice of myocardial revascularization method due to the absence of clinical variables in it. This article will look at the new Syntax Score II risk scale as a more accurate decision-making tool in the work of the “heart team”.

Key words: myocardial revascularization, CABG, PCI, multivessel coronary artery, Heart team

Сведения об авторах:

Алекян Баграт Гегамович — акад. РАН, проф., д. м. н., руководитель Центра рентгенэндоваскулярной хирургии НМИЦ им. А.В. Вишневского; <https://orcid.org/0000-0001-6509-566X>

Карпетян Нарек Григорьевич — ст. научный сотрудник Центра рентгенэндоваскулярной хирургии НМИЦ им. А.В. Вишневского, к. м. н., рентгенэндоваскулярный хирург; <https://orcid.org/0000-0002-7623-8635>, ngkarapetyan@gmail.com (автор, ответственный за переписку)

Кравченко Вера Викторовна — аспирант, рентгенэндоваскулярный хирург

Ревшвили Амиран Шотаевич — акад. РАН, проф., д. м. н., директор НМИЦ им. А.В. Вишневского

© Коллектив авторов

С момента своего внедрения в клиническую практику чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) постепенно стали методом выбора при лечении пациентов с несложными поражениями коронарных артерий, резистентных к оптимальной медикаментозной терапии [1]. Несмотря на это, применение ЧКВ для лечения пациентов со сложными формами поражений коронарных артерий является предметом разногласий и споров по настоящее время. Как известно из истории развития эндоваскулярной хирургии ишемической болезни сердца (ИБС), после первых удачных операций чрескожная реваскуляризация миокарда прошла долгий, непростой, но крайне плодотворный путь развития от первого баллонного катетера, изготовленного на кухонном столе А. Gruntzig, до современных стентов с лекарственным покрытием четвертого поколения и методов внутрисосудистой визуализации и физиологической оценки коронарного кровотока. Естественно, все новые шаги в развитии эндоваскулярных технологий закреплялись многочисленными успешными результатами многоцентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ). На ранних стадиях развития технологий реваскуляризации миокарда основной целью проведенных РКИ было сравнение результатов реваскуляризации миокарда с оптимальной медикаментозной терапией. Далее, уже с появлением различных технологий ЧКВ, РКИ проводили большей частью с целью сравнения эффективности коронарного шунтирования (КШ) и ЧКВ (рис. 1). В эпоху стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием одним из наиболее важных и значимых исследований является РКИ SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery — согласованность ЧКВ с имплантацией стентов TAXUS и кардиохирургией) [2]. Полученные в ходе данного исследования результаты легли в основу рекомендаций по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2014 [3] и 2018 [4] гг. Также результаты SYNTAX дали толчок таким крупным клиническим исследованиям, как EXCEL, SYNTAX II, NOBLE, FREEDOM и т.д. [5–8].

В результате исследования SYNTAX было доказано, что как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде результаты КШ у большинства пациентов со сложными трехсосудистыми (средний и высокий риск, SYNTAX Score — SS>23) и стволковыми (высокого риска, SS>33) поражениями коронарных артерий достоверно лучше, чем при ЧКВ, за счет меньшей частоты наступления конечных точек (смерть, острый инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация, острое нарушение мозгового кровообращения). Лишь у пациентов, имеющих низкий риск SS (<22) при трехсосудистом поражении и средний и низкий риск при стволковом поражении, результаты ЧКВ и КШ сопоставимы, что позволяет отдавать предпочтение выполнению ЧКВ в силу малотравматичного характера вмешательства [9–10].

Однако в настоящее время имеются крайне важные и принципиальные несоответствия между современной клинической практикой, основанной на публикациях последних лет, и исследованием SYNTAX. Так, первые пациенты были официально включены в исследование SYNTAX с 20 июня 2005 г., а финальные пятилетние результаты были опубликованы в 2012 г. [11]. Таким образом, между началом исследования SYNTAX и публикацией рекомендаций к реваскуляризации миокарда ЕОК прошло 9 лет. На протяжении этого периода времени с параллельным развитием новых технологий и материалов в эндоваскулярной хирургии в научной литературе появилось большое количество публикаций, указывающих на заметное улучшение результатов ЧКВ у пациентов со сложными формами поражения коронарных артерий. Иными словами, мы сегодня пользуемся шкалой риска ЧКВ для принятия решения по выбору стратегии реваскуляризации миокарда, которая была создана 6 лет назад на основании использования стентов с лекарственным покрытием первого поколения (2006 г.), но экстраполируем эти результаты на реалии сегодняшнего дня, когда имеются в наличии современные инструменты и намного более совершенные технологии. Указанный факт заставляет задаваться важными вопросами: соответствуют ли результаты исследования SYNTAX и сама шкала риска

Рис. 1. С 1964 г., после первых операций КШ, и далее с появлением технологии ЧКВ в 1977 г. в мире постоянно проводились крупные РКИ, сравнивающие различные стратегии лечения больных с ИБС

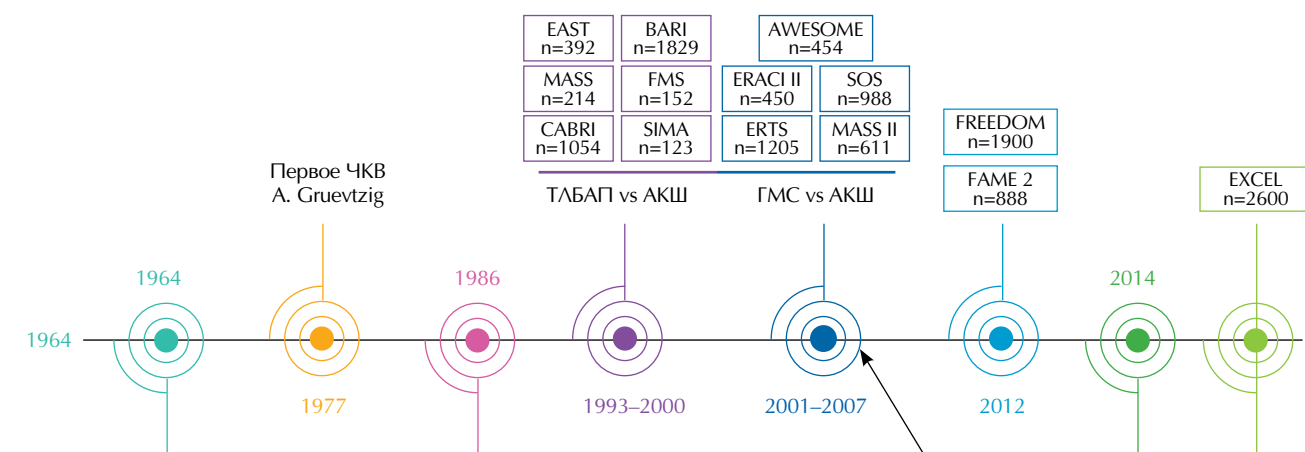
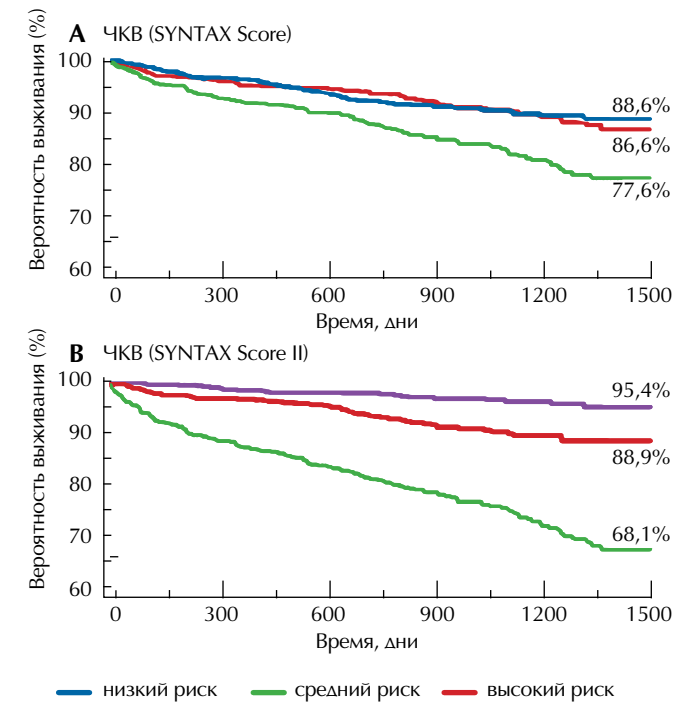


Рис. 2. Кривые Каплана — Мейера для пациентов из группы ЧКВ в регистре CREDO-Kyoto, которые подчеркивают лучшую способность шкалы риска SS II разделять пациентов на три группы риска в соответствии с прогнозом 4-летней смертности. На оси абсцисс, соответствующей прошедшему времени после вмешательства, пациенты согласно шкале SS (А) расположены достаточно близко друг к другу, в то время как SS II (В) разделяет больных на три группы риска более четко [20]



SS настоящему положению дел и позволяют ли объективно выбрать правильную стратегию реваскуляризации у пациентов со сложными формами поражения коронарных артерий с учетом радикального улучшения инструментов и материалов эндоваскулярной хирургии? Всегда ли является эффективной работа «сердечной команды» и выбор стратегии реваскуляризации, основанный только на анатомии поражения коронарных артерий? Не сужает ли потенциальные возможности ЧКВ калькулятор SS, разработанный раньше, но используемый в современных условиях?

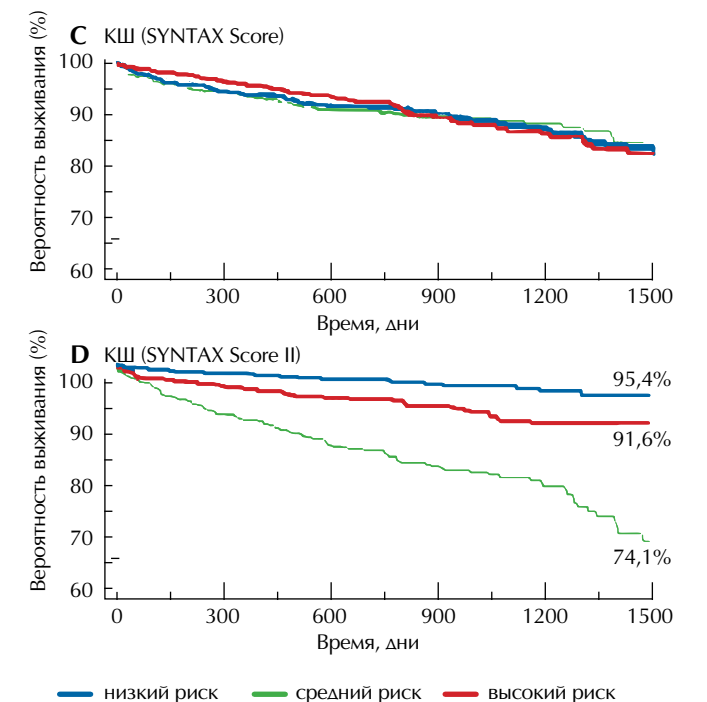
Но для начала необходимо подчеркнуть, какие именно новейшие достижения эндоваскулярной хирургии могут влиять на результаты реваскуляризации миокарда у пациентов при ЧКВ, которые не были или были недостаточно полно использованы в исследовании SYNTAX. Наиболее важными отличиями являются новейшие стенты с лекарственным покрытием, возможности выполнения инвазивного физиологического исследования с определением фракционного резерва кровотока (ФРК) и моментального резерва кровотока (МРК), внутрисосудистые методы визуализации: внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) и оптическая когерентная томография (ОКТ), а также новые инструменты реканализации хронических окклюзий коронарных артерий (ХОКА) и разработка новой

шкалы риска — SS II, позволяющей оценить пациента не только анатомически, но и в совокупности с сопутствующими клиническими данными и тем самым сформировать индивидуальный прогноз перед выполнением ЧКВ и КШ. Таким образом, вышеперечисленные факторы как по отдельности, так, возможно, и в совокупности могут влиять на результаты выполнения ЧКВ у пациентов со сложными формами поражения коронарных артерий, что может и должно расширить границы показаний к выполнению ЧКВ. Это становится особенно актуально и для нашей страны, так как за последние годы в Российской Федерации отмечается резкое увеличение числа выполненных эндоваскулярных операций. Так, если в 2008 г. в РФ выполнялось только 32 тыс. ЧКВ, то уже в 2017 г. — более 200 тыс. [12].

В литературе имеется большое количество публикаций, посвященных стентам последнего поколения, ФРК, ВСУЗИ, ОКТ и пр. Но, на наш взгляд, среди достижений, описанных выше, для работы «сердечной команды» наиболее важным является эффективная шкала риска, которая позволяет более полно и точно оценить риски для каждого конкретного пациента, позволяя сформулировать индивидуализированный прогноз. Таким инструментом нам видится новая шкала риска SS II.

В 1981 г. Leaman и соавт. разработали «коронарную» систему подсчета баллов, позволяющую оценить тяжесть поражения коронарных артерий. Задачей системы было определение степени сужения диаметра просвета сосуда

Рис. 3. Кривые Каплана — Мейера для пациентов из группы КШ в регистре CREDO-Kyoto [20]. Обращает на себя внимание, что шкала SS (С) располагает больных практически параллельно на временной оси, в то время как при использовании шкалы SS II (D) у больных после КШ имеет место четкое распределение больных по группам риска



и значимости данного сосуда для кровоснабжения миокарда левого желудочка (ЛЖ). Это была одна из первых работ по данной проблеме, которая стала основой для создания шкалы риска SS.

Вместе с тем интересно напомнить, что задолго до этого, в 1976 г., в советском журнале «Кардиология» [13] вышла публикация Ю.С. Петросяна и Д.Г. Иоселиани, которые разработали методику суммарной оценки состояния коронарного русла у больных ИБС. Это была первая попытка прогнозирования результатов вмешательства на основании изучения коронарограмм пациентов. Более ранних работ в доступной нам литературе найти не удалось.

Исследование SYNTAX было посвящено сравнению результатов прямой реваскуляризации миокарда с высокой частотой использования артериальных шунтов и стентирования коронарных артерий стентами с лекарственным покрытием TAXUS (первого поколения) у групп высокого риска со стенозом ствола левой коронарной артерии (ЛКА) и трехсосудистыми поражениями коронарных артерий. В созданной после выполнения исследования шкале риска SS проводится анализ анатомической локализации поражений: бифуркационное поражение, устьеовое, тотальная окклюзия, тромбоз, кальцифицированность, поражение мелких сосудов на основании данных коронарной ангиографии [14]. Шкала риска SS является независимым предиктором отдаленных больших коронарных и цереброваскулярных событий в группе пациентов, подвергшихся ЧКВ (но не КШ). Она облегчает работу «сердечной команды» и выбор оптимального метода реваскуляризации, так как позволяет выявить пациентов с высоким риском развития неблагоприятных событий после возможного ЧКВ. Шкала SS включена для использования как в европейские, так и в американские рекомендации по реваскуляризации миокарда. В них также указано, что для выбора наиболее оптимальной тактики реваскуляризации миокарда при проведении консилиума «сердечной команды», в состав которого входят кардиолог, кардиохирург и рентгенэндоваскулярный хирург, клинические данные пациента также должны быть приняты во внимание. Однако отсутствие клинических показателей в самой шкале SS является ее безусловным недостатком.

Так как для прогнозирования отдаленных результатов имеет большое значение наличие сопутствующих заболеваний, потребовалось создание новой шкалы расчета риска — SS II [15]. Шкала риска SS II включает в себя две анатомические переменные: рассчитанный ранее показатель SS и наличие поражения ствола ЛКА (то есть если имеется поражение ствола ЛКА, то при расчете риска по шкале SS II поражение ствола ЛКА указывается повторно). Также шкала содержит 6 клинических переменных (возраст, пол, скорость клубочковой фильтрации, фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), наличие поражения периферических артерий). Особенностью шкалы риска SS II является также возможность прогнозирования вероятности 4-летней смертности как в случае выполнения КШ, так и при выполнении ЧКВ (в отличие от своего предшественника, который не может быть применим для расчетов риска при выполнении КШ).

SS II благодаря наличию клинических показателей считается более достоверной, чем SS, в плане прогнозирования отдаленных результатов после реваскуляризации миокарда. В настоящее время ведутся работы с более широким применением данной шкалы в клинической практике. Тем не менее количество публикаций, посвященных эффективности шкалы SS II, невелико.

Наиболее тяжелая группа больных с ИБС — это те, которые имеют сочетание поражения коронарных артерий с такими хроническими заболеваниями, как ХОБЛ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая болезнь почек (ХБП) и т.д. Краеугольным камнем для данной когорты больных является точный выбор эффективной, безопасной стратегии реваскуляризации миокарда с учетом сопутствующих патологических изменений в каждом конкретном случае. Только анатомическая оценка пациентов с наличием или отсутствием тяжелой хронической патологии не является корректной. Как показывает реальная клиническая практика, далеко не каждому пациенту с низким SS можно выполнять ЧКВ и не всем пациентам со средним и высоким SS можно успешно выполнить КШ. Сопутствующие клинические факторы, такие как низкая ФВ ЛЖ, уровень креатинина, ХОБЛ и другие, могут ухудшить или вообще сделать невозможным выполнение КШ у пациентов с высоким SS. Приведем пример: два пациента одного возраста и значением SS=34 не могут быть клинически одинаковыми, если у одного имеется ХОБЛ и тяжелое поражение артерий нижних конечностей или внутренних сонных артерий, а у другого нет сопутствующих заболеваний. С одной стороны, обоим пациентам выполнение ЧКВ не показано, согласно рекомендациям ЕОК, и необходимо отдавать предпочтение КШ. Тем не менее выполнение КШ у первого пациента с тяжелой сопутствующей патологией, скорее всего, будет невозможно.

Шкала SS II была разработана при ретроспективном анализе пациентов из рандомизированного исследования SYNTAX (n=1800), и клинические переменные, входящие в состав нового калькулятора и влияющие на результаты реваскуляризации, также были определены при одном и том же рандомизированном исследовании, что и ее предшественник.

V. Fagoog и соавт. [15] разработали данную шкалу путем статистического анализа взаимодействия клинических переменных со шкалой риска SS. Базовые характеристики пациентов, которые имели сильные корреляции с 4-летней смертностью после выполнения реваскуляризации миокарда (КШ или ЧКВ), были добавлены к анатомической шкале SYNTAX. Для каждого пациента были сделаны сравнения прогнозов смертности в течение 4 лет между КШ и ЧКВ. Далее оценка точности новой шкалы была проведена в международном реестре DELTA (n=2891), который включал пациентов с незащищенным стволом ЛКА (изолированный или в сочетании с двух-, трехсосудистым поражением коронарных артерий), которым было выполнено КШ или ЧКВ. Среди всей когорты пациентов у 744 (26%) имелось трехсосудистое поражение венечных артерий, анатомический показатель SS \geq 33 имел место у 902 (30%) [18]. Показатель SS II предсказал разницу в 4-летней смертности между группами

пациентов, которым было выполнено КШ, и теми, которые подверглись ЧКВ. Наличие сахарного диабета не оказывало достоверного влияния на результаты прогноза между ЧКВ и КШ (p-interaction 0,67). Была создана номограмма, которая позволила получить точное индивидуальное предсказание о 4-летней смертности у пациентов, которым было решено выполнить реваскуляризацию миокарда. Было доказано, что на отдаленные прогнозы оказывают влияние не только значение SS, но и клинические переменные. Это дало начало к возрастанию интереса использования шкалы SS II в работе «сердечной команды» и оценке рисков вмешательства, не только принимая во внимание анатомические факторы.

Исследование SS II представляет собой многоцентровое исследование, которое изучало влияние современной стратегии ЧКВ на клинические исходы у пациентов с трехсосудистым поражением коронарных артерий в 22 центрах 4 европейских стран [16]. J. Escaned и соавт. исследовали последние технические инновации в эндоваскулярной хирургии ИБС и их влияние на результаты реваскуляризации миокарда у пациентов с тяжелым поражением коронарных артерий. Также определяли эффективность лечения этих больных при принятии решений о стратегии реваскуляризации «сердечной командой», основанной на шкале риска SS II [16]. Стратегия SS II включает в себя следующие важные компоненты: принятие решений «сердечной командой» с использованием шкалы риска SSII, реваскуляризацию с учетом результатов исследования коронарной физиологии значимости поражений артерий (измерение ФПК или МПК), имплантацию стентов с лекарственным рассасывающимся полимерным покрытием последнего поколения, применение ВСУЗИ, современных методик реканализации хронических окклюзий коронарных артерий и медикаментозную терапию в соответствии с современными рекомендациями. Частота основных неблагоприятных сердечных и цереброваскулярных событий (МАССЕ) в течение одного года из исследования SS II сравнивали с когортой ЧКВ из ранее выполненного исследования SYNTAX (то есть исторический контроль). Больные были включены в исследование для выполнения ЧКВ при наличии равновероятной 4-летней смертности между КШ и ЧКВ (то есть больные, которым можно рекомендовать как ЧКВ, так и КШ согласно шкале SS II). В общей сложности 708 пациентов были обследованы и обсуждены «сердечной командой» в рамках этого исследования, 454 из которых было решено выполнить ЧКВ. В течение года результаты лечения у больных, которым выполнено ЧКВ с использованием шкалы риска SS II, были лучше, чем у пациентов с ЧКВ из исследования SYNTAX (исторического контроля) — МАССЕ SS II 10,6% против SS 17,4%, ОР 0,58, 95% ДИ 0,39–0,85, p=0,006. Эта разница была обусловлена значительным снижением частоты инфарктов миокарда (ИМ), ОР 0,27, 95% ДИ 0,11–0,70, p=0,007, и повторной реваскуляризации, ОР 0,57, 95% ДИ 0,37–0,9, p=0,015. Показатели смертности от всех причин (ОР 0,69, 95% ДИ 0,27–1,73, p=0,43) и инсульта (ОР 0,69, 95% ДИ 0,10–4,89, p=0,71) были аналогичными. Частота специфического тромбоза стента была значительно ниже в группе из исследования SS II (ОР 0,26, 95% ДИ 0,07–0,97,

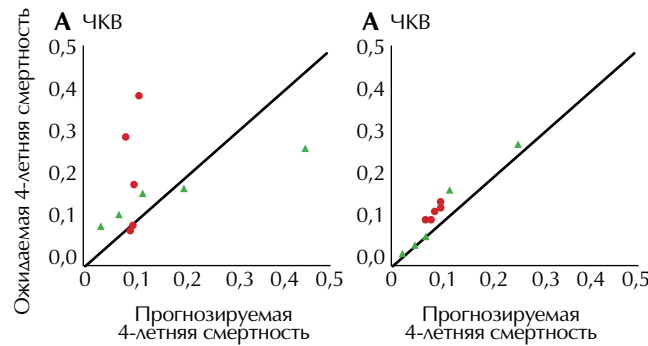
p=0,045). Авторы пришли к выводу, что в течение одного года клинические исходы со стратегией SS II были связаны с улучшением клинических результатов по сравнению с ЧКВ, выполненным у сопоставимых пациентов из исторической группы более раннего исследования SYNTAX. Таким образом, работа «сердечной команды» на основании шкалы риска SS II показала себя достаточно эффективной и более безопасной по сравнению с SS [16].

В последнее время в доступной литературе уже появились публикации результатов работ с применением шкалы риска SS II, указывающие на достаточную эффективность данного инструмента.

Так, С. Campos и соавт. в своей работе проспективно оценили согласованность между решением «сердечной команды» и рекомендацией шкалы SS II относительно стратегии реваскуляризации миокарда у пациентов с трехсосудистым поражением коронарных артерий. В исследовании всех включенных пациентов направляли на ЧКВ, когда SS II предсказывал риск смертности в пользу ЧКВ или когда прогнозы рисков были равны между ЧКВ и КШ. Тем не менее «сердечная команда» могла не согласиться с рекомендацией SS II и рекомендовать метод реваскуляризации в зависимости от тех или иных причин. В исследовании всего были включены 178 пациентов, 167 (82,7%) из которых были мужчинами. Возраст колебался от 59 до 73,3 года (в среднем 67 лет). «Сердечная команда» была солидарна с рекомендуемой стратегией реваскуляризации SS II у 152 (85,4%) пациентов. У 25 пациентов «сердечная команда» приняла противоположное решение. Основная причина того, что «сердечная команда» отменила решение выполнять ЧКВ согласно SS II и рекомендовала КШ, была перспектива более полной реваскуляризации (21 из 25 пациентов) миокарда. Пациенты, которым было рекомендовано КШ, имели значительно больший анатомический показатель SYNTAX (p=0,03) и более высокий прогнозируемый риск смертности для ЧКВ (p=0,04) по сравнению с прочими пациентами, которые были включены в исследование. Авторы пришли к выводу, что SS II является более точным инструментом для руководства решениями о лечении пациентов с трехсосудистым поражением коронарных артерий. Также была доказана высокая согласованность между решениями «сердечной команды» и результатами расчета рисков при помощи SS II [17].

Тот же С. Campos и соавт. [18] проанализировали эффективность шкалы риска SS II у пациентов из рандомизированного исследования EXCEL [18, 19]. Сам по себе EXCEL представляет собой проспективное рандомизированное многоцентровое исследование, целью которого было определение эффективности и безопасности ЧКВ с использованием эверолимус-выделяющих стентов по сравнению с КШ у пациентов с поражением незащищенного ствола ЛКА при низком и среднем показателе SS (<33). После завершения набора пациентов в исследование EXCEL авторами был проспективно рассчитан показатель SS II во всех группах больных, направленных на КШ и ЧКВ. В результате 4-летние прогнозы смертности составили 8,5 и 10,5% для ЧКВ и КШ соответственно (отношение шансов — ОШ — 0,79, 95% ДИ 0,43–1,50). В группе с низким (\leq 22) анатомическим

Рис. 4. График согласованности между прогнозируемой и ожидаемой смертностью. Круги — значение, рассчитанное с помощью SS. Треугольники — значение, рассчитанное с помощью SS II. Определяется хорошая согласованность между ожидаемой и предсказанной 4-летней смертностью при использовании шкалы SS II по сравнению с SS



SS предсказанное ОШ было 0,69 (95% ДИ 0,34–1,45); в промежуточных анатомических показателях SYNTAX (23–32) предсказанное ОШ было 0,93 (95% ДИ 0,53–1,62). Авторы пришли к выводу, что показатель SS II указывает на равнозначный результат в долгосрочном прогнозе смерти между КШ и ЧКВ у пациентов с заболеванием незащищенного ствола ЛКА до среднего уровня риска согласно SYNTAX (SS<33). Как анатомические, так и клинические характеристики оказали явное влияние на прогноз смерти и принятие решений в пользу КШ или ЧКВ [19].

Крайне интересной представляется работа того же автора, выполненная на базе больных, включенных в многоцентровой регистр CREDO-Kyoto [20]. Целью исследования было оценить эффективность применения шкалы SS II в реальной клинической практике с различными региональными и эпидемиологическими характеристиками пациентов из Японии. Для достижения поставленной цели была проанализирована смертность в отдаленном периоде у 3896 пациентов: у 2190 пациентов, перенесших ЧКВ, и у 1796 пациентов, перенесших КШ. SS II заметно различался в группах пациентов с КШ и ЧКВ (индекс конкордантности [c-index], 0,70, 95% ДИ: 0,68–0,72, 0,75, 95% ДИ: 0,72–0,78). Шкала риска SS II показала большую согласованность между прогнозируемой и ожидаемой смертностью у пациентов после ЧКВ или КШ (рис. 4). Авторы пришли к выводу, что SS II обладает надежной прогностической точностью как в группе пациентов с КШ, так и в группах пациентов с ЧКВ и по сравнению с анатомическими SS более точна в стратификации поздней смертности пациентов при сложных поражениях коронарных артерий [20].

Далее обратимся к еще одной публикации С. Самрос и соавт., в которой авторы провели оценку SS II у 5433 пациентов после ЧКВ [21]. Целью данной работы была оценка клинической эффективности применения шкалы SS II при стратификации риска смерти в отдаленном периоде у пациентов, которым были выполнены ЧКВ в современных рандомизированных клинических исследованиях. Для этого были проанализированы данные из 7 современных РКИ

(5433 пациентов), в которых применялись стенты с лекарственным покрытием: RTS II (Arterial Revascularization Therapies Study II) trial, STRATEGY (Single High-Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and Bare-Metal Stent in Myocardial Infarction) trial, EXCELLA II (Elixir Medical Clinical Evaluation of the Novolimus-Eluting Coronary Stent System) trial, LEADERS (Limus Eluted From a Durable Versus Erodable Stent Coating) trial, MULTISTRATEGY (Multicenter Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) trial, RESOLUTE (Resolute All Comers) trial, исследование SIRTAX (Sirolimus-Eluting Stent Compared With Paclitaxel-Eluting Stent for Coronary Revascularization). Прогноз смерти после КШ или ЧКВ был рассчитан для каждого из пациентов. На основании прогноза шкалы SS II больные были разделены на три группы: пациенты, которым показано ЧКВ, пациенты, которым показано КШ, или те, которым может быть выполнено как ЧКВ, так и КШ (последнее означает равный прогноз между КШ и ЧКВ в долгосрочной перспективе согласно шкале SS II). В результате исследования по прогнозу SS II у 5115 (94,14%) из 5433 пациентов могли быть выполнены как ЧКВ, так и КШ. У 271 больного согласно прогнозу SS II следовало выполнить только ЧКВ, а у 47 пациентов — только КШ. Исходя из демографических и клинических характеристик пациентов надо отметить, что в группе больных, которым было рекомендовано и выполнено ЧКВ, пациенты были старше по возрасту, с более сохранной функцией ЛЖ, наличием ХОБЛ и значением SS ниже по сравнению с группой КШ. Пациенты, которым было рекомендовано выполнение КШ согласно шкале риска SS II (но было выполнено тем не менее ЧКВ), были моложе, в большей части мужчины, с более высоким значением SS, сниженной ФВ ЛЖ, и 17% имели атеросклеротическое поражение периферических артерий. При 3-летнем наблюдении по рекомендациям SS II пациенты, которым было рекомендовано выполнение КШ, имели более высокую смертность по сравнению с группами боль-

Рис. 5. Распределение пациентов после расчета SS и SS II. Есть ряд пациентов, у которых имеется расхождение в прогнозе между SS и SS II [14]

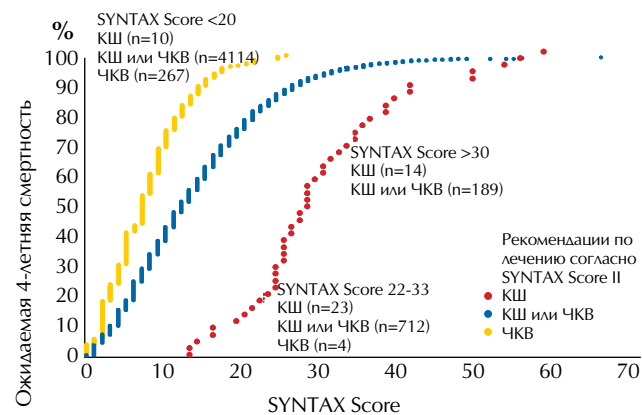
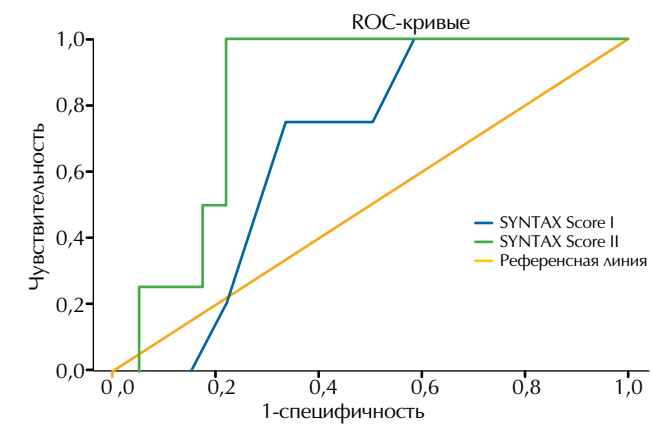


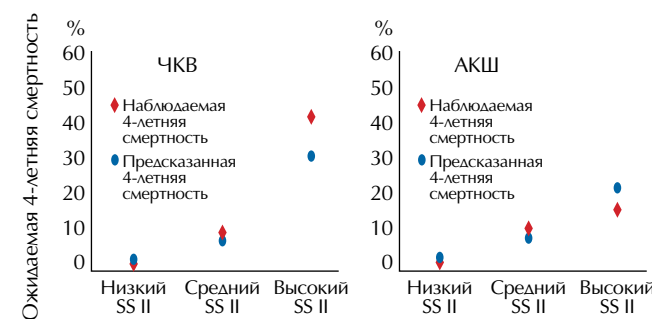
Рис. 6. ROC-анализ SS и SS II при расчете риска смертности после выполнения ЧКВ



ных, которым было рекомендовано только ЧКВ или ЧКВ и КШ (17,4, 6,1 и 5,3% соответственно, $p=0,01$). Одним из важнейших результатов исследования явилось то, что были выявлены пациенты, у которых значение SS указывало на необходимость выполнения КШ, но SS II определяла их в группу возможного выполнения ЧКВ. Также имелись пациенты, у которых были показания к ЧКВ согласно SS, но SS II рекомендовала выполнение КШ (рис. 5). Данное обстоятельство позволяет формировать гипотезу о том, что повседневное использование SS II в работе «сердечной команды» позволит более точно и индивидуально выстраивать прогноз и выбирать более подходящий метод реваскуляризации, основанный как на анатомии, так и на сопутствующих патологических изменениях и прочих клинических характеристиках пациентов [21].

В 2017 г. А. Pillai и соавт. [22] исследовали отдаленные результаты после бифуркационного стентирования ствола ЛКА на основании шкал SS и SS II. Авторы проанализировали результаты бифуркационного стентирования 132 пациентов с изучением 4-летних отдаленных результатов у 103 из них. Средний показатель SS среди пациентов составил $27,9 \pm 3,98$, а средний SS II — $29,43 \pm 9,005$. В результате было выявлено, что общая частота больших коронарных

Рис. 7. Прогнозируемая и фактическая 4-летняя смертность у пациентов после ЧКВ и КШ. У пациентов высокого риска согласно шкале риска SS II при выполнении ЧКВ фактическая смертность оказалась выше прогнозируемой [23]



событий — повторная реваскуляризация, смерть, острый ИМ (ОИМ) или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — составила 17 (16,5%) случаев. Частота повторных вмешательств была 11 (10,7%). Также имели место 4 (3,9%) случая смерти и 2 случая ОИМ. Не было выявлено ни одного случая ОНМК. Средние значения SS и SS II были крайне высоки в группе пациентов с повторной реваскуляризацией. Ни одна из клинических составляющих SS II, кроме ФВ ЛЖ, не имела связи с частотой повторной реваскуляризации. Интересно, что значение ФВ ЛЖ было значительно меньше в группе умерших пациентов ($p=0,001$). Средние значения SS и SS II были крайне высоки в группе пациентов со смертельным исходом, но без статистической достоверности ($p=0,087$). Авторами также был проведен ROC-анализ для определения специфичности и чувствительности шкал. Площадь под ROC-кривыми для SS (как предиктор смерти) была равна 0,674, что составляет 75% чувствительности и 66,7% специфичности, с пороговым значением SS 29,5. В свою очередь, площадь под ROC-кривыми для SS II (как предиктор смерти) была равна 0,833, что составляет 100% чувствительности и 87,8% специфичности, с пороговым значением SS 34,35 (рис. 6). Таким образом, было доказано, что SS II является лучшим предиктором 4-летней смертности, чем его предшественник SS. Также следует отметить, что ФВ ЛЖ является наиболее ценным показателем в SS II для прогнозирования отдаленных результатов после ЧКВ на стволе ЛКА [22].

N. Misumida и соавт. ретроспективно рассчитали SS II у пациентов, перенесших ЧКВ или КШ. Авторы выяснили, что фактическая и прогнозируемая 4-летняя смертность хорошо коррелировала у пациентов с низким и средним риском по SS II в обоих когортах ЧКВ и КШ, но фактическая смертность была выше, чем прогнозируемая, у пациентов, подвергшихся ЧКВ с высоким риском по шкале SS II [23] (рис. 7).

M. Boukhris и соавт. исследовали применение шкалы SS II у пациентов с ОИМ и тяжелым трехсосудистым или стволным поражением коронарных артерий. Следует отметить, что в SS II есть показатели, которые не могут измениться после выполнения реваскуляризации миокарда: возраст, пол, атеросклероз периферических артерий, ХОБЛ. Другие показатели могут изменяться в результате выполненной реваскуляризации: клиренс креатинина, ФВ ЛЖ, анатомический показатель SS (то есть резидуальный SS), незащищенный ствол ЛКА. В исследование были включены 100 пациентов. Полная реваскуляризация миокарда была достигнута только у 2/3 пациентов. У этих пациентов медиана резидуального значения SS составила 4. Далее авторы рассчитали остаточный SS II. Медиана этого показателя была равна 13. Интересно, что остаточный SS II ≥ 13 был связан с развитием больших сердечных и цереброваскулярных событий в течение 1 года (коэффициент 1,93; 95% ДИ: 1,18–6,81; $p=0,037$). Авторы пришли к выводу, что шкала SS II может быть использована для прогнозирования результатов первого года у пациентов с ОИМ и тяжелым поражением коронарных артерий после выполненного ЧКВ [24].

Точная стратификация рисков у пациентов с тяжелым поражением коронарных артерий и сопутствующими за-

болеваниями необходима не только для врачей, но и для пациентов. Необходимо оговаривать с больными и их родственниками все риски, вероятность их развития при разных методах лечения, чтобы дать возможность пациенту осуществить выбор метода лечения. Шкала SS II, скорее всего, будет совершенствоваться и развиваться. Но тем не менее нам представляется, что основная ее цель достигнута — обратить внимание на многогранность проблемы тяжелого поражения коронарных артерий и сопутствующих им заболеваний, а также их взаимовлияние. Нередко пациент даже с крайне тяжелым поражением коронарных артерий согласно шкале SS будет иметь лучший прогноз и возможность лечения, если ему выполнить ЧКВ, и наоборот.

Таким образом, на основании обзора доступной мировой литературы можно констатировать, что в настоящее время медицинское сообщество работает в эпоху после проведенного исследования SYNTAX, на результаты которого опираются рекомендации по реваскуляризации мио-

карда. Известно, что различные современные клинические и технические разработки в области эндоваскулярной хирургии приводят к достоверному улучшению результатов выполнения ЧКВ, особенно у пациентов со сложными поражениями коронарных артерий. Однако их совместное влияние на результаты ЧКВ недостаточно проанализировано. Как следствие вышеуказанного, результаты принятия решений «сердечной командой» на основании шкалы SS, вероятнее всего, не соответствуют реальной клинической практике и техническим возможностям эндоваскулярной хирургии. Это, в свою очередь, приводит к сужению современных возможностей эндоваскулярного лечения ИБС у пациентов со сложными поражениями коронарных артерий и сопутствующей хронической патологией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Marko Turina. The first PTCAs in Zurich, in 1977. *European Heart Journal*. Volume 38. Issue 28. 21 July 2017. Pages 2166–2167.
2. Patrick W. Serruys, MD, PhD, Marie-Claude Morice, MD, A. Pieter Kappetein, MD, PhD, Antonio Colombo, MD, David R. Holmes, MD, Michael J. Mack. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2009; 360:961–972.
3. Authors/Task Force members, Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J. P., Cremer J., Jüni P. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European heart journal*. 2014. 35(37), 2541–2619.
4. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Jüni P. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal*. 2018.
5. Campos C.M., Van Klaveren D., Farooq V., Simonton C.A., Kappetein A.P., Sabik III J.F., Serruys P.W. Long-term forecasting and comparison of mortality in the Evaluation of the Xience Everolimus Eluting Stent vs. Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization (EXCEL) trial: prospective validation of the SYNTAX Score II. *European heart journal*. 2015. 36(20), 1231–1241.
6. Escaned J., Banning A., Farooq V., Echavarría-Pinto M., Onuma Y., Ryan N., Suwannasom P. Rationale and design of the SYNTAX II trial evaluating the short to long-term outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularisation in patients with de novo three-vessel disease. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2016. 12(2), e224–34.
7. Dangas G.D., Farkouh M.E., Sleeper L.A., Yang M., Schoos M.M., Macaya C., Lansky A.J. Long-term outcome of PCI versus CABG in insulin and non-insulin-treated diabetic patients: results from the FREEDOM trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. 64(12), 1189–1197.
8. Ahn J.M., Roh J.H., Kim Y.H. et al. Randomized Trial of Stents Versus Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease: 5-Year Outcomes of the PRECOMBAT Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2198–206.
9. Morice M.C., Serruys P.W., Kappetein A.P., Feldman T.E., Stähle E., Colombo A., Religa G. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the SYNTAX trial. *Circulation*. 2014. CIRCULATIONAHA-113.
10. Iqbal J., Vergouwe Y., Bourantas C.V., Klaveren D.V., Zhang Y.J., Campos C.M., Steyerberg E.W. Predicting 3-year mortality after percutaneous coronary intervention: updated logistic clinical SYNTAX score based on patient-level data from 7 contemporary stent trials. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2014. 7(5), 464–470.
11. Mohr F.W., Morice M.C., Kappetein A.P., Feldman T.E., Stähle E., Colombo A., Houle V.M. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *The lancet*. 2013. 381(9867), 629–638.
12. Алекаян Б.Г., Стаферов А.В., Григорьян А.М., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации — 2017 год. *Эндоваскулярная хирургия*. 2018. Т. 5. №2. Стр. 93–240.
13. Петросян Ю.С., Иоселиани Д.Г. О суммарной оценке состояния коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 1976. №12. Стр. 41–46.
14. Vasim Farooq, MBChB, MRCP, Salvatore Brugaletta, MD, Patrick W. Serruys, MD, PhD. The SYNTAX Score and SYNTAX-Based Clinical Risk Scores. *Semin Thoracic Surg*. 2011; 23:99–105.
15. Farooq V., van Klaveren D., Steyerberg E.W., Meliga E., Vergouwe Y., Chieffo A., Feldman T. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *The Lancet*. 2013. 381(9867), 639–650.
16. Escaned J., Collet C., Ryan N., Luigi De Maria G., Walsh S., Sabate M., Hoole S.P. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *European heart journal*. 2017. 38(42), 3124–3134.
17. Campos C.M., Stanetic B.M., Farooq V., Walsh S., Ishibashi Y., Onuma Y., SYNTAX II Study Group. Risk stratification in 3 vessel coronary artery disease: Applying the SYNTAX Score II in the Heart Team Discussion of the SYNTAX II trial. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2015. 86(6), e229–e238.
18. Campos C.M., van Klaveren D., Farooq V., Simonton C.A., Kappetein A.P., Sabik III J.F., Serruys P.W. Long-term forecasting and comparison of mortality in the Evaluation of the Xience Everolimus Eluting Stent vs. Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization (EXCEL) trial: prospective validation of the SYNTAX Score II. *European heart journal*. 2015. 36(20), 1231–1241.
19. Genereux P., Serruys P., Kappetein A., van Boven A., Hickey M., Kandzari D., Pocock S. OUTCOMES OF PCI VERSUS CABG IN LEFT MAIN DISEASE ACCORDING TO SYNTAX SCORE BY SITE VERSUS ANGIOGRAPHIC CORE LABORATORY ASSESSMENT: INSIGHTS FROM THE EXCEL TRIAL. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. 69(11 Supplement), 972.
20. Campos C.M., van Klaveren D., Iqbal J., Onuma Y., Zhang Y.J., Garcia-Garcia H.M., Nakagawa Y. Predictive performance of SYNTAX Score II in patients with left main and multivessel coronary artery disease. *Circulation Journal*. 2014. 78(8), 1942–1949.
21. Campos C.M., Garcia-Garcia H.M., van Klaveren D., Ishibashi Y., Cho Y.K., Valgimigli M., Garg S. Validity of SYNTAX score II for risk stratification of

- percutaneous coronary interventions: A patient-level pooled analysis of 5433 patients enrolled in contemporary coronary stent trials. *International journal of cardiology*. 2015. 187, 111–115.
22. Pillai A.A., Kottiyath H., Satheesh S., Selvaraj R., Jayaraman B. Long-term outcomes following left main bifurcation stenting in Indian population — Analysis based on SYNTAX I and II scores. *Indian Heart Journal*. 2017.

23. Naoki Misumida et al. Prognostic Value of Anatomical SYNTAX Score and SYNTAX Score II in Veterans with Left Main and/or Three-Vessel Coronary Artery Disease. *The American Journal of Cardiology*. 2018.
24. Boukhris M., Abcha F., Tomasello S.D., Giubilato S., Azzarelli S., Galassi A.R. Residual SYNTAX score II: A combination of the assessment of the revascularization degree and the clinical evaluation after percutaneous coronary intervention. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2018. 30(2), 158–159.

Поступила 31.01.2019

Принята в печать 04.03.2019

https://doi.org/10.36396/MS.2019.14.03.004

Сравнительная характеристика сорбентов для удаления иммуноглобулинов (сравнение *in vitro*)

М.И. АФАНАСЬЕВА, О.А. ДМИТРИЕВА, О.И. АФАНАСЬЕВА, И.Ю. АДАМОВА, П.А. ЛЕВАШОВ, Е.Д. ОВЧИННИКОВА, С.Н. ПОКРОВСКИЙ

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

Цель исследования. Методы терапевтического афереза в мировой клинической практике считаются эффективными для лечения тяжелых заболеваний аутоиммунной природы в качестве как первой, так и второй линии терапии. В настоящее время для специфического удаления иммуноглобулинов (Ig) широко используются различные плазмасорбенты с иммобилизованными природными и синтетическими лигандами. Нами был синтезирован новый сорбент, пригодный для гемоперфузии. Предлагаемая работа посвящена исследованию свойств гемосорбента в сравнении с одним из широко используемых плазмасорбентов. **Материал и методы.** В работе были использованы сорбент с поликлональными антителами к иммуноглобулину G человека (плазмасорбент) и сорбент с синтетическим лигандом, иммобилизованным на макрогранулированную матрицу (гемосорбент). Оценивали динамику концентрации различных классов и подклассов IgG, специфических антифосфолипидных и анти-ДНК- аутоантител, а также С-реактивного белка (СРБ) в условиях проведения экспериментов *in vitro*. **Результаты.** Исследованные сорбенты обладали сравнимой эффективностью удаления IgG и IgA (60 и 32% против 47 и 35% на плазмо- и гемосорбенте соответственно). Однако IgM связывались только с плазмасорбентом (28%). При этом гемосорбент с большей эффективностью связывал подклассы IgG3 и IgG4, а также специфические аутоантитела против двухцепочечной (дц) и денатурированной одноцепочечной (оц) ДНК. В отличие от плазмасорбента гемосорбент был способен с высокой эффективностью связывать и удалять из плазмы СРБ. Гемосорбент с иммобилизованным синтетическим лигандом был инертен относительно клеток крови и обладал гемосовместимостью в экспериментах *in vitro* при перфузии цельной крови. **Выводы.** Как плазмасорбент, так и гемосорбент, одинаково эффективно удаляют Ig основных классов (IgG и IgA), подклассы IgG и специфические антифосфолипидные и анти-ДНК аутоантитела. Создание сорбента для удаления IgG, подходящего для перфузии цельной крови, позволит расширить применение методов терапевтического афереза для лечения пациентов с аутоиммунными и, возможно, сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: иммуносорбент, аутоиммунные заболевания, антифосфолипидный синдром, атеросклероз, С реактивный белок, IgG аферез.

Sorbents for immunoglobulin apheresis (*in vitro* comparison study)

AFANASIEVA M.I., DMITRIEVA O.A., AFANASIEVA O.I., ADAMOVA I.YU., LEVASHOV P.A., OVCHINNIKOVA E.D., POKROVSKY S.N.

Institute of Experimental Cardiology of «National Medical Research Center of Cardiology», RF Ministry of Health

Background. Therapeutic apheresis methods are applied in the world clinical practice as one of the effective approaches for treatment of severe autoimmune diseases, both as first-line and second-line therapy. Currently plasmatorbents with immobilized native and synthetic ligands are widely used for specific removal of immunoglobulins. We have developed and investigated the new hemosorbent and compared it with one of the used plasmatorbents. **Methods.** In our study we've compared immunosorbent with sheep polyclonal antibodies against human immunoglobulin G and the sorbent with synthetic ligand, immobilized on cross-linked macro beads agarose matrix. We've tested *in vitro* at the same conditions the efficiency of removal of Ig classes and subclasses, autoantibodies against DNA and antiphospholipid autoantibodies, and also C-reactive protein. **Results.** Both sorbents have almost equal efficiency of IgG and IgA removal — 60% and 32% for plasmatorbent and 47% and 35% — for hemosorbent. But IgM were removed only by plasmatorbent (28%). The hemosorbent have binded more effective such subclasses of immunoglobulins as IgG3 and IgG4, and also specific autoantibodies to single or double stranded DNA. Hemosorbent have removed C-reactive protein very effective. Hemocompatibility of hemosorbent was verified by inertness with human blood cells. **Conclusions.** Ig-plasmatorbent and Ig-hemosorbent have the same efficacy for removal of Ig classes, IgG subclasses, antiphospholipid and others pathogenic autoantibodies. But Ig-hemosorbent is more successful in C-reactive protein binding compared to Ig-plasmatorbent and it is hemocompatible.

Keywords: immunosorbent, autoimmune diseases, antiphospholipid syndrome, atherosclerosis, C-reactive protein, IgG apheresis.

Сведения об авторах:

Афанасьева Марина Ильинична — научный сотрудник лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ. ORCID: 0000-0002-5725-3805

Дмитриева Оксана Александровна — научный сотрудник лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава. Тел.: +7 (495) 414-67-32. E-mail: dmitrievaoksan@rambler.ru ORCID: 0000-0001-5757-9525 (автор, ответственный за переписку)

Афанасьева Ольга Ильинична — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ. ORCID: 0000-0001-8909-8662

Адамова Ирина Юрьевна — к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ. ORCID: 0000-0002-4491-1143

Левашов Павел Андреевич — к. х. н., старший научный сотрудник химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. ORCID: 0000-0002-2619-5868

Овчинникова Екатерина Дмитриевна — младший научный сотрудник лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ. ORCID: 0000-0002-1437-8309

Покровский Сергей Николаевич — проф., д. б. н., руководитель лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ. ORCID: 0000-0001-5944-6427

Введение

В последнее время все большее число людей страдают аутоиммунными патологиями. В патогенезе этих заболеваний ведущая роль принадлежит антителам (Ат), вырабатываемым к собственным клеткам и тканям. В зависимости от специфичности этих антител (Ат) аутоиммунные заболевания могут ограничиваться поражением одного или нескольких органов, как это происходит при дилатационной кардиомиопатии, аутоиммунном тиреоидите, инсулинзависимом сахарном диабете (СД)1-го типа, тромбоцитопенической пурпуре, либо поражать многие ткани собственного организма, вызывая системное поражение, как это наблюдается при системной красной волчанке (СКВ), ревматоидном артрите (РА), антифосфолипидном синдроме (АФС) и ряде других заболеваний, при которых вырабатывается большое количество аутоантител различной специфичности. АФС представляет собой симптомокомплекс, проявляющийся венозными и/или артериальными тромбозами, акушерской патологией, тромбоцитопенией, поражением почек и сердечно-сосудистой системы. Ключевыми звеньями патогенеза являются образование в организме высоких титров антител к фосфолипидам и фосфолипид-связывающим белкам, подавление активности прокоагулянтных белков и фибринолиза, активация системы комплемента [1, 2].

Исследования связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и АФС начаты в 1985 г. проф. Е.Л. Насоновым и не потеряли своей актуальности вплоть до сегодняшнего дня [3]. Недавно проведенный метаанализ продемонстрировал, что наличие антифосфолипидных Ат у пациентов является значимым фактором риска атеросклероза и сопутствующих сердечно-сосудистых осложнений [4].

Для лечения заболеваний аутоиммунной природы необходимо уменьшение количества циркулирующих аутоантител, что в случае неэффективности медикаментозной терапии или наличия противопоказаний может

быть успешно достигнуто при использовании экстракорпоральных методов лечения [5-9]. Согласно руководству по применению экстракорпоральных методов для лечения различных заболеваний, разработанному Американской ассоциацией по гемаферезу на основе принципов доказательной медицины, методы терапевтического афереза используются для таких аутоиммунных заболеваний, как катастрофический АФС, тяжелая форма СКВ, рассеянный склероз и др., либо в качестве самостоятельного способа лечения, либо в сочетании с другими способами как вторая линия терапии [10].

В клинической практике для удаления аутоантител помимо плазмафереза используются сорбенты с иммобилизованными поликлональными Ат к Ig человека [9, 11, 12], стафилококковым белком А [13], а также синтетическими лигандами — пептидом PGam146 [14] или триптофаном [15]. Ранее мы синтезировали сорбент с иммобилизованным на макрогранулированную матрицу синтетическим лигандом, пригодный для перфузии крови [16]. Использование такого сорбента существенно упрощает процедуру афереза и позволяет расширить сферу его применения.

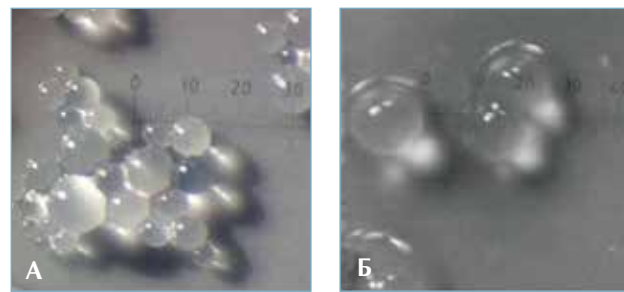
Целью данной работы является сравнение эффективности и специфичности гемосорбента с синтетическим лигандом с иммуносорбентом для плазмоперфузии в экспериментах *in vitro*.

Материал и методы

В работе были использованы следующие образцы сорбентов: а) с иммобилизованными на агарозную матрицу поликлональными антителами барана против IgG человека (в дальнейшем «иммуносорбент», «плазмасорбент») и б) с синтетическим лигандом, содержащим в своем составе ароматические ядра индола, иммобилизованным на сверхсшитую макрогранулированную агарозную матрицу (в дальнейшем «гемосорбент»).

Форму, размер и распределение гранул сорбентов исследовали методом световой микроскопии с исполь-

Рисунок 1. Результаты световой микроскопии гранул сорбентов, пригодных для (а) плазмо- и (б) гемоперфузии, х80



зованием микроскопа «Микроскоп стереоскопический панкреатический MC-2 Zoom» («Микромед», Россия) при 80-кратном увеличении.

Определение размеров пор сорбентов проводили методом гелпроницающей хроматографии. Через колонку, содержащую 50 мл исследуемого геля, уравновешенную фосфатным буфером, пропускали голубой декстран (2000 кДа) и стандартные белки-маркеры с молекулярной массой от 26 до 669 кДа. Коэффициент доступности (K_{av}) рассчитывали по формуле: $K_{av} = (V_{\text{белка}} - V_{\text{декстрана}}) / (V_{\text{колонки}} - V_{\text{декстрана}})$, где $V_{\text{белка}}$ и $V_{\text{декстрана}}$ — объемы элюции. Строили калибровочные зависимости коэффициента доступности от логарифма молекулярной массы, по которым далее рассчитывали предельную молекулярную массу белка, способного проникать в поры сорбента.

Изучение сорбционных свойств проводили методом хроматографии плазмы крови больных с акушерской патологией с диагнозом АФС и наличием повышенных титров антифосфолипидных антител (от 5,2 до 7,2 мг/мл IgG, от 1,1 до 2,0 мг/мл IgM, от 0,6 до 1,3 мг/мл IgA), а также аутоантител к оц и дц ДНК (от 16,7 до 17,8 МЕ/мл анти-оцДНК, от 9,3 до 19,8 МЕ/мл анти-дцДНК). Концентрация СРБ в плазме крови составляла от 6 до 20 мг/л. Соотношение объемов «сорбент/плазма» варьировали в зависимости от поставленной задачи — 1:5 и 1:10. Для определения сорбции СРБ объем наносимой на колонку плазмы изменяли от 5-кратного до 40-кратного избытка относительно объема сорбента. Хроматографию проводили в течение 60 минут при температуре 37°C в термостате на качалке.

В плазмах до и после хроматографии были измерены общий белок биуретовым методом, концентрация IgG методом турбидиметрии, методом иммуноферментного анализа (ИФА) («Вектор Бест», Россия) следующие показатели: СРБ, IgG, IgM, IgA, подклассы IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, антитела к оцДНК и дцДНК, методом ИФА (Orgentic Diagnostika GmbH, Германия) специфические Ат, участвующие в формировании АФС. Коэффициент селективности сорбции различных компонентов рассчитывали в соответствии с описанным ранее способом [17].

Для определения максимальной сорбционной емкости и констант десорбции исследуемых сорбентов проводили хроматографию на модельном растворе. Октагам (раствор для инфузий 50 мг/мл (Octapharma, Австрия) разводили физиологическим раствором до концентраций

от 0,2 до 15 мг/мл, сорбент инкубировали с 10-кратным избытком модельного раствора в течение 30 минут при температуре 37°C в термостате на качалке. В супернатанте после хроматографии измеряли оптическую плотность при длине волны 280 нм, рассчитывали количество свободного и связанного с матрицей IgG, далее — максимальную сорбционную емкость и константу десорбции по уравнению Ленгмюра.

Для проверки гемосовместимости 3 серии гемосорбента инкубировали с кровью здоровых доноров с соответствующими нормами показателями форменных элементов и гемоглобина. Соотношение объемов «сорбент/кровь» составляло 1:20, условия инкубации — кровь самотеком пропускали через колонку с сорбентом, размер пор фильтра — 133 мкм. В качестве антикоагулянтов использовали ЭДТА в конечной концентрации 10 мМ (Roth, Германия), гепарин натрия (ФГУП «МЭЗ», Россия) в дозе 2,5 Ед/мл, или 3,8% раствор цитрата натрия 1/24 от конечного объема (Panheas, Испания). Количество форменных элементов крови и концентрацию гемоглобина определяли на гематологическом анализаторе Elite 3 (Erba, Чехия).

Результаты

Для создания плазмо- и гемосорбентов были выбраны две матрицы, идентичные по химическому составу, материал сферических гранул матриц представлял собой перешитую эпихлоргидрином агарозу. Характеристики матриц представлены на рис. 1 и в табл. 1.

Общие пулы IgG и IgA удалялись на обоих исследованных сорбентах (табл. 2) примерно с одинаковой эффективностью. Исследованные сорбенты одинаково сорбировали специфические аутоантитела против дцДНК и денатурированной оцДНК человека. Было показано, что способность связывать специфические анти-ДНК Ат у обоих исследуемых сорбентов выше по сравнению с общим пулом IgG. Особенно это было выражено у сорбента с иммобилизованным синтетическим лигандом, для которого эффективность удаления анти-дцДНК достигает 77±10%, в то время как для IgG составляет 52±3%, что подтверждалось при анализе коэффициента селективности (см. табл. 2).

Оба сравниваемых между собой сорбента более чем на 50% удаляют специфические антифосфолипидные Ат

Таблица 1. Характеристика матриц и сорбентов для плазмо- и гемосорбции

Характеристика	IgG-плазмсорбент	IgG-гемосорбент
Матрица		
размер гранул, мкм	40–180	150–200
размер пор, Да	6,3*10 ⁸	3,6*10 ⁶
Сорбент		
максимальная сорбционная емкость, мг/мл геля	15±2	42±2
константа диссоциации, М	7*10 ⁻⁷	1*10 ⁻⁵

Таблица 2. Динамика и селективность сорбции различных классов Ig, подклассов IgG и специфических аутоантител

Целевой компонент плазмы	Концентрация в плазме*			Удаление**		Коэффициент селективности***	
	исходно	плазмсорбента	гемосорбента	плазмсорбент	гемосорбент	плазмсорбент	гемосорбент
1	2	3	4	5	6	7	8
Классы Ig	мг/мл	мг/мл	мг/мл	%	%		
IgG	8,1±0,48	3±0,18	4,15±0,4	59,8±4,4	46,8±2,8	-	-
IgM	1,4±0,05	0,9±0,05	1,2±0,09	27,5±9,2	12,5±7,8	-	-
IgA	0,6±0,03	0,4±0,04	0,4±0,02	32,0±4,2	34,5±4,9	-	-
Подклассы IgG	мг/мл	мг/мл	мг/мл	%	%		
IgG1	3,9±0,23	1,7±0,1	2,17±0,13	58±2	42±3	0,44±0,11	0,57±0,14
IgG2	3,0±0,12	1,2±0,1	1,74±0,08	59,4±0,4	40,3±3	0,51±0,13	0,57±0,14
IgG3	0,6±0,03	0,2±0,02	0,29±0,02	56±13	57±11	0,96±0,01	1,36±0,25
IgG4	0,3±0,02	0,1±0,01	0,2±0,02	53±6	50±6,7	0,36±0,08	0,71±0,20
Специфические аутоАт против	МЕ/мл	МЕ/мл	МЕ/мл	%	%		
дцДНК IgG	19,8±1,4	3,2±0,16	5,1±0,46	77±9,9	71±4,2	0,98±0,01	1,44±0,07
оцДНК IgG	17,8±1,4	5,8±0,41	7±0,56	67,5±0,7	61±0	1,78±0,46	2,34±0,38
β2ГП1 IgG	6,9±0,48	3,4±0,27	4,3±0,39	53±2,8	50±17	0,58±0,07	1,20±0,36
β2ГП1 IgM	4,4±0,22	3,4±0,31	4,1±0,32	21±4,2	8,5±0,7	0,70±0,12	0,95±0,36
КА IgG	5,5±0,31	2,7±0,22	3,4±0,17	52,5±2,1	46,5±12	0,49±0,0	0,83±0,15
КА IgM	6,7±0,54	6,2±0,56	6,7±0,7	13,5±9,2	2,5±3,5	0,62±0,33	0,48±0,33
ФС IgG	4,8±0,43	2,3±0,16	3,1±0,16	52,5±0,7	42,5±12	0,53±0,02	0,76±0,15
ФС IgM	5,7±0,51	4,4±0,31	5±0,47	16,25±11	7,05±8,4	0,46±0,05	0,42±0,30
ФИ IgG	5,2±0,21	2,5±0,22	3,1±0,2	57±7,1	52±15,6	0,67±0,12	1,09±0,29
ФИ IgM	5,2±0,16	3,9±0,16	4,8±0,4	21±4,2	4,5±2,1	0,73±0,09	0,60±0,07
ФК IgG	10,3±0,21	4,5±0,4	6,2±0,55	52,5±4,9	53±18,4	0,51±0,06	1,19±0,37
ФК IgM	10,4±0,83	9,6±0,58	10,4±0,3	12±5,7	0±0	0,45±0,21	0±0
ФЛ IgG	5,9±0,12	2,4±0,27	3,5±0,31	57,5±2,1	48±9,9	0,64±0,03	0,88±0,14
ФЛ IgM	6,9±0,35	5,6±0,34	6,6±0,52	17,5±0,7	2±2,8	0,63±0,15	0,13±0,09
ФЛ β2ГП1 IgG	3,4±0,24	1,3±0,1	1,7±0,1	63±1,4	54,5±6,4	0,82±0,05	1,11±0,08
ФЛ β2ГП1 IgM	2,8±0,11	2,3±0,15	2,8±0,3	16,5±3,5	0±0	0,52±0,09	0±0

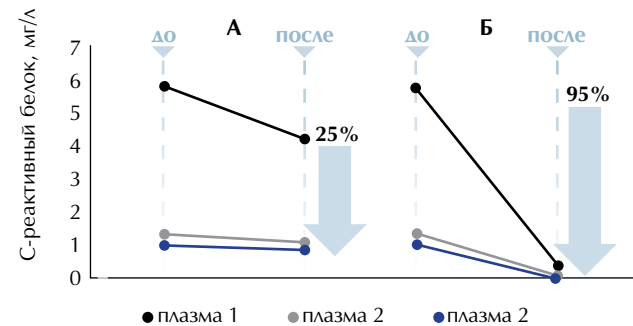
Примечание. * — концентрации в плазме представлены как среднее ± стандартное отклонение на образце плазмы крови от одного больного;

** — % удаления рассчитан как среднее ± стандартное отклонение для опытов на образцах плазмы крови от разных больных;

*** — коэффициент селективности сорбции специфических аутоантител рассчитан относительно сорбции пула соответствующего класса Ат — IgG или IgM;

АутоАт — аутоантитела, **β2ГП1** — бета-2-гликопротеин 1, **КА** — кардиолипид, **ФС** — фосфатидилсерин, **ФИ** — фосфатидилинозитол, **ФК** — фосфатидная кислота, **ФЛ** — фосфолипиды.

Рисунок 2. Снижение концентрации СРБ в образцах плазмы крови больных с АФС при проведении хроматографии на (а) плазмсорбенте и (б) гемосорбенте (соотношение «объем сорбента — объем плазмы» — 1:5)



класса G ($55 \pm 4\%$ для плазмсорбента и $50 \pm 4\%$ для гемосорбента). Для антифосфолипидных Ат класса М наблюдали практически ту же картину, как и для всего пула IgM. Гемосорбент не обладал способностью удалять этот класс Ат, в то время как плазмсорбент связывал $17 \pm 3\%$.

Среднее снижение концентрации общего белка в образцах трех исследованных плазм составило $9,7 \pm 1,5\%$ для гемосорбента и $3,7 \pm 1,5\%$ для иммуносорбента, т. е. не было существенным.

Эффективность сорбции СРБ гемосорбентом достоверно превышала аналогичный показатель для иммуносорбента (рис. 2, А и Б). При увеличении нагрузки за счет пропорционального увеличения объема наносимой на сорбент плазмы с исходной концентрацией СРБ 20 мг/л абсолютное значение сорбционной емкости увеличивалось до 248 мкг/мл геля.

Мы исследовали гемосовместимость сорбента в опытах *in vitro* с использованием трех различных антикоагулянтов (рис. 3). Было зарегистрировано снижение тромбоцитов на 39% и лейкоцитов на 16% при использовании гепарина в качестве антикоагулянта за счет адгезии этих клеток на сорбенте. Снижения эритроцитов, равно как и изменений в их характеристиках, не наблюдали. В случае применения ЭДТА либо цитрата натрия сорбент с иммобилизованным химическим лигандом являлся гемосовместимым.

Обсуждение

Лечение ряда заболеваний аутоиммунной природы существующими медикаментозными препаратами во многих случаях не позволяет добиться полного излечения заболевания или стойкой ремиссии. Так, показанием проведения плазмафереза при катастрофическом АФС является отсутствие положительных результатов терапии антикоагулянтами и глюкокортикостероидами [10, 18], а в случаях тяжелого начала заболевания либо наличия признаков микроангиопатической гемолитической анемии плазмаферез является терапией первой линии [18, 19]. Использование терапевтического афереза как самостоятельной терапии первой линии рекомендовано для лечения таких аутоиммунных заболеваний, как злокачественная миастения, синдром Гийена — Барре, демиелинизирующая полирадикулоневропатия, криоглобулинемия, быстро прогрессирующий гломерулонефрит [10]. Проведение терапевтического афереза совместно с лекарственной терапией при СКВ позволяет быстрее достигнуть результата, а также снизить количество применяемых цитотоксических препаратов [20]. Использование методов иммуносорбции также способно существенно улучшить состояние больных, прогноз заболевания, а также обеспечить длительную ремиссию для ряда заболеваний [5, 8, 21, 22].

Сорбенты для удаления Ig были синтезированы с использованием двух агарозных матриц, обладающих различными физико-химическими характеристиками [23, 24]. В условиях сорбции IgG из раствора гемосорбент с иммобилизованным синтетическим лигандом обладает большей сорбционной емкостью, но в то же время коэффициент диссоциации связи лиганд-IgG для такого сорбента на два порядка ниже, чем для иммуносорбента. Поэтому оба сорбента в равной степени способны связывать и удалять IgG, незначительно отличаясь по эффективности (67% для плазмсорбента и 52% для гемосорбента). IgM частично удалялись на иммуносорбенте (28%) и практически не связывались с гемосорбентом с иммобилизованным синтетическим лигандом. Такая разница объясняется различием в размере пор матриц, использованных при создании сорбента для гемосорбции, но не с химическими свойствами лиганда [24].

Мы обнаружили более выраженное связывание отдельных подклассов Ig гемосорбентом по сравнению с иммуносорбентом, одинаково сорбирующим все подклассы. Данное наблюдение согласуется с результатами исследования [25], продемонстрировавшими 60%-ное снижение IgG3 по сравнению с 30%-ным снижением общего пула Ig на колонке с иммобилизованным триптофаном.

Отмеченная для гемосорбента тенденция к более выраженной сорбции 3-го и 4-го подклассов IgG может оказать перспективной для лечения больных с патологиями, при которых IgG3 и IgG4 участвуют в патогенезе заболевания [26]. Согласно ряду клинических и экспериментальных исследований, аутоантитела IgG3 против кардиальных белков, и в частности миозина, могут играть ключевую роль в развитии такого тяжелого сердечно-сосудистого заболевания, как дилатационная кардиомиопатия [27–29]. Кроме того, уровень IgG3 ассоциирован с более тяжелой сердечной недостаточностью у больных с послеродовой кардиомиопатией [30].

По данным нескольких исследований, высокие титры антифосфолипидных Ат были достоверно связаны с развитием у пациентов таких сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза, как инсульт и инфаркт миокарда, а также с увеличением смертности [31, 32]. Примечательным является наличие взаимосвязи повышенного уровня антифосфолипидных аутоантител и сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза именно у лиц без диагностированных аутоиммунных патологий [4]. Возможный патогенетический механизм, объясняющий наличие этой связи, недавно был продемонстрирован на примере иммунных комплексов с 2-ГПП1, запускающих процесс нетоза с последующей активацией и агрегацией тромбоцитов [33].

Более выраженная специфичность гемосорбента β 2ГПП1 на основе синтетического лиганда к антифосфолипидным и анти-ДНК Ат по сравнению с иммуносорбентом также может быть использована для эффективного лечения пациентов с аутоиммунными патологиями с повышенным уровнем специфических IgG аутоантител.

Способность гемосорбента связывать и эффективно удалять СРБ из плазмы крови человека, по-видимому, согласуется с повышенной селективностью сорбента к IgG3, поскольку оба белка (СРБ и IgG3) взаимодействуют с C1q системы комплемента и рецептором FcRI. Удаление СРБ также может

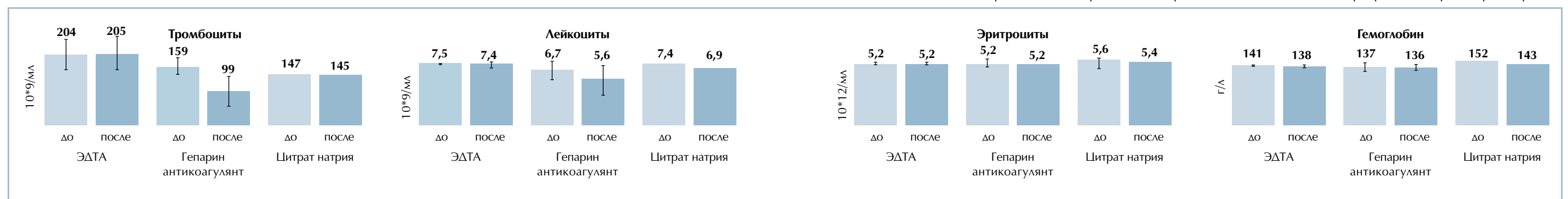
оказывать положительный эффект при лечении широкого спектра заболеваний аутоиммунной природы. По данным эпидемиологических исследований, была показана связь СРБ с заболеваниями аутоиммунной природы, такими как воспалительное заболевание кишечника [34], РА [35], сердечно-сосудистые заболевания [36], СД 2-го типа [37], и общей смертностью [36]. Американское общество сердца (American Heart Association, АНА), Канадское сердечно-сосудистое общество (Canadian Cardiovascular Society, ССС) и Национальная академия клинической биохимической лабораторной медицины США (National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice, NACB) предполагают, что СРБ может играть ключевую роль во многих проявлениях сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на то что пока не получено прямых доказательств его участия в патогенезе заболевания [38, 39]. Достоверное уменьшение зоны некроза в экспериментальной модели инфаркта миокарда после удаления СРБ из крови животных в процедурах экстракорпорального кровообращения, описанного в работе А. Sheriff и соавт., позволяет предположить увеличение положительного клинического эффекта от совместного удаления СРБ и патологических аутоантител [40].

Заключение

Оба синтезированных сорбента — плазмсорбент с иммобилизованными поликлональными Ат барана против IgG человека и гемосорбент с синтетическим лигандом — эффективно удаляют общий пул IgG, а также специфические антифосфолипидные и анти-ДНК Ат из крови или плазмы крови больных с аутоиммунными заболеваниями. Однако только плазмсорбент, синтезированный на матрице с большими порами, может уменьшить концентрацию IgM. Создание эффективного гемосовместимого сорбента для удаления IgG позволяет расширить применение методов терапевтического афереза для лечения пациентов с аутоиммунными и, возможно, сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, так как не требует ни предварительной плазмосепарации, как при использовании иммуносорбентов, ни введения плазмозамещающих растворов, как при плазмообмене.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Рисунок 3. Динамика содержания клеток крови до и после аффинной хроматографии крови здоровых доноров на колонке с гемосорбентом



Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение для опытов на трех разных донорах и сериях сорбента.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Giannakopoulos B., Krilis S.A. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2013, 368 (11):1033-1044.
2. Girardi G., Redecha P., Salmon J.E. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med.* 2004, 10(11):1222-1226.
3. Решетняк Т.М. Исследования, посвященные антифосфолипидному синдрому, в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» — основные достижения (к 40-летию Диссертационного совета). *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(6):614-627 [Reshetnyak T.M. Studies devoted to antiphospholipid syndrome at the V.A. Nasonova research institute of rheumatology: main achievements (on the occasion of the 40th anniversary of the dissertation board). *Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(6):614-627. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-614-627>].
4. Iseme R.A., McEvoy M., Kelly B., et al. *A role for autoantibodies in atherosclerosis.* *Cardiovasc Res.* 2017; 113(10):1102-1112. doi: 10.1093/cvr/cvx112.
5. Dandel M., Wällukat G., Englert A., Hetzer R. Immunoabsorption therapy for dilated cardiomyopathy and pulmonary arterial hypertension. *Atheroscler Suppl.* 2013; 14(1):203-11.
6. Sofue T., Hayashida Y., Hara T., et al. Plasmapheresis in a patient with antiphospholipid syndrome before living-donor kidney transplantation: a case report. *BMC Nephrol.* 2014; 15:167.
7. McMillan R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin. Hematol.* 2000; 37 (3):239-248.
8. Biesenbach P., Schmaldienst S., Smolen J.S., et al. Immunoabsorption in SLE: three different high affinity columns are adequately effective in removing autoantibodies and controlling disease activity. *Atheroscler Suppl.* 2009; 10(5):114-121.
9. S.N. Pokrovsky, M.V. Ezhov, M.S. Safarova et al Ig apheresis for the treatment of severe DCM patients. *Atherosclerosis Supplements.* 2013 (14) — P. 213-218.
10. Schwartz J., Padmanabhan A., Aqai N., et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher.* 2016 Jun;31(3):149-62. doi: 10.1002/jca.21470.
11. Koll R.A. Ig-Therasorb immunoabsorption for selective removal of human immunoglobulins in diseases associated with pathogenic antibodies of all classes and IgG subclasses, immune complexes, and fragments of immunoglobulins. *Ther. Apher.* 1998;2 (2): 147-152.
12. Bilgir O., Bilgir F., Calan M., et al. Immunoabsorption method using immunoglobulin Adsopak in adult cases with ГТР resistant to splenectomy and other medical therapies. *Transfus Apher Sci.* 2008;39(2):109-113.
13. Doesch A.O., Konstandin M., Celik S., et al. Effects of protein A immunoabsorption in patients with advanced chronic dilated cardiomyopathy. *J Clin Apher.* 2009; 24(4):141-149.
14. Ronspeck W., Brinekman R., Egner R., et al. Peptide based adsorbents for therapeutic immunoabsorption. *Ther Apher Dial.* 2003;7 (1): 91-97.
15. Hirata N., Kuriyama T., Yamawaki N. Immusorba TR and PH. *Ther Apher Dial.* 2003; 7 (1): 85-90.
16. Levashov P.A., Ovchinnikova E.D., Fried D.A., et al. *Affine Haemosorbents Based on Aromatic Peptides for Binding of the Immunoglobulin G Bioorg Khim.* 2015; 41(5):553-558.
17. Алтынова Е.В., Афанасьева О.И., Болдырев А.Г. с соавт. Гемосорбенты для удаления атерогенных липопротеидов (*in vitro* сравнение). *Эффективная терапия* 2006;12(4):3-14 [Altyanova E.V., Afanasieva O.I., Boldyrev A.G. et al. Hemosorbents for removal of atherogenic lipoproteins (*in vitro* comparison)].
18. Решетняк Т.М. *Клинические рекомендации по лечению антифосфолипидного синдрома общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»* Москва 2013 [Reshetnyak T.M. *Clinical guidelines for antiphospholipid therapy of Association of rheumatologists of Russia.* Moscow, 2013].
19. Cervera R., Espinosa G. Update on the catastrophic antiphospholipid syndrome and the «CAPS Registry». *Semin Thromb Hemost.* 2012;38:333-338.
20. Vambauer R., Schwarze U., Schiel R. Cyclosporin A and therapeutic plasma exchange in the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Artif Organs* 2000;24:852-856.
21. Biesenbach P., Kain R., Derfler K., et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with immunoabsorption. *PLoS One.* 2014;9(7):e103568. doi: 10.1371/journal.pone.0103568.
22. Stummvoll G.H., Schmaldienst S., Smolen J.S., Derfler K., et al. Lupus nephritis: prolonged immunoabsorption (IAS) reduces proteinuria and stabilizes global disease activity. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(2):618-626. doi: 10.1093/ndt/gfr239.
23. Kiseleva E., Afanasieva O., Kosheleva N. et al *Immunoabsorption for IgG apheresis: an in vitro Study Transfus. Sci.* 1996, 17(4):519-525.
24. Левашов П.А., Афанасьева О.И., Дмитриева О.А. с соавт. Синтез аффинных сорбентов с иммобилизованными синтетическими лигандами для процедур терапевтического афереза. *Биомедицинская химия* 2010; 6 (56): 739-746 [Levashov P.A., Afanasieva O.I., Dmitrieva O.A. et al. Synthesis of affinity sorbents with immobilized synthetic ligands for therapeutic apheresis procedures. *Biochemistry* 2010; 6 (56): 739-746].
25. Nagatomo Yu, Baba A., Ito H., et al. *Specific Immunoabsorption Therapy Using a Tryptophan Column in Patients with Refractory Heart Failure Due to Dilated Cardiomyopathy Journal of Clinical Apheresis.* 2011; 26:1-8 doi:10.1002/jca.20268.
26. Zhang H., Li P., Wu D., et al. Serum IgG Subclasses in Autoimmune Diseases. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(2): e387. doi: 10.1097/MD.0000000000000387.
27. Warraich R.S., Griffiths E., Falconar A., et al. Human cardiac myosin autoantibodies impair myocyte contractility: a cause-and-effect relationship. *FASEB J.* 2006;20(6):651-60.
28. Baba A. Targeted Autoantibodies in Apheresis Treatment against Severe Heart Failure. *Japanese Journal of Apheresis.* 2010;29:187-193.
29. Staudt A., Bohm M., Knebel F., et al. Potential role of autoantibodies belonging to the immunoglobulin G-3 subclass in cardiac dysfunction among patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2002;106:2448-2453.
30. Warraich R.S., Sliwa K., Damasceno A., et al. Impact of pregnancy-related heart failure on humoral immunity: clinical relevance of G3-subclass immunoglobulins in peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2005;150(2):263-269.
31. Greco T.P., Conti-Kelly A.M., Matsuura E., et al. Antiphospholipid antibodies in patients with coronary artery disease: new cardiac risk factors? *Ann NY Acad Sci* 2007; 1108:466-474.
32. Majka D.S., Liu K., Pope R.M., et al. Antiphospholipid antibodies and sub-clinical atherosclerosis in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) cohort. *Inflamm Res* 2013;62:919-927.
33. Zha C., Zhang W., Gao F., et al. Anti-2GPI/2GPI induces neutrophil extracellular traps formation to promote thrombogenesis via the TLR4/MyD88/MAPKs axis activation *Neuropharmacology*, 2018, 138: 140-150.
34. Henriksen M., Jahnsen J., Lygren I., et al. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut.* 2008;57:1518-1523. doi: 10.1136/gut.2007.146357.
35. Rhodes B., Merriman M.E., Harrison A., et al. A genetic association study of serum acute-phase C-reactive protein levels in rheumatoid arthritis: implications for clinical interpretation. *PLoS Med.* 2010;7:e1000341 doi: 10.1371/journal.pmed.1000341.
36. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med.* 2012; 367:1310-1320. doi: 10.1056/NEJMoa1107477.
37. Wang X., Bao W., Liu J., et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2013;36:166-175. doi: 10.2337/dc12-0702.
38. Prins B.P., Abbasi A., Wong A., et al. Investigating the Causal Relationship of C-Reactive Protein with 32 Complex Somatic and Psychiatric Outcomes: A Large-Scale Cross-Consortium Mendelian Randomization Study. *PLoS Med.* 2016;13(6):e1001976. doi: 10.1371/journal.pmed.1001976.
39. Avan A., Tavakoly Sany S.B., Ghayour-Mobarhan M., et al Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. *J Cell Physiol.* 2018; 233(11):8508-8525. doi: 10.1002/jcp.26791.
40. Sheriff A., Schindler R., Vogt B., et al. Selective apheresis of C-reactive protein: a new therapeutic option in myocardial infarction? *J Clin Apher.* 2015; 30(1):15-21. doi: 10.1002/jca.21344.

Поступила 15.11.2018

Принята в печать 20.01.2019

<https://doi.org/10.36396/MS.2019.14.03.005>

Коагуляционные свойства мембранных микрочастиц тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов и эндотелиальных клеток

О.А. АНТОНОВА, Н.В. ГОЛУБЕВА, О.А. ШУСТОВА, В.В. ЯКУШКИН, А.В. МАЗУРОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Мембранные микрочастицы (МЧ) образуются при активации и/или повреждении клеток. Они обладают коагуляционной активностью (ускоряют свертывание крови), так как содержат на своей поверхности фосфатидилсерин — субстрат для образования коагуляционных комплексов, а некоторые из них — тканевой фактор (ТФ), главный инициатор коагуляционных реакций. Циркулирующие в кровотоке МЧ продуцируются клетками крови и эндотелиальными клетками сосудистой стенки, и их содержание может меняться при различных патологических состояниях. Сравнительные *in vitro* исследования показали, что наибольшей способностью ускорять свертывание плазмы крови обладают МЧ моноцитов и эндотелиальных клеток и более низкой — МЧ тромбоцитов, эритроцитов и гранулоцитов (нейтрофилов). Эти различия обусловлены главным образом присутствием в МЧ моноцитов и эндотелиальных клеток активного ТФ и отсутствием его в МЧ тромбоцитов, эритроцитов и гранулоцитов. Вариации размера МЧ различного клеточного происхождения существенно не влияют на их коагуляционные свойства. Таким образом, на коагуляционный (протромботический) потенциал крови могут оказывать влияние в первую очередь МЧ, экспрессирующие ТФ, источником которых могут быть активированные и/или поврежденные моноциты и эндотелиальные клетки.

Ключевые слова: мембранные микрочастицы, коагуляция крови, фосфатидилсерин, тканевой фактор, тромбоциты, эритроциты, лейкоциты, эндотелиальные клетки.

Coagulation properties of membrane microparticles of platelets, erythrocytes, leukocytes and endothelial cells.

ANTONOVA O.A., GOLUBEVA N.V., YAKUSHKIN V.V., SHUSTOVA O.A., MAZUROV A.V.

National Medical Research Center for Cardiology, Russian Ministry of Health, Moscow, Russian Federation

Membrane microparticles (MPs) are formed upon cell activation and/or damage. They possess coagulation activity (accelerate blood clotting) since they contain on their surface phosphatidylserine, substrate for assembling coagulation complexes, and some of them tissue factor (TF), major initiator of coagulation reactions. Circulating MPs are produced by blood cells and vessel wall endothelial cells and their amount could be changed in different pathological conditions. Comparative *in vitro* studies have shown that MPs derived from monocytes and endothelial cells have the highest and MPs derived from platelets, erythrocytes and granulocytes (neutrophils) much lower ability to accelerate blood plasma clotting. These differences are mainly determined by the presence of active TF in monocyte and endothelial MPs and its absence in platelet, erythrocyte and granulocyte MPs. Size variations of MPs of different cellular origin do not significantly affect their coagulation properties. Thus, coagulation (prothrombotic) blood potential could be influenced first of all by TF expressing MPs the source of which are activated and/or damaged monocytes and endothelial cells.

Key words: membrane microparticles, blood coagulation, phosphatidylserine, tissue factor, platelets, erythrocytes, leukocytes, endothelial cells.

Сведения об авторах:

Антонова Ольга Александровна — НМИЦ кардиологии Минздрава России, e-mail: loa_lu@mail.ru

Голубева Нина Владимировна — НМИЦ кардиологии Минздрава России, e-mail: ngolubeva0@gmail.com

Шустова Ольга Александровна — НМИЦ кардиологии Минздрава России, e-mail: vesta21@yandex.ru

Якушкин Владимир Владимирович — НМИЦ кардиологии Минздрава России, e-mail: abc2109yb@mail.ru

Мазуров Алексей Владимирович — профессор, главный научный сотрудник, и.о. руководителя лаборатории клеточной адгезии НМИЦ кардиологии Минздрава России, (ORCID ID 0000-0003-4470-0124) +7 (916) 627-05-43 (моб.), +7 (495) 414-37-35 (раб.); e-mail: avmazurov@list.ru, (автор, ответственный за переписку)

Мембранные микрочастицы (МЧ) представляют собой везикулярные фрагменты плазматической мембраны, которые высвобождаются в окружающую среду при активации и/или повреждении различных клеток. МЧ имеют размер от 100 до 1000 нм и содержат на своей поверхности белки «родительской» клетки. Микрочастицы отличаются от еще одного типа внеклеточных мембранных частиц — экзосом. Экзосомы имеют меньший размер, от 40 до 100 нм, образуются внутри клетки и секретируются после слияния с плазматической мембраной, содержащей их внутриклеточные мультивезикулярные тельца. И МЧ, и экзосомы могут переносить биологически активные молекулы (белки, липиды, нуклеиновые кислоты) от продуцирующей их клетки к другим клеткам организма [1,2]. Однако МЧ обладают также выраженной коагуляционной активностью, т.е. способностью ускорять реакции свертывания крови [3–5]. Микрочастицы, в отличие от экзосом, содержат на своей поверхности большое количество фосфатидилсерина [6–8] — отрицательно заряженного фосфолипида, служащего субстратом для сборки коагуляционных комплексов. Некоторые виды МЧ содержат также тканевый фактор (ТФ) — трансмембранный белок, запускающий реакции коагуляционного каскада [6–8].

Источниками циркулирующих в кровотоке МЧ могут быть клетки крови и эндотелиальные клетки сосудистой стенки. МЧ различного клеточного происхождения определяют с помощью проточной цитометрии, используя флуоресцентно меченые антитела против специфических маркеров поверхности «родительских» клеток [5]. Количество МЧ в крови может изменяться при различных патологических состояниях (что, очевидно, является отражением активации/повреждения соответствующих клеток), в частности у больных с тромботическими осложнениями сердечно-сосудистых патологий или высоким риском их развития. У больных с острым коронарным синдромом было зарегистрировано повышение МЧ тромбоцитов [9–12], эритроцитов [13–15], моноцитов [16, 17] и эндотелиальных клеток [16–19]. Увеличение количества МЧ тромбоцитов наблюдали у больных с тяжелым атеросклерозом [20], МЧ моноцитов — у больных сахарным диабетом [21, 22], а МЧ эндотелиальных клеток — у больных с тромбозом [23]. Так как МЧ коагуляционно активны, они могут влиять и на протекание свертывающих реакций в процессе тромбообразования. В связи с этим актуальным вопросом является сравнительная характеристика коагуляционной активности МЧ различного клеточного происхождения.

В серии работ, выполненных в последние годы, мы сравнивали коагуляционную активность и некоторые другие характеристики получаемых *in vitro* МЧ клеток тромбоцитов, эритроцитов, моноцитов, гранулоцитов (нейтрофилов) и эндотелиальных клеток [24–27]. В настоящем обзоре полученные нами результаты обобщены и сопоставлены с данными других авторов.

Для получения МЧ различного клеточного происхождения использовали тромбоциты, эритроциты, моноциты и гранулоциты, выделенные из крови здоровых доноров, культивируемые моноцитарные клетки линии ТНР-1 и культивируемые эндотелиальные клетки пупочной вены

человека. Тромбоциты активировали TRAP (Thrombin Receptor Activating Peptide — пептид, активирующий рецептор тромбина), моноциты крови, моноцитарные клетки ТНР-1, гранулоциты и эндотелиальные клетки — бактериальным липополисахаридом, а эритроциты — кальциевым ионофором А23187. Образовавшиеся МЧ выделяли из клеточного надосадка осаждением при 20 000 g, 30 мин. МЧ подсчитывали с помощью проточной цитометрии. Для исследования коагуляционной активности МЧ применяли модифицированный тест рекальцификации плазмы. В плазму крови доноров, лишенную эндогенных МЧ (центрифугирование при 20 000 g, 90 мин.), добавляли МЧ и определяли лаг-фазу и максимальную скорость свертывания плазмы (образование фибрина) после внесения кальция. Для изучения участия фосфатидилсерина и ТФ в свертывающих реакциях использовали блокатор фосфатидилсерина, белок лактадгерин и антитела против ТФ соответственно. Актив-

Таблица 1. Параметры свертывания плазмы в присутствии МЧ различного клеточного происхождения

Источник МЧ	Лаг-фаза, мин.	V _{макс} , А450/мин.
Моноциты (МО) (n=10)	1,8±1,2	37,0±15,0
Моноцитарные клетки ТНР-1 (ТНР) (n=10)	4,6±1,4 p (МО)<0,001	31,3± 9,0 p (МО)=0,341
Эндотелиальные клетки (ЭК) (n=6)	4,9±1,6 p (МО)<0,001 p (ТНР)=0,701	26,8±7,5 p (МО)=0,147 p (ТНР)=0,324
Тромбоциты (ТЦ) (n= 4)	8,9±1,3 p (МО)<0,001 p (ТНР)<0,001 p (ЭК)<0,001	25,1±5,3 p (МО)=0,011 p (ТНР)=0,046 p (ЭК)=0,565
Гранулоциты (ГР) (n=6)	8,9±3,1 p (МО)<0,001 p (ТНР)<0,001 p (ЭК)=0,019 p (ТЦ)=0,961	14,7±4,5 p (МО)=0,004 p (ТНР)=0,001 p (ЭК)=0,007 p (ТЦ)<0,001
Эритроциты (ЭР) (n=11)	11,5±1,8 p (МО)<0,001 p (ТНР)<0,001 p (ЭК)<0,001 p (ТЦ)<0,001 p (ГЦ)=0,040	11,3±2,7 p (МО)<0,001 p (ТНР)<0,001 p (ЭК)<0,001 p (ТЦ)<0,001 p (ГЦ)=0,073

Коагуляционную активность МЧ различного происхождения изучали с помощью модифицированного теста рекальцификации плазмы. Свертывание плазмы (образование фибрина) определяли после добавления кальция, регистрируя оптическую плотность при 450 нм (А450). К плазме, лишенной экзогенных МЧ (центрифугирование при 20 000 g, 90 мин.), добавляли МЧ в количестве 1,5 x 10⁷ и измеряли лаг-фазу и максимальную скорость свертывания (V_{макс}). Приведены средние ± стандартные отклонения, в скобках указано количество препаратов МЧ (n). p (МО), p (ТНР), p (ЭК), p (ТЦ) и p (ГЦ) — достоверности отличий от групп «Моноциты», «Моноцитарные клетки ТНР-1», «Эндотелиальные клетки», «Тромбоциты» и «Гранулоциты» соответственно (t-критерий Стьюдента). Лаг-фаза и V_{макс} для плазмы без МЧ составили 23,3±5,8 мин и 8,5±2,0 А450/мин. (n=23); достоверность отличий обоих показателей от показателей в присутствии любых МЧ — p≤0,001. Собственные обобщенные данные [26, 27].

Таблица 2. Активный ТФ в МЧ различного клеточного происхождения

Источник МЧ	Активный ТФ, фмоль/108МЧ
Моноциты (n=15)	1,97±2,20
Моноцитарные клетки ТНР-1 (n=9)	1,54±1,17
Эндотелиальные клетки (n=10)	0,79±0,23*
Тромбоциты (n=4)	0
Гранулоциты (n=6)	0
Эритроциты (n=4)	0

Количество активного ТФ в МЧ различного происхождения определяли по его способности активировать фактор X с помощью хромогенного теста, добавляя в пробу 0,25x10⁸ МЧ (моноциты, гранулоциты), 0,5x10⁸ МЧ (моноцитарные клетки ТНР-1), 1,0x10⁸ МЧ (эндотелиальные клетки и тромбоциты) и 5,0x10⁸ МЧ (эритроциты). В скобках количество препаратов МЧ (n). Представлены средние ± стандартные отклонения количества активного ТФ в МЧ. 0 — ниже порога чувствительности метода (<0,02 фмоль в пробе). * — p<0,05 — достоверность отличий от группы «Моноцитарные клетки ТНР-1» (t-критерий Стьюдента). Различия между группами «Моноциты» и «Моноцитарные клетки ТНР-1» и группами «Моноциты» и «Эндотелиальные клетки» недостоверны. Достоверность различий с группами, в которых активность ТФ не регистрировалась, не определяли. Собственные обобщенные данные [24, 26, 27].

ность ТФ в МЧ оценивали с помощью хромогенного теста по его способности активировать фактор X. Также в наших работах мы определяли размер МЧ различного клеточного происхождения с помощью метода динамического светорассеивания. (Подробное описание методов см. [24–27].)

Все МЧ ускоряли свертывание плазмы (примеры кривых свертывания представлены на рис. 1, а обобщающие данные — в табл. 1). При этом блокирование фосфатидилсерина лактадгерином полностью подавляло свертывание плазмы (см. рис. 1) [26, 27]. Наиболее высокую коагуляционную активность (короткие лаг-фазы и максимальные скорости свертывания) демонстрировали МЧ моноцитов, моноцитарных клеток ТНР-1 и эндотелиальных клеток. Существенно более низкая активность наблюдалась у МЧ тромбоцитов, гранулоцитов и эритроцитов (см. табл. 1) [26, 27]. Дальнейшие исследования показали, что МЧ моноцитов, клеток ТНР-1 и эндотелиальных клеток содержат активный ТФ. Антитела против ТФ удлиняли лаг-фазу свертывания в присутствии этих МЧ, и в них была зарегистрирована активность ТФ с помощью хромогенного теста. В то же время активный ТФ не был обнаружен в МЧ тромбоцитов, гранулоцитов и эритроцитов. Антитела против ТФ не влияли на свертывание в присутствии этих МЧ, и в них не удалось определить активность ТФ в хромогенном тесте. Примеры действия антител против ТФ на свертывание плазмы в тесте рекальцификации приведены на рис. 1, а результаты определения активности ТФ во всех типах МЧ — в табл. 2 [24, 26, 27]. МЧ моноцитов и клеток ТНР-1 содержали несколько больше активного ТФ, чем МЧ эндотелиальных клеток, однако вследствие боль-

шого разброса данных различия достигали достоверного уровня только при сравнении МЧ эндотелиальных клеток с МЧ клеток ТНР-1. В одной из наших работ [26] мы также продемонстрировали, что ингибирование активности ТФ в МЧ моноцитов, клеток ТНР-1 и эндотелиальных клеток приводит к выравниванию показателей свертывания в присутствии этих МЧ и МЧ тромбоцитов и гранулоцитов. Таким образом, совокупность полученных данных указывает на то, что более высокая коагуляционная активность МЧ моноцитов (в том числе моноцитарных клеток ТНР-1) и эндотелиальных клеток по сравнению с МЧ тромбоцитов, гранулоцитов и эритроцитов определяется главным образом наличием в них активного ТФ.

В наших работах мы впервые провели сравнительные исследования размера МЧ различного клеточного происхождения [25–27], предполагая, что размер МЧ может потенциально влиять и на их коагуляционную активность. Для определения размера МЧ использовали метод динамического светорассеивания. В зависимости от типа клеток-продуцентов размер (средний диаметр) МЧ варьировался в диапазоне от 200 до 600 нм. Данные табл. 3 демонстрируют, что наиболее крупными были МЧ эндотелиальных клеток и гранулоцитов (средний диаметр около 600 нм), несколько более мелкими — МЧ моноцитов, клеток ТНР-1 и тромбоцитов (средние диаметры приблизительно от 400 до 500 нм) и существенно более мелкими оказались МЧ эритроцитов

Таблица 3. Размер МЧ различного клеточного происхождения

Источник МЧ	Средний диаметр МЧ, нм
Эндотелиальные клетки (ЭК) (n=6)	591±21
Гранулоциты (ГР) (n=4)	581±10 p (ЭК)=0,376
Моноциты (МО) (n=10)	485±61 p (ЭК)=0,002 p (ГЦ)=0,016
Моноцитарные клетки ТНР 1 (ТНР) (n=7)	410±35 p (ЭК)<0,001 p (ГЦ)<0,001 p (МО)=0,017
Тромбоциты (ТЦ) (n=10)	382±56 p (ЭК)<0,001 p (ГЦ)<0,001 p (МО)=0,004 p (ТНР)=0,276
Эритроциты (ЭР) (n=9)	213±14 p (ЭК)<0,001 p (ГЦ)<0,001 p (МО)<0,001 p (ТНР)<0,001 p (ТЦ)<0,001

Размер (средний диаметр) МЧ различного происхождения определяли методом динамического светорассеивания. Представлены средние ± стандартные отклонения, в скобках указано количество препаратов МЧ (n). p (ЭК), p (ГР), p (МО), p (ТНР), p (ТЦ) — достоверности отличий от групп «Эндотелиальные клетки», «Гранулоциты», «Моноцитарные клетки ТНР-1», «Моноциты» и «Тромбоциты» соответственно (t-критерий Стьюдента). Собственные обобщенные данные [25–27].

(средний диаметр около 200 нм). Эти данные показали отсутствие прямой зависимости между размером МЧ и их способностью стимулировать свертывающие реакции. Например, коагуляционно наиболее активные МЧ моноцитов и клеток ТНР-1 были не самыми крупными, а малоактивные МЧ гранулоцитов, наоборот, были одними из самых крупных. Возможно, лишь очень низкая активность МЧ эритроцитов, которая была даже несколько ниже, чем у МЧ тромбоцитов и гранулоцитов (см. табл. 1), также не экспрессирующих ТФ, частично определяется их очень мелким размером.

Сравнительные исследования МЧ моноцитов и тромбоцитов проводились в работах М. Aleman и соавт. [28] и С. Tripisciano и соавт. [7], а МЧ моноцитов, тромбоцитов и эритроцитов — в работе Р. Van Der Meijden и соавт. [29]. Эти авторы использовали для оценки коагуляционной активности МЧ тест генерации тромбина. В их работах, как и в наших исследованиях, было продемонстрировано наличие ТФ в МЧ моноцитов и его отсутствие в МЧ тромбоцитов и эритроцитов и показано, что благодаря этому МЧ моноцитов стимулируют образование тромбина сильнее, чем МЧ тромбоцитов и эритроцитов. Отсутствие ТФ в МЧ эритроцитов было отмечено также в еще одной публикации [30]. Экспрессия ТФ в МЧ эндотелиальных клеток наряду с нашими исследованиями была зарегистрирована и рядом других авторов [31–34].

Проведенные нами исследования и данные литературы показали, что коагуляционно наиболее активными являются МЧ, экспрессирующие ТФ. Такие МЧ продуцируются моноцитами и эндотелиальными клетками, и именно эти МЧ могут оказывать наибольшее влияние на реакции свертывания крови в процессе тромбообразования.

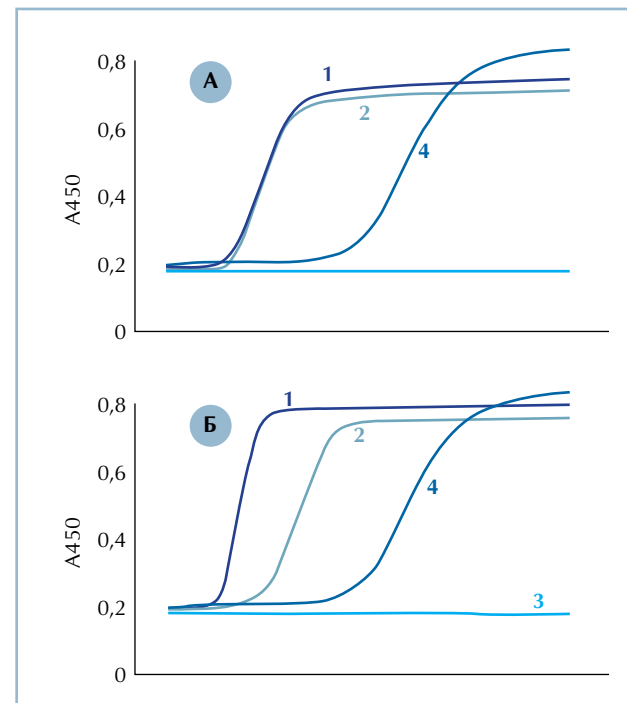
Работа была поддержана грантом РФФИ №17-04-00347.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *Journal of Cell Biology*. 2013;200:373–383. <https://doi.org/10.1083/jcb.201211138>
- Lawson C, Vicencio J, Yellon D, Davidson S. Microvesicles and exosomes: new players in metabolic and cardiovascular disease. *Journal of Endocrinology*. 2016;228:R57–71. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0201>
- Owens A 3rd, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circulation research*. 2011;108:1284–1297. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.233056>
- Lacroix R, Dubois C, Leroyer A, Sabatier F, Dignat-George F. Revisited role of microparticles in arterial and venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(Suppl 1):24–35. <https://doi.org/10.1111/jth.12268>
- Mooberry M, Key N. Microparticle analysis in disorders of hemostasis and thrombosis. *Cytometry A*. 2016;89: 111–122. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22647>
- Heijnen H, Schiel A, Fijnheer R, Geuze H, Sixma J. Activated platelets release two types of membrane vesicles: microvesicles by surface shedding and exosomes derived from exocytosis of multivesicular bodies and a-granules. *Blood*. 1999;94:3791–3799.
- Tripisciano C, Weiss R, Eichhorn T, Spittler A, Heuser T, Fischer M.B, Weber V. Different Potential of Extracellular Vesicles to Support Thrombin Generation: Contributions of Phosphatidylserine, Tissue Factor, and Cellular Origin. *Scientific Reports*. 2017;7(1),6522. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03262-2>

Рисунок 1. Ускорение свертывания плазмы МЧ эритроцитов и моноцитарных клеток ТНР-1



Тест рекальцификации. Эффекты анти-ТФ антител и лактадгерина. К плазме здорового донора, лишенной эндогенных МЧ (центрифугирование 20 000 g, 90 мин), добавляли 3×10^7 МЧ эритроцитов (А) или $0,375 \times 10^7$ МЧ моноцитарных клеток ТНР-1 (Б). Свертывание плазмы регистрировали после добавления CaCl_2 по изменению оптической плотности при 450 нм (A450). Кривые 1 — только МЧ, кривые 2 — МЧ + 10 мкг/мл анти-ТФ антител, кривые 3 — МЧ + 150 нм лактадгерина, кривые 4 — плазма без МЧ. Представлены воспроизводимые кривые из не менее чем 3 экспериментов.

8. Skotland T, Hessvik N, Sandvig K, Llorente A. Exosomal lipid composition and the role of ether lipids and phosphoinositides in exosome biology. *Journal of Lipid Research*. 2018. pii: jlr.R084343. <https://doi.org/10.1194/jlr.R084343> (Epub ahead of print)
9. Van der Zee P, Biro E, Ko Y, de Winter R, Hack C, Sturk A, Nieuwland R. P-selectin- and CD63-exposing platelet microparticles reflect platelet activation in peripheral arterial disease and myocardial infarction. *Clinical Chemistry*. 2006;52:657–664. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.057414>
10. Skeppholm M, Mobarrez F, Malmqvist K, Wall n H. Platelet-derived microparticles during and after acute coronary syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;107:1122–1129. <https://doi.org/10.1160/TH11-11-0779>
11. Kafian S, Mobarrez F, Wall n H, Samad B. Association between platelet reactivity and circulating platelet-derived microvesicles in patients with acute coronary syndrome. *Platelets*. 2015;26:467–473. <https://doi.org/10.3109/09537104.2014.940304>
12. Namba M, Tanaka A, Shimada K, Ozeki Y, Uehata S, Sakamoto T, Nishida Y, Nomura S, Yoshikawa J. Circulating platelet-derived microparticles are associated with atherothrombotic events: a marker for vulnerable blood. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2007;27:255–256. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000252064.97632.2c>

13. Giannopoulos G, Oudatzis G, Paterakis G, Synetos A, Tampaki E, Bouras G, Hahalis G, Alexopoulos D, Tousoulis D, Cleman M, Stefanadis C, Deftereos S. Red blood cell and platelet microparticles in myocardial infarction patients treated with primary angioplasty. *International Journal of Cardiology*. 2014;176:145–150. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.022>
14. Suades R, Padr T, Vilahur G, Martin-Yuste V, Sabat M, Sans-Rosell J, Sionis A, Badimon L. Growing thrombi release increased levels of CD235a+ microparticles and decreased levels of activated platelet derived microparticles. Validation in ST-elevation myocardial infarction patient. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13:1776–1786. <https://doi.org/10.1111/jth.13065>
15. Giannopoulos G, Vrachatis D, Oudatzis G, Paterakis G, Angelidis C, Koutivas A, Sianos G, Cleman M, Filippatos G, Lekakis J, Deftereos S. Circulating erythrocyte microparticles and the biochemical extent of myocardial injury in ST elevation myocardial infarction. *Cardiology*. 2017;136:15–20. <https://doi.org/10.1159/000447625>
16. Montoro-Garc a S, Shantsila E, Tapp L, Lopez-Cuenca A, Romero A, Hern ndez-Romero D, Orenes-Pi ero E, Manzano-Fern ndez S, Vald s M, Mar n F, Lip G.Y. Small-size circulating microparticles in acute coronary syndromes: relevance to fibrinolytic status, reparative markers and outcomes. *Atherosclerosis*. 2013;227:313–322. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.028>
17. Suades R, Padr T, Crespo J, Ramaola I, Martin-Yuste V, Sabat M, Sans-Rosell J, Sionis A, Badimon L. Circulating microparticle signature in coronary and peripheral blood of ST elevation myocardial infarction patients in relation to pain-to-PCI elapsed time. *International Journal of Cardiology*. 2016;202:378–387. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.09.011>
18. Bernal-Mizrachi L, Jy W, Jimenez J, Pastor J, Mauro L, Horstman L, de Marchena E, Ahn Y. High levels of circulating endothelial microparticles in patients with acute coronary syndromes. *American Heart Journal*. 2003;145:962–70. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00103-0](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00103-0)
19. Bernal-Mizrachi L, Jy W, Fierro C, Macdonough R, Velazques H, Puro J, Jimenez J, Horstman L, Ferreira A, de Marchena E, Ahn Y. Endothelial microparticles correlate with high-risk angiographic lesions in acute coronary syndromes. *International Journal of Cardiology*. 2004;97:439–46. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.10.029>
20. Tan K, Tayebjee M, Lynd C, Blann A, Lip G. Platelet microparticles and soluble P selectin in peripheral artery disease: relationship to extent of disease and platelet activation markers. *Annals of Medicine*. 2005;37:61–6.
21. Ogata N, Nomura S, Shouzu A, Imaizumi M, Arichi M, Matsumura M. Elevation of monocyte-derived microparticles in patients with diabetic retinopathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2006;73:241–248. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.01.014>
22. Omoto S, Nomura S, Shouzu A, Nishikawa M, Fukuhara S, Iwasaka T. Detection of monocyte-derived microparticles in patients with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2002;45:550–555. <https://doi.org/10.1007/s00125-001-0772-7>
23. Chirinos J, Heresi G, Velasquez H, Jy W, Jimenez J, Ahn E, Horstman L, Soriano A, Zambrano J, Ahn Y. Elevation of endothelial microparticles, platelets, and leukocyte activation in patients with venous thromboembolism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45:1467–1471. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.075>
24. Хаспекова С.Г., Антонова О.А., Шустова О.Н., Якушкин В.В., Голубева Н.В., Титаева Е.В., Добровольский А.Б., Мазуров А.В. Активность тканевого фактора в микрочастицах продуцируемых *in vitro* эндотелиальными клетками, моноцитами, гранулоцитами и тромбоцитами. *Биохимия*. 2016;81(2):206–214 [Khaspekova SG, Antonova OA, Shustova ON, Yakushkin VV, Golubeva NV, Titaeva EV, Dobrovolsky AB, Mazurov AV. Activity of tissue factor in microparticles produced *in vitro* by endothelial cells, monocytes, granulocytes, and platelets. *Biochemistry (Moscow)*. 2016;81 (№ 2):114–121. (In Russ.)] <https://doi.org/10.1134/S000629791602005X>

25. Алчинова И.Б., Хаспекова С.Г., Голубева Н.В., Шустова О.Н., Антонова О.А., Карганов М.Ю., Мазуров А.В. Сравнение размера мембранных микрочастиц различного клеточного происхождения методом динамического светорассеивания. Доклады Академии наук. *Биохимия, биофизика, молекулярная биология*. 2016;470(2):223–226. [Alchinova IB, Khaspekova SG, Golubeva NV, Shustova ON, Antonova OA, Karganov MYu, Mazurov AV. Comparison of the size of membrane microparticles of different cellular origin by dynamic light scattering. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2016;470:322–325. (In Russ.)] <https://doi.org/10.1134/S1607672916050045>
26. Shustova O, Antonova O, Golubeva N, Khaspekova S, Yakushkin V, Aksuk S, Alchinova I, Karganov M, Mazurov A. Differential procoagulant activity of microparticles derived from monocytes, granulocytes, platelets and endothelial cells: impact of active tissue factor. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2017;28:373–382. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000609>
27. Антонова О.А., Шустова О.Н., Голубева Н.В., Якушкин В.В., Алчинова И.Б., Карганов М.Ю., Мазуров А.В. Коагуляционные свойства мембранных микрочастиц эритроцитов. *Биомедицинская химия* 2019; 65: 214–221. <https://doi.org/10.18097/PBMC20196503214> [Antonova ON, Shustova ON, Golubeva NV, Yakushkin VV, Alchinova IB, Karganov M Y, Mazurov AV. Coagulation properties of erythrocyte derived membrane microparticles. *Biomedical Chemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*, 2019; 13: 237–243.]
28. Aleman M, Gardiner C, Harrison P, Wölbeg A. Differential contribution of monocyte- and platelet-derived microparticles towards thrombin generation and fibrin formation and stability. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9:2251–2261. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04488.x>
29. Van Der Meijden P, Van Schilfegaarde M, Van Oerle R, Renn T, ten Cate H, Spronk H. Platelet- and erythrocyte-derived microparticles trigger thrombin generation via factor XIIa. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10:1355–1362. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04758.x>
30. Rubin O, Delobel J, Prudent M, Lion N, Kohl K, Tucker E, Tissot J-D, Angelillo-Scherrer A. Red blood cell-derived microparticles isolated from blood units initiate and propagate thrombin generation. *Transfusion*. 2013;53:1744–1754. <https://doi.org/10.1111/trf.12008>
31. Kagawa H, Komiyama Y, Nakamura S, Miyake T, Miyazaki Y, Hamamoto K, Masuda M, Takahashi H, Nomura S, Fukuhara S. Expression of functional tissue factor on small vesicles of lipopolysaccharide-stimulated human vascular endothelial cells. *Thrombosis Research*. 1998;91:297–304.
32. Combes V, Simon A-C, Grau G-E, Amoux D, Camoin L, Sabatier F, Mutin M, Sanmarco M, Sampol J, Dignat-George F. *In vitro* generation of endothelial microparticles and possible prothrombotic activity in patients with lupus anticoagulant. *Journal of Clinical Investigation*. 1999;104:93–102. <https://doi.org/10.1172/JCI4985>
33. Kushak R, Nestoridi E, Lambert J, Selig M, Ingelfinger J, Grabowski E. Detached endothelial cells and microparticles as sources of tissue factor activity. *Thrombosis Research*. 2005;116:409–419. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2005.01.013>
34. Abid Hussein M, Bing A, Bir E, Hoek F, Vogel G, Meuleman D, Sturk A. Phospholipid composition of *in vitro* endothelial microparticles and their *in vivo* thrombogenic properties. *Thrombosis Research*. 2008;121:865–871. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2007.08.005>

<https://doi.org/10.36396/MS.2019.14.03.006>

Взаимодействия фармакологически значимых ферментов с гликозаминогликанами в представлениях биомолекулярных структур

А.В. МАКСИМЕНКО

Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Продemonстрировано интенсивное использование вычислительных методов для исследования взаимодействий ферментов с другими соединениями организма. Отмечена значимость такого подхода и увеличивающийся интерес исследователей к изучению воздействия гликозаминогликановых лигандов на фармакологически значимые биокатализаторы методами молекулярного докинга. Полученные с его помощью данные способствуют раскрытию механизмов наблюдаемых взаимодействий, развитию приемов управления активностью ферментов и обоснованию целенаправленных рекомендаций по разработке новых терапевтических средств высокомолекулярной природы. Показаны результаты выполнения молекулярного докинга с гепараназой, хондроитиназой ABC I, хондроитиназой B, гиалуронидазой. Представлен подход к рациональному дизайну молекул соединений, регулирующих активность ферментов, для разработки новых лекарственных производных направленного действия. Обсуждены перспективы расчетных методов для исследования комплексообразования гликозаминогликанов с белками.

Ключевые слова: молекулярный докинг, ферменты, углерод — кислород — лиазы, гликозидазы, гликозаминогликаны, гепараназы, хондроитиназа ABC I, хондроитиназа B, гиалуронидаза, информационные технологии, цифровизация.

Interactions of molecular structures of pharmacologically significant enzymes with glycosaminoglycans for elicitation of their mechanism action and design of novel drug derivatives

A.V. MAKSIMENKO

Institute of Experimental Cardiology of National Medical Research Center for cardiology, Moscow, Russia

Intense using of computational methods for enzyme interaction study with other compounds of organism is demonstrated. Importance of such approach and increasing interest of researchers to glycosaminoglycan ligand reaction on pharmacologically significant biocatalysts with molecular docking methods is noted. Obtained with its help data contribute the disclosure of observe interaction mechanism, development of enzyme activity control and grounding of rational recommendations for novel therapeutic means development of high-molecular kind. The results of molecular docking of heparanase, chondroitinase ABC, chondroitinase B, and hyaluronidase were shown. The approach to rational design of molecules of compounds regulating enzyme activity for novel drug derivative development of directional action is representative. The perspectives of computational methods for glycosaminoglycan with enzyme complexation is discuss.

Keywords: molecular docking, enzymes, carbon oxygen lyases, glycosidases, glycosaminoglycans, heparanase, chondroitinase ABC I, chondroitinase B, hyaluronidase, informative technology, digitizing.

Сведения об авторах:

Максименко Александр Васильевич — д. б. н., проф., руководитель группы биоинженерной химии, ведущий научный сотрудник отдела биоинженерных технологий и поддержки научных исследований Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail address: alex.v.maks@mail.ru; тел.: +7 (495) 414-60-25; факс: +7 (499) 726-31-16

Введение

Набирающее популярность в настоящее время использование методов вычислительной химии отличает интенсивность теоретического изучения белок-гликозаминогликановых комплексов. Гликозаминогликаны

(ГАГ), входящие в состав эндотелиального гликокаликса, выступают вместе с самим эндотелием двойным защитным слоем сосудистой системы [1]. Гликокаликс подвергается поражению еще на начальных стадиях нарушений кровообращения, что подчеркивает его значимость для выявления дисфункции сосудистой стенки и как терапевтической мишени для блокирования, ликвидации и предупреждения таких ее патологических

изменений [2]. Интересно заметить, что ГАГ предстают единственной биомолекулой, для которой специфические и неспецифические взаимодействия обязательны для осуществления их бесчисленных функций [3]. ГАГ располагаются снаружи, внутри и на клетках, демонстрируя свою молекулярную разноразмерность по длине (маловероятную для любых других биомолекул), пространственную и временную динамику. Более того, яркой особенностью предстают предлагаемое ГАГ химическое пространство и информация, которые на несколько порядков величин больше, чем у других биополимеров (хотя не все из этих последовательностей ГАГ могут существовать в природе) [3]. Предположительно, размер ГАГ зависит от состава звеньев и не зависит от изменения последовательности [4]. Звенья идуронової кислоты (IdoA) увеличивают объем и жесткость ГАГ-цепи, тогда как глюкуроновая кислота (GlcA) ухудшает ее пластичность. Вероятно, поэтому блок-сополимерные ГАГ, такие как гепарансульфат, содержат микроархитектурные элементы для мультвалентного связывания с факторами роста и коллагеном [4]. Следует отметить, что молекулярно-динамическое моделирование применительно к большим системам (как биомолекулы) или к длинным/протяженным шкалам времени (вплоть до мкс) вполне обычно использует расчет величин энергии и сил взаимодействия исходя из классических механических силовых полей [5]. При редких переходах между ротамерными состояниями моделирование молекулярной динамики используется при временах свыше 100 нс или с повышенным апробированием для достижения сходимости данных. Изучение взаимодействия ферментов, расщепляющих ГАГ (это могут быть, согласно классификации ферментов, как гликозидазы, так и углерод-кислород-лиазы), с гликозаминогликановыми соединениями вычислительными методами продемонстрировало интересные результаты пока только для низкомолекулярных лигандов (из-за ограниченности разрешения применяемого программного обеспечения).

Расчетные методы для конструирования новых лекарственных средств высокомолекулярной структуры

Возможность ликвидации и блокирования отмеченных выше поражений сосудистой стенки разрабатываемыми биохимическими средствами [6] повышает значимость методов вычислительной химии в конструировании новых лекарственных производных высокомолекулярной природы. Одна из современных тенденций биохимической и молекулярной инженерии — переход от представлений *in silico* к производству новых продуктов, неуклонное движение биофармацевтической индустрии к анализу и использованию предсказательного моделирования [7]. К новому уровню производительности труда ведет цифровизация экономики, в Европе интенсивно развиваются цифровые биотехнологические фабрики. В Российской Федерации разработана и принята программа «Цифровая экономика России», реализация которой рассчитана до 2024 г. Развитие и внедрение в России цифровой экономики, одним из направлений которой предстают научные

исследования и разработки, способствует независимости Российской Федерации в мировой экономической системе при ее переходе на новую глобальную модель, которая сопровождается уже не одной волной цифровизации. На нынешнем этапе цифровая экономика — это оптимизация и автоматизация производственных, интеллектуальных процессов, сокращение издержек, рутины, бюрократии, а вовсе не подавление традиционной экономики и не альтернатива налаживанию инфраструктуры общества: «старая» и «новая» рабочая сила не будут жестко конкурировать на рынке труда. В списке приоритетных направлений развития России наука располагается рядом с цифровой экономикой. Конечно, важно рационально использовать выделенные финансовые средства. Мы заметно отстаем от лучших мировых стандартов. Однако широта развития цифровой экономики, включающей научные исследования, молодой возраст кадрового ресурса исполнителей цифровизации способствуют сокращению имеющегося отставания и заметному приближению к лидерам этой области. Компьютеризация вычислительных методов молекулярных взаимодействий способствует раскрытию их механизмов и обоснованному созданию новых лекарственных средств, в частности посредством молекулярного докинга ферментов с гликозаминогликановыми лигандами [8].

Молекулярный докинг — теоретический альтернативный экспериментальному метод изучения взаимодействий структур биомолекул с компонентами их микроокружения. Он (докинг) выступает расчетным инструментом предсказания и моделирования/имитации предпочтительной ориентации (в нашем случае) ГАГ (и/или их фрагментов) и белковых молекул (с вычислением минимальной величины энергии для связывания лиганда на молекулярной поверхности белка). Далее рассмотрены конкретные случаи выполнения молекулярного докинга биокатализаторов с ГАГ для регуляции ферментативной активности.

Докинг углерод-кислород-лиаз и гликозидаз с гликозаминогликановыми лигандами

Гепараназы человека расщепляет гепарансульфат протеогликан экстрацеллюлярного матрикса и базальной мембраны, освобождая гепарин/гепарансульфатные олигосахариды. Отмеченное действие этого фермента вызывает выделение факторов роста, которые способствуют ускорению развития опухоли и метастазирования. Такое обстоятельство непременно повышает актуальность поиска ингибиторов гепараназы. Методом гомологичного моделирования была построена 3D-структура гепараназы человека для выявления ингибиторов фермента и дизайна антираковых средств [9]. Последнее обусловлено тем, что стимуляция синтеза и освобождения гепараназы (она продуцируется нормальными и опухолевыми клетками) может повышать инвазию и метастазирование. Опухолевые клетки могут замедляться и блокироваться специфическими ингибиторами гепараназы. Различные ГАГ-ингибиторы были докированы с гепараназой, чтобы определить, какие аминокислотные остатки в белке взаимодействуют с сульфатированными сахарами [10]. Отдельно от элек-

тростатических взаимодействий с гепарин-связывающими доменами гидрофобные взаимодействия также дают вклад в повышение аффинности связывания некоторых ГАГ-ингибиторов. Выполненный докинг определяет существование большого связывающего центра, простирающегося, по крайней мере, на два сахаридных звена после центра расщепления (в направлении невосстанавливающего конца) и как минимум на три сахара в направлении восстанавливающего конца (в сторону гепарин-связывающего центра 2). Полученные результаты обосновывают подход к рациональному дизайну молекул соединений (ингибирующих гепараназу) для разработки антираковых лекарств, нацеленных на два гепарин-/гепарансульфатраспознающих домена [10]. Данные докинга потенциального ингибитора ронепартата (Roneparstat, неантикоагулянтный 100% N-ацетилированный и глиоксаль-расщепленный гепарин) с гепараназой человека продемонстрировали взаимодействие одной молекулы ронепартата как с одним из двух гепарин-связывающих доменов гепараназы, так и взаимодействие фермента с двумя фрагментами ронепартата (из двух его разных молекул) или с гепарин-связывающим доменом 1 или 2, согласующимися с возможностью различной стехиометрии фермент-ингибиторного связывания [11].

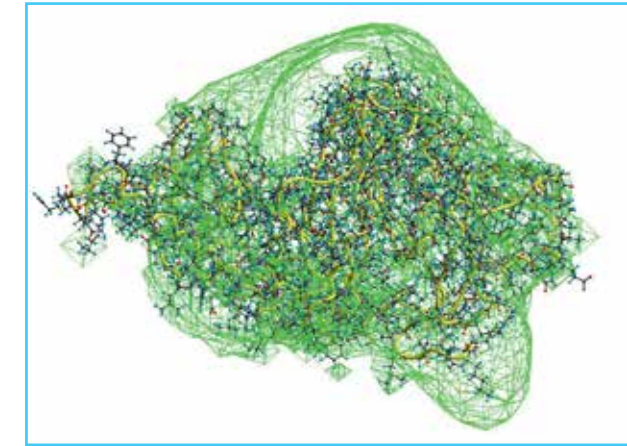
Хондроитиназа ABC I является ГАГ-деполимеризующей лиазой, действие которой может изменять химическую структуру ГАГ, что способствует антиопухолевой активности, ингибированию ангиогенеза и опухолевого метастазирования [12]. Приобретает актуальность знание механизма катализа хондроитиназой ABC I. Методом молекулярного докинга конструировали комплексы хондроитиназы ABC I с субстратами (хондроитинсульфатом и дерматансульфатом). Субстраты размещали внутри построенного активного центра фермента с применением модели его кристаллической структуры. Модифицированное силовое поле AMBER было использовано для определения потенциала как белка, так и его тетрасахаридных субстратов. Начальная структурная модель фермент-субстратного комплекса была подвергнута минимизации энергии. При этом большая часть молекулы белка была фиксирована, и только аминокислотам, являющимся частью набора активного центра фермента, было разрешено двигаться в течение минимизации. Этой процедурой кольцевая конформация моносахарида не разрушалась. Были определены четыре структурно консервативных аминокислоты: His-501, Tyr-508, Arg-560 и Glu-653, вовлеченные в осуществление каталитической активности хондроитиназы ABC I. Низкоэнергетические фермент-субстратные комплексы получали методами системной минимизации энергии, где аминокислотам активного центра и субстратам было разрешено свободно двигаться. Неблагоприятные стерические контакты устранялись минимизацией начальной энергии, чтобы получить хорошую стартовую структуру фермент-субстратного комплекса. Эта структура в дальнейшем была подвергнута минимизации общей энергии для достижения локальной минимальной энергии исследуемого комплекса [12]. Его модель предполагает, что аминокислоты

активного центра фермента более благоприятно расположены для расщепления хондроитинсульфата, чем дерматансульфата.

Единственным ГАГ-субстратом хондроитиназы В выступает дерматансульфат [13]. Определение точной роли аминокислотных остатков активного центра фермента затруднено наличием широкой полосы рН-оптимума его активности. В изучении докинга был использован тетрасахарид дерматансульфата. Начальную ориентацию его структуры относительно хондроитиназы В получали наложением невосстанавливающего конца тетрасахарида на дисахарид в сокристаллической структуре хондроитиназы В с дисахаридным продуктом деградации дерматансульфата. Для манипуляций применяли модули докинга INSIGHT II и модифицированное для включения углеводород силового поле AMBER. Для дальнейшей минимизации энергии была выбрана оптимальная ориентация тетрасахаридного субстрата в активном центре фермента с малыми стерическими затруднениями. Выполнение докинга и минимизации энергии приводит к репозиционированию тетрасахаридного субстрата для достижения максимальных контактов с щелью активного центра фермента. В финальной ориентации тетрасахарид полностью занимает его субцентры -2, -1, +1 и +2 [13].

Ферментативная активность гиалуронидаз направлена на деградацию гиалуронана (единственного несulfатированного ГАГ эндотелиального гликокаликса) и с меньшей эффективностью на хондроитин и хондроитинсульфат [14]. Выполнение молекулярного докинга 3D-модели фермента с тримерами (гексасахаридами) хондроитинсульфата и тетрамерами (октасахаридами) гепарина продемонстрировало наличие на молекулярной поверхности бычьей тестикулярной гиалуронидазы восьми центров связывания, свободная энергия присоединения лигандов по которым, по крайней мере, в два раза превышает энергию лигандов в свободном состоянии [15]. Оценка конформационной подвижности гиалуронидазы (до температуры денатурации) опиралась на ее заметную доменную устойчивость. Время динамики при моделировании определяли, как уже упоминалось [9, 15], в ходе конформационных изменений [16]. Если изменение величины энергии с учетом флуктуаций, зависящих от температуры, выходит на плато, то проведение расчета можно прекращать. Если же изменение энергии происходит и дальше, тогда процедура вычислений продолжается, пока не будет достигнуто новое плато. Для докинга гиалуронидазы эти интервалы времени составили 100 пс, и их оказалось 15 [15]. Через 1,2 нс устанавливалось новое плато. Обратимость/необратимость конформационных изменений бычьей тестикулярной гиалуронидазы определяли по возвращению к исходному структурному состоянию за установленный интервал времени (50–100 пс), что свидетельствовало о стабильности белка (т. е. об отсутствии конформационных колебаний, обусловленных тепловым движением). Доминирующей причиной отмеченных взаимодействий фермента с ГАГ-лигандами были электростатические силы. Изопотенциальная поверхность (т. е. поверхность, образованная точками простран-

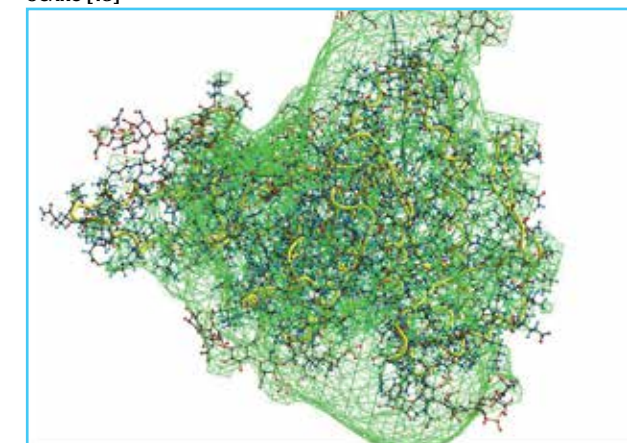
Рисунок 1. Вид изопотенциальной поверхности по уровню 0,3 е/ао (окрашена зеленым цветом) свободной молекулы бычьей тестикулярной гиалуронидазы. Потенциалы выражены в натуральной системе атомных единиц е/ао (где е — заряд электрона, ао — радиус Бора). В системе СИ 0,75 В примерно соответствует величине потенциала 0,3 е/ао



ства, где потенциал электрического поля равен 0,3 е/ао) свободной гиалуронидазы (изоповерхности по уровню 0,3 е/ао, **рис. 1**) заметно изменялась по форме после взаимодействия с пятью хондроитинсульфатными лигандами (**рис. 2**), обуславливая значимые структурные перестройки молекулы фермента.

Следует отметить, что на весьма отдаленном расстоянии от ферментной молекулы потенциал электрического поля равен нулю. Физический смысл этого понятия заключается в величине энергии, которую нужно затратить, чтобы из бесконечности доставить в данную точку один протон. Изоповерхности, проходящие вблизи или внутри

Рисунок 2. Иллюстративное представление изопотенциальной поверхности (по уровню 0,3 е/ао, окрашена зеленым) молекулы бычьей тестикулярной гиалуронидазы с пятью хондроитин-сульфатными лигандами. Взаимодействие гиалуронидазы с хондроитинсульфатными лигандами происходит по центрам связывания cs1, cs2, cs3, cs4, cs6 на белке [15]



молекулы, обычно негладкие и меняют знак, приближаясь к заряженным атомам, а отдаленные от нее снаружи — гладкие и, как правило, одного знака. Изучение изменений электрического поля с варьированием вида лигандов на молекуле гиалуронидазы, развития при этом других стабилизирующих фермент взаимодействий, проведение селективной модификации биокатализатора по установленным в исследовании центрам на белковой поверхности, выявление наиболее эффективных стабилизаторов и инактиваторов белка обосновывают задачи дальнейшего изучения, направленного на определение закономерностей регуляции функционирования гиалуронидазы.

Таким образом, под действием электростатических взаимодействий ГАГ-лигандов с 3D-моделью гиалуронидазы происходят обратимые и необратимые конформационные изменения фермента, что может вызывать как его стабилизацию, так и инактивацию. Определение достоверных рекомендаций модификации биокатализатора указывает путь получения его стабилизированных форм медицинского назначения.

Вычислительные подходы в изучении комплексообразования ГАГ с белками

Расчетные методы активно используются для изучения взаимодействия ГАГ с белками. Соотношение «структура — функция ГАГ» демонстрирует специфичность их комплексообразования с белками, такими как факторы роста, антитромбин, цитокины, молекулы клеточной адгезии [17]. Сложность ГАГ-белковых взаимодействий обусловлена конформационной гибкостью и основными видами сульфатирования ГАГ, ролью ионов металлов и влиянием рН среды на аффинность связывания. Для понимания механизма этих явлений вычислительно моделируют взаимодействия ГАГ с белками, связывающие ГАГ-белковые центры, 3D-структурные особенности ГАГ. Отмеченные аспекты актуальны для выявления клинической значимости ГАГ. Успешность разработки ГАГ-лекарственных средств определяется формированием соотношения между структурой ГАГ и природой их взаимодействия с разными белками. Расчет свободной энергии связывания гепариновых фрагментов разной длины с тромбоцитарно-эндотелиальной молекулой адгезии 1 (PECAM-1) обнаружил существование области низкоаффинного связывания ГАГ в доменах PECAM-1 5 и 6, области высокоаффинного связывания на доменах 2 и 3, согласующихся с экспериментальными данными и результатами изучения лиганд-белкового докинга [18]. Наблюдалось движение между доменами 2 и 3, которое способствует связыванию фрагментов гепарина возрастающего размера (от пентасахарида к октасахариду) с увеличивающейся аффинностью связывания. В общем, расчеты свободной энергии показали, что связывание гепарина к белковой поверхности определяется доминированием сильных электростатических взаимодействий для более длинных фрагментов лигандов наряду с важным вкладом вандерваальсовых взаимодействий и изменений вибрационной энтропии с противодействием неблагоприятному вкладу десольватации (благодаря высокой

плотности зарядов этих молекул). Комбинируя выполнение докинга с кластерным анализом для определения адекватных структур докинга из многих возможных, использовали программу AutoDock 3.0 для связывания основного фактора роста фибробластов с гепарином [19]. Минимизация энергии связывания посредством программы AMBER8, как и расчеты по AutoDock 3.0, не были удовлетворительны сами по себе, чтобы выбрать комплекс со связанным гепарином среди полученных структур. Большинство из них (созданное с помощью AutoDock 3.0) было явно близко к другим по атомной геометрии и по усредненной геометрии близко к таковой в кристаллической форме комплексов. Точное предсказание гепарин-связывающих структур этих белков (основного фактора роста фибробластов, антитромбина, аннексина V) показывает эффективность использованного в изучении подхода для проведения докинга лигандов с варьирующимися конформациями благодаря наличию множества ротационных связей и заряженных химических групп [18]. Два предположительно гепарин-связывающих пептида были идентифицированы вблизи С- и N-концевых областей проматрилизина (матриксной металлопротеиназы 7 — MMP-7). Вместе с тем молекулярное моделирование предполагает наличие более обширного участка связывания или полости из множества пересекающихся пептидных полос/нитей [20]. Связывание фермента MMP-7 через гепарин/гепарансульфат с клеточной поверхностью способствует его прямым протеолитическим атакам, активации других MMP или регуляции поверхностных клеточных белков. Выполненное изучение подчеркивает важность закоревания MMP на клеточной поверхности для регуляции процессов тканевого ремоделирования [20]. Эффективным инструментом исследования упомянутых выше процессов предстают методы молекулярного докинга и молекулярной динамики.

Современное развитие компьютерных технологий

Движение биофармацевтической индустрии в сторону анализа и использования предсказательного моделирования, составляя одну из современных тенденций биохимической и молекулярной инженерии, базируется на переходе от представлений *in silico* к производству новых продуктов [7]. В эпоху глобализации общества такие тренды пронизывают все области человеческой деятельности. Цифровая экономика выступает важным аспектом национальной безопасности, существенно сокращая путь от проекта до производства, от нее зависит глобальная конкурентоспособность государства. Цифровая диверсификация активно развивается по разным отраслям экономики (от машиностроения до фармацевтики) [8]. Развитие медицины сегодня связано с поэтапным и повсеместным вхождением в клиническую практику информационных технологий. Новые требования к развитию здравоохранения, стремительное расширение области применения и генерации компьютерных технологий ставят перед создателями программного обеспечения задачу разработки и выпуска комплексных систем автоматизации диагностики, мониторинга, лечения и профилактики заболеваний. Продвижение структурных научных исследований высокомолекулярных терапевтических производных оказывается в русле современных биомедицинских направлений, способствуя выяснению механизма действия таких средств и целенаправленному конструированию и разработке высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения.

Настоящее изучение выполнено при финансовой поддержке РФФИ (грант 18-015-00056) и Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Максименко А.В. Эндотелиальный гликокаликс — настройщик сосудистого гомеостаза. Новые исследовательские задачи и перспективы защиты стенки кровеносных сосудов. *Изв. АН. Сер. Хим.* 2015; 64 (9): 2036-2042. [Maksimenko A.V. Endothelial glycocalyx as an orchestrator of vascular homeostasis. New research problems and prospects for vessel wall protection. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* 2015; 64 (9): 1-7].
2. Максименко А.В. Молекулярные аспекты трансляционной кардиологии в исследованиях сосудистой стенки. *Кардиология.* 2017; 57(7): 66-79. [Maksimenko A.V. Molecular aspects cardiology in vascular wall research. *Kardiologija.* 2017; 57(7): 66-79. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.7.10008>
3. Sankaranarayanan N.V., Nagarajan B., Desai U.R. So you think computational approaches to understanding glycosaminoglycan — protein interactions are too dry and too rigid? Think again! *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2018; 50: 91-100. <http://doi.org/10.1016/j.sbi.2017.12.004>
4. Almond A. Multiscale modeling of glycosaminoglycan structure and dynamics: current methods and challenges. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2018; 50: 58-64. <http://doi.org/10.1016/j.sbi.2017.11.008>
5. Woods R.J., Tessier M.B. Computational glycoscience: characterizing the spatial and temporal properties of glycans and glycan-protein complexes. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2010; 20: 575-583.
6. Maksimenko A.V. Translational research into vascular wall function: regulatory effects of systemic and specific factors. *J. Transl. Sci.* 2017; 3 (2): 1-10. Doi: 10.15761/JTS.1000180
7. Maksimenko A.V. Results and achievements in the engineering of pharmacological enzymes for clinical application. *Med. Res. Arch.* 2018; 6 (1): 1-13. <http://journals.ke-i.org/index.php/mra>
8. Максименко А.В. Приближение исследований фармакологических ферментов нового поколения к клинической практике. *Кардиол. Вестник.* 2018; XIII (4): 41-49. [Maksimenko A.V. Approximation of new generation pharmacological enzyme researches to clinical practice. *Kardiologicheskij Vestnik.* 2018; XIII (4): 41-49. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20181304141>]
9. Zhou Z., Bates M., Madura J.D. Structure modeling, ligand binding, and binding affinity calculation (LR-MM-PBSA) of human heparanase for inhibition and drug design. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics.* 2006; 65 (3): 580-592.
10. Gandhi N.S., Freeman C., Parish C.R., Mancera R.L. Computational analysis of the catalytic and heparin-binding sites and their interactions with glycosaminoglycans in glycoside hydrolase family 79 endo- α -D-glucuronidase (heparanase). *Glycobiology.* 2012; 22 (1): 35-55. Doi: 10.1093/glycob/cwr095
11. Pala D., Rivara S., Mor M., Milazzo F.M., Roscilli G., Pavoni E., Giannini G. Kinetic analysis and molecular modeling of the inhibition mechanism of roneparstat (SST0001) on human heparanase. *Glycobiology.* 2016; 26 (6): 640-654. Doi:10.1093/glycob/cww003
12. Prabhakar V., Raman R., Capila I., Bosques C.J., Pojasek K., Sasisekharan R. Biochemical characterization of the chondroitinase ABC I active site. *Biochem. J.* 2005; 390 (Pt.2): 395-405. Doi:10.1042/BJ20050532
13. Pojasek K., Raman R., Kiley P., Venkataraman G., Sasisekharan R. Biochemical characterization of the chondroitinase B active site. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 31179-31186. Doi:10.1074/jbc.M201552200
14. Максименко А.В., Бибилашвили Р.Ш. Влияние гиалуронидазного микроокружения на соотношение структура-функция фермента и вычислительное исследование *in silico* молекулярного докинга гиалуронидазы с короткими фрагментами хондроитинсульфата и гепарина. *Изв. АН. Сер. Хим.* 2018; 67 (4): 636-646. [Maksimenko A.V., Beabealashvili R.S. Effect of the hyaluronidase microenvironment on the enzyme structure-function relationship and computational study of the *in silico* molecular docking of chondroitin sulfate and heparin short fragments to hyaluronidase. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* 2018; 67 (4): 1-11.
15. Максименко А.В., Бибилашвили Р.Ш. Конформационные переходы на 3D-модели бычьей тестикулярной гиалуронидазы при молекулярном докинге с гликозаминогликановыми лигандами. *Биоорган. Химия.* 2018; 44 (2): 147-157. [Maksimenko A.V., Beabealashvili R.S. Conformational transitions in 3D model of bovine testicular hyaluronidase during molecular docking with glycosaminoglycan ligands. *Russ. J. Bioorgan. Chem.* 2018; 44 (2): 144-151. Doi: 10.1134/S1068162018020048
16. Maksimenko A.V., Beabealashvili R.S. Molecular docking of short-chain glycosaminoglycan ligands in 3D model of bovine testicular hyaluronidase. *Curr. Res. Bioorgan. Organ. Chem., CRBOC-111.* 2018; 2018 (2): 6 pages. Doi:10.29011/CRBOC-111.100011
17. Gandhi N.S., Mancera R.L. The structure of glycosaminoglycans and their interactions with proteins. *Chem. Biol. Drug Des.* 2008; 72: 455-482. Doi:10.1111/j.1747-0285.2008.00741.x
18. Gandhi N.S., Mancera R.L. Free energy calculations of glycosaminoglycan-protein interactions. *Glycobiology.* 2009; 19 (10): 1103-1115. Doi: 10.1093/glycob/cwp101
19. Takaoka T., Mori K., Okimoto N., Neya S., Hoshino T. Prediction of the structure of complexes comprised of proteins and glycosaminoglycans using docking simulation and cluster analysis. *J. Chem. Theory Comput.* 2007; 3 (6): 2347-2356. Doi:10.1021/ct700029q
20. Wei-Hsuan Y., Woessner J.F. Jr. Heparan sulfate proteoglycans as extracellular docking molecules for matrilysin (matrix metalloproteinase 7). *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (6): 4183-4191.

Поступила 25.01.2019.

Принята в печать 18.02.2019.

<https://doi.org/10.36396/MS.2019.14.03.007>

Влияние кратковременных физических упражнений на гемодинамический аспект функции эндотелия плечевой артерии человека

А.М. МЕЛЬКУМЯНЦ, Т.В. БАЛАХОНОВА, О.А. ПОГОРЕЛОВА, М.И. ТРИПОТЕНЬ

ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава РФ, Москва, Россия

В экспериментах на 10 мужчинах-добровольцах в возрасте 50–60 лет без выраженной сердечно-сосудистой патологии исследовали влияние относительно кратковременных (по 30–50 мин. в день) физических упражнений, сопряженных с повышением напряжения сдвига в ПА, на величину эндотелий-зависимой вазодилатации этой артерии, вызываемой увеличением в ней скорости кровотока. В контрольном периоде на обеих руках испытуемых регистрировали эндотелий-зависимую дилатацию ПА, вызываемую увеличением кровотока в период реактивной гиперемии, следующей за окклюзией, длительностью 5 мин. После 4 дней, в течение которых каждый испытуемый периодически увеличивал кровоток в сосудах только левой руки, ритмически сжимая ею в течение 30–50 мин. в сутки резиновый кистевой эспандер, вновь измеряли поток-зависимую вазодилатацию (ПЗВД) на обеих руках и сопоставляли результаты с данными контрольных измерений.

В контрольных измерениях реакции ПА обеих рук на повышение кровотока, вызванного окклюзией, были практически одинаковы (4,98 ± 0,3% на левой руке и 5,07 ± 0,6% на правой руке). После 4-дневного цикла упражнений левой рукой величина ПЗВД на правой руке не изменилась ($p > 0,5$), а на левой руке достоверно выросла у всех испытуемых, в среднем до 7,84 ± 0,82% ($p < 0,01$). Таким образом, показано, что даже кратковременные физические упражнения, сопряженные с увеличением действующего на стенку артерий напряжения сдвига, заметно улучшают способность эндотелия расслаблять сосудистые гладкие мышцы при увеличении кровотока. Этот результат подтверждает представление о том, что трансформация эндотелиального гликокаликса под действием напряжения сдвига улучшает механоцептивную функцию эндотелия.

Ключевые слова: эндотелий-зависимая вазодилатация, гликокаликс, напряжение сдвига, кровоток.

Effect of short-term physical training on hemodynamic aspects of endothelial function in human brachial artery

A.M. MELKUMYANTS, T.V. BALAKHONOVA, O.A. POGORELOVA, M.I. TRIPOTEN

National Cardiology Research Center, Moscow, Russia

In experiments on 10 volunteers (men aging 50–60 years without cardiovascular diseases), the study examined the effect of relatively short (30–50 minutes daily) physical training, which increased the wall shear stress in brachial artery (BA), on endothelial-dependent flow-induced dilation (FID) of BA. In the control period, FID caused by an increase of blood flow resulting from a 5-min occlusion was measured in left and right BA. In the following 4 days, the examinees periodically increased blood flow in left BA by rhythmic compressions of a rubber carpal expander during 30–50 min daily. After this training session, FID was measured in both BA and compared with the data obtained during the control trials. In the control period, FID in both BA were practically identical (4.98±0.3% in left BA vs 5.07±0.6% in right BA). After a 4-day-long training, the dilator response of left BA significantly increased to 7.84±0.82% ($p < 0.01$), while the response of right BA remained virtually unchanged ($p > 0.5$). The data demonstrate that even a short-term physical training, which increased the wall shear stress, improves the ability of arterial endothelium to relax smooth muscle in response to an increment of the blood flow. The data suggest that transformation of endothelial glycocalyx caused by an increase in shear stress improves the mechanoreceptive endothelial function.

Key words: endothelial-dependent dilation, glycocalyx, shear stress, blood flow.

Сведения об авторах:

Мелькумянц Артур Маркович — вед. научный сотрудник Института экспериментальной кардиологии НМИЦ кардиологии МЗ РФ, д. б. н., профессор, e-mail: artmelk@gmail.com, тел. 8 (903) 518-84-21, <https://orcid.org/0000-0003-2948-5382>.

Балахонова Татьяна Валентиновна — гл. научный сотрудник отдела ультразвуковых методов исследования Института клинической кардиологии НМИЦ кардиологии МЗ РФ, д. м. н., профессор, e-mail: tvbdoc@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-7273-6979>.

Погорелова Ольга Александровна — ст. научный сотрудник отдела ультразвуковых методов исследования Института клинической кардиологии НМИЦ кардиологии МЗ РФ, к. м. н., <https://orcid.org/0000-0001-7897-4727>.

Трипотень Мария Ильинична — научный сотрудник отдела ультразвуковых методов исследования Института клинической кардиологии НМИЦ кардиологии МЗ РФ, к. м. н., <https://orcid.org/0000-0003-4462-3894>.

© Коллектив авторов

Атеросклероз, являющийся основной причиной многих заболеваний сердечно-сосудистой системы, на начальных этапах развития определяется нарушением нормального функционирования эндотелия. Данные патологоанатомических исследований сосудов человека и результаты экспериментов, проведенных на животных, показывают, что первые признаки атеросклеротического поражения сосудов, выражающиеся в виде локализующихся в субэндотелии жировых полосок, проявляются в тех участках артерий, для которых характерно низкое напряжение сдвига [1]. В этих же участках впоследствии наблюдаются атероматозные бляшки, обуславливающие стеноз артериальных сосудов.

Исследования последних двух десятилетий показали, что дисфункция эндотелия предшествует повреждению гликокаликса — слоя макромолекул, обращенных в просвет сосуда и производимых эндотелиоцитами. Это «покрытие» эндотелиальных клеток, по структуре напоминающее кустарник, состоит из заякоренных в плазмалемме гликозаминогликанов, протеогликанов, гликопротеинов и гликолипидов [2]. Истончение гликокаликса приводит к увеличению проницаемости сосудистой стенки и быстрому прогрессированию атеросклеротического процесса [3].

Толщина и состав эндотелиального гликокаликса зависят от величины действующей на сосудистую стенку со стороны текущей крови силы вязкого трения — напряжения сдвига. Основанием для такого утверждения являются, во-первых, данные, свидетельствующие о том, что в участках сосудистого русла, для которых характерно низкое напряжение сдвига, толщина гликокаликса значительно уменьшена, именно в этих областях развиваются атеросклеротические поражения [4, 5]. Во-вторых, результаты этих же работ свидетельствуют о том, что чем выше действующее на стенку напряжение сдвига, тем толще слой эндотелиального гликокаликса, препятствующего проникновению в стенку частиц липопротеидов, несущих холестерин. В этих областях атеросклеротическое поражение никогда не наблюдается.

Т. Arisaka и соавт. [6] и М. Gouvernier и соавт. [7] в опытах на культуре эндотелиальных клеток свиней и человека показали, что повышение напряжения сдвига стимулирует увеличение концентрации в гликокаликсе гликозаминогликанов, в частности содержания гиалуронана. Эти данные позволяют предполагать, что происходящее во время физических упражнений повышение напряжения сдвига на стенке артерий, приводящее к утолщению гликокаликса, должно улучшать функцию эндотелия и тормозить развитие атеросклеротического процесса.

В течение двух последних десятилетий в ряде теоретических и экспериментальных работ [8–10] показано, что именно волокна гликокаликса являются механорецепторами, воспринимающими действующее на стенку напряжение сдвига и, таким образом, определяющими величину дилататорной реакции сосудов на повышение кровотока [11]. Задача настоящего исследования состояла в том, чтобы выяснить, как влияют физические упражнения, сопряженные с относительно кратковре-

менным увеличением напряжения сдвига в артериях руки человека при рабочей гиперемии, на величину эндотелий-зависимой дилатации ПА, вызванной повышением в ней кровотока, происходящим в ходе пост-окклюзионной гиперемии. С этой целью сначала регистрировали поток-зависимую вазодилатацию (ПЗВД) на обеих руках испытуемых в контрольном периоде, далее участники эксперимента в течение 4 дней периодически увеличивали напряжение сдвига в сосудах левой руки в ходе рабочей гиперемии. После завершения этих 4-дневных упражнений вновь регистрировали величину ПЗВД на обеих руках.

Методы исследования

В экспериментах участвовали 10 мужчин-добровольцев в возрасте от 50 до 60 лет, не имеющих выраженной сердечно-сосудистой патологии. Все участники дали информированное согласие на участие в исследовании, а сами эксперименты проводили в полном соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 года и ее пересмотренным вариантом 2000 года.

Все участники исследования были правши. Из них 9 испытуемых — нормотоники (артериальное давление (АД) в покое — не выше 120/80 мм рт. ст.); 1 испытуемый — гипертоник с фармакологически (хинаприл, 10 мг/сут.) компенсированным АД (в пределах 120/80 мм рт. ст.). У 9 испытуемых уровень общего холестерина был нормальным (< 4,8 ммоль/л), у 1 испытуемого (у того, который принимал гипотензивный препарат) общий холестерин был несколько повышен (6,2 ммоль/л). Индекс массы тела испытуемых составлял 27,81 ± 3,48 кг/м².

Протокол исследования. В контрольном периоде каждого эксперимента у испытуемого на обеих руках регистрировали ПЗВД, вызываемую увеличением кровотока в период реактивной гиперемии, развивающейся в результате окклюзии ПА длительностью 5 мин. Далее в течение 4 дней каждый испытуемый периодически увеличивал кровоток в сосудах левой руки в ходе рабочей гиперемии, которая достигалась ритмическим сжатием резинового кистевого эспандера. Общее время, в течение которого ежедневно производились такие физические упражнения, составляло 30–50 мин. Каждый цикл упражнения длился 60–90 с.; продолжать сжатие эспандера непрерывно более 90 с. было практически невозможно из-за развития утомления мышц предплечья и появления болевой реакции. Таким образом, ежедневно каждый испытуемый производил 40–60 циклов работы левой рукой длительностью 60–90 с. каждый. Через 4 суток после контрольного измерения у всех испытуемых вновь измеряли ПЗВД на обеих руках.

Для того чтобы оценить, насколько увеличивается напряжение сдвига в ПА в ходе рабочей гиперемии, у 3 испытуемых в контрольном периоде измеряли изменения объемной скорости кровотока и диаметра ПА, вызываемые ритмическим сжатием кистевого эспандера в течение 90 с.

Оценка ПЗВД. Исследование проводили по стандартной методике [12, 13] с использованием ультразву-

ковой системы Philips IU22 (США) с линейным датчиком 3–9 МГц. После 10-минутного отдыха в положении пациента лежа на спине измеряли АД по методу Короткова. Далее ПА сканировали в продольном сечении в В-режиме ультразвукового сканирования на протяжении 3–5 см выше локтевого сгиба. Глубину и усиление ультразвукового сигнала подбирали для получения оптимального изображения артерии с наилучшей визуализацией границы раздела «интима-просвет сосуда» передней и задней стенок, и данные параметры оставались неизменными на протяжении всего исследования. Во время получения изображения ПА фиксировали анатомические ориентиры, такие как вены или связки, для регистрации одного и того же сегмента в ходе всего исследования. После установления места измерения определяли диаметр ПА в состоянии покоя. Далее на предплечье, дистально от места сканирования артерии, накладывали манжету сфигмоманометра, в которую нагнетали воздух до давления на 30–50 мм рт. ст. выше систолического АД, создавая артериальную окклюзию. Спустя 5 мин. проводили декомпрессию манжеты, что приводило к развитию постокклюзионной гиперемии (повышению кровотока в ПА). После декомпрессии манжеты продольное изображение ПА регистрировали непрерывно на протяжении 90 с. В течение всего исследования изображение ПА было синхронизировано с R-зубцом ЭКГ; все измерения диаметра производили в конце диастолы. Изображения ПА фиксировали в базу данных рабочей станции MultiVox. Диаметр ПА оценивали непосредственно перед созданием окклюзии, далее через 60 и 90 с. после декомпрессии манжеты.

Величину ПЗВД ПА вычисляли по формуле:

$$\text{ПЗВД} = \left[\frac{\text{Дрг} - \text{Дисх}}{\text{Дисх}} \right] \cdot 100\%$$
, где Дрг — максимальный диаметр ПА, который обычно достигался через 60 с. после декомпрессии манжеты, Дисх — исходный диаметр ПА.

Кровоток в ПА во время рабочей гиперемии (измерявшийся у 3 испытуемых) определяли с помощью спектрального анализа доплеровского сдвига частот.

Статистика. Данные измерений представлены в виде $m \pm SD$. Достоверность различий в парах измерений устанавливали с помощью непараметрического теста Краскела — Уоллиса. Достоверным считали различие при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В контрольном периоде диаметры ПА правой и левой рук достоверно не различались ($4,02 \pm 0,43$ и $3,97 \pm 0,32$ мм соответственно; $p > 0,2$, $n=10$). Также статистически незначимо было различие ПЗВД на обеих руках ($4,98 \pm 0,3\%$ на левой руке и $5,07 \pm 0,6\%$ на правой руке, $p > 0,1$, см. рис. 1). Артериальное давление у всех испытуемых в ходе всех измерений ПЗВД не превосходило величины 125/85 мм рт. ст.

У 3 испытуемых, у которых оценивали увеличение напряжения сдвига в ПА в ходе рабочей гиперемии, через 90 с. после начала физического упражнения кровотока в левой ПА увеличился на 67–82% по сравнению с контрольной величиной; диаметр артерии работающей руки

при этом возрастал на 3,8–4,6%. Учитывая, что при ламинарном течении напряжение сдвига в цилиндрической трубке пропорционально объемному расходу протекающей по ней жидкости и обратно пропорционально кубу ее диаметра, оценивали степень увеличения напряжения сдвига. Расчеты показывают, что напряжение сдвига в ПА возрастает при работе мышц предплечья на 52–67% по сравнению с состоянием покоя: если в состоянии покоя расчетное значение напряжения сдвига составляет примерно 10–11 дин/см², то при ритмическом сжатии эспандера в течение 90 с. напряжение сдвига достигает величины 15–18 дин/см². Таким образом, в каждом цикле работы (длительностью 60–90 с.) напряжение сдвига на стенке ПА возрастало примерно в полтора раза (на 5–7 дин/см²).

После 4-дневных упражнений левой рукой диаметры обеих ПА в состоянии покоя достоверно не отличались от данных контрольных измерений ($p > 0,1$). Однако ПЗВД плечевой артерии рабочей (левой) руки у всех испытуемых значительно увеличивалась по сравнению с контрольной величиной. В среднем величина ПЗВД после упражнений составляла $7,84 \pm 0,82\%$ против $4,98 \pm 0,30\%$ в контроле ($p < 0,01$). В то же время величина ПЗВД плечевой артерии правой руки оставалась практически такой же, как в контроле ($5,12 \pm 0,71\%$ против $5,07 \pm 0,68\%$). Данные этих экспериментов представлены на рисунке 1.

Расчет, проведенный по закону Пуазейля (сопротивление сосуда обратно пропорционально четвертой степени ее диаметра), показывает, что при контрольных измерениях максимальное уменьшение гидравлического сопротивления левой ПА в ходе постокклюзионной гиперемии составляло $18,1 \pm 0,4\%$, а после 4-дневных физических упражнений максимальное уменьшение сопротивления этого сосуда составляло $27,8 \pm 1,9\%$. Важно отметить отсутствие значимого различия величины максимального кровотока, достигавшегося в ходе постокклюзионной гиперемии, до и после 4-дневных физических упражнений ($p > 0,2$).

Обсуждение

Физическая активность считается одним из самых распространенных и наиболее рекомендуемых способов профилактики сердечно-сосудистой патологии. Обычно положительный эффект физической активности связывают с улучшением липидного спектра крови: снижением

уровня общего холестерина и его атерогенных фракций — холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, а также повышением концентрации антиатерогенного холестерина липопротеидов высокой плотности [14, 15]. Полагают, что эти факторы улучшают состояние и функцию сосудистого эндотелия, что снижает риск развития заболеваний, обусловленных атеросклерозом и дисфункцией эндотелия. Основными видами рекомендуемых физических упражнений является ходьба (минимум 30 мин. в день 5 дней в неделю) и тренировка на кардиотренажерах в течение такого же времени. Поскольку такие упражнения сопровождаются увеличением минутного объема кровообращения и повышением кровотока в артериях большинства скелетных мышц и в коронарных сосудах, естественно ожидать улучшения эндотелиальной функции всех артерий, т. е. некоего генерализованного эндотелий-протективного эффекта.

В проведенном же нами исследовании физическое упражнение было локальным: оно ограничивалось работой мышц предплечья одной руки и, соответственно, увеличением кровотока только в сосудах этой работающей конечности. Эффект, наблюдающийся при таком воздействии, не может быть связан с системными изменениями липидного обмена, а отражает влияние на механочувствительность эндотелия только изменений местной гемодинамики. Об этом свидетельствует отсутствие изменений ПЗВД в ПА неработающей руки. Таким образом, полученные в этой работе данные демонстрируют положительный эффект чисто механического воздействия (кратковременного увеличения напряжения сдвига) на функцию эндотелия, исключая возможное положительное влияние улучшения липидного спектра.

Поскольку рецепторным звеном дилататорной реакции артерий, вызываемой увеличением кровотока, является эндотелиальный гликокаликс [8–11], то правомерно предположить, что наблюдавшийся эффект обусловлен именно кратковременной «тренировкой» гликокаликса повышенным напряжением сдвига.

В пользу этой гипотезы свидетельствуют некоторые данные литературы. Во-первых, в работе [16] было показано, что у здоровых молодых мужчин умеренные физические упражнения (по 40 мин. в день 4 раза в неделю) приводили в течение 20 нед. к выраженному уменьшению содержания в плазме крови таких составляющих гликокаликса, как синдекан-1 и гепаран-сульфат, что свидетельствует о том, что физическая нагрузка противодействует повреждению эндотелиального гликокаликса и обеспечивает сохранение его целостности.

Более важные результаты были получены в исследовании, выполненном Zeng и соавт. [17]. На культуре эндотелиальных клеток было продемонстрировано ремоделирование гликокаликса под действием кратковременного (30 мин.) увеличения напряжения сдвига. В этой работе авторы выяснили, что если в отсутствие механического воздействия на эндотелиоциты гепаран-сульфат (составляющий более 50% гликозаминогликанов, отвечающих за механорецепцию эндотелия) покрывает люминальную поверхность клеток эндотелия практически равномерно,

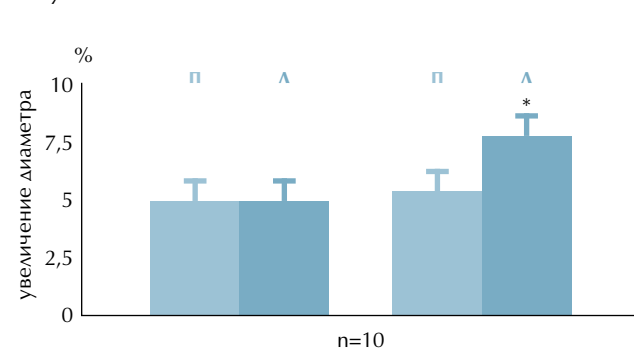
как бы защищая эндотелиальную мембрану от действия напряжения сдвига, то после 30-минутного воздействия напряжением сдвига, равном 15 дин/см², гепаран-сульфат смещается к границе клетки вниз по потоку, что облегчает передачу сдвиговых деформаций от коровых белков гликокаликса (глипиканов и синдеканов) на волокна альфа-актина кортикального слоя эндотелиоцитов. Такая трансформация и переориентация волокон гликокаликса должна улучшать способность клеток эндотелия реагировать на изменения действующего на сосудистую стенку напряжения сдвига, что вполне может сопровождаться усилением дилататорного ответа артерий, развивающегося при увеличении в них кровотока. На наш взгляд, именно такой эффект наблюдался в осуществленных нами экспериментах.

Регуляция гидравлического сопротивления артерий в соответствии с величиной напряжения сдвига на эндотелии играет важнейшую роль в функционировании сосудистой системы, обеспечивая не только достижение максимального кровотока при рабочей гиперемии, но и противодействие констрикции и воспрепятствование развитию сосудистого спазма [18], а также обеспечение острой стадии развития коллатерального кровоснабжения органов при окклюзии магистральных стволов [19]. Поскольку механоцептивным элементом, обеспечивающим реакцию артериальных сосудов на повышение напряжения сдвига, является эндотелиальный гликокаликс и эксперименты показали, что слой молекул гликокаликса тем толще, чем выше действующее на него напряжение сдвига [4–6], то вполне естественно предполагать, что повышение напряжения сдвига на стенке сосудов должно улучшать способность эндотелиоцитов обеспечивать расширение артерий при увеличении скорости кровотока. Такой вывод непосредственно следует из математической модели [20], которая показывает, что чем длиннее молекулы гликокаликса, тем больше их изгибная деформация под действием одного и того же напряжения сдвига.

Именно гипотеза о том, что повышение напряжения сдвига способно улучшить механочувствительность эндотелия за счет удлинения волокон гликокаликса, проверялась в представленной работе. Мы показали, что даже кратковременная умеренная физическая нагрузка, сопряженная с увеличением действующего на стенку артерий напряжения сдвига, при регулярном применении заметно улучшает способность эндотелия здоровых испытуемых расслаблять сосудистые гладкие мышцы при увеличении кровотока. Важно, что наблюдаемый нами эффект был однонаправленным: ПЗВД улучшилась у всех без исключения испытуемых, что позволяет полагать, что регулярное механическое воздействие, обуславливающее повышение напряжения сдвига на эндотелии, является универсальным механизмом, улучшающим механоцептивную функцию эндотелия.

Отметим, что полученный результат еще не дает основания делать однозначный вывод о том, что именно трансформация эндотелиального гликокаликса под действием напряжения сдвига, увеличение которого происходит во время физических упражнений, улучшает меха-

Рисунок 1.



ноцептивную функцию эндотелия. Однако такой вывод представляется вполне вероятным, хотя и требует дальнейших экспериментальных подтверждений.

Наконец, отметим два важных обстоятельства. Во-первых, в проведенном нами пилотном исследовании выраженное увеличение эндотелий-зависимой дилатации артерии, вызванной повышением скорости кровотока, наблюдалось после весьма кратковременного (в течение всего 4 дней) воздействия на сосудистую стенку периодическим повышением напряжения сдвига. Вполне резонно полагать, что более длительные физические упражнения будут приводить к более выраженному увеличению дилататорного ответа артерии на повышение кровотока.

Во-вторых, хотя известно, что ПЗВД значительно снижена у больных гипертонической болезнью [13] и даже у молодых пациентов с поражением коронарных артерий [21], мы не пытались выяснить, как влияет (и влияет ли) кратковременное увеличение напряжения сдвига на функцию эндотелия у больных с патологией сердечно-сосудистой системы. Поиск ответа на этот важный вопрос может, по нашему мнению, стать предметом будущих клинических исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (грант №16-04-01119).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Caro C., Fitz-Gerald J., Schroter R. *Arterial wall shear and distribution of early atheroma in man. Nature.* 1969; 223:1159-1161. <https://doi.org/10.1038/2231159a0>
- Weinbaum S., Tarbell J.M., Damiano E.R. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, 2007, 9:121-167. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151959>
- van den Berg B.M., Spaan J.A., Rolf T.M., et al. Atherogenic region and diet diminish glycocalyx dimension and increase intima-to-media ratios at murine carotid artery bifurcation. *Am. J. Physiol.* 2006; 290:H915-H920. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00051.2005>
- Wang S., Okano M., Yoshida Y. Ultrastructure of endothelial cells and lipid deposition on the flow dividers of brachiocephalic and left subclavian arterial bifurcations of the rabbit aorta. *J. Japanese Atheroscler. Soc.* 1991; 19:1089-1100.
- Wolf N. The arterial endothelium. In: Crawford ST, ed. *Pathology of atherosclerosis.* London, Butterworths & Co Ltd., 1982:25-45.
- Arisaka T., Mitsumata M., Kawasumi M., et al. Effects of shear stress on glycosaminoglycan synthesis in vascular endothelial cells. *Ann NY Acad. Sci.* 1995; 748:543-54. <http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb17359.x>
- Gouverneur M., van den Berg B., Nieuworp M., et al. Vasculoprotective properties of the endothelial glycocalyx: effect of fluid shear stress. *J. Intern. Medicine.* 2006; 259: 393-400. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006>
- Florian J.A., Kosky J.A., Ainslie K., Pang Z., et al. Heparan sulfate proteoglycan is a mechanosensor on endothelial cells. *Circulat. Res.* 2003; 93:136-142. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000101744.47866.d5>
- Pahakis M.Y., Kosky J.R., Tarbell J.M. The role of endothelial glycocalyx components in mechanotransduction of fluid shear stress. *Biochem Biophys Res Comm.* 2007, 355(1):228-233. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.01.137>
- Мелькумянц А.М., Балашов С.А., Гончар И.В. Влияние повреждения эндотелиального гликокаликса на способность артерий регулировать свой просвет при изменениях скорости кровотока. *Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова.* 2017; 103:1370-1376. [Melkumyants A., Balashov S., Gonchar I. The influence of the endothelial glycocalyx injury on the ability of arteries to control their lumen by blood flow. *Russ. Physiol. J.* 2017; 103:1370-1376. (In Russ.)]
- Мелькумянц А.М. О роли эндотелиального гликокаликса в механогенной регуляции сопротивления артериальных сосудов. *Успехи физиол. наук.* 2012; 43:45-58. [Melkumyants AM. Role of endothelial glycocalyx in mechanogenic control of arterial hydraulic resistance. *Uspekhy Physiologicheskikh nauk.* 2012; 43:45-58. (In Russ.)]
- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340: 1111-1115. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)93147-F](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93147-F)
- Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонина Т.В. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с гипертонической болезнью. *Кардиология.* 1998, 38(3):37-41. [Ivanova OV, Rogozha AN., Balakhonina TV et al. The determination of the brachial artery sensitivity to the shear stress on endothelium as a method for assessing the state of endothelium-dependent vasodilation using ultrasound of high resolution in patients with arterial hypertension. *Kardiologiya.* 1998, 38(3):37-41.]
- Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Бойцов С.А. *Обеспечение физической активности у граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья. Методические рекомендации.* Москва. 2015. [Bubnova MG, Aronov DM, Boytsov SA. *Provision of physical activity in persons with health problems. Guidelines.* Moscow. 2015. (In Russ.)]
- Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Перова Н.В. и др. Физические нагрузки и атеросклероз: влияние динамических нагрузок разной интенсивности на показатели липид-транспортной системы и углеводного обмена у больных коронарной болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология.* 2005; 11:33-40. [Bubnova MG, Aronov DM, Perova NV et al. Physical training and atherosclerosis: influence of dynamic training of different intensity on the data of lipid-transporting system and carbohydrate metabolism in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus II. *Cardiology.* 2005; 11:33-40. (In Russ.)]
- Majerczak J., Grandys M., Duda K. et al. Moderate-intensity endurance training improves endothelial glycocalyx integrity in healthy young men. *Exp. Physiol.* 2017, 102.1:70-85. <https://doi.org/10.1113/EP085887>
- Zeng Y., Waters M., Andrews A. et al. Fluid shear stress induces the clustering of heparin sulfate via mobility of glypican-1 in lipid rafts. *Am. J. Physiol.* 2013, 305:H811-H820. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00764.2012>
- Melkumyants A.M., Balashov S.A., Kartamyshv S.P. Anticonstrictor effect of endothelium sensitivity to shear stress. *Pflugers Arch.* 1994, 427:264-269.
- Мелькумянц А.М., Балашов С.А. *Механочувствительность артериального эндотелия.* Москва. 2005. С. 205. ISBN 5-94789-133-6. [Melkumyants AM, Balashov SA. *Mechanosensitivity of the arterial endothelium.* Moscow. 2005. p.205. (In Russ.)]
- Han Y., Weinbaum S., Spaan J.A.E., Vink H. Large-deformation analysis of the elastic recoil of fibre layers in a Brinkman medium with application to the endothelial glycocalyx. *J. Fluid Mech.* 2006, 554:217-235. <https://doi.org/10.1017/S0022112005007779>
- Lieberman E., Gerhard M., Uehata A., et al. Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients < 40 years of age with coronary artery disease. *Amer. J. Cardiol.* 1996; 78:1210-1214. [doi.org/10.1016/S0002-9149\(96\)00597-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(96)00597-8)

<https://doi.org/10.36396/MS.2019.14.03.008>

Влияние комбинированной терапии бисфосфонатом и статином на параметры артериальной жесткости у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и остеопенией

З.Н. БЛАНКОВА¹, Н.С. САМСОНОВА¹, И.В. БАРИНОВА¹, О.Ю. РЯБЦЕВА¹, А.А. ОРЛОВСКИЙ², В.П. МАСЕНКО¹, Ф.Т. АГЕЕВ¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Актуальность. Остеопороз и атеросклероз — заболевания, имеющие сходство в патогенезе и общие звенья в механизме действия высокоэффективных препаратов для их лечения: бисфосфонатов и статинов. **Цель.** Оценить возможности потенцирования эффектов комбинированной терапии алендронатом и розувастатином по влиянию на артериальную жесткость, концентрацию общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), маркера костного обмена (С-концевого телопептида коллагена I типа (С1ПР), минеральную плотность костной ткани (МПКТ). **Материал и методы.** Обследованы 48 пациентов (средний возраст 64 (56–72) года) с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и остеопенией (Т-критерий от –1 до –2,5 SD по результатам денситометрии, DEXA), преимущественно с гипертонической болезнью [n=42 (88%)] и достигнутым целевым уровнем артериального давления (АД). Пациенты были рандомизированы в 2 группы: А (n=26) — комбинированная терапия розувастатином (средняя доза 19±7 мг) и алендронатом (70 мг 1 раз в неделю) и Б (n=22) — терапия розувастатином (средняя доза 14±7 мг). Исходно и через 12 мес. определены уровни центрального систолического и центрального диастолического артериального давления (цСАД, цДАД), каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (СПВкф), аппланационная тонометрия, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) (объемная сфигмография), ОХС, ЛПНП, маркера костной резорбции (С-концевого телопептида коллагена I типа, С1ПР), МПКТ (DEXA). **Результаты.** Средняя доза розувастатина, исходные и финальные значения уровня ОХС, ЛПНП в группах сравнения не отличались. В группе А наблюдали статистически значимую динамику СПВкф (p<0,01), составившую -1(-1,8; -0,2) м/с CAVI-0,3(-1,4; 0), (p<0,05), в группе Б динамики СПВкф и CAVI не произошло. В группе А в отличие от группы Б произошел статически достоверный прирост МПКТ шейки бедра (p<0,05). Уровень С1ПР статистически значимо снизился в группе А с0,37 (0,16;0,57) до 0,23 (0,15;0,35)г/мл, p<0,05; в группе Б динамики С1ПР не отмечено. Выявлена статистически значимая корреляция динамики уровня С1ПР со снижением цСАД в группе А (r=0,399, p<0,05). **Заключение.** Комбинированная терапия алендронатом и розувастатином у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и остеопенией сопровождалась увеличением МПКТ, снижением СПВкф, CAVI и отсутствием дополнительного влияния на уровни ОХС, ЛПНП в крови. Выявлена ассоциация между динамикой уровней С1ПР и цСАД.

Ключевые слова: нарушение минеральной плотности костной ткани, остеопороз, остеопения, артериальная жесткость, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Effect of rosuvastatin and alendronat combination therapy on lipids, arterial stiffness and bone metabolism parameters in high cardiovascular risk patients with osteopenia

Z.N. BLANKOVA¹, N.S.SAMSONOVA¹, I.V. BARINOVA¹, O.Y. RYABCEVA¹, A.A. ORLOVSKY², V.P. MASENKO¹, F.T. AGEEV¹

¹ FGBU National medical research cardiology center of Russia, The 3-d Cherepkovskaya Str.15a, Moscow, 121552

² Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, Moscow, 119991

Introduction: Osteoporosis and atherosclerosis are diseases linked by pathogenesis and have similar mechanism of action of high effective drug agents: bisphosphonates and statins. **Objectives:** to investigate whether is a synergistic activity of alendronate and rosuvastatin in the regression of arterial stiffness level, serum cholesterol, low density lipoproteins (LDL), C-terminal telopeptide collagen type I (C1P) concentrations in high cardiovascular risk (HCVR) patients with osteopenia. **Methods:** 48 HCVR patients average age of 64(56–72) years with osteopenia (T-score from –1 to –2.5SD (dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), mostly with arterial hypertension (n=42 (88%)) and with target blood pressure achieved were randomized into two groups: A-group with rosuvastatin (19±7 mg) + alendronate (70 mg/week) combination treatment (n=26) and B-group with rosuvastatin (14±7 mg) treatment (n=22). Carotid-femoral pulse wave velocity (PWVcf, applanation tonometry), CAVI (volume sphygmography), serum cholesterol, serum cholesterol, LDL and C1P levels, bone mineral density (BMD (DEXA)) were measured. **Results:** No significant difference in doses of rosuvastatin, baseline and final LDL levels between groups A and B were found. In group A, there was a significant dynamics of PWVcf-1 (-1.8... -0.2) m/s (p<0.0) and CAVI -0.3 (-1.4... 0) (p<0.05). In group B, the dynamics of PWVcf and CAVI did

not occur. In group A, in contrast to group B, there was a significant increase in lumbar BMD ($p < 0,05$). CITP level significantly decreased in group A compared with baseline values (from 0,37 (0,16;0,57) to 0,23 (0,15;0,35) g/l, $p < 0,05$); CITP dynamics was not detected in group B. There was a direct association between dynamics of CITP level and central SBP in A-group ($r = 0,399$, $p < 0,05$). **Conclusion:** 12 months combined therapy of bisphosphonate and statin in HCVR patients with osteopenia was effective in increasing of lumbar BMD, decreasing of cPWV, CAVI but not of additional serum cholesterol, LDL levels reduction. There was a direct association between dynamics of CITP level and central SBP.

Keywords: low bone mineral density, osteoporosis, osteopenia, arterial stiffness, high cardiovascular risk.

Сведения об авторах:

Самсонова Нарине Самвеловна — аспирант отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий; <https://orcid.org/0000-0002-7785-5459>

Барина Ирина Владимировна — к.м.н., мл. научный сотрудник отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий; <https://orcid.org/0000-0003-3753-1860>

Рябцева Ольга Юрьевна — к.м.н., врач-эндокринолог клиничко-диагностического отдела

Орловский Алексей Александрович — студент механико-математического факультета кафедры теории вероятностей

Масенко Валерий Павлович — д.м.н., проф., гл. научный сотрудник отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований

Агеев Фаиль Таипович — д.м.н., проф., гл. научный сотрудник отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий; <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>

Бланкова Зоя Николаевна — к.м.н., научный сотрудник отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ России; e-mail: zoyablankova@mail.ru; +7(926)829-1710, +7(495)414-6606; <https://orcid.org/0000-0002-9858-6956> (автор, ответственный за переписку)

Среди условий нормального функционирования сердечно-сосудистой системы (ССС) значимое место занимает достаточная эластичность и растяжимость артериального русла. В условиях повышенной жесткости артерий увеличивается нагрузка на левый желудочек (ЛЖ) и страдает его перфузия, что приводит к увеличению риска развития инфаркта миокарда. Кроме того, происходит ремоделирование экстра- и интракраниальных сосудов, что повышает риск развития инсульта [1]. Главным параметром, оценивающим артериальную ригидность, является скорость пульсовой волны (СПВ). Она показала себя независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и используется для косвенной оценки поражения сосудистой стенки [2]. Увеличение значений СПВ определено у пациентов с артериальной гипертонией (АГ), сахарным диабетом, хронической болезнью почек, сердечной недостаточностью — заболеваний с высоким риском развития ССО. В последние годы остеопороз также рассматривается в качестве заболевания, увеличивающего риск развития инфарктов миокарда, инсультов и сердечно-сосудистой смертности [3]. В ряде работ снижение у пациентов МПКТ ассоциировалось с увеличением СПВ [4, 5], атеросклерозом сосудов различной локализации [6], увеличением риска развития ССО [3].

По результатам исследований, посвященных поиску причин повышения риска развития ССО при остеопорозе, у исследователей сложилась гипотеза о поражении артерий на уровне как интимы, так и медиа за счет процессов атеро- и атеросклероза, протекающих, вероятнее всего, с более выраженной степенью кальцификации, чем у больных с нормальной МПКТ [6].

На сегодняшний день атеросклероз рассматривается как поражение интимы с формированием бляшек, богатых липидами, разрастанием фиброзных волокон, а атеросклероз — как заболевание среднего слоя сосудистой стен-

ки, при котором увеличено соотношение коллаген/эластин, наблюдается кальцификация, гиперплазия и гипертрофия гладкомышечных клеток сосудов. Атеросклероз неизменно сопровождается повышением жесткости артерий. Для атеросклероза также установлены ассоциации между его тяжестью в различных участках артериального русла и выраженностью артериальной ригидности [7].

Среди общих патогенетических факторов развития атеро- и атеросклероза, остеопороза важно отметить воспаление. К медиаторам воспаления, связанным как с ССС, так и с костной тканью, относятся: система суперсемейства фактора некроза опухоли RANK/RANKL/OPG, регулирующая резорбцию костной ткани, интерлейкины, С-реактивный белок, макрофагальный колониестимулирующий фактор, α -фактор некроза опухоли [8].

Примечательно, что схожесть остеопороза и атеросклероза проявляется в механизмах кальцификации артерий и образования костной ткани, а также в минеральном составе костей и сосудистых кальциатов [9]. Например, было показано, что в атеросклеротически пораженной стенке обнаруживаются клетки-предшественники, обладающие способностью при определенных условиях дифференцироваться в клетки костной ткани [10].

В клинических исследованиях подтверждено повышение ригидности артерий при снижении МПКТ у различных категорий больных, в том числе у женщин в постменопаузальном периоде с низким и умеренным риском ССО [4, 5]. Нашей группой ранее также опубликованы результаты работы, в которой было показано, что у больных с высоким риском ССО при более выраженном снижении МПКТ более высокие значения СПВ при сопоставимом уровне АД [11].

Среди фармакологических агентов, способных приводить к снижению артериальной жесткости у пациентов с остеопорозом, в последние годы рассматриваются бис-

фосфонаты (БФ), препараты первой линии для лечения остеопороза, которые препятствуют дальнейшему разрушению костной ткани. Интересно, что БФ действуют через один метаболический путь с препаратами выбора для лечения атеросклероза — статинами, но на разных его уровнях [12]. В исследованиях показано, что терапия статинами, в свою очередь, сопровождается увеличением МПКТ и снижением риска переломов, вероятно, благодаря наличию общих звеньев механизма действия с БФ [13]. В этой связи возникает закономерный вопрос о возможностях потенцирования эффектов БФ и статинов при их совместном применении по влиянию на состояние сосудистой стенки, а также липидный обмен, МПКТ. Особенно важным представляется изучение такой возможности у больных высокого риска развития ССО.

Целью данной работы было оценить влияние комбинированной терапии БФ (алендронат) и статином (розувастатин) на параметры артериальной жесткости, а также липидный обмен, МПКТ, маркеры костного обмена у больных с высоким риском развития ССО и остеопений.

Материал и методы

Открытое сравнительное проспективное рандомизированное исследование проведено на базе отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий (ОАЛДТ) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Критериями отбора пациентов в исследования служили: 1) возраст от 50 до 75 лет с высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по шкале SCORE (более 5%); 2) наличие атеросклероза брахиоцефальных артерий со степенью их стенозирования менее 50% (по результатам дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий); 3) при наличии гипертонической болезни уровень АД менее 140/90 мм рт. ст. (достигнутый на фоне гипотензивной терапии); 4) наличие остеопении по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

В исследование не включали пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесенным инфарктом миокарда, нарушением мозгового кровообращения, транзиторными ишемическими атаками, вторичными причинами остеопороза, сахарным диабетом, принимавших лекарственные препараты, влияющие на костный обмен, и статины в течение последних 6 мес.

Биохимический анализ крови проводили на селективном анализаторе Architect C8000 (Abbot, USA), он включал определение ОХС, ЛПНП, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), кальция, фосфора, креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Маркеры костного метаболизма (CITP, N-концевой пропептид проколлагена I типа — PINP, остеокальцин) и уровень витамина Д (25(ОН)Д) определяли иммунохимическим методом

с электрохемолуминисцентной детекцией (ECLIA) на анализаторе ELECSYS 2010; содержание остеопротегерина — методом иммуноферментного анализа (ELISA).

Аппланационная тонометрия для определения параметров центрального давления (САД, ДАД и ПАД в аорте, индекса аугментации — ИА) и СПВ на СПВкф, отражающей жесткость аорты, выполнялась на приборе Sphygmocor (AtCor Medical, Австралия) с использованием высококачественного аппланационного датчика Millar по стандартной методике (прямой способ измерения дистанции $\times 0,8$). Плечелодыжечная СПВ (СПВпл) и CAVI измерялись при объемной сфигмографии, которую выполняли на приборе VaseraVS-1000 (Fukuda Denshi, Япония). В связи с тем что в нашей работе наблюдалась высокая степень корреляции в СПВпл и лодыжечно-плечевом индексе (ЛПИ), измеренных с правой и левой сторон (для СПВпл $r = 0,92$, $p = 0,0001$; для ЛПИ — $r = 0,78$, $p = 0,0001$), а также для упрощения восприятия при демонстрации результатов мы представили в статье показатели, полученные справа. DEXA шейки бедра и поясничного отдела позвоночника для определения МПКТ выполняли на аппарате Hologic Discovery (США) по стандартной методике. Согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению остеопороза диагноз остеопении устанавливали при значении T-критерия в поясничном отделе позвоночника и/или шейке бедренной кости в пределах от -1 до $-2,5$ SD. Статистический анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0. Основные показатели представлены в виде медианы и нижнего (25%), и верхнего (75%) квартилей (Q). Проверку показателей на нормальность распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Сравнение распределений показателей в двух независимых группах проводили с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни. Наличие динамики показателей проверяли с использованием парного критерия Вилкоксона. Для анализа динамики показателей вычисляли разницу (дельта) между исходной точкой и конечной. Для оценки взаимосвязи признаков и рассчитанных дельт вычисляли коэффициент корреляции Спирмана. Уровень значимости для проверяемых статистических гипотез — 0,05.

Дизайн исследования

Пациенты с остеопенией и высоким риском развития осложнений ССЗ ($n = 48$) были рандомизированы в группы: А ($n = 26$) — активной терапии, включавшей БФ (алендроновая кислота или алендронат 70 мг 1 раз в неделю), корректоры минерального обмена (препараты кальция 500 мг и витамин Д), статинов (розувастатин), и Б ($n = 22$) — базовой терапии, включавшей корректоры минерального обмена (препараты кальция 500 мг и витамин Д), статинов (розувастатин). Дозу статина титровали под контролем биохимического анализа крови до достижения целевых значений ЛПНП $< 2,5$ ммоль/л для пациентов высокого риска ССО согласно российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза 2017 г., VI пересмотра. Исследование проводили исходно и через 12 мес. наблюдения.

Таблица 1. Исходная клинико-демографическая характеристика в группах сравнения

Параметр	Группа А (бисфосфонат + статин), n=26	Группа Б (статины), n=22	Достоверность отличий, р
Возраст, годы	67 (57–74)	64 (52–67)	NS
Женщины, абс. (%)	23 (88)	18 (82)	NS
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	25 (23–27)	27 (24–30)	NS
Курение, абс. (%)	4 (15)	1 (5)	NS
Общий холестерин, ммоль/л	6,2 (5,2–6,8)	5,9 (5,1–6,4)	NS
ЛПНП, ммоль/л	4,1 (2,9–4,7)	4,1 (3,0–4,5)	NS
САД, мм рт. ст.	123 (118–129)	125 (114–134)	NS
ДАД, мм рт. ст.	78 (72–84)	76 (69–82)	NS
ЧСС, уд./мин.	66 (56–77)	63 (55–71)	NS
В-АБ, абс. (%)	16 (62)	16 (73)	NS
БРА, абс. (%)	8 (31)	7 (32)	NS
иАПФ, абс. (%)	18 (70)	13 (59)	NS
Диуретики, абс. п (%)	10 (39)	11 (50)	NS
Антагонисты кальция, абс. (%)	18 (70)	11 (50)	NS

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3, 5–7: показатели — медиана (25% перцентиль; 75% перцентиль). Здесь и в табл.2: NS — различия недостоверны.

Результаты

Больные, включенные в исследование, были преимущественно женщинами (85%), медиана по возрасту составила 64 (56–72) года. Большинство больных (42; 88%) страдали гипертонической болезнью (ГБ). При включении в исследование пациенты с ГБ принимали стандартную антигипертензивную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРАII), диуретиками, бета-адреноблокаторами (в-АБ) с достижением целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.). На момент включения в исследование пациенты не принимали статины предыдущие 6 мес. Средний уровень ОХС у них составлял 6,1±1,3 ммоль/л. Пациенты в группах сравнения не различались по возрасту, полу, статусу курения, уровням АД, ЧСС, ОХС, ЛПНП (табл. 1).

Пациенты обеих групп исходно не отличались по уровням цСАД, цДАД, цПАД и параметрам артериальной

Таблица 2. Исходные параметры артериальной жесткости в группах сравнения

Параметр	Группа А (бисфосфонат + статин), n=26	Группа Б (статины), n=22	р
САД в аорте, мм рт. ст.	120 (114–129)	128 (110–139)	NS
ДАД в аорте, мм рт. ст.	78 (75–81)	80 (71–87)	NS
ПАД в аорте, мм рт. ст.	42 (38–50)	48 (36–57)	NS
СПВкф, м/с	9,9 (8,8–11,6)	10,0 (8,2–11,1)	NS
ИА	30 (24–33)	29 (24–36)	NS
СПВпл, м/с	13,5 (12–15,8)	13,0 (11,4–14,0)	NS
САVI	7,6 (6,9–8,6)	7,4 (6,8–8,9)	NS
ЛПИ	1,9 (0,9–1,1)	0,9 (0,9–1,1)	NS

жесткости: СПВ, как на каротидно-фemorальном, так и на плечелодыжечном сегментах, ИА и САVI (табл. 2).

Исходно в группе остеопении активного ведения МПКТ поясничного отдела позвоночника была статистически значимо ниже, чем в группе базовой терапии. Различий по МПКТ шейки бедра в группах выявлено не было (табл. 3).

Оценка влияния комбинированной терапии БФ и статином на изучаемые параметры

Средняя доза розувастатина в группах сравнения не отличалась и в группе А составила 19±7мг, в группе Б — 14±7мг. У всех больных были достигнуты целевые значения ЛПНП. В обеих группах на фоне 12 мес. терапии наблюдали статистически значимую динамику уровней ОХС, ЛПНП и ТГ без повышения уровня трансаминаз и КФК сыворотки крови. Не наблюдали различий по финальным значениям липидов крови в группах больных с остеопенией, принимавших и не принимавших алендронат (табл. 4).

На фоне терапии алендронатом в группе активного ведения наблюдали тенденцию к снижению цСАД и цДАД, СПВпл по сравнению с исходными значениями, статистически значимое снижение СПВкф (p<0,01), а также индекса артериальной жесткости САVI (p<0,05). В группе больных с базовым ведением статистически значимая динамика параметров артериальной жесткости не отсутствовала. Выявлено статистически значимое различие динамик СПВкф

Таблица 3. Влияние комбинированной терапии статином и БФ на МПКТ

Показатель	Группа А (бисфосфонат + статин), n=26			Группа Б (статины), n=22			Достоверность различия динамик, р
	исходно	12 мес.	дельта	исходно	12 мес.	дельта	
МПКТ п. о., г/см ²	0,829 (0,802–0,860) ##	0,851 (0,810–0,896)	0,02 (–0,02...0,05)	0,922 (0,864–0,944)	0,896 (0,844–0,963)	–0,02 (–0,05...–0,02)	
МПКТ ш. б., г/см ²	0,717 (0,676–0,792)	0,721 (0,696–0,803) **	0,01 (0,00–0,03)	0,739 (0,687–0,787)	0,744 (0,687–0,820)	0,01 (–0,01...0,04)	

Примечание. Для внутригрупповой динамики: *–p<0,1**–p<0,05***. Для сравнения исходных значений между группами: ##_p<0,05. п. о. — поясничный отдел позвоночника, ш. б. — шейка бедра.

Таблица 4. Влияние терапии на липидный спектр крови

Параметр	Группа А (бисфосфонат + статин), n=26		Группа Б (статины), n=22	
	исходно	12 мес.	исходно	12 мес.
ОХС, ммоль/л	6,2±1,5	3,8±0,8**	5,8±1,1	4,2±0,6**
ЛПНП, ммоль/л	4,1±1,5	1,9±0,5**	4,1±1,0	2,0±0,4**
ЛПВП, ммоль/л	1,5±0,4	1,4±0,4	1,5±0,3	1,5±0,3
ТГ, ммоль/л	1,1±0,6	0,9±0,4**	1,1±0,5	0,8±0,5**

Примечание. ЛПНП, ЛПВП, ТГ представлены с помощью среднего значения ± стандартное отклонение. Достоверность для внутригрупповой динамики: **–p<0,05.

между группами сравнения (p<0,05). Необходимо отметить, что за период наблюдения средние значения периферического АД в обеих группах статистически значимо не изменились (табл. 5, рис. 1, 2).

Число пациентов, имевших СПВкф выше 10 м/с, в течение 12 мес. снизилось с 17 (65%) до 7 (27%) в группе активного ведения и с 9 (41%) до 5 (23%) в группе базовой терапии.

Спустя 12 мес. проводимой терапии в группе А значения МПКТ шейки бедра статистически значимо увеличились. В группе Б динамики МПКТ шейки бедра не было. Статистически значимой динамики МПКТ поясничного отдела позвоночника не произошло ни в одной из изучаемых групп (табл. 3).

Пациенты обеих групп наблюдения принимали витамин Д, что сопровождалось статистически значимым приростом уровня 25(ОН)Д плазмы крови. Терапия алендронатом у больных в группе активного ведения сопровождалась статистически значимой динамикой маркеров костного

Таблица 5. Динамика параметров артериальной жесткости и АД в группах сравнения

Параметр	Группа А (бисфосфонат + статин), n=26			Группа Б (статины), n=22			Достоверность различия динамик, р
	исходно	12 мес.	дельта	исходно	12 мес.	дельта	
САД плечевое, мм рт.ст.	123 (118–129)	122 (110–132)	0 (–10...6)	125 (114–134)	126 (118–130)	1 (–6...8)	0,3
ДАД плечевое, мм рт.ст.	78 (72–84)	78 (72–83)	0 (–8...5)	76 (69–82)	75 (70–84)	–1 (–4...3)	0,7
САД в аорте, мм рт.ст.	120 (114–129)	118 (105–125)*	–5,5 (–13...6)	128 (110–139)	119 (115–127)	–2 (–8...3)	0,7
цПАД в аорте, мм рт.ст.	42 (38–50)	41 (35–50)	–2 (–8...5)	48 (36–57)	42 (38–46)	–4 (–9...3)	0,7
СПВкф, м/с	9,9 (8,8–11,6)	9,5 (7,5–10,5)***	–1 (–1,8...–0,2)	10,0 (8,2–11,1)	9,5 (8,8–10,4)	0,2 (–1,7...1)	0,02
СПВпл, м/с	13,5 (12–15,8)	13,1 (12,5–14,5)*	–0,6 (–1,7...0,6)	13,0 (11,4–14,0)	13,4 (11,7–14,4)	0,1 (0,7...–1,1)	0,07
САVI	7,6 (6,9–8,6)	6,8 (6,6–7,9)**	–0,3 (–1,4...0,0)	7,4 (6,8–8,9)	7,1 (6,6–7,9)*	–0,2 (–1,4...0,0)	0,9
ЛПИ	1,02 (0,99–1,06)	1,01 (0,92–1,05)	–0,01 (–0,34...0,16)	0,99 (0,90–1,08)	0,96 (0,91–1,05)	–0,02 (–0,22...0,29)	0,9

Примечание. Для внутригрупповой динамики р-значения представлены для критерия Вилкоксона: *–p<0,1**–p<0,05***–p<0,01. Для сравнения динамики между группами р-значения представлены для критерия Манна — Уитни.

Рисунок 1. Динамика артериальной жесткости (СПВкф) в группах сравнения

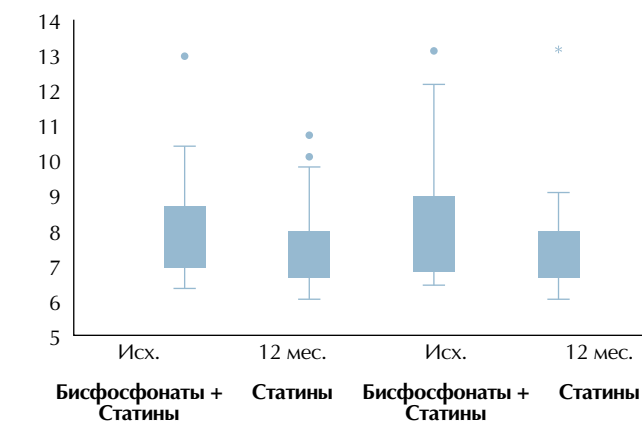


Рисунок 2. Динамика артериальной жесткости (САVI) в группах сравнения

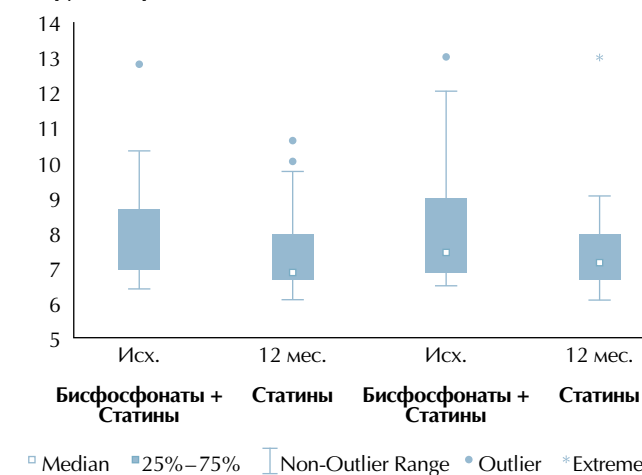


Таблица 6. Динамика маркеров костного обмена

Параметр	Группа А (бисфосфонат + статин), n=26			Группа Б (статины), n=22			Достоверность различия динамик, p
	исходно	12 мес.	дельта	исходно	12 мес.	дельта	
25(ОН)Д, нг/мл	20 (13–31)	34 (26–40)***	10 (1–23)	17 (7–23)	26 (21–27)***	13 (1–29)	0,658
СІТР, г/мл	0,37 (0,16–0,57)	0,23 (0,15–0,35)**	–0,07 (–0,26...0,03)	0,49 (0,22–0,56)	0,45 (0,18–0,59)	0,02 (–0,11...0,24)	0,036
PINP, г/мл	44 (24–60)	27 (18–48)**	–9,3 (–18,1...0,6)	47 (29–68)	47 (19–67)	1,4 (–7,6...20,3)	0,049
Остеокальцин, нг/мл	19,1 (14,9–30,2)	16,5 (11,9–20,4)**	–1,8 (–11,5...1,2)	17,5 (8,8–31,6)	24,8 (14,6–30,0)	3,9 (–3,1...15,1)	0,072
Остеопротегерин, пМ/л	5,0 (4,5–7,2)	4,9 (4,6–6,9)	–0,5 (–2,0...0,7)	4,5 (3,6–5,2)	4,6 (4–6,2)*	0,3 (–0,3...1,4)	0,112
ЩФ, Ед/л	144 (121–158)	114 (97–143)***	–23 (–46...–4)	160 (139–183)	160 (132–191)	3 (–20...15)	0,003

Примечание. Для внутригрупповой динамики: *—p<0,1**—p<0,05***—p<0,01. Для сравнения динамик между группами: ##—p<0,05.

Таблица 7. Безопасность терапии

Параметр	Группа А (бисфосфонат + статин) n=26			Группа Б (статины) n=22		
	исходно	12 мес.	дельта	исходно	12 мес.	дельта
СКФ, мл/мин/1,73м ²	85 (75–90)	86 (80–92)	1 (–3...8)	94 (82–101)	93 (84–96)	–1 (–7...1)
Кальциурия, ммоль/сут.	4,4 (2,6–6,8)	4,7 (3,3–7,1)	0,0 (–1,9...1,5)	4,4 (2,7–7,4)	3,5 (1,9–6,5)	–1 (–1,6...0,3)
Фосфорурия, ммоль/сут.	24 (19–34)	27 (20–37)	0,6 (–7,7...13,7)	25 (18–34)	29 (17–33)	0 (–9,4...12)
Кальций крови, ммоль/сут.	2,4 (2,4–2,5)	2,4 (2,3–2,5)	0 (–0,1...0,1)	2,4 (2,3–2,5)	2,4 (2,3–2,5)	0 (–0,1...0,1)
Фосфор крови, ммоль/сут.	1,1 (1,0–1,3)	1,1 (1,0–1,3)	0 (–0,1...0,1)	1,2 (1,0–1,3)	1,2 (1,1–1,3)	0 (–0,1...0,1)

Примечание. Для внутригрупповой динамики: *—p<0,1**—p<0,05***—p<0,01. Для сравнения динамик между группами: ##—p<0,05.

обмена СІТР, PINP, остеокальцина и щелочной фосфатазы (ЩФ). В группе базового ведения динамики содержания сывороточных маркеров костного обмена не было, но отмечена тенденция к приросту OPG. Разница по динамике СІТР, PINP, остеокальцина, ЩФ в группах сравнения оказалась статистически значимой. Показатели безопасности терапии БФ, витамином Д и препаратами кальция в течение всего срока наблюдения остались в норме. Концентрация кальция и фосфора в крови и моче, а также СКФ на фоне 12 мес. лечения не изменились (табл. 6, 7).

Не наблюдали статистически значимых корреляций между динамиками параметров артериальной жесткости и уровнями центрального и периферического АД, липидов крови. Была выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между снижением значений САVI, тенденцией к снижению СПВпл в группе больных с активным ведением и увеличением у них МПКТ шейки бедра (r=–0,479, p<0,05 и =–0,418, p<0,05 соответственно). Также выявлена корреляция между динамикой цСАД в этой же группе больных и статистически значимым снижением уровня СІТР (r=0,399, p<0,05).

Обсуждение

О возможностях БФ влиять на параметры артериальной жесткости указано в единичных работах: исследовании M. Igase и соавт. с участием женщин, находящихся в периоде менопаузы, которые принимали минодронат 50 мг 1 раз в месяц на протяжении 12 мес. и у которых наблюдали снижение СПВпл [14], и в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании N. Toussaint и соавт., в котором у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности наблюдали тенденцию к снижению СПВкф на фоне терапии алендронатом [15]. Позитивное влияние сочетанной терапии БФ и статина на артериальную жесткость у пациенток низкого и умеренного риска ССО было описано и в отечественном исследовании [16].

С учетом высокого риска развития осложнений ССЗ у исследуемой группы всем пациентам назначена терапия статинами. Включение пациентов с остеопенией позволило создать две группы лечения — активной терапии, в которой к статинам добавляли БФ в профилактической дозировке, препараты кальция и витамина Д, и группу

контроля — стандартной терапии остеопении препаратами кальция и витамина Д. Исходно пациенты были сопоставимы по основным сердечно-сосудистым факторам риска и принимаемой терапии. Уровень МПКТ поясничного отдела позвоночника оказался более низким у больных с активной тактикой ведения, что позволяет их считать несколько более тяжелыми по потере костной ткани, несмотря на схожую МПКТ шейки бедра с таковой в группе базовой терапии.

Снижение атерогенных липидов крови в обеих группах на фоне проводимой терапии розувастатином было вполне закономерным. Доза розувастатина в обеих изучаемых группах была сопоставима, и финальные значения липидов крови не отличались. Комбинированная терапия БФ и статином, несмотря на общие звенья в механизме действия, не сопровождалась дополнительным снижением уровня липидов. В литературе описано несколько исследований, в которых БФ смогли несколько снизить уровень липидов [16–19]. Однако были работы, в которых также не отмечено значимого влияния терапии БФ на липидный спектр крови [20].

В нашем исследовании сочетанная терапия алендронатом и розувастатином привела к улучшению параметров артериальной жесткости у пациентов высокого риска ССО с остеопенией: произошло уменьшение СПВкф и индекса САVI в группе активного ведения. Возможно, недостаточные объем и продолжительность наблюдения не позволили достичь степени статистически достоверного снижения СПВпл у пациентов в группе активного ведения. Изменение артериальной жесткости в нашем исследовании не зависело от динамики уровня САД, поскольку, во-первых, не отмечено достоверной динамики плечевого САД и ДАД, во-вторых, мы наблюдали динамику САVI — параметра, оценивающего истинную жесткость артериальной стенки, независимую от уровня АД. С 2013 г. в рекомендациях ESH/ESC по АГ, а также в «Согласованном мнении российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике» указывается пороговое значение нормальной СПВкф, равное 10м/с [21, 22]. В связи с этим мы разделили пациентов на подгруппы с СПВкф выше и ниже этой величины и оценили, как изменилось число больных в группах сравнения на фоне проводимой терапии. Оказалось, что в группе с активной тактикой ведения число пациентов с СПВкф менее 10 м/с спустя 12 мес. наблюдения сократилось на 38%, а в группе базового ведения лишь — на 18%. Межгрупповое отличие при этом не было статистически достоверным, что, вероятнее всего, обусловлено малым числом участников.

Прирост МПКТ в шейке бедра на фоне комбинированной терапии алендроната с розувастатином в группе активного ведения, сопровождавшийся динамикой костных маркеров, был ожидаемым и свидетельствовал об эффективности лечения остеопороза. При этом оценить вклад розувастатина в повышение костной плотности не представляется возможным. Однако можно предположить, что именно комбинация БФ и статина позволила реализовать большую динамику МПКТ шейки бедра.

Стоит отметить выявленную в нашей работе взаимосвязь динамики маркера костного обмена, СІТР, с уровнем

центрального САД в группе активного ведения. СІТР традиционно определяется эндокринологами для оценки эффективности терапии БФ и свидетельствует об активности деградации зрелого коллагена I типа. Уменьшение уровня СІТР отражает степень снижения костной резорбции. Кроме того, воздействие на деградацию коллагена рассматривается исследователями как один из механизмов снижения фиброза артериальной стенки. Однако в нашей работе не выявлена взаимосвязь динамики СПВкф ни с динамикой уровня СІТР, ни с динамикой значений цСАД.

OPG является гликопротеином системы RANK/RANKL/OPG, в которой он препятствует взаимодействию лиганда RANKL с рецептором RANK, снижая стимуляцию остеокластов. Известно, что остеопротегерин выделяется в кровотоке эндотелием. В исследовании N. Vasa и соавт. было показано, что у мышей с дефицитом остеопротегерина одновременно присутствует тяжелый остеопороз и кальциноз артерий [23]. При этом повышенные, а не пониженные значения остеопротегерина в крови ассоциируются с развитием ИБС, ростом сердечно-сосудистой летальности [24] и остеопорозом [25]. Вероятно, повышение уровня OPG в сыворотке носит компенсаторный характер в качестве контроля иммунных механизмов, способствующих кальцификации артерий и атеросклерозу [26]. K. Nitta и соавт. показали уменьшение коронарной кальцификации по данным МСКТ и снижение уровня OPG на фоне терапии этидронатом [27]. В нашей работе у пациентов, не принимавших алендронат, наблюдались тенденции к повышению уровня OPG. В последние годы выполнено множество работ, демонстрирующих ассоциацию уровня OPG и значений СПВ у различных групп больных, в том числе у женщин с остеопорозом [28]. H. Uzu и соавт. также наблюдали снижение уровня OPG, ассоциирующееся с уменьшением СПВ на фоне гипотензивной терапии [29].

Интерес терапии БФ у пациентов с атеросклерозом возрос во многом после публикации результатов исследования HORIZON, в котором сообщалось о 28% снижении смертности у пациентов с переломом бедра, принимавшим золендроновую кислоту. [30]. Анализ исследований, включенных в систематический обзор 2017 г. C. Caffarelli и соавт., включивший исследования 2000–2014 гг., свидетельствует о положительном влиянии БФ на течение как атеросклероза, так и медикальциноза с указанием на возможную роль различных цитокинов, в том числе OPG [31].

Выводы

Комбинированная терапия алендронатом и розувастатином у пациентов с высоким риском развития ССО и остеопенией в течение 12 мес. сопровождалась улучшением параметров артериальной жесткости (динамика СПВкф составила –1(–1,8...–0,2) м/с (p<0,01), динамика САVI: –0,3(–1,4... 0) (p<0,05). Дополнительного влияния на уровень липидов крови не наблюдали. Выявлена прямая взаимосвязь снижения цСАД и динамики содержания СІТР в крови (r=0,399, p<0,05).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Safar ME, London GM. The arterial system in human hypertension. In Textbook of Hypertension (ed. JD Swales), Blackwell Scientific, London; 1994:85–10.
- Imanishi R, Seto S, Toda G, Yoshida M, Ohtsuru A, Koide Y, Baba T, Yano K. High brachial-ankle pulse wave velocity is an independent predictor of the presence of coronary artery disease in men. *Hypertens Res.* 2004 Feb;27(2):71–8. <https://doi.org/10.1291/hypres.27.71>
- Veronese N, Stubbs B, Crepaldi G, Solmi M, Cooper C, Harvey NC, Reginster JY, Rizzoli R, Civitelli R, Schofield P, Maggi S, Lamb SE. Relationship Between Low Bone Mineral Density and Fractures With Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Miner Res.* 2017 May;32(5):1126–1135. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3089>.
- Frost ML, Grella R, Millasseau SC, Jiang BY, Hampson G, Fogelman I, Chowienzyk PJ. Relationship of calcification of atherosclerotic plaque and arterial stiffness to bone mineral density and osteoprotegerin in postmenopausal women referred for osteoporosis screening. *Calcif Tissue Int.* 2008; 83(2):112–20. <https://doi.org/10.1007/s00223-008-9153-2>
- Агеев Ф.Т., Баринаева И.В., Середенина Е.М., Орлова Я.А., Кузьмина А.Е., Масенко В.П., Кочетов А.Г., Верхогурова С.В. Остеопороз и жесткость артерий: исследование 103 женщин с умеренным и низким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология*, 2013; 6:51–58. [Агеев Ф.Т., Баринаева И.В., Середенина Е.М., Орлова Я.А., Кузьмина А.Е., Масенко В.П., Кочетов А.Г., Верхогурова С.В. Osteoporosis and arterial stiffness: study of 103 women with mild to moderate risk of cardiovascular disease. *Kardiologiya.* 2013;53(6):51–58. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1097/00004872-201106001-01017>
- Hyder JA, Allison MA, Wong N, Papa A, Lang TF, Sirlin C, Gapstur SM, Ouyang P, Carr JJ, Criqui MH. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal Aortic Calcium Study. *Am J Epidemiol.* 2009 Jan 15; 169(2):186–94. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn303>
- van Popele NM1, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke.* Feb;32(2):454–60. <https://doi.org/10.1161/01.str.32.2.454>
- Lee SH, Kim TS, Choi Y, Lorenzo J. Osteoimmunology: cytokines and the skeletal system. *BMB Rep.* 2008 Jul 31; 41(7):495–510. Review. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2008.41.7.495>
- Demer LL, Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation.* 2008;117:2938–48. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.743161>
- Tintut Y, Parhami F, Bostrom K, et al. cAMP stimulates osteoblast-like differentiation of calcifying vascular cells. Potential signaling pathway for vascular calcification. *J Biol Chem.* 1998;273:7547–53. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.13.7547>
- Бланкова З.Н., Самсонова Н.С., Баринаева И.В., Федотенков И.С., Шария М.А., Терновой С.К., Агеев Ф.Т. Кальциноз коронарных артерий и аорты у больных высокого сердечно-сосудистого риска со сниженной минеральной плотностью костной ткани. *Кардиологический вестник*, 2018, 6:23–29. [Z.N.Blankova, N.S.Samsonova, I.V.Barinaeva, O.Y.Ryabceva, V.P.Masenko, F.T. Ageev Coronary and aortic calcification in high cardiovascular risk patients with low bone mineral density. *Russian Cardiology Bulletin*, 2018, 13(1):23–29. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/cardiobulletin201813123-29>
- Widler L., Jahnke W., Green J.R. The chemistry of bisphosphonates: from antiscaling agents to clinical therapeutics // *Anticancer Agents Med Chem.* 2012.Vol. 12(2):95–101. <https://doi.org/10.2174/187152012799014959>
- Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Effects of statins on bone mineral density: a meta-analysis of clinical studies. *Bone.* 2007 Jun; 40(6):1581–7. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.02.019>
- Igase M, Kohara K, Tabara Y, Ohara M, Takita R, Ochi M, Okada Y, Miki T. Change in arterial stiffness associated with monthly bisphosphonate treatment in women with postmenopausal osteoporosis. *Menopause.* 2014 Sep;21(9):962–6. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000197>
- Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Effect of alendronate on vascular calcification in CKD stages 3 and 4: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2010 Jul; 56(1):57–68
- Баринаева И.В., Бланкова З.Н., Асланян Н.С., Агеев Ф.Т., Рябцева О.Ю., Кочетов А.Г., Масенко В.П. Возможности влияния тера-

- пии бисфосфонатами, а также их комбинации со статинами на параметры артериальной жесткости аорты у женщин с постменопаузальным остеопорозом. *Остеопороз и остеопатия*, 2014. -3:15–21. [Barinaeva I.V., Blankova Z.N., Aslanyan N.S., Ageev F.T., Ryabtseva O.Yu., Kochetov A.G., Masenko V.P. The possible influence of bisphosphonate therapy and its combination with statins on parameters of aortic stiffness in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis and Osteopathy.* 2014.3:15–21. (In Russ.)].
- Gonnelli S, Caffarelli C, Tanzilli L, Pondrelli C, Lucani B, Franci BM and Nuti R. Effects of intravenous zoledronate and ibandronate on carotid intima-media thickness, lipids and FGF-23 in postmenopausal osteoporotic women. *Bone.* 2014;61:27–32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4637311>
- Adami S, Braga V, Guidi G, Gatti D, Gerardi D, Fracassi E. Chronic intravenous aminobisphosphonate therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decreases low-density lipoprotein cholesterol. *J Bone Miner Res.* 2000;15(3):599–604.
- Celiloglu M, Aydin Y, Balci P, Kolamaz T. The effect of alendronate sodium on carotid artery intima-media thickness and lipid profile in women with postmenopausal osteoporosis. *Menopause.* 2009;16(4):689–693. [PubMed]
- Koshiyama H, Nakamura Y, Tanaka S, Minamikawa J Decrease in carotid intima-media thickness after 1-year therapy with etidronate for osteopenia associated with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Aug;85(8):2793–6. PMID:10946883.
- Mancia G1, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013 Jul;34(28):2159–219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf151>
- Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. с соавт. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2016; 15(2): 4–19 [Vasyuk Y.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L., et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(2):4–19. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19>
- 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>
- 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 May 11;55(19):2049–61. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.013>
- Dai Y, Shen L (2007) Relationships between serum osteoprotegerin, matrix metalloproteinase-2 levels and bone metabolism in postmenopausal women. *Chin Med J (Engl)* 120:2017–2021 <https://link.springer.com/article/10.1007/s00223-008-9153-2>
- Hofbauer LC, Schoppert M (2002) Osteoprotegerin: a link between osteoporosis and arterial calcification? *Lancet* 358:257–258.
- Nitta K, Akiba T, Suzuki K, et al. Effects of cyclic intermittent etidronate therapy on coronary artery calcification in patients receiving long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(4):680–688. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3486790>
- Shargorodsky M, Boaz M, Luckish A, Matas Z, Gavish D, Mashavi M. Osteoprotegerin as an independent marker of subclinical atherosclerosis in osteoporotic postmenopausal women. *Atherosclerosis.* 2009 Jun; 204(2):608–11. www.wolfson.org.il/_Uploads/dbsAttachedFiles/218Published09.htm
- Uzui H, Morishita T, Nakano A, Amaya N, Fukuoka Y, Ishida K, Arakawa K, Lee JD, Tada H. Effects of combination therapy with olmesartan and azelmidipine on serum osteoprotegerin in patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014 May;19(3):304–9. <https://doi.org/10.1177/1074248413511692>
- Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357:1799–1809. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2324066>
- Carla Caffarelli, Andrea Montagnani, Ranuccio Nuti, and Stefano Gonnelli Bisphosphonates, atherosclerosis and vascular calcification: update and systematic review of clinical studies. *Clin Interv Aging.* 2017; 12: 1819–1828. Published online 2017 Oct 30. <https://doi.org/10.2147/CIA.S138002>

Поступила 22.10.2018

Принята в печать 18.01.2019

<https://doi.org/10.36396/MS.2019.14.03.009>

Циркулирующий гликопротеин 130 у пациентов с различной степенью выраженности симптомов хронической сердечной недостаточности

Е.В. САМОЙЛОВА¹, Д.Р. МИНДЗАЕВ¹, Д.А. ЧЕПУРНОВА¹, Т.В. ГОРЮНОВА¹,
И.В. ЖИРОВ^{1,2}, С.Н. НАСОНОВА¹, А.А. КОРОТАЕВА¹, С.Н. ТЕРЕШЕНКО^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия²ФГБОУ ДПО РМАНПО, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Россия

Аннотация. Растворимая форма гликопротеина 130 (sgp130) является ингибитором трансигнального пути передачи сигнала ИЛ-6 (интерлейкина-6). Препятствуя проведению сигнала, sgp130 может оказывать влияние на развитие ИЛ-6-ассоциированных патологий. **Цель исследования.** Оценить циркулирующие уровни sgp130 у пациентов с различной этиологией и степенью выраженности симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН). **Материал и методы.** В исследование были включены 61 пациент с ХСН и 14 здоровых доноров. Причиной сердечной недостаточности у 29 пациентов была ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 19 пациентов артериальная гипертензия (АГ) и у 13 пациентов дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). В зависимости от выраженности симптомов ХСН пациенты были отнесены к II (n = 20) и III (n = 41) функциональным классам (ФК). **Результаты.** У пациентов с ХСН циркулирующие уровни sgp130 значительно выше, чем у здоровых доноров. В группах пациентов, сформированных в соответствии с этиологией ХСН, концентрации sgp130 достоверно не различались. В группах пациентов, сформированных в зависимости от выраженности симптомов заболевания, уровни sgp130 были значительно выше у пациентов III ФК по сравнению с пациентами II ФК. Логистический регрессионный анализ с включением в модель возраста, пола, показателя фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), АГ, ИБС, сахарного диабета, диастолической дисфункции, статинов, NT-проBNP (N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического гормона), креатинина подтвердил статистически значимую связь между уровнями sgp130 и выраженностью симптомов заболевания (ОШ = 1,019 (ДИ 1,006–1,0031), p = 0.003). Между уровнями sgp130 и NT-про-BNP у всех исследуемых пациентов с ХСН выявлена положительная корреляционная связь. **Выводы.** Циркулирующие уровни sgp130 повышаются при прогрессировании ХСН вне зависимости от этиологии заболевания.

Ключевые слова: растворимый гликопротеин 130, хроническая сердечная недостаточность, выраженность симптомов заболевания, этиология.

Circulating glycoprotein 130 in patients with chronic heart failure of varying symptom degrees

E.V. SAMOILOVA¹, D.R. MINDZAEV¹, D.A. CHEPURNOVA¹, T.V. GORUNOVA¹,
I.V. ZHIROV^{1,2}, S.N. NASONOVA¹, A.A. KOROTAEVA¹, S.N. TERESCHENKO^{1,2}

¹Federal State budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;²FSBEI FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Abstract. The soluble form of glycoprotein 130 (sgp130) is an inhibitor of IL-6 trans-signaling pathway. Sgp130 can affect the development of the IL-6-associated pathologies by preventing the IL-6 signal transduction. **Aim.** We examined circulating levels of sgp130 in patients with chronic heart failure (CHF) of different etiologies and varying severity of symptoms. **Material and methods.** The study included 61 patients with CHF and 14 healthy donors. The cause of heart failure was coronary heart disease (CHD) in 29 patients, arterial hypertension (AH) in 19 patients and dilated cardiomyopathy (DCMP) in 13 patients. The patients were assigned to II (n = 20) and III (n = 41) functional classes (FC) depending on the severity of the CHF symptoms. **Results.** The circulating levels in patients with CHF were significantly higher than in healthy donors. The levels of sgp130 did not differ significantly in the groups of patients formed according to CHF etiology. Sgp130 levels were significantly higher in patients with III FC compared with those in patients with II FC. The multivariate linear regression analysis including sex, age, left ventricular ejection fraction, diabetes status, statins, arterial hypertension, coronary artery disease, NT-proBNP has revealed the association between sgp130 levels and disease severity: OR = 1.019 (95% CI: 1.006–1.0031), p = 0.003. The positive correlation between sgp130 and NT-proBNP levels (r=0.324, p=0.011) was established in all patients. **Conclusion.** The circulating levels of sgp130 increase with the progression of CHF regardless of the disease etiology.

Keywords: soluble glycoprotein 130, chronic heart failure, disease severity, etiology.

Сведения об авторах:

Е.В. Самойлова — к. м. н., в. н. с. лаб. биохимии воспалительных процессов атерогенеза ИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, erihter@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Д.Р. Миндзаев — аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Д.А. Чепурнова — м. н. с. лаб. биохимии воспалительных процессов атерогенеза ИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Т.В. Горюнова — врач-кардиолог 8-го кардиологического отделения ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

С.Н. Насонова — к. м. н., с. н. с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

И.В. Жиров — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, профессор кафедры кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

А.А. Коротаева — д. б. н., рук. лаб. биохимии воспалительных процессов атерогенеза ИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15а, Москва, 121552

С.Н. Терешенко — заслуженный деятель науки РФ, д. м. н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из основных проблем общественного здоровья и здравоохранения. ХСН характеризуется клиническими симптомами, связанными с нарушением функции сердца. В оценке ХСН важную роль играют биомаркеры, такие как мозговой натрийуретический пептид (BNP) и его предшественник, N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) [1]. Однако, несмотря на свою значимость, данные биомаркеры имеют ограничения в диагностике ХСН [2]. В этой связи в клинической практике необходимы новые биомаркеры, которые будут способствовать выявлению субклинических стадий ХСН, выбору и контролю лечения, мониторингу лечения и стратификации рисков.

Как известно, в патогенез ХСН вовлечено воспаление. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) является одним из наиболее важных медиаторов воспаления и рассматривается в качестве прогностического предиктора у пациентов с сердечной недостаточностью [3–6]. Провоспалительные эффекты ИЛ-6 реализуются трансигнальным путем [7]. Естественным ингибитором трансигнального пути, циркулирующим в плазме крови, является растворимый гликопротеин gp130 (sgr130), представляющий собой растворимую форму одной из субъединиц рецептора ИЛ-6 [8]. Предотвращая проведение сигнала, sgr130 может оказывать влияние на развитие ИЛ-6-ассоциированных патологий. Показано, что уровень sgr130 меняется в зависимости от интенсивности воспалительного процесса [9]. Следовательно, можно предположить, что концентрация sgr130 меняется у пациентов с ХСН, отражая степень тяжести заболевания.

В настоящем исследовании оценивали циркулирующие уровни sgr130 у пациентов с различной этиологией и функциональными классами ХСН.

Методы

Исследование включало 61 пациента (56 мужчин и 5 женщин) с острой декомпенсацией ХСН и 14 здоровых добровольцев. Все участники исследования подписали информированное согласие. В соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA),

пациенты с ХСН были отнесены к II (n = 20) и III (n = 41) ФК (табл. 1).

Основными заболеваниями, явившимися причиной сердечной недостаточности у данных пациентов, были ИБС (n = 29), АГ (n = 19) и ДКМП (n = 13). У 15% пациентов II ФК (n = 3) и у 20% пациентов III ФК (n = 8) среди сопутствующих заболеваний имелся СД. Критериями исключения являлись острые и хронические воспалительные заболевания, требовавшие проведения специфической противовоспалительной терапии, потенциально влияющей на изучаемые параметры, выраженные нарушения функции печени и/или почек, наличие злокачественных новообразований, а также наличие обструкции выносящего тракта левого желудочка.

Таблица 1. Характеристики пациентов

Параметр	II ФК (n = 20)	III ФК (n = 41)	p
Возраст	50,5 (42,75–58,25)	62 (53–67)	0,003
Мужчины/женщины, абс. (%)	95/5	85/15	0,409
ФВ ЛЖ, абс. (%)	27,5 (25–31,75)	30 (23,5–35)	0,595
Диастолическая дисфункция, абс. (%)	75	80	0,741
Статины, абс. (%)	50	54	1,00
АГ, абс. (%)	60	83	0,064
ИБС, абс. (%)	25	61	0,013
NT-proBNP (пг/мл)	395,5 (224,5–825)	793 (408,5–1746,5)	0,009
Креатинин (мкмоль/л)	88 (74–130)	101 (72,5–112,25)	0,432
Sgr130 (нг/мл)	333 (309–359)	415 (355–469)	0,001
СД, абс. (%)	3 (15)	8 (20)	0,350

Примечание. Данные представлены как медиана (25 процентиль – 75 процентиль) или абсолютное число (%). ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; NT-proBNP — N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического гормона, СД — сахарный диабет.

Биохимические методы

Венозную кровь отбирали в пробирки с ЭДТА. Плазму для исследований получали путем центрифугирования при 1000 g в течение 20 мин. Образцы плазмы крови хранили при –70 °С до исследования.

Концентрации sgr130 в плазме крови определяли иммуноферментным методом (ELISA) с использованием наборов реактивов фирмы R&D Systems, USA. Чувствительность метода составляла 80 pg/ml. Определение концентрации NT-proBNP в крови проводили электрохемилюминесцентным способом на анализаторе Elecsys 2010 (Roche, Швейцария) с использованием соответствующих коммерческих наборов. Диапазон измерений NT-proBNP: 5–35 000 пг/мл.

Статистические методы

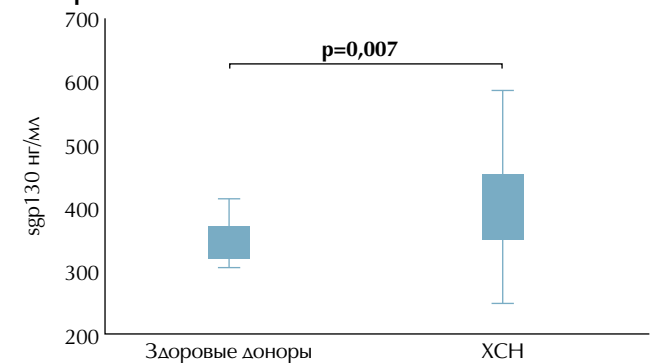
Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ SPSS Statistics 19. Результаты представлены в виде медианы с указанием интерквартильного интервала (25-й процентиль; 75-й процентиль) для параметров, имеющих распределение, отличное от нормального. При сравнении групп по количественному признаку использовались непараметрические (критерии Манна — Уитни и Краскела — Уоллиса) методы. При оценке достоверности различий частоты качественных показателей применяли двухсторонний точный критерий Фишера. Для выявления зависимости между показателями применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена и логистический регрессионный анализ. Статистически значимыми считались результаты при уровне достоверности p < 0,05.

Результаты

Сравнение циркулирующих уровней sgr130 у всех исследуемых пациентов с ХСН и здоровых доноров показало, что у пациентов с ХСН концентрации sgr130 были значительно выше (374 (328,5–438,5) нг/мл, чем у здоровых доноров 326,52 (296,56–360,82) нг/мл, p = 0.007) (рис. 1).

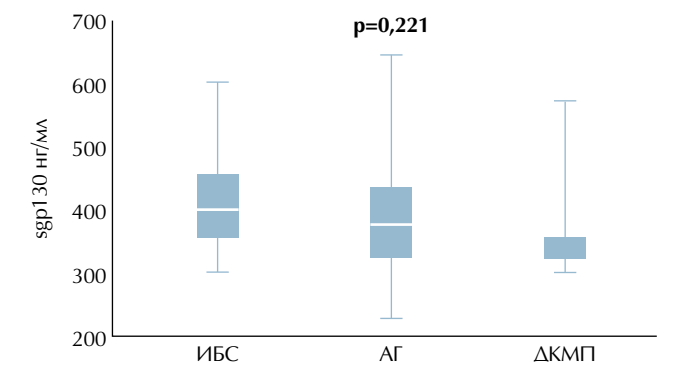
В соответствии с причинами развития сердечной недостаточности пациенты были поделены на три груп-

Рисунок 1. Уровни sgr130 у пациентов с ХСН и здоровых доноров



Максимальные и минимальные значения, интерквартильный размах и медианы концентрации sgr130; p — значение приведено для критерия Манна — Уитни.

Рисунок 2. Уровни sgr130 у пациентов в зависимости от этиологии ХСН



Максимальные и минимальные значения, интерквартильный размах и медианы концентрации sgr130 у пациентов с различной этиологией ХСН; p — значение приведено для критерия Краскела — Уоллиса.

пы: группа ИБС, группа АГ и группа ДКМП. Результаты сравнений исследуемых групп, выполненных с помощью критерия Краскела — Уоллиса, не выявили достоверных различий уровней sgr130 между группами (рис. 2).

Концентрации NT-proBNP в группах с различной этиологией ХСН также значительно не различались между собой. В группе ИБС его значение составило 822 (318–1615) пг/мл, в группе АГ — 703 (353–1496) пг/мл, в группе ДКМП — 422 (184,5–804) пг/мл.

Сравнительный анализ sgr130 и NT-proBNP в зависимости от выраженности симптомов заболевания показал, что уровни sgr130 и NT-proBNP были значительно выше у пациентов III ФК по сравнению с пациентами II ФК (рис. 3).

Логистический регрессионный анализ с включением в модель возраста, пола, показателя ФВ ЛЖ, АГ, ИБС, СД, диастолической дисфункции, статинов, NT-proBNP, креатинина подтвердил статистически значимую связь между уровнями sgr130 и выраженностью симптомов заболевания (ОШ = 1,019 (ДИ 1,006–1,0031)), p = 0,003).

Корреляционный анализ выявил положительную связь между уровнями sgr130 и NT-proBNP у всех исследованных пациентов с ХСН (рис. 4).

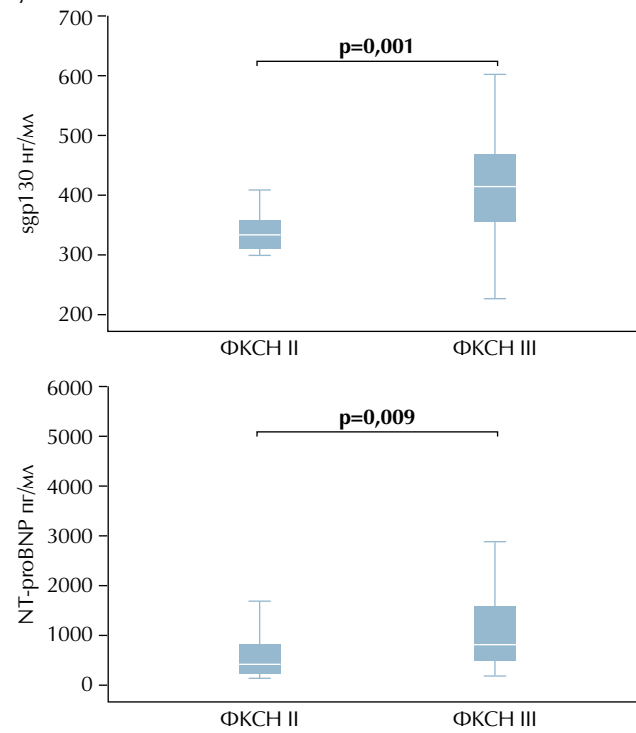
Обсуждение

В данном исследовании наблюдалось повышение уровней sgr130 у пациентов с ХСН. В литературе есть данные об изменении уровней sgr130 при различных патологиях. Показано, что концентрации sgr130 положительно коррелировали с артериальным давлением у пациентов с АГ [10]. Показано, что уровни sgr130 снижаются у пациентов со стабильной ИБС при прогрессировании атеросклероза [11] и во время течения острого инфаркта миокарда [12]. Nitrotac с соавт. наблюдали увеличение уровней sgr130 у пациентов с застойной хронической сердечной недостаточностью [13].

Таким образом, циркулирующие уровни sgr130 изменяются в зависимости от патофизиологического состояния организма.

Сердечная недостаточность может быть проявлением практически всех болезней сердца. Лечение сердечной не-

Рисунок 3. Уровни sgp130 и NT-proBNP у пациентов с ХСН II и III ФК



Максимальные и минимальные значения, интерквартильный размах и медианы концентрации sgp130 и NT-proBNP; p — значение приведено для критерия Манна — Уитни.

достаточности направлено на устранение тех факторов, которые привели к снижению насосной функции миокарда. Наиболее частыми причинами развития ХСН являются ИБС, АГ и ДКМП. При всех этих заболеваниях в крови пациентов отмечается изменение уровней провоспалительно-го ИЛ-6, и, следовательно, могут меняться уровни sgp130, влияющего на проведение сигнала ИЛ-6 по трансигнальному пути.

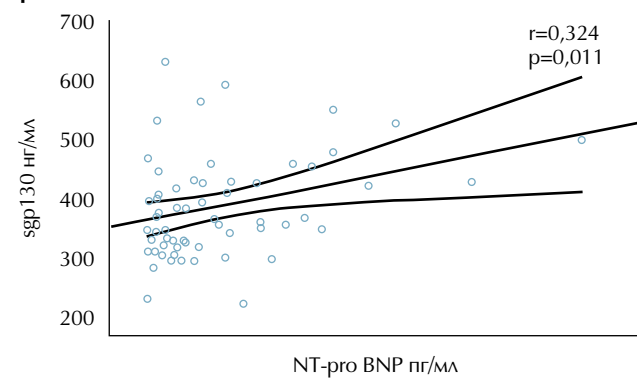
В настоящем исследовании в группах пациентов, сформированных в соответствии с этиологией ХСН (ИБС, АГ и ДКМП), достоверных различий между показателями sgp130 не обнаружено. Возможно, исследованные причины ХСН схожим образом влияют на уровни sgp130.

ХСН является прогрессирующим заболеванием. Для описания степени тяжести заболевания традиционно используют ФК. Мы оценили уровни sgp130 у пациентов II и III ФК. Циркулирующие уровни sgp130 повышались при прогрессировании ХСН.

Полученные нами данные согласуются с данными других исследователей. В частности, средние уровни sgp130 были выше у пациентов, у которых развилось ухудшение сердечной недостаточности, требующее госпитализации, внутривенной терапии или срочной трансплантации сердца по сравнению со стабильными пациентами [14].

В исследовании Ritschel с соавт. показано, что повышенные уровни sgp130 в крови пациентов с ХСН

Рисунок 4. Корреляция между уровнями sgp130 и NT-proBNP у пациентов с ХСН. R — коэффициент корреляции Спирмена, p — значимость



ассоциированы с сердечно-сосудистым повреждением и смертностью, вызванными ухудшением течения заболевания [15].

Многоцентровое исследование CORONA, анализирующее связь sgp130 с рисками сердечно-сосудистых событий у пожилых пациентов (≥ 60 лет) с ХСН ишемической природы, выявило ассоциацию повышенного уровня sgp130 с различными причинами смертности, в том числе от сердечно-сосудистых событий [16].

Неблагоприятный прогноз у пациентов с ХСН, а также чувствительность пациентов к проводимой терапии оцениваются с помощью определения уровней NT-proBNP [17]. NT-proBNP продуцируется в миокарде желудочков сердца в ответ на растяжение и нагрузку давлением. Показано, что у пациентов с ХСН уровни sgp130 в перикардиальной жидкости положительно коррелировали с уровнями NT-proBNP [18]. В настоящем исследовании выявлена положительная корреляция между уровнями sgp130 и NT-proBNP в крови пациентов с ХСН.

Заключение

Таким образом, циркулирующие уровни sgp130 повышаются при прогрессировании ХСН вне зависимости от этиологии заболевания. Установлена прямая зависимость между уровнями sgp130 и NT-proBNP. Рассмотрение sgp130 в качестве дополнительного показателя выраженности симптомов ХСН требует дальнейшего изучения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Е.В. Самойлова, А.А. Коротаева, И.В. Жиров, С.Н. Терещенко

Сбор и обработка материала: Т.В. Горюнова, С.Н. Насонова, Д.А. Чепурнова, Д.Р. Миндзаев

Статистическая обработка: Е.В. Самойлова

Написание текста: Е.В. Самойлова, А.А. Коротаева, Д.Р. Миндзаев, Д.А. Чепурнова

Редактирование: Е.В. Самойлова, А.А. Коротаева

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Allen L.A., Stevenson L.W., Grady K.L., Goldstein N.E., Matlock D.D., Arnold R.M., Cook N.R., Felker G.M., Francis G.S., Hauptman P.J., Havranek E.P., Krumholz H.M., Mancini D., Riegel B., Spertus J.A. Decision making in advanced heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 125:1928-1952, <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31824f2173>
- Richards A.M., Troughton R.W. Use of natriuretic peptides to guide and monitor heart failure therapy. *Clin Chem*. 2012; 58:62-71, <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.165704>
- Jug B., Salobir B.G., Vene N., Sebestjen M., Sabovic M., Keber I. Interleukin-6 is a stronger prognostic predictor than high-sensitive C-reactive protein in patients with chronic stable heart failure. *Heart Vessels*. 2009;24(4):271-276, <https://doi.org/10.1007/s00380-008-1111-4>
- Cainzos-Achirica M., Enjuanes C., Greenland P., McEvoy J.W., Cushman M., Dardari Z., Nasir K., Budoff M.J., Al-Mallah M.H., Yeboah J., Miedema M.D., Blumenthal R.S., Comin-Colet J., Blaha M.J. The prognostic value of interleukin 6 in multiple chronic diseases and all-cause death: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2018; 278:217-225, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.034>
- Chow S.L., Maisel A.S., Anand I., Bozkurt B., de Boer R.A., Felker G.M., Fonarow G.C., Greenberg B., Januzzi J.L. Jr., Kiernan M.S., Liu P.P., Wang T.J., Yancy C.W., Zile M.R. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2017;135: e1054-e1091, <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000490>
- Lyngbakken M.N., Myhre P.L., Rosjo H., Omland T. Novel biomarkers of cardiovascular disease: Applications in clinical practice. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2019;56(1):33-60, <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1525335>
- Morieri M.L., Passaro A., Zuliani G. Interleukin-6 (Trans-Signaling) and Ischemic Vascular Disease: The Important Role of Soluble gp130. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:1396398, <https://doi.org/10.1155/2017/1396398>
- Jostock T., Mllberg J., Ozbek S., Atreya R., Blinn G., Voltz N., Fischer M., Neurath M.F., Rose-John S. Soluble gp130 is the natural inhibitor of soluble interleukin-6 receptor transsignaling responses. *Eur. J. Biochem*. 2001;268(1):160-167, <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2001.01867>
- Чепурнова Д.А., Самойлова Е.В., Анисимов А.А., Верин А.Д., Коротаева А.А. Компоненты рецепторного комплекса интерлейкина 6 при остром повреждении легких. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;164(11):561-563, <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4042-9>
- Inta I., Weber D., Grundt C., Veltkamp R., Winteroll S., Auffarth G.U., Bettendorf M., Lemmer B., Schwaninger M., Correlation of soluble gp130 serum concentrations with arterial blood pressure. *J. Hypertens*. 2009;27: 527-534, <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3181e9948>
- Korotaeva A.A., Samoilova E.V., Chepurnova D.A., Zhitareva I.V., Shuvalova Y.A., Prokazova N.V. Soluble glycoprotein 130 is inversely related to severity of coronary atherosclerosis. *Biomarkers*. 2018; 23(6): 527-532, <https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1458151>
- Ichiki T., Jougasaki M., Setoguchi M., Shimokawahara H., Nakashima H., Matsuoka T., Sonoda M., Nakamura K., Minagoe S., Tei C. Plasma levels of soluble glycoprotein 130 in acute myocardial infarction. *J. Cardiol*. 2007; 50(2):101-109, PMID:17802693.
- Hirota H., Izumi M., Hamaguchi T., Sugiyama S., Murakami E., Kunisada K., Fujio Y., Oshima Y., Nakaoka Y., Yamauchi-Takahara K. Circulating interleukin-6 family cytokines and their receptors in patients with congestive heart failure. *Heart Vessels*. 2004; 19:237-241, <https://doi.org/10.1007/s00380-004-0770-z>
- M. Gwechenberger, R. Pacher, R. Berger et al. Comparison of soluble glycoprotein 130 and cardiac natriuretic peptides as long-term predictors of heart failure progression. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2005;24(12): 2190-2195, <https://doi.org/10.1016/j.healun.2004.10.015>
- Ritschel V.N., Seljeflot I., Arnesen H., Halvorsen S., Weiss T., Eritsland J. and Andersen G. IL6 signalling in patients with acute STElevation myocardial infarction. *Results Immunol*. 2013; 4:813, <https://doi.org/10.1016/j.rinim.2013.11.002>
- Askevold E.T., Nymo S., Ueland T., Gravning J., Wergeland R., Kjekshus J., Yndestad A., Cleland J.G., McMurray J.J., Aukrust P., Gullestad L. Soluble glycoprotein 130 predicts fatal outcomes in chronic heart failure: analysis from the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Circ Heart Fail*. 2013;6(1):91-98, <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.972653>
- Zhang J., Pellicori P., Pan D., Dierckx R., Clark A.L., Cleland J.G.F. Dynamic risk stratification using serial measurements of plasma concentrations of natriuretic peptides in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2018;15: 269:196-200, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.06.070>
- Iskandar R., Liu S., Xiang F., Chen W., Li L., Qin W., Huang F., Chen X. Expression of pericardial fluid Tcells and related inflammatory cytokines in patients with chronic heart failure. *Exp. Ther. Med*. 2017;13(5):1850-1858, <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4202>

Поступила 18.03.2019
Принята в печать 24.07.2019

<https://doi.org/10.36396/MS.2019.14.03.010>

Казеозный кальциноз митрального клапана

М.А. САИДОВА, Л.С. АТАБАЕВА, О.В. СТУКАЛОВА

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Казеозный кальциноз кольца митрального клапана (ККМК) — это редкая форма дегенеративного процесса, возникающего вследствие казеозной трансформации внутреннего материала кальциноза кольца митрального клапана. При выполнении трансторакальной эхокардиографии представляет собой округлое гиперэхогенное образование с гипозоногенным содержимым, локализуемое в области основания задней створки митрального клапана и требующее дифференциальной диагностики с другими объемными образованиями сердца, такими как опухоли, вегетации створок митрального клапана и абсцессы. Мы представляем сравнительную характеристику двух клинических случаев ККМК, требующих разных подходов к тактике лечения вследствие различного течения заболевания.

Ключевые слова: казеозный кальциноз митрального кольца, эхокардиография, интракардиальные объемные образования.

Ключевые слова: казеозный кальциноз митрального кольца, эхокардиография, интракардиальные объемные образования.

Caseous calcification of the mitral annulus

SAIDOVA M.A., ATABAEVA L.S., STUKALOVA O.V.

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. 15a, 3d Cherepkovskaya street, 121552, Moscow, Russian Federation

Caseous calcification of the mitral annulus (CCMA) is a rare form of the degeneration of the mitral valve fibrous ring. The condition arises due to a caseous transformation in the internal material of the mitral annulus calcification. Transthoracic echocardiography demonstrates a round echodense mass with a central echolucent area, typically located at the base of the posterior leaflet of the mitral valve. It can be misdiagnosed as an abscess, a tumor or infective vegetations on the mitral valve. We present a comparative description of two clinical cases of caseous calcification of the mitral annulus required different approaches to the treatment due to different course of the disease.

Keywords: caseous calcification of the mitral annulus, echocardiography, intracardiac mass.

Сведения об авторах:

Саидова Марина Абдулатиповна — проф., д. м. н., руководитель отдела ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. E-mail: m.saidova@gmail.com

Атабаева Лина Салимовна — аспирант отдела ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. E-mail: atabaeva_lina@mail.ru. Контактный телефон: +7 (925) 751-57-27 (автор, ответственный за переписку)

Стукалова Ольга Владимировна — к. м. н., ст. научный сотрудник, отдела томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, доцент кафедры кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Введение

Казеозный кальциноз митрального кольца (ККМК) — это редкая форма хронического дегенеративного процесса фиброзного кольца митрального клапана (МК) [1], представляющего собой крупный кальцинат сферической формы с гипозоногенным центром, поражающий заднюю ветвь митрального кольца, намного реже — переднюю ветвь, или распространяющийся на все митральное кольцо [1,2]. Это доброкачественное асимптомное или малосимптомное состояние, встречающееся в большинстве случаев у пожилых людей (средний воз-

раст — 69 лет), чаще у женщин. В более молодом возрасте может встречаться на поздних стадиях заболевания почек или на фоне других патологических состояний, приводящих к нарушению метаболизма кальция и фосфора [3]. ККМК нередко ассоциирован с такими состояниями, как артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, болезни почек, сахарный диабет [1,2]. Также ККМК был описан у больных с синдромом Марфана и болезнью Барлоу [4].

По результатам обзора, опубликованного Американским эхокардиографическим обществом (2008), у 2169 (10,6%) из 20 468 пациентов был диагностирован кальциноз митрального клапана (КМК), из которых у

14 пациентов (0,64% от случаев КМК и 0,068% от всех исследованных случаев) был диагностирован ККМК [5]. При этом по результатам небольшого патологоанатомического исследования на аутопсии ККМК обнаружился у 2,7% пациентов с КМК [5]. Подобная разобщенность патанатомических и эхокардиографических (ЭхоКГ) данных обусловлена как редкой выявляемостью ККМК, вследствие асимптомного течения и плохой осведомленности специалистов в отношении данной патологии, так и более низкой чувствительностью эхокардиографии по сравнению с гистологическим исследованием [6,7].

Истинный патогенез ККМК в настоящий момент неизвестен. Он может рассматриваться как обратимая стадия КМК, который принято считать частью мультифокального атеросклероза. Гиперхолестеринемия, часто имеющая место при КМК, приводит к активации макрофагов, которые с помощью так называемых сквенджер-рецепторов поглощают модифицированные липопротеиды низкой плотности. Перегруженные липидами макрофаги (клетки Гоше) превращаются в пенистые клетки, которые затем подвергаются апоптозу. При этом происходит выделение скопившихся в пенистых клетках эфиров холестерина, что приводит к его очаговым скоплениям. В дальнейшем эти участки могут подвергаться колликвационному некрозу и приводить к развитию ККМК. Учитывая, что распространенность ККМК выше у пациентов на терминальных стадиях болезни почек и у пациентов с состояниями, ассоциированными с гиперкальциемией, следует предположить связь между развитием ККМК и нарушениями метаболизма кальция и фосфора [1, 8].

ККМК является неинфекционным, асептическим дегенеративным процессом. При кардиотомии представляет собой объемное образование с кальцинированной неспадающей оболочкой в области задней ветви митрального кольца. После перфорации образования выделяются молочно-белые массы, напоминающие по консистенции зубную пасту. Задняя створка МК растянута и окружена творожистыми массами [1, 9, 10]. При микроскопическом исследовании обнаруживается аморфный, асептический, бесклеточный материал, представленный макрофагами, лимфоцитами, жирными кислотами и холестерином, не содержащий опухолевые клетки. По периферии визуализируются множественные кальцилаты и зоны некроза [1, 9].

Актуальность

ККМК — весьма редкая патология, информации о которой немного даже в зарубежной литературе. В настоящее время неизвестны ни этиология, ни патогенез заболевания и не разработаны четкие критерии лечения. В нашей стране данное состояние не описано и не диагностируется в подавляющем большинстве случаев. Несмотря на преимущественно малосимптомное течение, ККМК может прогрессировать и приводить к таким осложнениям, как нарушения проводимости сердца, дисфункция МК, что в дальнейшем может вызывать дилатацию полостей сердца, развитие сердечной недо-

статочности, фибрилляции предсердий, эмболических осложнений и т.д., в связи с чем больные с ККМК требуют длительного динамического наблюдения. Далее представлены два клинических случая ККМК разного течения и с разными подходами к лечению.

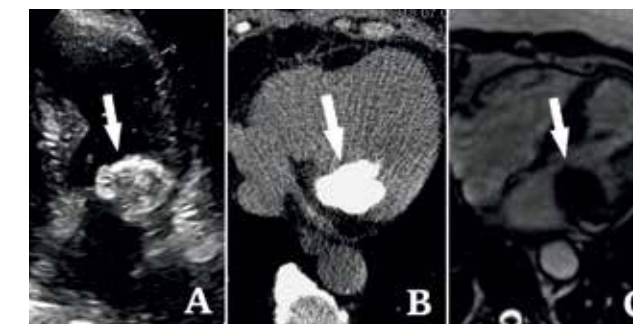
Клинический случай 1

Пациентка О., 72 года, в течение длительного времени в анамнезе артериальная гипертония без сопутствующей патологии. При плановом обследовании в 2011 году по данным трансторакальной эхокардиографии (ТТЭхоКГ) был обнаружен кальцинат небольших размеров в области митрального кольца, не нарушающий функцию МК. Заболевание протекало бессимптомно. В июле 2018 года пациентка обследовалась в НМИЦ кардиологии. При проведении ТТЭхоКГ в проекции МК визуализировалось округлое образование больших размеров (~ 2,5 см x 2,7 см x 3,6 см), гиперэхогенное снаружи и изоэхогенное внутри, локализуемое в области задней створки МК с вовлечением ее основания, частично распространяющееся на базальный отдел задней стенки левого желудочка (ЛЖ) без поражения свободного края створки (рис. 1А). Отмечались признаки легкого стеноза левого АВ-отверстия (площадь МК по РНТ 1,6 кв. см, средний диастолический градиент давления на МК = 3,6 мм рт. ст.). Признаков легочной гипертензии (ЛГ) выявлено не было.

По результатам ТТЭхоКГ было высказано предположение о казеозном кальцинозе митрального кольца. С целью определения возможностей различных диагностических методов исследования выполнены мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. При МСКТ определялся массивный кальцинат в области кольца МК, размерами ~ 3,0 см x 2,7 см x 3,2 см (рис. 1В).

По данным МРТ сердца с гадолинием описано дополнительное образование в проекции задней створки МК округлой формы, гипointенсивное по отношению к миокарду, с четкими ровными контурами размерами ~ 2,8 см x 2,7 см x 3,7 см (рис. 1С).

Рисунок 1. Больная О. 2018 год. Стрелками указано дополнительное образование в области задней створки МК.



А — трансторакальная эхокардиография, четырехкамерная апикальная позиция. В — компьютерная томограмма сердца (нативный снимок), продольная ось. С — магнитно-резонансная томограмма сердца с гадолинием, продольная ось.

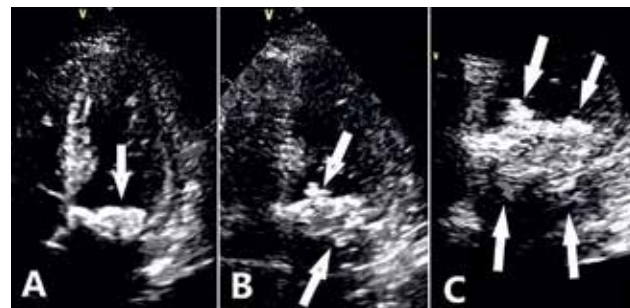
Таким образом, при сопоставлении результатов обследования с данными литературы дополнительное образование кольца МК было расценено как ККМК. Учитывая бессимптомное течение заболевания, отсутствие значимого нарушения функции МК, пациентке оперативное лечение не показано. Был рекомендован ЭхоКГ-контроль в динамике.

Клинический случай 2

Больная Ф., 54 года, в течение длительного времени в анамнезе артериальная гипертония. В начале 2014 года стала отмечать частую желудочковую экстрасистолию, возникновение пароксизмов фибрилляции предсердий. Из сопутствующей патологии: сахарный диабет второго типа, инсулинозависимый; морбидное ожирение 3-й степени; хронический гепатит С с признаками цирроза; тромбоцитопения.

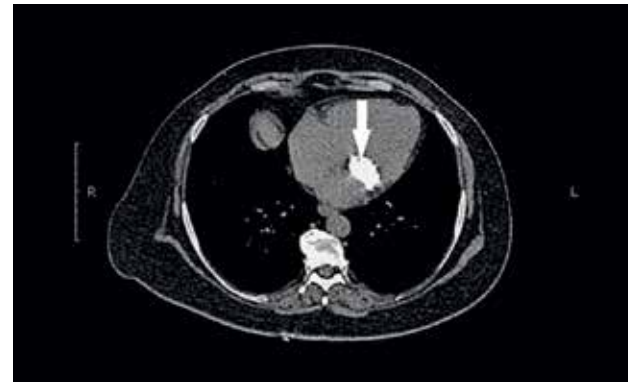
В июле 2016 года в ходе обследования в НИИЦ кардиологии при выполнении ТТЭхоКГ было выявлено однородное, гиперэхогенное, округлое образование неправильной формы размерами ~ 1,9 см x 1,5 см x 2,9 см, плотно сращенное с основанием задней створки МК и не затрагивающее ее свободный край (рис. 2А), регургитация на МК 1–2-й степени. Ранее по поводу данного образования проводилась МРТ сердца, по данным которой образование расценивалось как фиброэластома задней створки МК. Далее для уточнения диагноза была выполнена МСКТ сердца, по результатам которой выявленная структура описана как массивный кальцинат в проекции кольца митрального клапана размерами ~ 2,0 см x 1,5 см x 3,0 см (рис. 3). Образование на тот момент не нарушало функцию митрального клапана и расценивалось как доброкачественное, не требующее дополнительного вмешательства. Было рекомендовано эхокардиографическое наблюдение. С 2017 года у пациентки появились признаки сердечной недостаточности по обоим кругам кровообращения, установилась постоянная форма фибрилляции предсердий. В ноябре 2018 года больная перенесла кардиоэмболический инсульт.

Рисунок 2. Трансторакальная эхокардиография больной Ф., четырехкамерная позиция. Динамика дополнительного образования в проекции задней створки МК с 2016 (А) по 2019 год.



В — появление неровностей контуров и флотирующих структур (указано стрелками) на поверхности образования. С — увеличенное изображение дополнительного образования (2019 год). Стрелками указаны множественные флотирующие участки.

Рисунок 3. Компьютерная томограмма больной Ф. от 2016 года (нативный снимок), демонстрирующая интракардиальное образование в проекции кольца МК.



В апреле 2019 года повторно госпитализирована в НИИЦ кардиологии в связи с прогрессированием сердечной недостаточности. При выполнении ТТЭхоКГ было отмечено увеличение размеров дополнительного образования на МК до ~ 2,2 см x 1,9 см x 3,5 см, а также появление неровности контуров и множества флотирующих элементов на его поверхности, преимущественно со стороны ЛЖ (рис. 2В и 2С). Кроме того, наблюдалось возрастание митральной недостаточности с легкой до выраженной степени, появление легочной гипертензии 2-й степени (систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) составило 65–70 мм рт. ст.).

С целью уточнения структуры и размеров образования была выполнена чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ), по результатам которой характеристики и размеры образования соответствовали данным ТТЭхоКГ. Тромбов в полостях сердца и ушках предсердий выявлено не было.

Таким образом, после анализа результатов ТТЭхоКГ, ЧПЭхоКГ, МСКТ и МРТ сердца и сопоставления их с данными литературы вышеописанное образование было расценено как ККМК. Учитывая тенденцию к прогрессированию ККМК, появление эмбологенных участков на его поверхности, увеличение степени митральной регургитации и развитие легочной гипертензии и сердечной недостаточности, больной было показано хирургическое лечение. Однако ввиду наличия сопутствующей патологии (тромбоцитопения около $60\text{--}80 \cdot 10^9/\text{л}$, тяжелый сахарный диабет, ожирение 3-й степени) оперативное вмешательство было отложено до коррекции модулируемых факторов риска. На фоне проводимой терапии удалось добиться некоторого регрессирования явлений недостаточности кровообращения, после чего больная была выписана с рекомендациями по подготовке к планирующейся операции.

Обсуждение

По данным НИИЦ кардиологии, за последние 3 года было обследовано около 2 тыс. пациентов, при этом КМК был выявлен у 16%. Из них подозрение на ККМК имело ме-

сто у пяти больных. В данной статье продемонстрировано два клинических случая ККМК с разными исходами при приблизительно одинаковых размерах образования.

Наиболее часто ККМК обнаруживается случайно, в процессе проведения различных визуализирующих методов диагностики [10], как и было показано на данных клинических примерах. К факторам риска относятся атеросклероз коронарных артерий, патология аортального и митрального клапанов, фибрилляция предсердий, артериальная гипертония, сахарный диабет, гиперхолестеринемия и т.д. [9–11]. У первой пациентки имели место артериальная гипертония и гиперхолестеринемия, у второй — артериальная гипертония, фибрилляция предсердий и сахарный диабет.

Существует несколько вариантов течения ККМК: прогрессирование, самостоятельное разрешение, трансформация обратно в КМК или рецидивирование (в том числе после хирургического лечения) [10]. По данным ранее упоминавшегося исследования, из 2169 пациентов с КМК у троих пациентов заболевание прогрессировало до ККМК. В то же время из 14 пациентов с КМК у троих заболевание регрессировало обратно до КМК в течение двухлетнего периода наблюдения [1, 2]. В описанных нами случаях у обеих пациенток отмечается тенденция к прогрессирующему увеличению размеров ККМК с течением времени. ККМК может приводить к нарушению работы МК, чаще — к развитию митральной недостаточности [10]. Наиболее частыми жалобами у больных с ККМК являются одышка (вследствие венозного застоя в МК) и чувство неритмичного сердцебиения, обусловленное развитием фибрилляции предсердий. В первом случае, несмотря на увеличение размеров образования и развитие легкого стеноза левого АВ-отверстия, заболевание протекало бессимптомно, в то время как у второй больной по мере прогрессирования размеров образования было отмечено развитие значимой регургитации МК, появление признаков сердечной недостаточности, установление постоянной формы фибрилляции предсердий.

Так как кольцо МК располагается рядом с АВ-узлом и пучком Гиса, ККМК может приводить к АВ-блокадам разных степеней и внутрижелудочковым блокадам [5, 10].

ККМК может осложняться системными эмболиями (эмболическими инсультами, острым коронарным синдромом, эмболией почечных артерий и т.д.). Выделяют два возможных механизма развития эмболических событий: образование тромбов на небольших кальцинированных участках и ulcerациях на оболочке ККМК с последующей их эмболизацией или попадание казеозных масс в системный кровоток через фистулы, образующиеся между полостью ККМК и левыми камерами сердца [12, 13]. По данным литературного обзора клинических случаев ККМК, опубликованных с 1970 по 2014 год, из 130 пациентов с ККМК у 25 (19,2%) были диагностированы острые цереброваскулярные события. При этом только 4 пациента из 25 имели документированную фибрилляцию предсердий [14]. В нашем случае у второй пациентки в период с 2018 по 2019 год отмечено развитие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Наиболее вероят-

ным источником эмболии являются флотирующие структуры на поверхности ККМК.

Визуализирующие методы исследования играют основную роль в диагностике ККМК [13]. ТТЭхоКГ, по данным литературы, считается наиболее доступным и весьма достоверным методом диагностики данного состояния. ККМК представляет собой округлое гиперэхогенное образование в области задней ветви митрального кольца с гипоэхогенным участком в центре, не окрашивающееся в режиме цветового доплеровского картирования и не создающее акустическую тень. Изредка ККМК может распространяться на все митральное кольцо [15]. Для получения более четкой визуализации (особенно касательно характеристик центральной зоны и локализации образования) возможно проведение ЧПЭхоКГ [16, 17].

При выполнении МСКТ сердца ККМК представляет собой гиперинтенсивное округлое или овальное кальцинированное образование в области задней ветви митрального кольца с четкими краями, имеющее низкую степень накопления контрастного вещества [17]. МРТ сердца является важным методом, позволяющим проводить дифференциальную диагностику с другими интракардиальными образованиями. В отличие от МСКТ, при МРТ кальцинаты имеют гипоинтенсивный (негативный) сигнал во всех последовательностях, в то время как казеозные массы генерируют сигналы более высокой интенсивности на T1-взвешенных изображениях. Таким образом, на T2-взвешенных последовательностях визуализируется отсутствие сигнала в проекции дополнительного образования, а на T1-взвешенных томограммах — образование с гипоинтенсивным ободком и центральной частью большей интенсивности [8, 18].

Необходимо подчеркнуть дополняющую роль различных методов исследования. ЭхоКГ помимо непосредственного обнаружения данной патологии позволяет оценивать его функциональное значение и проводить дифференциальную диагностику, в то время как МСКТ и МРТ дают более точную информацию о структуре и характеристиках объемного образования (рис. 3).

Несмотря на все вышеперечисленное, диагностика данного заболевания нередко может вызывать определенные трудности и приводить к диагностическим ошибкам. Зачастую ККМК принимают за другие объемные образования, такие как опухоли, абсцессы и вегетации, что может приводить к необоснованным оперативным вмешательствам. Также необходимо оценивать динамику ККМК, так как его прогрессирование может приводить к развитию ряда тяжелых осложнений.

Ниже приведены основные диагностические критерии, позволяющие дифференцировать различные интракардиальные образования.

Опухоли

Миксома — довольно распространенная интракардиальная опухоль, располагающаяся со стороны предсердия, фиксированная к межпредсердной перегородке в зоне овальной ямки с помощью ножки и обладающая признаками подвижности. Крайне редко она может располагать-

<https://doi.org/10.36396/MS.2019.14.03.011>

Клинический случай гигантской аневризмы правой коронарной артерии

А.Л. КОМАРОВ¹, Ю.А. ФЕДОТКИНА¹, Е.В. МЕРКУЛОВ¹, И.В. ФЕДОТЕНКОВ¹,
В.М. МИРОНОВ¹, Г.К. АРУТЮНЯН¹, Е.П. ПАНЧЕНКО¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Представлен клинический разбор больного с ишемической болезнью сердца, многососудистым поражением коронарного русла и гигантской аневризмой коронарной артерии. Рассмотрены возможные подходы к выбору медикаментозного и инвазивного лечения.

Ключевые слова: аневризма коронарной артерии, антикоагулянтная терапия, чрескожное коронарное вмешательство, стент-графт.

Clinical case of giant aneurysm of the right coronary artery

A.L. KOMAROV¹, A.YU. FEDOTKINA¹, E.V. MERKULOV¹, I.V. FEDOTENKOV¹,
V.M. MIRONOV¹, G.K. ARUTYUNYAN¹, E.P. PANCHENKO¹

¹National medical research center of Cardiology of the Ministry of health of the Russian Federation, Moscow, Russia

There was presented a clinical discussion of the patient with coronary heart disease, multivessel coronary artery disease and huge aneurysm of coronary artery. Potential approaches to selecting conservative and invasive treatment were discussed.

Keywords: coronary artery aneurysm, anticoagulant therapy, percutaneous coronary intervention, stent graft.

Сведения об авторах:

А.Л. Комаров — д.м.н., н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; тел.: (903) 711-62-39; e-mail: juliafedotkina@mail.ru

Е.В. Меркулов — д.м.н., с.н.с., заведующий 1-м отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

И.С. Федотенков — к.м.н., зав. кабинетом рентгеновской компьютерной томографии отдела томографии

В.М. Миронов — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Г.К. Арутюнян — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Е.П. Панченко — д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Аневризматическое расширение коронарных артерий (АКА) встречается относительно редко [1–5]. Так, при аутопсии лиц, умерших от различных причин, в том числе не связанных с сосудистой патологией, аневризмы обнаруживаются в 1–2% случаев. По данным ангиографических регистров, частота выявления данной патологии составляет от 3 до 5%.

В соответствии с принятой классификацией [1, 6] об АКА принято говорить в том случае, когда диаметр расширенного сегмента артерии превышает диаметр соседнего «нормального» сегмента более чем в 1,5 раза. Аневризмы с диаметром более 20 мм считаются гигантскими. В зависимости от соотношения продольного и попереч-

ного размеров различают мешотчатые и веретенообразные аневризмы. Для последнего варианта (особенно в случае одновременного вовлечения нескольких сосудистых сегментов) более уместен термин «эктазия», характеризующий диффузное поражение коронарного русла.

Как правило, патогенетическим субстратом для возникновения АКА является повреждение среднего слоя сосудистой стенки под действием протеолитических ферментов, выделяемых клетками воспаления. Причины такого повреждения весьма разнообразны и включают в первую очередь атеросклероз с экстенсивным ремоделированием коронарной артерии, воспалительные заболевания (например, синдром Кавасаки, системные заболевания соединительной ткани), а также прямое воздействие на сосудистую стенку того или иного инфекционного агента. Подробно основные патогенети-

Рисунок 1. Наиболее частые патогенетические механизмы развития АКА [6] ПКА за период с 2013 по 2018 год

Этиология	Патогенетические механизмы	Клинические примеры
Генетическая предрасположенность	Специфический HLA (Human Leukocyte Antigens) класс II генотип: HLA-DRB1*13, DR16, DQ2 bDQ5	Идиопатические АКА
Активация ферментов, участвующих в разрушении межклеточного матрикса	Реакция воспаления и протеолиз межклеточного матрикса при атеросклеротическом поражении коронарного русла	АКА при атеросклеротическом поражении коронарного русла
Аутоиммунные и воспалительные заболевания	Повышение уровня адгезивных молекул-1, Е-селектина, дисбаланс между уровнями ММП (матричные металлопротеиназы) и их тканевыми ингибиторами	Системные васкулиты (болезнь Кавасаки, болезнь Такаэсу), сифилис
Повреждение сосудистой стенки	Эпизоды повышения давления и вазоконстрикции ± повреждение эндотелия	Употребление кокаина
	Воздействие механического фактора или высокой скорости потока крови	Ятрогенное повреждение во время эндоваскулярных процедур. Постстенотические аневризмы
Влияние инфекционных агентов	Прямая инвазия инфекционных агентов в сосудистую стенку. Накопление в стенке иммунных комплексов	Бактериальные, грибковые инфекции, сифилис, болезнь Лайма, септические эмболии

ческие механизмы возникновения АКА представлены в табл. 1. Нельзя забывать и об относительно редких вариантах «идиопатической коронарной артериопатии», связанной с генетической предрасположенностью к развитию аневризм.

Клинические проявления и прогноз АКА обычно зависят от заболевания, непосредственно приведшего к их возникновению. У больных с атеросклеротическим генезом аневризм наиболее частым симптомом является стенокардия [7–9], встречающаяся, впрочем, и при АКА, ассоциированных с другой патологией. В литературе описаны крайне редкие случаи одышки, сдавления прилежащих структур (правые отделы сердца, нижняя полая вена, пищевод и т.д.), а также разрывов гигантских АКА [10–14].

У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) наличие сопутствующих АКА является независимым предиктором смертельных исходов [6, 15–17]. Одна из причин неблагоприятного влияния на прогноз связана с высокой вероятностью тромбообразования аневризм и развитием острого коронарного синдрома (ОКС), вызванного окклюзией крупной ветви артерии либо эмболией дистального сосудистого русла фрагментами тромботических масс, вымываемых из аневризматического мешка. Продемонстрированы также худшие результаты чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [18–20], обусловленные как частым развитием синдрома no-reflow за счет дистальной эмболии, так и высоким риском тромбоза стента в связи с отсутствием возможностей для его оптимального позиционирования в месте АКА.

Специальных предписаний по лечению пациентов с ИБС с аневризматическими изменениями коронарных артерий нет. В первую очередь это обусловлено относительной редкостью АКА и невозможностью организовать соответствующие рандомизированные испытания. Вместе с тем совершенно очевидно, что наличие данной патологии должно приниматься во внимание при выборе тактики лечения коронарной болезни сердца. В настоящем клиническом разборе мы сочли целесообразным

обсудить современные подходы к инвазивному и медикаментозному лечению больного с ИБС с сопутствующим аневризматическим поражением коронарных артерий.

Больной М., наблюдается в НМИЦ кардиологии с 2003 года, когда в возрасте 40 лет без предшествующей клиники стенокардии перенес инфаркт миокарда нижней локализации. В том же году была выполнена коронарография, обнаружено многососудистое поражение коронарного русла, послужившее основанием для хирургического лечения: маммарокоронарный шунт к передней межжелудочковой артерии, секвенциальный венозный шунт к диагональной артерии (ДА) и артерии тупого края (АТК), венозный шунт к задней межжелудочковой ветви (ЗМЖВ) правой коронарной артерии (ПКА). После операции получал стандартную терапию, включавшую бета-блокаторы, аспирин и статины.

Стенокардия возобновилась в 2013 году, спустя 10 лет после коронарного шунтирования. Тогда же была повторена коронарография: маммарный шунт продолжал хорошо функционировать, обнаружены окклюзия шунта к ЗМЖВ с хорошим заполнением дистального русла через межсистемные коллатерали, а также значимый стеноз секвенциального шунта, потребовавший выполнения ЧКВ. В течение 5 лет, с 2013 по 2018 год, у больного несколько раз отмечены эпизоды ОКС без подъема сегмента ST, обусловленные прогрессированием атеротромбоза в указанном шунте, а также в нативном коронарном русле. Трижды выполнены ЧКВ шунта к ДА и АТК. Четвертое по счету эндоваскулярное вмешательство было выполнено в июне 2018 года на проксимальном сегменте огибающей артерии. Результаты реваскуляризации представлены на **рис. 1**.

Как видно, была достигнута адекватная реваскуляризация бассейна левой коронарной артерии. Антеградный кровоток в ЗМЖВ из ПКА практически не визуализировался, ее кровоснабжение осуществлялось только через межсистемные коллатерали. Возможно, последний факт обуславливал сохранение у больного стенокардии на уровне I–II функционального класса.

Следует обратить внимание на наличие аневризматических расширений коронарных артерий (на рис. 1 указаны стрелками), наиболее значительное из которых относилось к бассейну ПКА. Заметим, что аневризмы были впервые обнаружены у больного при исходном коронарографическом обследовании и с тех пор постепенно увеличивались в размере (далее динамика размеров АКА обсуждается нами более подробно).

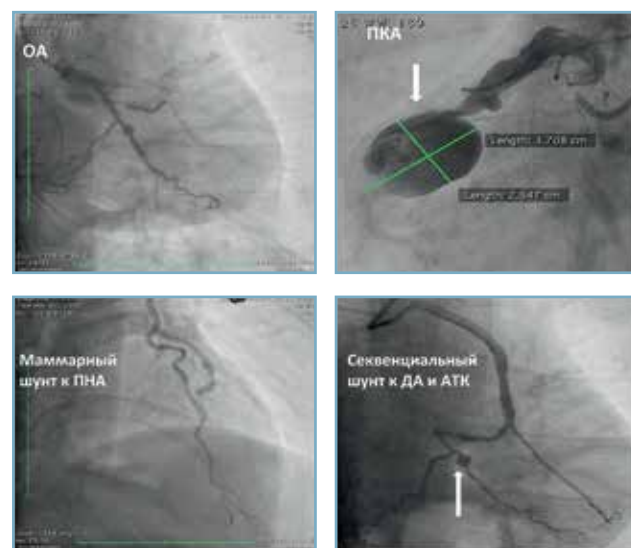
Описанный нами случай достаточно типичен. Так, известно, что АКА чаще обнаруживаются у мужчин, при этом, как и в обсуждаемом клиническом примере, поражается преимущественно ПКА [1–6]. Считаем уместным еще раз напомнить, что тромбоз АКА служит частой причиной ОКС [6, 15–17]. В этой связи весьма логично предположить взаимосвязь аневризмы ПКА и перенесенного инфаркта миокарда нижней локализации у представляемого больного.

Показано, что плохой контроль «классических» сосудистых факторов риска способствует формированию АКА. Применительно к обсуждаемому пациенту отметим продолжение курения и неоптимальный уровень липидов крови, требовавший назначения высокой дозы статинов в том числе с учетом их противовоспалительного действия. Полагают также, что помимо статинов лечение должно включать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, в связи с участием указанного фермента в реакциях воспаления и протеолиза межклеточного матрикса [21].

Ранее развитие ИБС, неоднократные эпизоды прогрессирования стенокардии, а также описанные выше особенности коронарной анатомии обуславливали необходимость поиска и других факторов риска, в первую очередь аутоиммунной патологии (см. табл. 1). Больной отмечал неоднократные эпизоды фотосенсибилизации в летнее время с формированием на лице типичных эритематозных участков в виде «бабочки». В 2013–2014 годах был обследован в НИИ ревматологии, где установлен диагноз дискоидной формы системной красной волчанки (СКВ). Детальное обсуждение диагностики и специфической терапии СКВ не входит в задачи настоящей работы. Отметим лишь, что лабораторная активность воспалительного процесса была низкой, данных о сопутствующем антифосфолипидном синдроме (АФС) не было, и ревматологи сочли возможным ограничиться назначением Плаквенила, на фоне которого обострений СКВ не было.

Обсуждая медикаментозное лечение пациента, считаем нужным остановиться на применении антитромботических препаратов. Механизм тромбообразования в аневризматически расширенных коронарных артериях во многом напоминает таковой в ушке левого предсердия и венозной системе. Логично предположить, что, как и у больных с фибрилляцией предсердий, усиление антитромботической терапии за счет добавления второго антиагреганта не приведет к существенному снижению риска тромбозов АКА. Полагают [4, 22, 23], что препаратами выбора при данной патологии могут быть антикоагулянты, опыт использования которых, к сожалению, ограничивается относительно небольшими наблюдательными исследованиями и регистрами. Одно из наиболее

Рисунок 1. Коронарная ангиограмма от 06.2018



ПНА — передняя нисходящая артерия, ОА — огибающая артерия, ДА — диагональная артерия, АТК — артерия тупого края, ПКА — правая коронарная артерия. АКА указаны стрелками.

показательных исследований [17] включало 1698 больных с инфарктом миокарда, подвергнутых ангиографии с последующим инвазивным лечением. АКА были обнаружены в 51 (3%) случае, и их наличие совершенно логично ассоциировалось с более чем трехкратным увеличением риска всех ишемических исходов, включая сосудистую смерть и нефатальный инфаркт миокарда, большинство случаев которого было связано с тромбозом аневризмы. Около 40% больных с АКА получали Варфарин, терапия которым оказалась высокоэффективной: в случае поддержания МНО (международное нормализованное соотношение) в терапевтическом диапазоне ни одного тромбоза зарегистрировано не было.

На сегодняшний день однозначные показания для назначения антикоагулянтов при АКА существуют лишь в отношении отдельных лиц с болезнью Кавасаки — в случае больших или быстро прогрессирующих аневризм [24]. При сочетании ИБС и АКА (как в обсуждаемом клиническом примере) антикоагулянты, прежде всего Варфарин, также вполне допустимы, учитывая имеющийся опыт использования препаратов этой группы при вторичной профилактике ОКС [25, 26]. Дополнительным аргументом в пользу назначения Варфарина являлось наличие у обсуждаемого больного СКВ. При СКВ, сопровождаемой тромботическими осложнениями, Варфарин также может быть препаратом выбора, хотя, строго говоря, данное утверждение относится в первую очередь к случаям сопутствующего АФС [27].

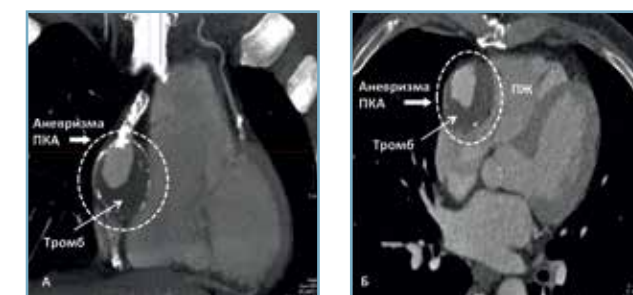
Принимая во внимание все изложенное выше, в 2013 году больному был назначен Варфарин, прием которого продолжался в виде монотерапии либо в сочетании с одним или двумя антиагрегантами (в зависимости от давности выполненных ЧКВ). Как уже было отмечено, за 5-летний период наблюдения, в течение которого боль-

ной получал Варфарин, было зарегистрировано несколько эпизодов ОКС без подъема сегмента ST, закончившихся, однако, относительно благополучно. Естественно, надеяться на абсолютную эффективность антикоагулянтов было бы слишком оптимистично. Тем не менее, несмотря на относительно высокую частоту обострений болезни, крупноочагового инфаркта миокарда всякий раз удавалось избежать. Таким образом, вполне правомочно предположение о том, что Варфарин относительно неплохо защищал больного от развития окклюзирующего тромбоза, несмотря на сочетание множества клинических и ангиографических факторов риска.

Как уже было отмечено, после последней ЧКВ, обеспечившей вполне приемлемую реваскуляризацию миокарда, стенокардия при обычном режиме физической активности беспокоила редко. Однако начиная с лета 2018 года у больного появилась новая жалоба — одышка, не имевшая какой-либо связи с физической нагрузкой и не сопровождавшаяся ухудшением сократительной способности миокарда. В ходе обследования, направленного на поиск экстракардиальных причин одышки, была выполнена мультиспиральная томография грудной клетки с контрастированием сосудов. Единственной находкой оказалась гигантская, частично тромбированная аневризма среднего сегмента ПКА размерами 3,5 x 3,5 x 4,2 см, по кровотоку — 1,8 x 2,4 x 2,6 см (рис. 2), контрастирование просвета ПКА за аневризмой практически отсутствовало. Аневризма компрессировала свободную стенку правых отделов сердца в проекции атриовентрикулярной борозды — на уровне трикуспидального клапана. Нельзя исключить, что сдавление аневризмой прилежащих структур было ответственно за развитие одышки. В доступной литературе приводятся сходные описания пациентов с гигантскими аневризмами ПКА, имевших аналогичную симптоматику [10–14]. Однако размеры аневризм и степень компрессии правых отделов сердца были выражены в значительно большей степени, чем у описываемого пациента.

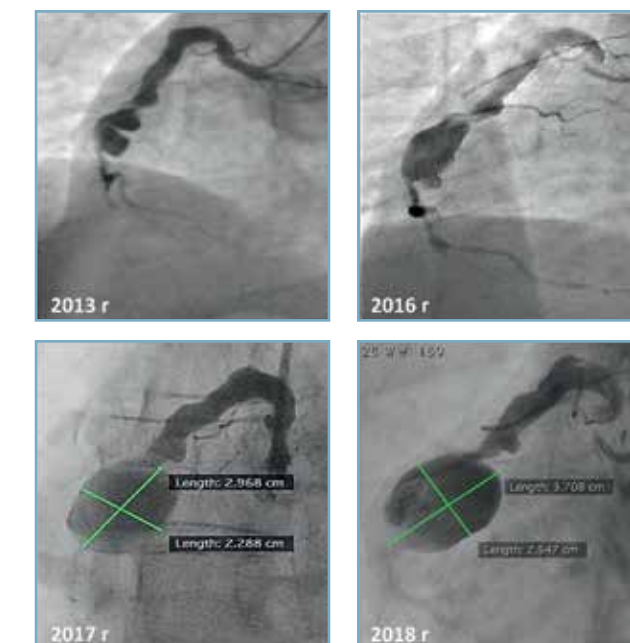
При коронарографии оценить истинный размер аневризмы ПКА было сложно. Это связано как с частичным тромбированием аневризмы, так и с невозмож-

Рисунок 2. Мультиспиральная компьютерная томография, многоплоскостная реконструкция. Гигантская аневризма ПКА с пристеночным тромбозом



ПЖ — правый желудочек. А — корональная проекция; Б — аксиальная проекция.

Рисунок 3. Динамика размеров аневризмы ПКА за период с 2013 по 2018 год



стью «тугого контрастирования» ее полости. Данный факт принимается во внимание многими экспертами, рекомендующими дополнительное использование внутрисосудистого ультразвукового исследования либо мультиспиральной компьютерной томографии с целью объективизации в отношении размеров и структуры стенок АКА [6]. Несмотря на описанные выше ограничения, мы сочли необходимым ретроспективно оценить динамику размеров аневризмы ПКА, используя архив данных коронарографии за 2013–2018 годы. Как показано на рис. 3, имелось очевидное увеличение как протяженности, так и диаметра аневризмы с ухудшением визуализации дистального русла ПКА и ЗМЖА.

Факт компротации кровотока дистальнее аневризмы, совершенно не означающий наличия окклюзии, отмечают многие авторы [6, 14]. Считается, что нарушение дистальной гемодинамики в первую очередь обусловлено турбулентностью потока и значительной потерей энергии при прохождении крови через аневризму. Таким образом, гемодинамические эффекты гигантских аневризм в известной степени близки к таковым у критических стенозов коронарных артерий.

По данным литературы, вероятность разрывов АКА крайне низка, даже в случае очень больших размеров, превышающих описанный нами в 2 раза и более [6, 28]. Тем не менее, учитывая очевидную отрицательную ангиографическую динамику, потенциальную возможность дальнейшей компротации правых отделов сердца, а также появление новых симптомов (одышка), возможно связанных с наличием аневризмы, принято решение о выполнении эндоваскулярного вмешательства с целью ее изоляции, с использованием системы стент-графтов. Следует отметить, что данная процедура сопряжена с ря-

дом технических сложностей и может быть успешно реализована лишь в условиях высокоспециализированного стационара [6]. Как уже говорилось, при манипуляции на аневризме велик риск дистальной эмболии с развитием синдрома no-reflow. Значительные размеры аневризмы и плохая визуализация ее стенки создают опасность дислокации стента, а также расслоения и даже перфорации сосуда. Ситуация усложняется еще и тем, что в протяженных аневризмах, как правило, требуется использование системы из нескольких стентов для покрытия всей ее длины. Критерием эффективности процедуры является отсутствие затеков крови в полость аневризмы, добиться чего зачастую бывает весьма сложно. Процедура эндоваскулярной изоляции аневризмы ПКА представлена на рис. 4.

При контрастировании ПКА в среднем сегменте визуализировалось гигантское аневризматическое расширение. При этом дистальный сегмент ПКА не контрастировался (см. рис. 4, А). Для уточнения состояния дистального русла в ПКА был введен гидрофильный интракоронарный проводник. Затем в аневризму по коронарному проводнику был введен удлинитель катетера. Это позволило визуализировать дистальный сегмент ПКА. При контрастировании через удлинитель катетера в дистальном сегменте ПКА был выявлен 95% стеноз. Было принято решение о стентировании дистального сегмента ПКА и попытке изоляции аневризмы. В месте стеноза в дистальном сегменте ПКА после преддилатации баллонным катетером 3,0 x 15 мм был установлен стент с лекарственным покрытием эверолимус 3,5 x 20 мм. Далее в месте аневризмы в среднем и проксимальном сегменте ПКА последовательно установлены стент-графты, покрытые ксеноперикардом, размером 3,5 x 27 мм и 4,0 x 23 мм. При контрольном контрастировании в проксимальном сегменте аневризма была полностью вы-

ключена из кровотока, однако в месте стыка стента с лекарственным покрытием и стент-графта визуализировался заброс контрастного вещества в полость аневризмы (см. рис. 4, Б), в связи с чем принято было решение об установке дополнительного стент-графта 3,5 x 23 мм в месте затека. Далее выполнена постдилатация графтов на всем протяжении баллонным катетером 5,0 x 15 мм.

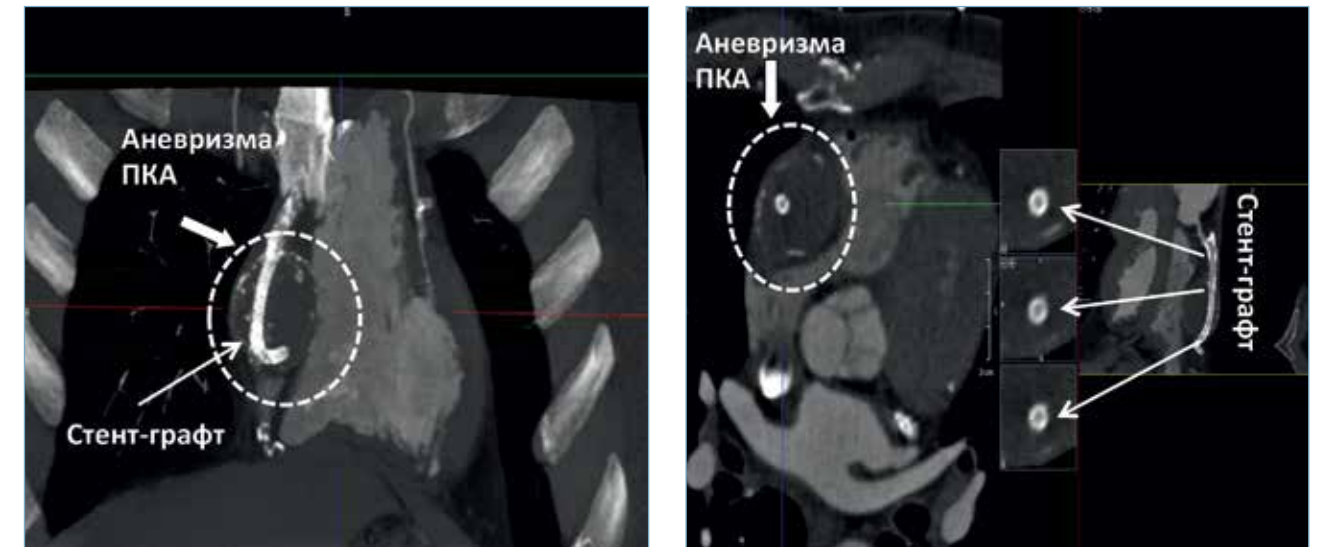
При контрольном контрастировании признаков сброса контрастного вещества в полость аневризмы не выявлено. ПКА проходима на всем протяжении (см. рис. 4, В). Следует также обратить внимание на хорошую визуализацию дистального русла ПКА и ЗМЖА, ставшую возможной благодаря устранению препятствий антеградному кровотоку, обусловленным значительными размерами аневризмы. Улучшение кровотока через ПКА сопровождалось практически полным устранением стенокардии. Одышка также постепенно стала уменьшаться и прошла через 4 мес.

Терапию антикоагулянтами временно отменили с целью гарантированного формирования тромба и достижения полной окклюзии аневризмы, изолированной стент-графтом. При контрольной мультиспиральной томографии (рис. 5), выполненной через 1 мес., сообщения между ПКА и изолированной полостью аневризмы не обнаружено. Полученные данные позволили возобновить лечение антикоагулянтами. Очевидно, что целесообразность их приема сохранится в течение неопределенно долгого времени, учитывая аневризмы других коронарных артерий, а также сопутствующую аутоиммунную патологию. Среди всех препаратов этой группы наиболее оптимальным представляется Варфарин, хотя с формальной точки зрения нет строгих запретов для его замены на более удобные и безопасные пероральные антикоагулянты прямого действия. Справедливо, однако, заметить, что опыт использования препаратов последней

Рисунок 4. Эндоваскулярная изоляция гигантской аневризмы ПКА (пояснения в тексте)



Рисунок 5. Мультиспиральная компьютерная томография, многоплоскостная реконструкция. Выполненная изоляция гигантской аневризмы ПКА. А — коронарная проекция; Б — аксиальная проекция



группы применительно к обсуждаемой патологии весьма ограничен. Известно лишь, что у лиц с высокой активностью АФС эффективность прямых пероральных антикоагулянтов (по крайней мере, Ривароксабана) в отношении профилактики тромботических осложнений меньше, чем у Варфарина [29].

К сожалению, поражение артерий часто носит системный характер с высокой вероятностью формирования аневризм в сосудистых бассейнах, отличных от коронарного [6, 14, 28]. В этой связи мы сочли необходимым дополнительно оценить состояние артерий головного мозга и аорты, аневризмы которых встречаются достаточно часто и могут иметь наиболее неблагоприятный прогноз. Была выявлена аневризма инфраренального отдела аорты с максимальным диаметром 3,2 см. Понятно, что относительно небольшая аневризма не требовала каких-либо инвазивных вмешательств и тем более не являлась препятствием к приему антикоагулянтов. Тем не менее с учетом возможного увеличения ее размеров очевидна необходимость динамической оценки ее размеров с интервалом 1–2 раза в год.

Заключение

Редкая встречаемость АКА, а также отсутствие каких-либо клинических рекомендаций определяют актуальность представленного клинического случая, демонстрирующего подход к обследованию и лечению пациента с гигантской аневризмой ПКА. Несмотря на устрашающую ангиографическую картину гигантские АКА, как правило, не имеют каких-либо специфических

клинических проявлений и не несут самостоятельной опасности для пациента, связанной с угрозой разрыва. В то же время наличие АКА, безусловно, ухудшает прогноз больных с коронарным атеросклерозом. Это связано с частыми тромботическими осложнениями, а также с нарушением дистального кровотока, скомпрометированного наличием аневризмы. Обнаружение АКА дает основание для модификации антитромботической терапии — назначение антикоагулянтов, прежде всего Варфарина. По нашему мнению, пациенты, у которых выявлены АКА, нуждаются в более тщательном обследовании и наблюдении. Такое обследование должно включать активный поиск заболеваний, способствующих возникновению АКА, а также оценку состояния других артериальных бассейнов на предмет наличия аневризм. Необходимо также предусмотреть динамическую оценку размеров АКА, предпочтительно с помощью мультиспиральной компьютерной томографии. Каких-либо признаков, определяющих высокий риск разрыва АКА, не описано. Тем не менее достижение аневризмой гигантских размеров, компрессия прилежащих органов, а также появление новой клинической симптоматики, которая не может быть объяснена какими-либо другими причинами, делает обоснованным хирургическое или эндоваскулярное лечение. В нашем случае описана эндоваскулярная изоляция АКА ПКА с использованием системы стент-графтов, которая позволила выключить полость аневризмы из кровотока и при этом сохранить кровоснабжение дистального сосудистого русла.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Swaye P.S., Fisher L.D., Litwin P., P.A. Vignola, M.P. Judkins, H.G. Kemp, J.G. Mudd, A.J. Gosselin. Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation*. 1983; 67:134-8. <https://doi.org/10.1161/01.cir.67.1.134>
2. Assaad S. Daoud, David Pankin, Henry Tulgan, Rudolf A. Florentin. Aneurysms of the coronary artery. Report of ten cases and review of the literature. *Am J Cardiol*. 1963;11: 228. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(63\)90064-X](https://doi.org/10.1016/0002-9149(63)90064-X)
3. George D. Giannoglou, Antonios P. Antoniadis, Yiannis S. Chatzizisis, Efthalia Damvopoulou, George E. Parcharidis, George E. Louridas. Prevalence of ectasia in human coronary arteries in patients in Northern Greece referred for coronary angiography. *Am J Cardiol*. 2006;98:314-318 <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.02.034>
4. Hartnell G.G., Parnell B.M., Pridie R.B. Coronary artery ectasia. Its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J*. 1985; 54(4): 392- <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.54.4.392>
5. John E. Markis, C. David Joffe, Peter F. Cohn, Dennis J. Feen, Michael V. Herman, Richard Gorlin. Clinical significance of coronary arterial ectasia. *Am J Cardiol*. 1976; 37(2): 217-22. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(76\)90315-5](https://doi.org/10.1016/0002-9149(76)90315-5)
6. Akram Kawsara, Iván J. Núñez Gil, Fahad Alqahtani, Jason Moreland, Charanjit S. Rihal, Mohamad Alkhouli. Management of Coronary Artery Aneurysms. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2018;11:1211-23 <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.02.041>
7. Aboeata A.S., Sontineni S.P., Alla V.M., Esterbrooks D.J. Coronary artery ectasia: current concepts and interventions. *Front Biosci Elite Ed*. 2012; 4: 300-10. <https://doi.org/10.2741/377>
8. Hyung Joon Joo, Cheol Woong Yu, RakKyeong Choi, Jinsik Park, Hyun Jong Lee, Je Sang Kim, Young Jin Choi, Jae Hyoung Park, Soon Jun Hong, Do Sun Lim. Clinical outcomes of patients with coronary artery aneurysm after the first generation drug-eluting stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017 Nov 22 <https://doi.org/10.1002/ccd.27429>
9. Briguori C., Sarais C., Sivieri G., Takagi T., Di Mario C., Colombo A. Polytetrafluoroethylene covered stent and coronary artery aneurysms. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002;55:326-30. <https://doi.org/10.1002/ccd.10063>
10. McGlinchey P.G., Maynard S.J., Graham A.N., Roberts M.J., Khan M.M. Giant aneurysm of the right coronary artery compressing the right heart. *Circulation*. 2005;112(4):e66-7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.496224>
11. Peterson M.A., Monsein L.H., Dargas G., Mehran R., Leon M.B. Percutaneous transcatheter management of giant coronary aneurysms. *Circulation*. 1999;100(1):E8-E11. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.1.e8>
12. Li D., Wu Q., Sun L., Song Y., Wang W., Pan S., Luo G., Liu Y., Qi Z., Tao T., Sun J.Z., Hu S. Surgical treatment of giant coronary artery aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(3):817-21. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.04.004>
13. Mignosa C., Agati S., Bianca I., Salvo D., Pittella G., Ciccarello G. Acute respiratory insufficiency and giant coronary artery aneurysm with fistula. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(5):1823-5. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(03\)01272-4](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(03)01272-4)
14. Абутов С.А., Сулимов В.А., Удовиченко А.Е. Аневризмы коронарных артерий: три клинических случая. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2004; 6: 37-40. [Abugov S. A., Sulimov V. A., Udovichenko A. E. Coronary artery Aneurysms: three clinical cases. *International journal of interventional Cardioangiology*. 2004; 6: 37-40]
15. Baman T.S., Cole J.H., Devireddy C.M., Sperling L.S. Risk factors and outcomes in patients with coronary artery aneurysms. *Am J Cardiol*. 2004;93: 1549-51. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.03.011>
16. Takayuki Warisawa, Toru Naganuma, Nobuo Tomizawa, Yusuke Fujino, Hisaaki Ishiguro, Satoko Tahara, Naoyuki Kurita, Takeshi Nojo, Shotaro Nakamura, Sunao Nakamura. High prevalence of coronary artery events and non-coronary events in patients with coronary artery aneurysm in the observational group. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2016;10:29-31. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2015.10.005>
17. Takahito Doi, Yu Kataoka, Teruo Noguchi, Tatsuhiro Shibata, Takahiro Nakashima, Shoji Kawakami, Kazuhiro Nakao, Masashi Fujino, Toshiyuki Nagai, Tomoaki Kanaya, Yoshio Tahara, Yasuhide Asami, Etsuko Tsuda, Michikazu Nakai. Coronary artery ectasia predicts future cardiac events in patients with acute myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:2350-5. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.117.309683>
18. Gokturk Ipek, Baris Gungor, Mehmet Baran Karatas, Tolga Onuk, Muhammed Keskin, Ozan Tanik, Mert Ilker Hayiroglu, Ahmet Oz, Edibe Betul Borklu, Osman Bolca. Risk factors and outcomes in patients with ectatic infarct-related artery who underwent primary percutaneous coronary intervention after ST elevated myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;88:748-53. <https://doi.org/10.1002/ccd.26553>
19. Bogana Shanmugam V., Psaltis P.J., Wong D.T.L., Meredith I.T., Malaiapan Y., Ahmar W. Outcomes after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction caused by ectatic infarct related arteries. *Heart Lung Circ*. 2017;26:1059-68. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.12.006>
20. Hon-Kan Yip, Mien-Cheng Chen, Chiung-Jen Wu, Chi-Ling Hang, Kelvin Yuan-Kai Hsieh, Chih-Yuan Fang, Kuo-Ho Yeh, Morgan Fu. Clinical features and outcome of coronary artery aneurysm in patients with acute myocardial infarction undergoing a primary percutaneous coronary intervention. *Cardiology*. 2002;98:132-40. <https://doi.org/10.1159/000066322>
21. Gulec S., Aras O., Atmaca Y. Deletion polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is a potent risk factor for coronary artery ectasia. *Heart*. 2003;89:213-4. <http://dx.doi.org/10.1136/heart.89.2.213>
22. Usama Boles, Ying Zhao, Roby Rakhit, Man Fi Shiu, Alexandros Papachristidis, Santosh David, Sudheer Koganti, Timothy Gilbert, Michael Y. Henein. Patterns of coronary artery ectasia and short-term outcome in acute myocardial infarction. *Scand Cardiovasc J*. 2014;48:161-6. <https://doi.org/10.3109/14017431.2014.902495>
23. Yan Zhang, Qiao-Juan Huang, Xiao-Lin Li, Yuan-Lin Guo, Cheng-Gang Zhu, Xiao-Wei Wang, Bo Xu, Run-Lin Gao, Jian-Jun Li. Prognostic value of coronary artery stenoses, Markis class, and ectasia ratio in patients with coronary artery ectasia. *Cardiology*. 2015;131:251-9. <https://doi.org/10.1159/000381702>
24. Brian W. McCrindle, Anne H. Rowley, Jane W. Newburger, Jane C. Burns, Anne F. Bolger, Michael Gewitz, Annette L. Baker, Mary Anne Jackson, Masato Takahashi, Pinak B. Shah, Tohru Kobayashi, Mei-Hwan Wu, Tsutomu T. Saji. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e927-99. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000484>
25. Hurlen M., Abdelnoor M., Smith P., Erikssen J., Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347:969-74 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020496>
26. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Рекомендации ВНОК. Ред. Руда М.Я. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007;6 (8), Приложение 1. С. 415-500. [Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation of the ECG. Recommendations of GFCF. Red. Ore M. Ya. *Cardiovascular therapy and prevention* 2007; 6 (8), Appendix 1. S. 415-500.]
27. Ruiz-Irastorza G., Cuadrado M.J., Ruiz-Arruzza I. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2011;20:206-218. <https://doi.org/10.1177/0961203310395803>
28. Ramos S.G., Mata K.M., Martins C.C., Martins A.P., Rossi M.A. Giant right coronary artery aneurysm presenting as a paracardiac mass. *Cardiovasc Pathol*. 2008 Sep-Oct;17(5):329-33. doi: 10.1016/j.carpath.2007.07.001.
29. Pengo V., Denas G., Zoppellaro G., Jose S.P., Hoxha A., Ruffatti A., Andreoli L., Tincani A., Cenci C., Prisco D., Fierro T., Gresle P., Cafolla A., De Micheli V., Ghirarduzzi A., Tosetto A., Falanga A., Martinelli I., Testa S., Barcellona D., Gerosa M., Banzato A. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018 Sep 27;132(13):1365-1371. doi: 10.1182/blood-2018-04-848333.

Поступила 01.02.2019

Принята в печать 13.02.2019

Information, schedule of scientific activities

КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ (ESC CONGRESS)

Франция, Париж
31 августа — 4 сентября
Сайт мероприятия: escardio.org

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ — 2019

Екатеринбург, Россия
24–26 сентября
Сайт мероприятия: scardio.ru

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОГО РЕСПИРАТОРНОГО ОБЩЕСТВА (EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY INTERNATIONAL CONGRESS)

Мадрид, Испания
28 сентября — 2 октября
Сайт мероприятия: gipertonik.ru

VIII СЪЕЗД КАРДИОЛОГОВ СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА «ОТ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ДО ВЫСОКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В КАРДИОЛОГИИ»

Кемерово, Россия
10–11 октября
Сайт мероприятия: scardio.ru

VIII ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ПРОТИВОРЕЧИЯ СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ: СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ»

Самара, Россия
11–12 октября
Сайт мероприятия: scardio.ru

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ — 2019»

Москва, Россия
16–17 октября
Сайт мероприятия: gipertonik.ru

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ОПТИМАЛЬНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ»

Санкт-Петербург, Россия
24–26 октября
Сайт мероприятия: scardio.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ, ПОСВЯЩЕННАЯ ПАЦИЕНТАМ С ДИАБЕТОМ, ДИСЛИПИДЕМИЕЙ И ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (PATIENT CENTERED MEETING ON DIABETES, DYSLIPIDEMIA AND HYPERTENSION)

Вена, Австрия
31 октября — 3 ноября
Сайт мероприятия: gipertonik.ru

XII ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ «ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ — 2019», ПОСВЯЩЕННЫЙ 120-ЛЕТИЮ А.Л. МЯСНИКОВА

Москва, Россия
6–8 ноября
Сайт мероприятия: cardioweb.ru

НАУЧНАЯ СЕССИЯ АМЕРИКАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ПРОБЛЕМАМ СЕРДЦА (AMERICAN HEART ASSOCIATION'S SCIENTIFIC SESSIONS)

ФИЛАДЕЛЬФИЯ, США
16–18 ноября
Сайт мероприятия: professional.heart.org

I ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «КАРДИОНЕФРОЛОГИЯ-2019»

Москва, Россия
20 ноября
Сайт мероприятия: gipertonik.ru

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ — 2019»

Нижний Новгород, Россия
29–30 ноября
Сайт мероприятия: scardio.ru

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ИННОВАЦИЯМ В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ (ICI MEETING 2019)

Тель-Авив, Израиль
8–10 декабря

VII ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ — 2019»

Москва, Россия
11–12 декабря
Сайт мероприятия: gipertonik.ru

ПРАВИЛА

ПОДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК»

Журнал «Кардиологический вестник» входит в Перечень ведущих российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования 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 большой (его родители или опекуны) дал (дали) 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 года и ее пересмотренного варианта 2000 года.

При изложении экспериментов на животных следует указать, соответствовало 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://ojs.vashagazeta.com>. 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 рекомендуется 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. 2а, Рис. 2б 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 указывается 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 страниц.

Титульный лист должен содержать: 1) название статьи; 2) инициалы и фамилии авторов; 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 сверху 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; 7) обсуждение; 8) выводы по пунктам или заключение; 9) 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 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 (транслитерация — передача русского слова буквами латинского алфавита), а название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в транслитерации в **стандарте BSI** (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на страничке <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., Сюдюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Плацентарная экспрессия эритропоэтина при преэклампсии. *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.: Медиа Сфера; 2007:11-33. [*Infeksii, peredavaemye polovym putem*. Pod red. Akovbyana VA, Prokhorenkova VI, Sokolovskogo EV. М.: Media Sfera; 2007:11-33. (In Russ.)].

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.