

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Научно-практический журнал

2021

Основан в 2004 г.

Том 17

№ 3

НОВОСИБИРСК
2021

«АТЕРОСКЛЕРОЗ»

научно-практический журнал

Основан в 2004 г.

Периодичность: 4 раза в год

УЧРЕДИТЕЛЬ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)
Адрес: 630090, Россия, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10

ИЗДАТЕЛЬ

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)

АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ И РЕДАКЦИИ:

630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1
НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН

Тел.: (383) 373-09-81

Тел.-факс: (383) 264-25-16

E-mail: atherosclerоз@gmail.com

Основной целью журнала «Атеросклероз» является обобщение научных и практических достижений в области изучения атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Научная концепция издания предполагает публикацию современных достижений в области диагностики, лечения и профилактики атеросклероза, результатов научных исследований, результатов национальных и международных клинических исследований. Журнал предназначен для практических врачей, а также для ученых-исследователей, работающих в научно-исследовательских институтах в России и за рубежом.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий массовых коммуникаций за серией ПИ № ФС77-75466 от 5 апреля 2019 г.

Журнал включен в перечень ведущих рецензируемых научных изданий и журналов, рекомендуемых ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на веб-сайте журнала в разделе архив (<https://ateroskleroz.elpub.ru/jour/issue/archive>)

Подписаться на журнал можно по Объединенному каталогу «Пресса России» и Подписному каталогу «Урал-Пресс» – 11223

Выход в свет 00.00.2021. Формат 60×84/8.

Уч.-изд. л. 12,07 Усл. печ. л. 13,95

Тираж 60 экз. Цена свободная.

Отпечатано в типографии «Амирит».

Адрес типографии: 410004, г. Саратов,
ул. им. Чернышевского Н.Г., 88, Литер У.
Тел.: 8-800-700-86-33

И.о. главного редактора:

Ю.И. Рагино – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

Заместитель главного редактора:

В.В. Кухарчук – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Ответственный секретарь:

Д.В. Денисова – д.м.н. (Новосибирск, РФ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

М.И. Воевода – академик РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

В.В. Гафаров – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

М.В. Ежов – д.м.н. (Москва, РФ)

Е.В. Каишанова – д.б.н., доцент (Новосибирск, РФ)

Н.Г. Колосова – д.б.н. (Новосибирск, РФ)

И.И. Логвиненко – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

В.Н. Максимов – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

С.К. Малютина – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

А.Л. Маркель – д.б.н., проф. (Новосибирск, РФ)

Е.Б. Меньщикова – д.м.н. (Новосибирск, РФ)

С.В. Мустафина – д.м.н. (Новосибирск, РФ)

К.Ю. Николаев – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

А.Н. Рябиков – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

Г.И. Симонова – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

О.М. Чернявский – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

А.В. Цыганкова – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

Д.А. Яхонтов – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

О.Л. Барбараш – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Кемерово, РФ)

Ю.В. Белов – академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

С.А. Бойцов – академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

В.В. Власов – академик РАН, д.х.н., проф. (Новосибирск, РФ)

В.С. Гуревич – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

А.Д. Денисенко – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

Р.С. Карпов – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

В.В. Каишалап – д.м.н., доцент (Кемерово, РФ)

А.В. Кочетов – член-корр. РАН, д.б.н., проф. (Новосибирск, РФ)

С.Н. Покровский – д.б.н., проф. (Москва, РФ)

С.В. Попов – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

В.П. Пузырев – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

А.Н. Романова – д.м.н. (Якутск, РФ)

И.В. Сергиенко – д.м.н., проф. (Москва, РФ)

А.В. Сусиков – д.м.н., проф. (Москва, РФ)

В.А. Ткачук – академик РАН, д.б.н., проф. (Москва, РФ)

С.В. Шалаев – д.м.н., проф. (Тюмень, РФ)

Е.В. Шляхто – академик РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

К.Б. Абзалиев – д.м.н., проф. (Алматы, Казахстан)

Ж.И. Ашимов – д.м.н. (Бишкек, Киргизия)

М. Бобак – проф. (Лондон, Великобритания)

Э.Д. Джишамбаев – д.м.н. (Бишкек, Киргизия)

А. Катапано – проф. (Милан, Италия)

К. Кууласма – проф. (Хельсинки, Финляндия)

М. Мармот – проф. (Лондон, Великобритания)

Э.М. Миррахимов – д.м.н., проф. (Бишкек, Киргизия)

П. Пушка – проф. (Хельсинки, Финляндия)

С. Санс – д.м.н., проф. (Барселона, Испания)

Я. Стассен – проф. (Лювен, Бельгия)

Я. Туомилехто – проф. (Хельсинки, Финляндия)

В.Л. Фейгин – д.м.н., проф. (Окленд, Новая Зеландия)

М.Дж. Чэпмен – проф. (Париж, Франция)

С. Эббесон – проф. (Фэрбенкс, США)

«ATEROSCLEROZ»

Peer-reviewed journal

Established in 2004

Published: 4 issues per year

FOUNDER

The Federal State Budgetary Institution of Science Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (ICG SB RAS)

Address: 630090, Russia, Novosibirsk, Academician Lavrentiev av., 10

PUBLISHER

The Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution of Science Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IIPM – Branch of ICG SB RAS)

ADDRESS:

630089, Russia, Novosibirsk,
Boris Bogatkov str., 175/1
Tel.: (383) 373-09-81
Fax: (383) 264-25-16
E-mail: atherosclerоз@gmail.com

The main goal of the journal «Atherosclerоз» is to summarize scientific and practical achievements in the study of atherosclerosis and related diseases. The scientific concept of the journal involves the publication of modern achievements in the diagnosis, treatment and prevention of atherosclerosis, the results of national and international clinical and epidemiological studies.

Journal «Atherosclerоз» is intended for practicing physicians – internists, cardiologists, lipidologists and others, as well as for scientists working at research institutes in Russia and abroad.

This periodical has been registered with Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications (PI № FC77-75466 issued of April 5, 2019)

The journal is recommended by the Russian Highest Certifying Commission for publication of the results of degree theses

Complete versions of all issues are published in the archive on the journal's official web-site (<https://ateroskleroz.elpub.ru/jour/issue/archive>)

For subscription: «Press of Russia»,
«Ural-Press» – 11223

Publication: 00.00.2021. Size 60×84 1/8. Conditionally Printed Sheet. 12.07. Registration Sheet. 13.95. Circulation of 60. Free Price.

Printing House «Amirit».
Address: 410004, Russia, Saratov,
Chernyshevskiy str., 88, Liter U.
Tel.: 8-800-700-86-33

Acting editor-in-chief:

Yu.I. Ragino – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

Deputy editor-in-chief:

V.V. Kukharchuk – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, RF)

Executive secretary:

D.V. Denisova – Dr. of Med. Sci. (Novosibirsk, RF)

EDITORIAL BOARD

M.I. Voevoda – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

V.V. Gafarov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

M.V. Ezhov – Dr. of Med. Sci. (Moscow, RF)

E.V. Kashtanova – Dr. of Biol. Sci., assistant prof. (Novosibirsk, RF)

N.G. Kolosova – Dr. of Biol. Sci. (Novosibirsk, RF)

I.I. Logvinenko – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

V.N. Maximov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

S.K. Maluytina – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

A.L. Markel – Dr. of Biol. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

E.B. Menshchikova – Dr. of Med. Sci. (Novosibirsk, RF)

S.V. Mustafina – Dr. of Med. Sci. (Novosibirsk, RF)

K.Yu. Nikolaev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

A.N. Ryabikov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

G.I. Simonova – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

A.M. Chernyavskiy – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

O.V. Tsygankova – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

D.A. Yakhontov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

EDITORIAL COUNCIL

O.L. Barbarash – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof. (Kemerovo, RF)

Yu.V. Belov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, RF)

S.A. Boytsov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, RF)

V.V. Vlassov – RAS cor. member, Dr. of Chem. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

V.S. Gurevich – Dr. of Med. Sci., Prof. (St. Petersburg, RF)

A.D. Denisenko – Dr. of Med. Sci., Prof. (St. Petersburg, RF)

R.S. Karpov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Tomsk, RF)

V.V. Kashalap – Dr. of Med. Sci., assistant prof. (Kemerovo, RF)

A.V. Kochetov – RAS cor. member, Dr. of Biol. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

S.N. Pokrovskiy – Dr. of Biol. Sci., Prof. (Moscow, RF)

S.V. Popov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Tomsk, RF)

V.P. Puzyrev – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Tomsk, RF)

A.N. Romanova – Dr. of Med. Sci. (Yakutsk, RF)

A.V. Susekov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, RF)

V.A. Tkachuk – RAS academician, Dr. of Biol. Sci., Prof. (Moscow, RF)

S.V. Shalaev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Tyumen, RF)

E.V. Shtyakhto – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (St-Petersburg, RF)

K.B. Abzaliev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Almaty, Kazakhstan)

Zh.I. Ashimov – Dr. of Med. Sci. (Bishkek, Kyrgyzstan)

M. Bobak – Prof. (London, United Kingdom)

E.Dzh. Dzhashibaev – Dr. of Med. Sci. (Bishkek, Kyrgyzstan)

A. Catapano – Prof. (Milan, Italy)

K. Kuulasmaa – Prof. (Helsinki, Finland)

M. Marmot – Prof. (London, United Kingdom)

E.M. Mirrakhimov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Bishkek, Kyrgyzstan)

P. Puska – Prof. (Helsinki, Finland)

S. Sans – MD, Prof. (Barcelona, Spain)

J. Staessen – Prof. (Leuven, Belgium)

J. Tuomilehto – Prof. (Helsinki, Finland)

V.L. Feigin – MD, Prof. (Auckland, New Zealand)

M.J. Chapman – Prof. (Paris, France)

S. Ebbesson – Prof. (Fairbanks, USA)

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Основан в 2004 г.

Выходит 4 раза в год

2021

Научно-практический журнал

Том 17, № 3

СОДЕРЖАНИЕ

Материалы IX съезда кардиологов Сибирского федерального округа «Решение актуальных проблем кардиологии для персонализированной медицины». г. Новосибирск, 13–14 октября 2021 г.	6
Тезисы конкурса молодых ученых в рамках IX съезда кардиологов Сибирского федерального округа «Решение актуальных проблем кардиологии для персонализированной медицины». г. Новосибирск, 13–14 октября 2021 г.	59
Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты атеросклероза: научные исследования для совершенствования технологий персонализированной медицины». г. Новосибирск, 15 октября 2021 г.	73

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Кручинина М.В., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Громов А.А., Баум В.А. Оценка степени нарушений параметров гемостаза, реологии, маркеров воспаления у пациентов с артериальной гипертензией с разным риском развития венозных тромбоэмболических осложнений	85
---	----

ОБЗОРЫ

Гушина О.И., Ложкина Н.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в сочетании с вирусной инфекцией SARS-CoV-2: течение и прогноз	97
Николаева Т.О. Роль тромбоцитов в патогенезе атеросклероза	106

ATEROSCLEROZ

Since 2004

4 issues per year

2021

Research and Practical Journal

Volume 17, No. 3

CONTENTS

Materials of the IX Congress of Cardiologists of the Siberian Federal District «Solving urgent problems of cardiology for personalized medicine». Novosibirsk, October 13–14, 2021	6
Abstracts of the competition of young investigators in the framework of the IX Congress of Cardiologists of the Siberian Federal District «Solving urgent problems of cardiology for personalized medicine». Novosibirsk, October 13–14, 2021	59
Materials of the All-Russian Conference with international participation «Fundamental aspects of atherosclerosis: scientific research to improve the technologies of personalized medicine». Novosibirsk, October 15, 2021	73

ORIGINAL ARTICLES

Kruchinina M.V., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Gromov A.A., Baum V.A. Assessment of the degree of violations of hemostasis parameters, rheology, markers of inflammation in patients with arterial hypertension with different risks of venous thromboembolic complications	85
--	----

REVIEWS

Gushchina O.I., Lozhkina N.G. Cardiovascular diseases in combination with SARS-CoV-2 viral infection: course and forecast	97
Nikolaeva T.O. The role of platelets in the pathogenesis of atherosclerosis	106

МАТЕРИАЛЫ IX СЪЕЗДА КАРДИОЛОГОВ СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА
«РЕШЕНИЕ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ КАРДИОЛОГИИ
ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ»

г. Новосибирск, 13–14 октября 2021 г.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-6-7

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Е.Н. Березикова¹, С.Н. Шилов¹, А.А. Попова¹, А.Т. Тепляков², Е.В. Гракова²,
К.В. Копьева², И.В. Панкова³

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Новосибирск, Россия

² ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»
«НИИ кардиологии», Томск, Россия

³ ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия

Цель. Изучить взаимосвязь активности цитомегаловируса (ЦМВ) с тяжестью и характером течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследовано 104 пациента с ХСН, которые по функциональному классу (ФК) (NYHA) заболевания были разделены на три группы: 43 пациента с ФК 2, 37 человек с ФК 3 и 24 пациента с ФК 4. По итогам годичного наблюдения больные были разделены на две группы: с благоприятным (группа А – 63 человека) и неблагоприятным (группа Б – 41 человек) течением патологии. Критерии неблагоприятного течения ХСН: увеличение ФК ХСН по NYHA на 1 и более в течение 1 года наблюдения; госпитализация по поводу СН 1 раз и более на протяжении 12 месяцев наблюдения; прогрессивное ухудшение структурно-функциональных показателей левого желудочка в течение исследуемого периода; летальность либо другие неблагоприятные клинические события. Группу контроля составили 32 человека без сердечно-сосудистой патологии. Концентрация ДНК ЦМВ определялась в 1 мл плазмы крови методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Встречаемость ЦМВ в плазме крови у больных ХСН независимо от ФК была существенно ($p < 0,01$) выше по сравнению с контрольной группой. Количественный анализ копий ДНК ЦМВ в 1 мл плазмы крови показал, что в исходном состоянии концентрация ДНК

ЦМВ существенно ($p = 0,0065 - < 0,001$) превышала таковую в контрольной группе. Кроме того, в группе с ХСН 4-го ФК определялась значимо ($p = 0,008$) более высокая концентрация ЦМВ ДНК в плазме крови по сравнению со 2-м ФК ХСН. Анализ ассоциации уровня ЦМВ ДНК в плазме крови с характером течения ХСН показал, что наличие ДНК цитомегаловируса в группе Б было выше ($p = 0,009$), чем в группе А (39,7 % против 64,3 % случаев соответственно); у пациентов с неблагоприятным течением заболевания в начале исследования количество копий ЦМВ ДНК в 1 мл плазмы крови на 59 % превышало (1612 [52; 2242] копий/мл против 1014 [0; 1687] копий/мл, $p = 0,007$) таковое в группе с благоприятным течением патологии. У пациентов с благоприятным течением ХСН концентрация ЦМВ ДНК к концу проспективного наблюдения отмечена тенденция к снижению данного показателя, тогда как у пациентов с неблагоприятным течением, напротив, достоверно сохранялся высокий уровень ДНК вируса, повышаясь на 43,6 % ($p = 0,009$) по отношению к исходному показателю (2315 [342; 3021] копий/мл против 1612 [52; 2242] копий/мл). Исходная фракция выброса левого желудочка у ЦМВ-серопозитивных пациентов была ниже ($p = 0,035$) на 20,4 %, чем у ЦМВ-серонегативных пациентов (41,0 [34; 50] % и 51,5 [37; 60] % соответственно). Конечно-систолический размер на 7,5 % и конечный диастолический размер на 5,3 % были выше в группе Б, чем в группе А.

Заключение. Выявлены взаимосвязи между параметрами структурного и функционального состояния сердца и содержанием ЦМВ при ХСН, что указывает на влияние инфекционного агента на процессы ремоделирования миокарда

у больных ИБС, осложненной ХСН. Установлено, что неблагоприятное течение ХСН сопровождается повышением уровня концентрации ЦМВ в 1 мл плазмы крови.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-7-7

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ОТКРЫТОМ СЕРДЦЕ

О.Н. Бруева, А.П. Капустинская, Е.А. Багдасарян, А.В. Романова, А.В. Коротких, С.В. Шкарбан, И.А. Тароева, Д.А. Савченко, Л.В. Овчинникова

Клиника кардиохирургии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия», Благовещенск, Россия

На сегодняшний день профилактика возникновения в раннем послеоперационном периоде такого неблагоприятного события, как фибрилляция предсердий (ФП), остается актуальной проблемой кардиохирургии. По различным данным ФП встречается у 60–70 % пациентов, подвергшихся операциям на клапанном аппарате сердца, и у 8–10 % – аутокоронарному шунтированию [1–3]. Смертность среди пациентов с ФП приблизительно в два раза выше, чем у пациентов с синусовым ритмом [1–5]. Сохранение синусового ритма в послеоперационном периоде является приоритетной задачей в кардиохирургической практике [3–5].

Цель. Снижение частоты развития ФП в раннем послеоперационном периоде посредством воздействия на предикторы.

Материал и методы. В клинике кардиохирургии АГМА с 01.01.2017 по 31.12.2020 проведено 180 открытых кардиохирургических вмешательств. Аутокоронарное шунтирование – 125 операций (25 off pump – 20,2 %), на клапанном аппарате сердца – 55 операций (на митральном клапане 31 – 56,3 %). Исследование разделено на два этапа. На 1-м этапе проведен статистический анализ 80 оперативных вмешательств на предикторы развития ФП в раннем послеоперационном периоде. Во 2-й этап включено 100 пациентов с предварительным анализом и коррекцией предикторов развития ФП.

Результаты. Анализ 1-го этапа выявил развитие ФП у 33 пациентов (41,25 %). Статистический анализ выявил следующие предикторы ФП: метаболический синдром – у 30 пациентов (90,9 %); дислипидемия (общий холестерин $\geq 5,5$ ммоль/л, триглицериды $\geq 2,5$ ммоль/л) – у 30 пациентов (90,9 %); NT pro BNP ≥ 500 пг/мл – у 15 пациентов (45,45 %); ФВ ЛЖ ≤ 45 % –

10 пациентов (30,3 %); дилатация ЛП и ПП $\geq 58 \times 58$ мм – у 6 пациентов (18,1 %); митральная недостаточность (Sreg 4.2–5/6 см² от S ЛП) – у 12 пациентов (36,3 %). На 2-м этапе проводилось воздействие на предикторы путем адекватной коррекции дислипидемии – диетой, статинами, омега 3 ПНЖК; гипергликемии – диетой, сахароснижающей терапией; ХСН – иАПФ/БРА, бета-блокаторами, антагонистами минералокортикоидных рецепторов, петлевыми диуретиками. В результате на 100 открытых оперативных вмешательствах зарегистрировано 13 случаев развития ФП в послеоперационном периоде (13 %). Отмечено достоверное снижение частоты развития ФП в раннем послеоперационном периоде на 2-м этапе исследования (41,25 % против 13 %, $p < 0,01$).

Выводы. Своевременное выявление предикторов развития ФП и адекватное воздействие на них приводят к значительному снижению частоты развития послеоперационных нарушений предсердного ритма.

Литература

1. Бокерия Л.А. Современные тенденции хирургии сердца. *Анналы хирургии*, 1996.
2. Kannel W.B., Abbot R.D., Savage D.D. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N. Engl. J. Med.*, 1982; 306.
3. Бокерия Л.А., Зарубина Е.Ю. Возможности прогнозирования послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших аутокоронарное шунтирование. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*, 2006; 2.
4. Кушаковский М.С. Аритмии сердца 2007 г.
5. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (утверждены съездом кардиологов РФ в октябре 2003 г.). *Сердечная недостаточность*, 2003; 4 (6).

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-8-8

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНСУЛИНРЕЗИСТЕНТНОСТИ С УРОВНЕМ ПРОФИБРОТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ У БОЛЬНЫХ С ЭПИКАРДИАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

О.В. Гриценко¹, Г.А. Чумакова^{2,3}

¹ КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Россия

² ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

³ ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

Известно, что висцеральная жировая ткань вырабатывает большое количество биологически активных веществ, приводящих к нарушению углеводного обмена. Развившаяся инсулинрезистентность способствует «перегрузке» кардиомиоцитов липидами, запускается каскад апоптоза, что, в конечном счете, приводит к формированию фиброза миокарда. Изучение особенностей изменения уровней профибротических факторов в условиях инсулинрезистентности является крайне актуальным.

Цель. Изучить особенности взаимосвязи показателей инсулинрезистентности с уровнем профибротических факторов у больных с эпикардиальным ожирением (ЭО).

Материал и методы. В исследование было включено 125 мужчин с общим ожирением. Всем пациентам проводилась трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с целью оценки толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) как эквивалента висцерального ожирения. По результатам ЭхоКГ пациенты были разделены на две группы: ЭО (+) с толщиной эпикардиального жира (тЭЖТ) ≥ 7 мм ($n = 78$); ЭО (-) с тЭЖТ < 7 мм ($n = 40$). Всем пациентам определялись профибротические маркеры в сыворотке крови (ММП-3, коллаген I, коллаген III, TGF- β , VEGFA, PCIP) с использованием иммуноферментного анализа. Также всем пациентам определялись уровни инсулина имму-

ноферментным методом, затем рассчитывался индекс чувствительности к инсулину НОМО-IR (НОМА-IR = (инсулин \cdot глюкоза)/22,5). Критериями исключения было наличие коронарной патологии, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, как возможные причины развития фиброза миокарда.

Результаты. В группе ЭО (+) выявлено повышение уровня всех изучаемых профибротических факторов в сравнении с группой ЭО (-). С целью оценки влияния тЭЖТ на возникновение инсулинрезистентности проведен однофакторный регрессионный анализ. Выявлено, что тЭЖТ оказывает статистически значимое влияние ($F = 14,85$; $p < 0,001$) на прогноз величины НОМО-IR в группе ЭО (+). Проведена оценка взаимосвязи между индексом НОМО-IR и уровнем плазменных маркеров фиброза. В группе ЭО (+) наблюдается статистически значимая взаимосвязь между индексом НОМО-IR и ММП-3 ($r = 0,33$; $p = 0,01$). Других взаимосвязей не выявлено ни в группе ЭО (+), ни в группе ЭО (-).

Заключение. При ЭО в результате нейрогуморальной активности висцеральной жировой ткани развивается инсулинрезистентность, которая приводит к токсическому поражению кардиомиоцитов. В результате липотоксического поражения запускается апоптоз, ведущий к фиброзу миокарда.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-9-9

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ УРОВНЯ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ С ПАРАМЕТРАМИ МЕХАНИКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С ЭПИКАРДИАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

О.В. Гриценко¹, Г.А. Чумакова^{2,3}

¹ КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Россия

² ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

³ ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

В настоящее время предложен термин «липотоксичность миокарда», отражающий неблагоприятную статистику кардиологической заболеваемости и смертности при висцеральном ожирении. При таком липотоксическом нарушении происходит повышенное потребление кардиомиоцитами свободных жирных кислот (СЖК), в результате чего запускается каскад апоптоза, что в конечном счете приводит к формированию фиброза миокарда, который, как известно, является патофизиологической основой диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ). Speckle-tracking визуализация может быть использована для диагностики ДД, вызванной липотоксическим поражением миокарда, на доклинической стадии.

Цель. изучить особенности взаимосвязи уровня свободных жирных кислот с параметрами механики левого желудочка у больных с эпикардиальным ожирением (ЭО).

Материал и методы. В исследование было включено 125 мужчин с общим ожирением. Всем пациентам проводилась трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с целью оценки толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) как эквивалента висцерального ожирения, а также для диагностики диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ). По результатам ЭхоКГ пациенты были разделены на две группы: ЭО (+) с толщиной эпикардиального жира (тЭЖТ) ≥ 7 мм ($n = 78$); ЭО (–) с тЭЖТ < 7 мм ($n = 40$). Всем пациентам определялся уровень СЖК в крови с использованием иммуноферментного анализа. С помощью speckle-tracking ЭхоКГ изучена механика ЛЖ (скручивание ЛЖ, скорость скручивания ЛЖ, время до пика скручивания ЛЖ, скорость рас-

кручивания ЛЖ, время до пика раскручивания ЛЖ). Критериями исключения было наличие коронарной патологии, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, как возможной причины фиброза миокарда. Также критерием исключения было наличие ДД ЛЖ, выявленной при проведении трансторакальной ЭхоКГ. ДД ЛЖ была выявлена у семи пациентов, которые в последующем были исключены из анализа.

Результаты. В группе пациентов с ЭО (+) выявлено статистически значимое повышение уровня СЖК – 0,82 (0,39; 1,30) ммоль/л, а в группе ЭО (–) – 0,36 (0,19; 0,51) ммоль/л, $p < 0,0001$. С целью оценки влияния тЭЖТ на возникновение липотоксического поражения проведен однофакторный регрессионный анализ. По результатам данного анализа выявлено, что тЭЖТ оказывает статистически значимое влияние ($F = 7,90$; $p = 0,006$) на уровень СЖК. По результатам speckle-tracking ЭхоКГ в группе ЭО (+) определялось повышение скорости раскручивания ЛЖ до $-125,56$ ($-141,0$; $-117,0$) град/с⁻¹ ($p = 0,003$) и увеличение времени до пика раскручивания ЛЖ 469,44 (509,0; 401,0) мс в сравнении с группой ЭО (–) ($p = 0,03$). При проведении корреляционного анализа между параметрами механики ЛЖ и изучаемыми маркерами липотоксического поражения (СЖК) выявлена статистически значимая взаимосвязь между скоростью раскручивания ЛЖ и СЖК ($r = 0,24$; $p = 0,04$).

Заключение. Повышение уровня СЖК при ЭО без выявленной ДД ЛЖ при помощи традиционных показателей ЭхоКГ, тогда как выявлена связь с раскручиванием ЛЖ с помощью speckle-tracking ЭхоКГ, может служить маркером раннего липотоксического поражения миокарда.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-10-10

ДИАСТОЛИЧЕСКИЙ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЙ ТЕСТ В ДИАГНОСТИКЕ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**А.Ю. Губина, М.К. Гапоева, Ж.Н. Сагирова, А.А. Шмелева, В.П. Седов,
П.Ш. Чомахидзе, Д.А. Андреев**

*ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия*

Введение. Среди функциональных и ультразвуковых методов диагностики значимого поражения коронарного русла ведущая роль отведена стресс-эхокардиографии (Стресс-ЭХОКГ). На сегодняшний день показана высокая диагностическая точность выявления зон асинергии не фоне нагрузки. Таким образом, имеется возможность определения значительной гипоперфузии миокарда, приводящей к нарушению систолической функции. В то же время известно, что снижение диастолической функции миокарда начинается раньше в ишемическом каскаде и является ранним признаком снижения перфузии сердечной мышцы.

Целью нашей работы являлось определение диагностической точности стресс-эхокардиографии с определением динамики диастолической функции миокарда у пациентов с коронарным поражением.

Материал и методы. Проведено 113 стресс-эхокардиографических исследований с применением теста с субмаксимальной физической нагрузкой на беговой дорожке (тредмил) по протоколу BRUCE или Mod-BRUCЕ. Всем пациентам выполнялось ЭХОКГ-исследование до и на пике нагрузки с комплексным анализом систолической и диастолической функции миокарда

левого желудочка. Всем пациентам выполнена коронароангиография или мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием с 3-D моделированием коронарного русла.

Результаты. Из 113 пациентов 52 имели значимое поражение коронарных артерий (стенозы более 70 %, закрытие шунта, окклюзия или стеноз стента). У остальных пациентов ($n = 61$) значимого стенозирования коронарного русла выявлено не было. Был разработан протокол теста, определена временная дисперсия показателей диастолической функции после нагрузки. Диагностические параметры диастолического стресс-ЭХОКГ теста оказались следующими (в скобках указан 95 % доверительный интервал): чувствительность – 80,8 % (65,5–90,4), специфичность – 93,4 % (84,1–98,2), прогностическая значимость положительного результата 91,3 % (80,1–96,5), прогностическая значимость отрицательного результата – 85,1 % (76,5–90,0), диагностическая точность – 87,6 % (80,1–93,1).

Заключение. Оценка динамики диастолической функции левого желудочка до и после субмаксимального теста с физической нагрузкой является независимым точным диагностическим методом выявления значимого поражения коронарного русла.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-10-11

ЧАСТОТА НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПОВТОРНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

О.В. Демчук, И.А. Сукманова

КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Россия

Цель исследования. Изучить частоту нарушений сердечного ритма и повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с инфарктом миокарда после чрескожных вмешательств (ЧКВ) в зависимости от функции почек.

Материал и методы. В исследование включено 166 пациентов с ИМпST и ИМбпST, выполненным ЧКВ в возрасте от 34 до 79 лет, средний возраст $61,1 \pm 0,9$ года. Пациенты раз-

делены на две группы: в первую вошел 91 пациент: 66 (72 %) мужчин и 25 (27 %) женщин в возрасте $61,8 \pm 1,1$ года после ЧКВ с наличием признаков ОПП. Вторую группу составили 50 пациентов с ОКС после ЧКВ, без ОПП, возраст $60,6 \pm 1,6$ года. Критерии исключения: возраст старше 80 лет, сахарный диабет, онкопатология, анемия тяжелой степени, ХБП. При поступлении у всех выполнялась оценка уров-

ня креатинина с подсчетом СКФ по СКД-ЕРІ. При нарастании уровня креатинина (более чем на 26,5 ммоль/л) от исходного значения в течение первых трех суток, на 3-и и 14-е сутки госпитализации методом ИФА в моче исследованы молекулы КИМ-1 (Kidney Injury Molecule-1) и ИЛ-18. Всем пациентам проводилась КАГ со стентированием ИЗА. При повторных визитах и телефонных консультациях у обследованных пациентов через год оценивалась частота повторных сердечно-сосудистых событий, прогрессирования ХСН и нарушений ритма.

Результаты. На третьи сутки у пациентов первой группы наблюдалось статистически значимое повышение уровня креатинина до $130,4 \pm 3,5$ мкмоль/л, во второй группе данный показатель составил $79,2 \pm 2,1$ ($p = 0,000$) и снижение показателя СКФ до $51,8 \pm 1,7$ мл/мин/1,73 м², во второй группе данный показатель составил $90,2 \pm 2,4$ ($p = 0,000$). Уровень КИМ-1 и ИЛ-18, оцененный на 3-й день госпитализации у пациентов первой группы, был выше, чем во второй ($1990,9 \pm 147,6$ против $1269,8 \pm 126,1$ пг/мл, $p = 0,001$ соответственно) и $168,0 \pm 12,9$ и $84,3 \pm 6,1$ пг/мл ($p < 0,001$). Показатели КИМ-1 и ИЛ-18 на 3-й день госпитализации были выше, чем на 14-й день госпитализации ($1990 \pm 147,6$

и $922,5 \pm 66,5$ ($p < 0,001$) и $168,0 \pm 12,9$ и $84,3 \pm 6,1$ ($p < 0,001$) соответственно).

Через один год в обеих группах оценивалась частота повторных острых коронарных событий (повторные инфаркты у пациентов с ОПП – 7 (8 %), без ОПП – 2 (4 %)) ($p = 0,390$). В группе с острым почечным повреждением чаще встречались нестабильная стенокардия (27 (30 %) против 6 (12 %), ($p = 0,02$)) и прогрессирование с ХСН I до ХСН IIa стадии (17 (3 %) против 2 (4 %), ($p = 0,014$)), среди нарушений ритма в группе с ОПП чаще встречались пароксизмы фибрилляции предсердий (14 (15,3 %) против 1 (2 %) во второй, ($p = 0,014$)), желудочковую тахикардию имели 10 (10,9 %) пациентов с ОПП и 7 (14 %) с сохраненной функцией почек ($p = 0,599$), наджелудочковые нарушения ритма зарегистрированы у 16 (17,5 %) пациентов первой и 8 (16 %) второй группы ($p = 0,811$).

Заключение. Выявлено, что у пациентов с ОПП в сравнении с группой с нормальной функцией почек имеется статистически значимое повышение уровня молекулы КИМ-1, ИЛ-18, больше частота встречаемости повторных сердечно-сосудистых событий (нестабильная стенокардия, прогрессирование ХСН) и фибрилляции предсердий.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-11-12

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО ПРОТОКОЛА ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА РЕФРАЛОН ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Х.М. Дзаурова, Н.Ю. Миронов, Ю.А. Юричева, В.В. Влодзяновский, Д.А. Гаглоева,
С.Ф. Соколов, С.П. Голицын

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

Введение. Фибрилляция предсердий (ФП) одна из самых часто встречающихся форм нарушений ритма сердца. Тяжесть клинических проявлений определяет необходимость восстановления синусового ритма (СР). Одним из способов восстановления СР является медикаментозная кардиоверсия. Отечественный антиаритмический препарат III класса рефралон доказал свою высокую эффективность (85 %) купирования ФП. В настоящее время применяется трехэтапная схема введения препарата (10 мкг/кг – 10 мкг/кг – 10 мкг/кг), у части больных отмечалось купирование аритмии до окончания введения первой дозы 10 мкг/кг, т.е. до того как введенная доза препарата 10 мкг/кг полностью реализует свою антиаритмическую активность. В связи с этим целесообразно изуче-

ние применения начальной дозы 5 мкг/кг, что может позволить купировать аритмию с использованием меньших доз у большего количества больных и тем самым снизить риск аритмогенного действия.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения модифицированного протокола введения препарата рефралон для купирования ФП.

Материал и методы. Включено 100 больных (55 мужчин, средний возраст 64 ± 12 лет), имеющих показания для восстановления СР. Всем пациентам в условиях блока интенсивной терапии под непрерывной регистрацией ЭКГ вводился рефралон по следующей схеме: 5 мкг/кг – 5 мкг/кг – 10 мкг/кг – 10 мкг/кг. Интервал между введениями составлял 15 минут. После введения каждого болюса и перед

введением последующего проводилась оценка параметров ЭКГ и общего состояния больного. Дальнейшее введение прекращалось на любом из этапов в случае: восстановления синусового ритма; снижения частоты сердечных сокращений менее 50 уд/мин; удлинения интервала QTc более 500 мс; развития аритмогенного действия препарата. В течение 24 часов пациент находился под телеметрическим наблюдением для оценки эффективности и безопасности.

Результаты. У 94 пациентов из 100 (94 %) отмечено восстановление СР. Из них у 37 человек (37 %) восстановление СР произошло после введения рефралона в минимальной дозе – 5 мкг/кг. При введении рефралона в дозе 10 мкг/кг СР успешно восстановлен у 65 % пациентов, у

81 % – после введения в дозе 20 мкг/кг. Лишь у 6 % больных восстановления СР не произошло. У 16 % больных отмечалось удлинение интервала QTc более 500 мс, при этом лишь у одного – после введения препарата в дозе 5 мкг/кг. Брадиаритмии (паузы более 3 с и ЧСС менее 50 уд/мин) зарегистрированы в 11 % случаев.

Выводы. Рефралон обладает высокой эффективностью купирования ФП (94 %). При этом у 37 % больных восстановление СР происходит после введения минимальной стартовой дозы рефралона 5 мкг/кг. Несмотря на удлинение интервала QTc у ряда больных, ни в одном из случаев не отмечено развития жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца, в том числе типа Torsade de pointes.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-12-13

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОАП

И.Е. Доровских¹, Ю.В. Вахненко, А.Г. Осиев², А.В. Коротких¹, С.В. Шкарбан,
Е.А. Багдасарян¹, А.А.Шепелев¹, А.В. Романова¹, А.С. Шульга¹

¹ ФГБОУ ВО АГМА Клиника кардиохирургии, Благовещенск, Россия

² Сеть клиник «МЕДСИ», Москва, Россия

Введение. Открытый артериальный проток (ОАП) – патологическое сообщение между аортой и легочной артерией, в большинстве случаев требующее хирургической коррекции. В клинике выполняется эндоваскулярная коррекция протока спиралью или окклюдером. Основным неинвазивным методом диагностики является эхокардиография, с помощью которой измеряется диаметр протока с целью дальнейшего решения о закрытии ОАП спиралью или окклюдером.

Цель. Оценить возможности 2-мерной эхокардиографии в диагностике ОАП и сопоставить полученные данные с результатами операций.

Материал и методы. С 2012 по 2020 г. выполнены 82 эхокардиографии у пациентов с ОАП, из них 18 лиц мужского пола, 64 – женского. Возраст пациентов от 7 месяцев до 50 лет. Впоследствии 82 пациентам выполнено эндоваскулярное закрытие ОАП на базе клиники кардиохирургии АГМА. Все манипуляции по отбору, контролю в раннем послеоперационном периоде, а также в периоде через 1, 3, 6, 12 выполнялись одним специалистом. Трансторакальную эхокардиографию выполняли на аппарате Philips iE 33, Нидерланды 2008 г., оснащенном кардиологическим датчиком S 5-1 МГц, S 8-3 МГц. Трансторакальное исследование сердца проводили из доступов, рекомендованных стандартным протоколом ACC/AHA/ASE (2003). Оценивали

конфигурацию полостей сердца, их анатомическое взаимоотношение, особенности клапанного аппарата. При выявлении ОАП измеряли проток со стороны впрыска в легочную артерию и со стороны аорты. Также измеряли расчетное давление в правом желудочке и отношение системного кровотока к легочному (Qp/Qs).

Результаты и обсуждение. Отбор пациентов для эндоваскулярной коррекции ОАП выполняли по данным трансторакальной эхокардиографии, ориентируясь на диаметр впрыска в легочную артерию по цветовому доплеровскому картированию, более 2,2 мм. Параметр Qp/Qs не являлся решающим при определении показаний к операции. Вес пациента более 10 кг, однако при наличии большого диаметра протока операцию выполняли и с более низким весом, который составил 7 кг. У пациентов отмечали повышенную нагрузку на левые камеры сердца. В данном анализе мы не встретились с высокими цифрами легочной гипертензии. У детей до 18 лет максимальное расчетное давление в ПЖ составило 27 мм рт. ст., у двоих пациентов 37 лет зарегистрировали повышение расчетного давления в ПЖ до 39 мм рт. ст. и у двух пациентов 50 лет расчетное давление составило 35 мм рт. ст. Из 82 пациентов с определенными показаниями для коррекции протока 30 пациентам выполнено закрытие спиралью и 62 – окклюдером. Большую часть пациентов

составили дети до 18 лет. По результатам эхокардиографии при измерении ОАП до 2,8 мм планировали закрытие спиралью, более 3,0 мм – окклюдером. У пациентов с диаметром ОАП 2,0–2,2 мм отмечали пять случаев спонтанного закрытия протока. В двух случаях с маленькими размером протока – 2,4 мм, возникали хирургические сложности с установкой спирали в проток. У пациентки 32 лет после перевязки и прошивания ОАП в детском возрасте возник-

ла реканализация, в реканализованный проток установлен окклюдер.

Заключение. Трансторакальная эхокардиография – один из основных методов неинвазивной диагностики порока, которая дает наиболее правильную оценку диаметра ОАП со стороны легочной артерии, не во всех случаях со стороны аорты, а также способствует правильному определению оптимальной тактики хирургической коррекции порока.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-13-14

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-CoV-2 (COVID-19) У ЖЕНЩИНЫ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

В.П. Дробышева, О.А. Кунгурцева, И.В. Жилина, А.А. Демин

Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета, Новосибирск, Россия

Введение. Коронавирус, как известно, поражает сердечно-сосудистую систему. Одна из причин такого осложнения, появившегося после перенесенного COVID-19, – повышенная иммунная реакция на внедрение вируса в клетки. Это приводит к развитию миокардита. Другой причиной поражения миокарда может быть тромбоз коронарных артерий. Вирус проникает в клетки, разрушая клеточную мембрану. Нарушается система гемостаза, что приводит к тромбообразованию и развитию инфаркта миокарда. Ковид-инфекция негативно сказывается на состоянии сосудистой стенки. В связи с нарушением работы дыхательной системы кровь хуже насыщается кислородом, что увеличивает нагрузку на миокард. Если после перенесенной инфекции COVID-19 у пациента появляется или сохраняется одышка, тахикардия, боли в грудной клетке, усиленное потоотделение – это повод заподозрить поражение миокарда.

Цель. Представить клиническое наблюдение поражения миокарда после перенесенной COVID-19 инфекции.

Материал и методы. Данные клинического, лабораторного, инструментального обследования пациента.

Результаты. Больная П., 34 лет, в декабре 2020 г. перенесла средней степени тяжести верифицированную инфекцию SARS-CoV-2 (COVID-19) с поражением легких. Курит много лет. Заболела остро 3 марта 2021 г., когда внезапно поднялась температура тела до 38,4° с сильным ознобом, болью при глотании. Обратилась к терапевту, диагностирована ангина, назначенную антибактериальную терапию не принимала. Седьмого марта после небольшой

физической нагрузки появились сдавливающие боли и чувство жжения за грудиной с иррадиацией в левое плечо и лопатку. С диагнозом ОКС доставлена в РСЦ, где при проведении коронароангиографии стенозирующей патологии и аномалий коронарного русла не выявлено. По электрокардиографическим данным и высоким цифрам тропонина диагностирован острый инфаркт миокарда 2 типа. Переведена в кардиологическое отделение для продолжения лечения. При осмотре астенического телосложения кожные покровы влажные, зев чистый, при аускультации – везикулярное дыхание с жестким оттенком, незначительный систолический шум на верхушке и в проекции трикуспидального клапана. ЧСС – 97/мин, АД – 120/70 мм рт. ст. В крови лейкоцитоз до $11,0 \times 10^9$ /л, гемоглобин – 120 г/л, тромбоциты – $298,0 \times 10^9$ /л, СОЭ – 37 мм/ч, СРБ – 15 мг/л, МНО – 3,56 ед., КФК – 305 ЕД, КФК-МВ – 43 ед/л, тропонин – 6028,8 пг/мл, тропонин I – 5,1 нг/мл. Рентгенограмма органов грудной клетки: легочный рисунок обогащен в прикорневых зонах за счет сосудистого компонента, очаговых и инфильтративных теней нет. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 96/мин, признаки ранней реполяризации желудочков, подъем сегмента ST V4-V6. УЗИ сердца: пролапс передней створки митрального клапана I степени, митральная регургитация I степени, добавочная хорда в нижней трети полости левого желудочка, трикуспидальная регургитация I степени. Клинический диагноз: ИБС, острый Q-негативный инфаркт миокарда верхушки и боковой стенки левого желудочка, 2 тип. Killip I от 7.03.2021. На фоне проводимого медикаментозного лечения (аце-

тилсалициловая кислота 100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут, метопролол сукцинат 25 мг/сут, пантопразол 40 мг/сут) самочувствие улучшилось, купирован болевой синдром, отмечается положительная динамика на ЭКГ и биохимического мониторинга.

Заключение. Представленное клиническое наблюдение свидетельствует о развитии инфаркта миокарда у женщины молодого возраста после перенесенной SARS-CoV-2 (COVID-19) инфекции, возможным триггером которого могла стать инфекция верхних дыхательных путей.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-14-15

ОТНОШЕНИЯ К ЗДОРОВЬЮ И КОПИНГ-СТРАТЕГИИ У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Е.А. Захарьян, Р.Э. Ибрагимова

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

Введение. На сегодняшний день болезни сердечно-сосудистой системы сохраняют ведущую позицию в структуре общей заболеваемости и инвалидности населения. Многие исследователи указывают на возникновение у данных пациентов различных психоэмоциональных реакций. При этом проблема совладающего с болезнью поведения представляет интерес как для психологов, так и клиницистов.

Совладающее поведение, или копинг, понимается как способ взаимодействия с трудной ситуацией, определяемой, с одной стороны, ее значимостью для человека, с другой, его собственными психологическими возможностями. В широком смысле слова, копинг включает все способы взаимодействия человека с проблемной ситуацией.

Отношение к здоровью — один из элементов самосохранительного поведения, заключающегося в степени осведомленности (компетентности) в области здоровья, включение здоровья в высшую иерархию ценностей индивидуумов, а также наличие адекватной степени самооценки.

В связи с тем что болезнь провоцирует нарушение традиционных способов реагирования, на первый план выходит проблема саморегуляции как процесса совладания с болезнью и ее преодоления, приспособления к новой ситуации. Совладание с болезнью неразрывно связано с отношением к здоровью. В случае, если отношение к здоровью сформировано и воспринимается пациентом как ценность, оно будет направлять жизнедеятельность человека на его укрепление и сохранение. Исследование данных поведенческих особенностей является актуальным в данной области знания и практики.

Цель исследования — изучение особенностей феномена совладающего поведения и отношения к здоровью у больных кардиологического профиля.

Задачи: 1. Определить основные копинг-стратегии у пациентов кардиологического профиля. 2. Проанализировать отношение к здоровью на когнитивном, эмоциональном, поведенческом и ценностно-мотивационном уровне у исследуемой группы пациентов.

Материал и методы. В исследование вошел 31 пациент, находящийся на стационарном лечении в Отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции (1-я группа — 15 человек) и 1-м кардиологическом отделении (16 человек) Многопрофильного республиканского медицинского центра республиканской клинической больницы имени Н.А. Семашко. Средний возраст больных составил $69,6 \pm 1,9$ года (15 мужчин и 16 женщин). Всем пациентам 1-й группы был имплантирован искусственный водитель ритма в связи с наличием сложных нарушений проводимости в сроки от 2 до 5 дней до момента проведения анкетирования. Вторая группа была представлена кардиологическими больными терапевтического профиля. Определение стратегий поведения в стрессовых ситуациях и способов их преодоления проводили с помощью опросника «Способы совладающего поведения», разработанного Р. Лазарусом и С. Фолкман (1988) в адаптации Т.Л. Крюковой и соавт. (2004). Для оценки отношения к здоровью использовался опросник Р.А. Березовской (2005), позволяющий проанализировать его когнитивный, эмоциональный, поведенческий и ценностно-мотивационный компоненты.

Результаты. В результате исследования пациентов 1-й группы выявлено, что стратегия «конфронтационный копинг» ярко выражена у 72,7 % ($p < 0,0001$) опрошиваемых. Это связано с тем, что обследуемые в случае совладания с жизненными трудностями стараются разрешить проблемы за счет привлечения внешних ресур-

сов, поиска информационной, эмоциональной и действенной поддержки или же преодолеть проблему за счет планирования собственных действий с учетом объективных условий, прошлого опыта и имеющихся ресурсов. Также данную стратегию отличает способность к сопротивлению трудностям, энергичность при разрешении проблемных ситуаций, умение отстаивать собственные интересы, справляться с тревогой в стрессогенных условиях, но может встречаться недостаточная целенаправленность и рациональная обоснованность поведения. Такие пациенты предпочитают уход от ответственности и возможных трудностей с целью снижения своего эмоционального напряжения.

В свою очередь, у пациентов 2-й группы преобладало совладающее поведение по типу «Дистанцирования» (62,4 %, $p < 0,001$) и «Бегства-избегания» (61,7 %, $p < 0,001$). «Дистанцирование» предполагает попытки преодоления негативных переживаний проблемы с помощью субъективного снижения ее значимости и степени эмоциональной вовлеченности в нее, но в то же время существует вероятность обесценивания собственных переживаний, недооценка значимости и возможностей действенного преодоления проблемных ситуаций. При совладающем поведении по типу «Бегства-избегания» наблюдается отрицание или игнорирование проблемы, уклонение от ответственности и действий по разрешению возникших трудностей, пассивность, нетерпение, вспышки раздражения. Общими чертами данной группы были уход от проблемы за счет фантазирования, отрицание проблемы и отвлечение, избегание принятия ответственности по решению проблемной ситуации.

При этом сравнительный анализ данных свидетельствует о примерно равном выборе стратегии поиска социальной поддержки у обеих групп опрошенных (45 и 48 % соответственно). Очевидно, пациенты оценивали свои личностные ресурсы как недостаточные, имели тенденцию к переживанию чувства беспомощности и несостоятельности, что определяло повышенную потребность в поддержке со стороны окружающих. Эти данные свидетельствуют о том, что больные более ориентированы на регуляцию эмоционального дистресса путем разделения чувств с другими, поиска сочувствия и общения с людьми из непосредственного социального окружения человека.

При анализе отношения пациентов к здоровью, оценка ценностно-мотивационного аспекта выявила, что 100 % ($p < 0,0001$) пациентов на данном этапе жизни оценивают данную сферу как доминантную, 38,7 % выделяли здоровье

как фактор успеха в жизни. Данный компонент раскрывает внутренний механизм регуляции поведения человека, основанный на высокой субъективной значимости здоровья и его осознании в качестве предпосылки реализации своих жизненных задач, а также активно-позитивном стремлении к его сохранению и укреплению.

Поведенческий компонент отношения можно понимать как актуализацию деятельности человека по сохранению здоровья. Изучение данного аспекта показало, что занимаются физическими упражнениями 16 % ($p < 0,0001$), придерживаются диеты и следят за весом – 32,6 % ($p < 0,0001$), избегают вредных привычек 51,6 % опрошенных. При этом недостаточное внимание к собственному здоровью объясняют отсутствием силы воли, времени, соответствующих условий и материальных возможностей.

Эмоциональный (чувственный, аффективный) компонент отношения отражает особенности переживаний и чувства субъекта к своему здоровью или его изменению. На данном уровне 100 % ($p < 0,0001$) пациентов отмечали, что отсутствие проблем со здоровьем сопровождается полным психологическим спокойствием; известие об ухудшении здоровья 48,4 % принимали спокойно, 51,6 % чувствовали сожаление, озабоченность.

Когнитивный компонент характеризует знания человека о своем здоровье, понимание его роли в жизнедеятельности, знание основных факторов, способных оказывать как повреждающее, так и укрепляющее влияние на здоровье человека. В обеих группах 90,3 % опрошенных считали влияние средств массовой информации доминантным.

Выводы. Состояние психологического статуса пациентов и их личностные особенности являются значимым фактором для клинической и социальной реабилитации, что определяет актуальность проведения психометрической диагностики, оценки и изучения особенностей поведения пациентов кардиологического профиля.

Неверно сформированное отношение к здоровью может привести к неблагоприятным последствиям как медицинского, так и социального порядка: снижению качества жизни, его адаптационного потенциала, повышению риска развития суицидальных тенденций, снижению профессионального статуса с вынужденной сменой работы, утрате квалификационных способностей и т.д. При этом ранее включение в реабилитационную программу пациентов с кардиальной патологией методов когнитивно-поведенческой психотерапии будет способствовать оптимизации оказания медико-социальной помощи данному контингенту населения.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-16-17

**АССОЦИАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
В СИБИРСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ****Е.В. Маздорова, В.Н. Максимов, П.С. Орлов, А.Н. Рябиков, М.И. Воевода, С.К. Малютина***Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»,
Новосибирск, Россия*

Развитие артериальной гипертензии как мультифакториального заболевания определяется взаимодействием генетически детерминированной предрасположенности и средовых факторов. В генетических исследованиях факторов развития артериальной гипертензии (АГ) идентифицировано более 1500 генов, которые ассоциированы с повышением уровня артериального давления (АД). (<http://hugenavigator.net/HuGENavigator/startPagePhenoPedia.do>).

Цель. Изучение в российской популяционной когорте ассоциаций артериального давления и артериальной гипертензии с полиморфизмом ряда генетических маркеров, идентифицированных по данным GWAS.

Материал и методы. Дизайн исследования «случай-контроль», группы сформированы на материале популяционных выборок. В контрольную группу вошли 168 человек с АД не выше «нормального» по данным двух и более обследований в течение нескольких лет с интервалом не менее 6 мес. (ESC/ESH, 2018). Группа с артериальной гипертензией (АГ) состояла из 346 человек с установленным диагнозом АГ в возрасте до 50 лет и/или принимающих гипотензивную терапию ($n = 346$; 60 % мужчин). Всего в анализ включено 514 человек. Собраны медицинские данные на основании стандартизованного опросника и медицинской документации (история АГ и гипотензивная терапия; оценка наследственной отягощенности по АГ и сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ); социально-демографические характеристики). Также программа исследования включала: измерение АД, антропометрию, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза) и уровне физической активности, оценку липидного профиля (общий холестерин; триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности), опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), ЭКГ покоя в 12 отведениях. АД измеряли 5 раз после отдыха в течение 5 мин. Для настоящего исследования клинические измерения АД выполнены в двух сессиях с промежутком в одну неделю.

Геномную ДНК выделяли из 10 мл венозной крови. Образцы крови хранили при темпе-

ратуре -20°C ; экстракция ДНК проводилась фенол-хлороформным методом. Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) тестировали с помощью ПЦР в реальном времени, с анализом конечной точке, в соответствии с протоколом фирмы-производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе ABI 7900HT. В исследование, в целом, были включены 24 маркера, отобранных по данным GWAS исследований; в настоящий анализ включены 16 маркеров. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом НИИТФМ; у всех участников получено информированное согласие.

Для статистического анализа использовали SPSS (v.13.0) и SAS (v.9.1). Для распределения ОНП тестировали отклонение от равновесия Харди – Вайнберга в контрольной группе (по критерию Хи-квадрат). Ассоциация ОНП с факторными показателями проверялась с помощью таблиц сопряженности (Хи-квадрат Пирсона). Относительный риск заболевания вычисляли как отношение шансов (Odds ratio, OR). Ассоциации с дихотомизированными генотипами оценивали в одновариантной и многовариантной логистической регрессионной регрессии. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты. Из исследуемых ОНП отклонение от равновесия Харди – Вайнберга в контрольной группе имелось у rs239345 ($p = 0,006$), rs653178 ($p = 0,001$); rs17367504 ($p = 0,001$); rs932764 ($p < 0,05$). Это связано с тем, что контрольная группа не полностью соответствует критериям групп, где должно соблюдаться равновесие Харди – Вайнберга. Для полиморфизма rs1378942 гена цитоплазматической тирозин-киназы (CSK) по нестандартизованным оценкам подтверждена ассоциация с артериальной гипертензией ($p = 0,030$) и уровнем диастолического АД (ДАД) ($p = 0,042$, у женщин). Отношение шансов (OR) иметь АГ для носителей генотипа AC составляет 1,65 (95 % CI 1,2–2,5; $p = 0,013$). Генотип AA является протективным в отношении развития АГ, отношение шансов иметь АГ для носителей генотипа AA составляет 0,62 (95 % CI 0,41–0,93; $p = 0,027$). В мультивариантном логистическом анализе обнаружен

ная в исследованной выборке связь сохранялась при стандартизации по полу и возрасту (АС/СС против АА; OR = 1,51; $p = 0,043$). При включении дополнительных ковариат контроль индекса массы тела нивелировал связь ($p = 0,315$). Эти данные предполагают, что связь носительства аллеля С с риском АГ модулируется вкладом массы тела. В отношении количественного фенотипа (уровень АД) мультивариантный анализ даже увеличил силу связи женщины – носители генотипа АА, имели показатели ДАД на 5 мм рт. ст. ниже, чем носители генотипов АС/СС ($p = 0,026$ для дихотомизированных сравнений).

В обследованной выборке в нестандартизованном анализе подтверждена ассоциация ОНП rs653178 гена атаксина-2 (*ATXN2*) с частотой АГ у мужчин. По нестандартизованным данным rs653178 гена *ATXN2* был ассоциирован с АГ у мужчин ($p = 0,023$). Генотип GG имел протективный характер – в общей выборке отношение шансов иметь АГ у носителей GG составило 0,61 по сравнению с носителями других генотипов (95 % CI 0,398–0,937; $p = 0,026$). Эта связь реализовалась за счет мужской части выборки, у мужчин – носителей генотипа GG, отношение шансов иметь АГ составило 0,48 по сравнению с AG/GG ($p = 0,009$). В мультивариантном логистическом анализе ассоциация данного полиморфизма с АГ сохранялась в общей выборке независимо от возраста и индекса массы тела (GG против АА/AG; OR = 0,61; $p = 0,022$) и реализовалась за счет вклада мужчин ($p = 0,027$). В отношении количественного фенотипа мультивариантный анализ подтвердил протективное значение генотипа GG, носители этого фенотипа имели более низкие цифры ДАД, независимо от возраста и индекса массы тела ($p = 0,022$) за счет вклада мужчин.

В изученной выборке по нестандартизованным оценкам подтверждена ассоциация полиморфизма rs6773957 гена адипонектина (*ADIPOQ*) с частотой АГ у женщин ($p = 0,004$). Отношение шансов иметь АГ среди женщин-носителей генотипа GG составило 0,3 по сравнению с носителями других генотипов (95 % CI

0,14–0,65; $p = 0,002$). В мультивариантном анализе обнаруженная связь сохранялась независимо от возраста и реализовалась за счет женщин (GG против АА/AG; OR = 0,29, $p = 0,001$ у женщин). Включение индекса массы тела нивелировало ассоциацию, это предполагает, что связи полиморфизма rs6773957 с АГ модулируется массой тела. Для количественных фенотипов в исследованной выборке не выявлено ассоциаций с полиморфизмом rs6773957.

В обследованной когорте по нестандартизованным оценкам также была получена ассоциация rs 2384550 гена *T box transcription factor* (*TBX3*) с уровнем систолического АД у мужчин ($p = 0,043$). При сравнении гомозиготных групп уровень САД был достоверно выше у носителей генотипа АА против GG ($p = 0,013$). Однако в мультивариантном анализе при различных вариантах стандартизации (по полу, возрасту, индексу массы тела) значимой связи полиморфизма rs 2384550 с АГ или уровнями АД у мужчин и женщин получено не было.

Выводы. В целом, в результате анализа связи качественного и количественного фенотипов АД/АГ с генетическими маркерами в выборке из сибирской популяции выявлены ассоциации с 4 ОНП (генов *CSK*, *ATXN2*, *ADIPOQ*, *TBX3*). Был реплицирован ряд положительных результатов, полученных в полногеномных исследованиях, и получены новые данные по ассоциациям, ранее убедительно не показанным, и по контекст-зависимости связи АГ с рядом молекулярных маркеров. Репликация ряда ассоциаций генетических маркеров, селективированных по данным GWAS, с АГ/АД в выборке из российской популяции, отличной от ранее исследованных зарубежных популяций, предполагает единые механизмы вовлеченности идентифицированных локусов в патогенез АГ. Накопление конкретных данных по генетической детерминации риска АГ приближает перспективы разработки новых стратегий профилактики и лечения данного заболевания и его осложнений.

Работа поддержана ГЗ РАН (AAAA-A17-117112850280-2).

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-18-18

СВЯЗЬ НОЧНОГО СНИЖЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И УЛУЧШЕНИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ

М.А. Манукян, А.Ю. Фальковская, С.Е. Пекарский, И.В. Зюбанова, В.А. Личикаки,
Е.И. Цой, Т.Р. Рябова, В.Ф. Мордовин

Научно-исследовательский институт кардиологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

Введение. Диастолическая дисфункция (ДД) играет ключевую роль в развитии хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) и связана с высокой заболеваемостью и смертностью [1]. Прогрессирование бессимптомной ДД стимулируются сопутствующими заболеваниями, наиболее распространенными из которых являются артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) 2 типа [1]. В развитии ДД существенное значение имеет симпатическая гиперактивация, одним из индикаторов которой служит недостаточная степень ночного снижения по данным суточного мониторирования артериального давления (АД). Помимо известных плеiotропных эффектов ренальной денервации (РД) [2–4], снижение симпатической активности после данной процедуры может оказать положительное влияние на диастолическую функцию (ДФ).

Цель. Оценить влияние РД на ДФ во взаимосвязи с изменением циркадного ритма АД у больных резистентной АГ (РАГ) в сочетании с СД 2 типа по результатам полугодового наблюдения.

Материал и методы. В интервенционное исследование РД (NCT02667912 и NCT01499810 на ClinicalTrials.gov) был включен 31 больной РАГ в сочетании с СД 2 типа: 13 мужчин, средний возраст $61,1 \pm 5,5$ года, HbA1c $7,2 \pm 1,3$ % 24-часовое АД (систолическое/диастолическое (САД/ДАД-24ч)) $157,9 \pm 14,6/80,0 \pm 11,5$ мм рт. ст. Всем пациентам проводили измерение офисного АД, суточное мониторирование АД и ЭхоКГ с оценкой ДФ по данным тканевой доплерографии. Полугодовой период наблюдения завершили 24 пациента.

Результаты. РД сопровождалась выраженным снижением САД/ДАД-24ч ($-10,7/-5,0$ мм рт. ст., $p < 0,001/p = 0,005$) и уменьшением среднего отношения E/e' с $13,9 \pm 4,7$ до $12,3 \pm 4,8$ ($p = 0,016$). Снижение E/e' зависело от исходной степени ночного снижения САД ($R = -0,45$;

$p = 0,032$) и ее повышения после денервации ($R = -0,55$; $p = 0,026$). По данным регрессионного анализа повышение степени ночного САД на 1,6 % сопровождалось уменьшением E/e' на 1 единицу.

Заключение. РД у больных РАГ в сочетании с СД 2 типа сопровождается улучшением ДФ в виде снижения значений E/e' , которое напрямую зависит от исходной степени недостаточного ночного снижения САД и его нормализации после вмешательства.

Литература

1. Kosmala W., Marwick TH. Asymptomatic Left Ventricular Diastolic Dysfunction: Predicting Progression to Symptomatic Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020. Jan; 13 (1 Pt 2): 215–227. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.10.039
2. Ситкова Е.С., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Пекарский С.Е., Рябова Т.Р., Личикаки В.А., Фальковская А.Ю., Мочула О.В., Усов В.Ю., Баев А.Е. Положительное влияние ренальной денервации на гипертрофию и субэндокардиальное повреждение миокарда. *Артериальная гипертензия*, 2019; 25 (1): 46–59. doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-46-59
3. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Манукян М.А., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Зюбанова И.В., Гусакова А.М., Баев А.Е., Рябова Т.Р., Рюмшина Н.И. Ренальная денервация как новая стратегия нефропротекции у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа. *Сиб. журн. клин. и эксперим. медицины*, 2020; 35 (1): 80–92. doi: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92
4. Усов В.Ю., Рюмшина Н.И., Багрий А.Э., Сухарева А.Е., Максимова А.С., Синицын В.Е., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Беличенко О.И. МР-томографическая контраст-усиленная визуализация стенки аорты как показатель риска развития острых ишемических повреждений головного мозга у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. *REJR*, 2020; 10 (4): 108–119. doi: 10.21569/2222-7415-2020-10-4-108-119

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-19-19

ОСОБЕННОСТИ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ ПЕРЕЖИВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ МУЖСКОГО ПОЛА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

С.А. Мацкевич¹, М.И. Бельская²

¹ ГУО Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь

Цель исследования: определить наличие и выраженность тревожно-депрессивных переживаний у пациентов мужского пола с хронической сердечной недостаточностью (ХСН)

Материал и методы. Обследовано 110 пациентов мужского пола (средний возраст $59,5 \pm 5,08$ года) с ХСН ишемического генеза II, III функционального класса (ФК по NYHA), давность перенесенного инфаркта миокарда с зубцом Q составила $4,02 \pm 2,26$ года. Всем пациентам проведено общеклиническое исследование. Ультразвуковое исследование сердца проведено на аппарате Vivid-7 по стандартной методике, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составила $50,3 \pm 6,54$ %. ХСН II ФК (ФВ ЛЖ $51,6 \pm 5,12$ %) выявлена в 59,1 % случаев, ХСН III ФК (ФВ ЛЖ $46,4 \pm 6,18$ %) – в 40,9 % случаев. Медикаментозное лечение: бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина, дезагреганты, статины, мочегонные. Из исследования были исключены пациенты с сопутствующей патологией, чтобы не утяжелять психоэмоциональный фон. Для выявления депрессии в качестве скринингового инструмента использовался опросник CES-D (Center of Epidemiological studies of USA-Depression). Оценка наличия и выраженности тревожно-депрессивных переживаний проводилась с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Качество жизни (КЖ) оценивалось с помощью «Миннесотского опросника качества жизни пациентов с ХСН (MLHFO)». Статистический анализ проведен с применением общепринятых методов математической статистики.

Результаты. Результаты психологического тестирования (опросник CES-D) показали, что у 22,7 % пациентов выявлены признаки

депрессии: в 13,6 % случаев – признаки легкой депрессии, в 9,1 % случаев – признаки депрессии средней тяжести. Поэтому наличие и выраженность депрессивных переживаний оценили с помощью опросника HADS, но уже в совокупности с тревожными переживаниями. Так, по данным шкалы HADS признаки депрессии определялись в 17,3 % случаев, тревоги – в 23,6 % случаев. Причем признаки клинически выраженной депрессии и тревоги определялись у 6,4 и 7,3 % пациентов, признаки субклинически выраженной депрессии и тревоги – у 10,9 и 16,3 % пациентов соответственно. КЖ у пациентов с тревожно-депрессивными переживаниями в 1,3 раза хуже, чем у пациентов с нормальным психоэмоциональным статусом. Также выявлено, что 14,5 % мужчин страдают одновременно и депрессией, и тревогой, КЖ в этой группе в 1,5 раза хуже, чем у пациентов без депрессии и тревоги ($p < 0,01$). В группе мужчин выявлены некоторые различия уровней депрессии и тревоги в зависимости от ФК ХСН. Так, в группе мужчин с ХСН ФК II признаки депрессии и тревоги (шкала HADS) определялись в 16,4 и 25 % случаев соответственно. При ХСН ФК III частота встречаемости депрессии и тревоги (шкала HADS) составила 19,1 и 20 % случаев соответственно, КЖ в этой группе в 1,6 раза хуже, чем у пациентов с нормальным психоэмоциональным статусом ($p < 0,01$). У мужчин с ХСН ФК III выявлена корреляционная зависимость между КЖ и уровнями депрессии ($r = 0,41$; $p < 0,05$) и тревоги ($r = 0,45$; $p < 0,05$).

Заключение. У мужчин при ХСН выявлены тревожно-депрессивные переживания. При утяжелении ХСН отмечалось нарастание тревожно-депрессивных расстройств, и, как оказалось, мужчинам с ХСН более свойственны проявления тревоги.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-20-20

ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ КАРДИОТРОФИНА-1 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ И ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

О.Н. Огуркова, Е.Н. Павлюкова, Т.Е. Сулова

*Научно-исследовательский институт кардиологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия*

Введение. Кардиотрофин-1 (СТ-1) является представителем суперсемейства интерлейкина-6 (IL-6) и ассоциирован с патологией сердечно-сосудистой системы. Продукция СТ-1 повышается в ответ на растяжение стенки миокарда, увеличение его жесткости, а также модулируется широким спектром нейрогормонов и пептидов, что дает возможность использовать мониторинг СТ-1 как маркер биомеханического стресса. Однако диагностическая значимость СТ-1 у пациентов с диастолической сердечной недостаточностью при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) является недостаточно изученной.

Цель. Изучить содержание кардиотрофина-1 в сыворотке крови и его взаимосвязь с уровнем NT-proBNP у больных обструктивной гипертрофической кардиомиопатией и у пациентов с тяжелой левожелудочковой дисфункцией.

Материал и методы. Анализ выполнен у 76 больных обструктивной ГКМП и у 31 пациента с тяжелой левожелудочковой дисфункцией (ЛЖД) с третьим типом постинфарктного ремоделирования ЛЖ и фракцией выброса (ФВ) менее 30 %. Диагноз ГКМП устанавливался в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов на основании увеличения толщины стенки ЛЖ более 15 мм хотя бы в одном сегменте. Образцы крови брали на этапе включения пациентов в исследование. Определение кардиотрофина-1 и высокочувствительного С-реактивного белка проводили иммуноферментным методом. Исследование содержания NT-proBNP в сыворотке крови выполняли методом мультиплексного иммуноанализа с использованием системы FLEXMAP 3D Luminex Corporation. Исследование проведено с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

Результаты. Все обследованные пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, полу.

У всех пациентов ГКМП отмечалась хроническая диастолическая сердечная недостаточность (СН), из них II функциональный класс СН по NYHA у 27 (35,52 %) больных, III ФК в 49 (64,47 %) случаях. В группе пациентов с тяжелой ЛЖД и фракцией выброса (ФВ) менее 30 % отмечался III ФК систолической СН согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) у 15 (48,39 %) больных и IV ФК у 16 (51,61 %) лиц. Анализ содержания кардиотрофина-1 в сыворотке крови показал, что у больных обструктивной ГКМП содержание кардиотрофина-1 выше, чем в группе пациентов с тяжелой левожелудочковой дисфункцией. Содержание натрийуретического пептида (NT-proBNP) было повышено в сыворотке крови у всех пациентов, включенных в исследование, значения превышали патологически значимый уровень 125 пг/мл. Медиана концентрации NT-proBNP у пациентов с обструктивной ГКМП была снижена по сравнению с медианой концентрации у пациентов с тяжелой левожелудочковой дисфункцией. В качестве дополнительной риск-стратификации нами изучен биомаркер воспаления – hsCRP. У пациентов с ЛЖД по сравнению с больными обструктивной ГКМП отмечено повышенное содержание высокочувствительного С-реактивного белка. При проведении корреляционного анализа установлена положительная взаимосвязь между содержанием кардиотрофина-1 и уровнем NT-proBNP ($r = 0,86$; $p < 0,05$) в группе больных обструктивной ГКМП, данная взаимосвязь отсутствовала во второй группе пациентов.

Заключение. У больных обструктивной ГКМП с хронической диастолической сердечной недостаточностью показано увеличение содержания кардиотрофина-1 в сыворотке крови. Повышенные содержания кардиотрофина-1 у больных обструктивной ГКМП с хронической диастолической сердечной недостаточностью прямо взаимосвязано с увеличением уровня NT-proBNP.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-21-21

КАРДИАЛЬНЫЙ РИСК ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

М.А. Озова, П.Ш. Чомахидзе, В.П. Седов, М.Г. Полтавская, А.Л. Сыркин

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет)

Кафедра кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ИКМ, Москва, Россия

Актуальность. Современные методики эхокардиографии позволяют достоверно определять риск сердечно-сосудистых осложнений при выполнении оперативных вмешательств по поводу онкологической урологической патологии.

Цель исследования. Выявить параметры эхокардиографии, в том числе показатели деформации миокарда по методу speckle-tracking, показатели тканевой доплерографии (TDI), ассоциированные с риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при оперативных вмешательствах по поводу онкологической патологии почек, мочевого пузыря, предстательной железы.

Материал и методы. В исследование были последовательно включены 313 пациентов, которым выполнялась плановая операция по поводу онкологической патологии почек, мочевого пузыря и предстательной железы. Перед операцией, наряду с осмотром, анализом крови, ангиосканированием сосудов головы и шеи, электрокардиограммой в покое, выполнялась эхокардиография (ЭХОКГ) с тканевой доплерографией и оценкой диастолической функции миокарда, а также методом speckle-tracking с определением модуля глобальной деформации миокарда (GLS). Кардиальные осложнения фиксировались во время операции и в течение 30 дней после операции.

Результаты. Из 313 больных у 32 (10,2 %) выявлены различные кардиальные осложнения

операции: 4 нефатальных инфаркта миокарда (1,3 %), 3 нефатальных инсульта (1,0 %); 2 пациента умерли от сердечно-сосудистой причины (0,6 %). Кроме указанных осложнений, у 23 пациентов (7,3 %) выявлены малые кардиальные осложнения: эпизоды фибрилляции предсердий, преходящей ишемии, а также желудочковые нарушения ритма, потребовавшие дополнительной терапии. Среди показателей эхокардиографии у пациентов с большими кардиальными осложнениями достоверно чаще выявлялось снижение фракции выброса левого желудочка ниже 49 % ($p = 0,01$; AUC = 0,774, Sen = 81 %; Sp = 78 %). Кроме того, у пациентов с различными кардиальными осложнениями достоверно ниже оказалась глобальная деформация миокарда (15,5 % против 17,2 %; $p = 0,001$), а также достоверно чаще выявлялась значимая диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка (87,5 % против 14,2 %; $p = 0,001$; OR = 5,12).

Заключение. Пороговые показатели фракции выброса и деформации миокарда по методике speckle-tracking ассоциированы с повышенным риском при хирургических вмешательствах по поводу онкологической патологии почек, предстательной железы и мочевого пузыря с высокой прогностической точностью. Кардиальный риск данных операций в нашей выборке оказался невысоким.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-21-22

ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ПЛАНОВОЙ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

С.В. Переверзев, А.В. Свароская

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр РАН, Томск, Россия

Цель исследования — установить факторы риска неблагоприятных клинических событий (КС) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) после плановой эндоваскулярной реваскуляризации (ЭР).

Материал и методы. В исследование включено 230 пациентов, из них 5 отказались от дальнейшего наблюдения, в результате чего проанализированы результаты обследования 225 пациентов с ИБС. В исследование включались

пациенты с документированной ИБС и наличием гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, которым необходимо было выполнение плановой ЭР. В зависимости от наличия осложнений все больные были разделены на группы: 1-я группа с КС – 98 человек и 2-я группа без КС – 127 больных. Кроме оценки жалоб, анамнеза, объективного статуса всем пациентам проводились общеклинические и биохимические исследования. Определение концентрации эндотелина-1 (ЭТ-1) и гомоцистеина в сыворотке крови выполняли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Оценить исходы ЧКВ со стентированием удалось у всех пациентов. За период наблюдения неблагоприятные КС установлены у 98 (43,5 %) пациентов. Так, были зарегистрированы 3 (3,1 %) случая внезапной смерти, 14 (14,3 %) случаев острого коронарного синдрома, включая 4 (4,1 %) инфаркта миокарда, у 25 (25,4 %) пациентов выполнялась повторная реваскуляризация вследствие прогрессирования коронарного атеросклероза, кроме того, у 18 (18,4 %) больных рецидивировала клиника стабильной стенокардии, которая была связана с рестенозом в зоне стента, а также прогрессирование ХСН у 8 (8,2 %) обследованных, церебральные катастрофы – у 3 (3,1 %), развитие жизнеугрожающих аритмий, имплантация кардиовертера-дефибрилятора – 18 (18,4 %) и 5 (5 %) соответственно. Для построения про-

гностической модели использовался метод однофакторной логистической регрессии, позволяющий предсказывать развитие неблагоприятных КС. Получено несколько уравнений логит-регрессии, из которых выбраны только те, которые имеют самое высокое значение верного предсказания – более 80 %. Установлено, что только концентрации ЭТ-1 и гомоцистеина имеют высокую предсказательную способность в отношении как благоприятного, так и неблагоприятного результата. На основании отобранных факторов построены логистические регрессионные модели. Однако не все модели обладают высокой предсказательной способностью. Установлено, что только концентрации ЭТ-1 и гомоцистеина имеют высокую предсказательную способность в отношении неблагоприятного исхода (88,3 и 85,7 % соответственно).

Заключение. У больных с ИБС установлена наиболее высокая прогностическая способность ЭТ-1 и гомоцистеина в отношении риска развития неблагоприятных КС после ЧКВ по сравнению с другими изучаемыми маркерами. Полученные результаты согласуются с данными литературы и могут успешно транслироваться в реальную клиническую практику с целью оптимизации подходов к оказанию медицинской помощи больным, перенесшим плановое ЧКВ. Однако необходимы дальнейшие исследования для изучения роли биомаркеров в сердечно-сосудистых заболеваниях.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-22-23

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ КАРДИОМИОПАТИИ ТАКОЦУБО

И.В. Пономаренко, И.А. Сукманова

КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Россия

Цель. Изучить клинико-anamнестические и гемодинамические характеристики у пациентов с кардиомиопатией такоцубо.

Материал и методы. В исследование включены пациенты с подтвержденной кардиомиопатией такоцубо, находящиеся на лечении в кардиологическом отделении для пациентов с острым коронарным синдромом КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер» – 5 пациентов, все женского пола. У всех пациентов проводилась оценка клинико-anamнестических данных, стандартные общеклинические и биохимические исследования, в том числе показатели липидного спектра и уровень высокочувствительного тропонина I при поступлении и в динамике. Всем пациентам проведены ЭКГ, ЭХОКГ, коронароангиография.

Результаты. Средний возраст обследованных пациенток составил $59,2 \pm 8,08$ года. В 60 % случаев жалобы при поступлении были на типичные ангинозные боли, в 20 % – боли в грудной клетке носили неангинозный характер, еще в 20 % – отсутствие каких-либо болей в грудной клетке. При изучении анамнеза выявлены следующие провоцирующие факторы: самопроизвольное прерывание беременности за месяц до клинического события, оперативное лечение в связи с перитонитом, стресс, у двух пациенток провоцирующих факторов не выявлено. Наиболее распространенными традиционными факторами риска у обследованных женщин были курение – 20 %, избыточная масса тела и ожирение – 40 %. При анализе сопутствующих заболеваний выявлено, что 80 %

пациенток страдали артериальной гипертензией, 40 % – сахарным диабетом. При поступлении на ЭКГ у всех регистрировалась элевация сегмента ST, динамика регистрировалась в среднем через 5–8 дней. По ЭХОКГ в первые 24 часа у 80 % выявлен акинез верхушки, у 20 % – гипокинез верхушки. Фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) при проведении первого ЭХОКГ составила $53,2 \pm 4,1$ %. У одной пациентки выявлен тромб ЛЖ. Через $10,4 \pm 2,2$ дня произошло восстановление сократимости ЛЖ, ФВ в динамике – $68,8 \pm 1,93$ %. Средний размер ЛП составил $40,2 \pm 1,59$ мм, КДР – $30,4 \pm 1,18$ мм, КСР – $36,2 \pm 1,62$ мм, МЖП – $11 \pm 1,44$ мм, и ЗСЛЖ – $10,2 \pm 1,01$ мм. По КАГ в 80 % случаев коронарные артерии были без патологии, у 20 % пациенток стеноз ПНА составил 20 %. Тропонин I при поступлении составил $3,1 \pm 1,5$ нг/мл, в динамике через 3 и 6 часов – $1,8 \pm 1,1$ и $1,7 \pm 1,3$ нг/мл соответствен-

но. Средний уровень холестерина (ХС) составил $4,32 \pm 0,29$, ТГ – $1,44 \pm 0,21$, ЛПНП – $2,26 \pm 0,55$, ЛПВП – $1,18 \pm 0,21$ ммоль/л, АЛТ – $30,6 \pm 11,07$, АСТ – $31,4 \pm 8,07$ МЕ/л, креатинина – $55,6 \pm 8,65$ мкмоль/л, СРБ – $8,64 \pm 3,23$ мг/л. АД при поступлении систолическое $126 \pm 13,26$ мм рт. ст., диастолическое – $76 \pm 9,79$ мм рт. ст.

Заключение. Таким образом, кардиомиопатия такоубо чаще встречается у женщин, провоцируется эмоциональной или физической нагрузкой, клиника схожа с клиникой ОКС, однако данное состояние носит транзиторный характер и, как правило, сопровождается полным восстановлением систолической функции ЛЖ. При проведении КАГ наиболее часто диагностируются интактные или малоизмененные коронарные артерии. Своевременное выявление и дифференциальная диагностика с ОКС очень важны в плане оптимизации терапии.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-23-24

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БИСОПРОЛОМОМ И ИНДАПАМИДОМ НА СОСУДИСТУЮ ЖЕСТКОСТЬ И ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Н.В. Реброва, А.Ю. Фальковская, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов

*Научно-исследовательский институт кардиологии,
Томский научно-исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия*

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из наиболее частых коморбидных состояний при ревматоидном артрите (РА). Каждое из заболеваний приводит к нарушению эластичности сосудистой стенки и функции эндотелия, а их сочетание сопряжено с увеличением риска развития сердечно-сосудистых событий [1]. Способность улучшать показатели сосудистой жесткости доказана не для всех антигипертензивных препаратов и в большинстве исследований – на популяции пациентов с АГ [2]. В частности, бисопролол и индапамид улучшали показатели сосудистой жесткости у пациентов с АГ [2], однако не известно, сохраняется ли этот эффект при сочетании АГ и РА. Существуют единичные исследования, посвященные этой проблеме, у пациентов с сочетанием АГ и РА с использованием других антигипертензивных препаратов [3, 4].

Цель исследования – оценить влияние комбинированной терапии бисопрололом и индапамидом в течение 24 недель на показатели сосудистой жесткости и функции эндотелия у пациентов с сочетанием АГ и РА.

Материал и методы. В открытое проспективное исследование включены 26 пациентов (2 мужчины, 24 женщины) с сочетанием первичной АГ и РА, подписавшие информированное согласие. Медианы (Ме [Q_1 ; Q_3]) возраста составили 56,0 [52,0; 64,0] лет, продолжительности АГ и РА – 8,9 [4,0; 13,0] года и 9,9 [5,0; 13,0] года соответственно. Все пациенты в качестве базисной противоревматической терапии РА получали метотрексат. Противоревматическая терапия и степень активности РА за период наблюдения не менялись. Дислипидемия выявлена у 18 (69 %) пациентов, ожирение – у 8 (31 %), нарушение толерантности к глюкозе – у 6 (23 %), атеросклероз сонных артерий со стенозом менее 30 % – у 16 (62 %) пациентов. Терапию индивидуально подобранной комбинацией бисопролола (2,5–10 мг/сут) и индапамида (2,5 мг/сут) пациенты получали в течение 24 недель. Исходно и через 24 недели терапии выполняли офисное измерение артериального давления (АД), суточное мониторирование АД (СМАД), объемную сфигмографию для оценки сосудистой жесткости, пробы с реактивной

гиперемией на плечевой артерии для оценки функции эндотелия. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При сравнении эффекта терапии использовали критерий Вилкоксона для зависимых выборок. Результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [Q₁; Q₃]). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Терапия комбинацией бисопролола и индапамида в течение 24 недель приводила к значимому снижению офисного АД с 158 [152; 166] / 94 [88; 98] мм рт. ст. до 126 [120; 133] / 80 [76; 82] мм рт. ст. ($p = 0,0000$) и среднесуточного АД с 150 [145; 159] / 86 [83; 94] мм рт. ст. до 125 [120; 134] / 70 [66; 78] мм рт. ст. ($p = 0,0000$). Целевого уровня АД через 24 недели терапии достигли 23 (88 %) пациента. По результатам объемной сфигмографии до лечения у 8 (31 %) пациентов с сочетанием АГ и РА зарегистрировали повышение сосудистой жесткости. Через 24 недели комбинированной терапии по сравнению с периодом до лечения не установлено значимого изменения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) справа R-CAVI 7,7 [6,6; 8,1] против 7,5 [6,7; 9,0] усл. ед. и слева L-CAVI 7,7 [6,6; 8,1] против 7,5 [6,7; 9,0] усл. ед. ($p > 0,05$) соответственно. Также незначимо уменьшилось количество пациентов с повышенной сосудистой жесткостью до 5 (19 %).

До лечения нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии (ЭЗВД) выявлено у 21 (81 %) пациента. Терапия ком-

бинацией бисопролола и индапамида по сравнению с исходом не оказывала значимого влияния на ЭЗВД (6,98 [4,76; 9,52] % против 5,26 [3,92; 7,69] % соответственно; ($p > 0,05$)).

Заключение. Таким образом, у пациентов с сочетанием АГ и РА комбинированная терапия бисопрололом и индапамидом оказывала значимый антигипертензивный эффект, но не влияла на показатели сосудистой жесткости и функции эндотелия.

Литература

1. Jagpal A., Navarro-Millbn I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatol.*, 2018 Apr. 11; 2: 10. doi: 10.1186/s41927-018-0014-y. eCollection 2018
2. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В. Сосудистая жесткость у больных артериальной гипертензией: возможности антигипертензивной терапии. *Системные гипертензии*, 2016; 13 (2): 17–23.
3. Саркисова О.Л., Реброва Н.В., Богомолова И.И., Анисимова Е.А., Карпов Р.С., Мордовин В.Ф., Хрулева Т.Г. Влияние лизиноприла на показатели суточного мониторирования артериального давления и сосудистую жесткость у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2017; 13 (5): 661–666.
4. Анисимова Е.А., Реброва Н.В., Мордовин В.Ф., Карпов Р.С., Богомолова И.И., Саркисова О.Л. влияние амлодипина на показатели суточного мониторирования АД и сосудистую жесткость у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом. *Клиническая фармакология и терапия*, 2016; 25 (3): 42–45.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-24-25

ВЛИЯНИЕ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА И КУРЕНИЯ НА РАЗВИТИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У БЕРЕМЕННЫХ

А.С. Рублевская, Н.А. Бичан

Филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Минздрава России, Новокузнецк, Россия

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее частой экстрагенитальной патологией у беременных. Распространенность АГ в РФ у беременных составляет 7–30 %. По данным регистра беременных «БЕРЕГ» гипертензивные нарушения регистрировались у 14 % женщин. Одними из модифицируемых факторов риска АГ у матери остаются табакокурение и избыточная масса тела. В России число беременных с ожирением колеблется от 15 до 38 %, преобладают женщины в возрасте 21–25 лет

(32 %) и 26–30 лет (26–30 %). Глобальная распространенность курения во время беременности оценивается в 1,7 %. Однако существует небольшое количество данных о сочетанном влиянии индекса массы тела (ИМТ) и курения.

Цель. Изучить влияние ИМТ и курения, а также их сочетания на развитие АГ у беременных.

Материал и методы. В исследование включено 670 беременных женщин, которые в зависимости от наличия/отсутствия АГ были разделены на две группы. В группу I вошли

312 беременных с АГ, средний возраст – 32 [28–36] года. Диагноз умеренной и тяжелой АГ был установлен до беременности (а именно, гипертоническая болезнь) на основании рекомендаций РКО от 2018 г. по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности. В качестве контроля набрана группа из 358 беременных без АГ (группа П), средний возраст 28 [24–32] лет. Оценка антропометрических данных проводилась при постановке женщин на учет по поводу беременности в сроки от 6 до 8 недель – 5,7 (4,6–6,8). Согласно ВОЗ ИМТ ≥ 25 кг/м² указывает на избыточный вес, ИМТ ≥ 30 кг/м² – на ожирение. Методом анкетирования проводилась оценка статуса курения беременных женщин, а именно индекс пачка/лет (ИПЛ). Женщинам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД).

Результаты. При поступлении среднее систолическое АД (САД) в группе I составило 147 (140–164) мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – 95,8 (84–100) мм рт. ст., По данным СМАД среднее САД равнялось 142 (135–164) мм рт. ст., среднее ДАД – 95,8 (84–98) мм рт. ст.

При постановке на учет по беременности в группе с АГ ИМТ выше нормы отмечен у 77 %, что достоверно выше по сравнению с группой контроля – 28 %, 30,2 (25–34,9) и 22,3(20,2–25,6), $p < 0,001$ соответственно. При этом в группе АГ избыточная масса тела была у 24 % женщин, в группе контроля – у 20 % ($p = 0,19$), ожирение – 53 и 8 % соответственно ($p < 0,001$). Курение в группе с АГ было фик-

сировано у 20 % женщин, что достоверно больше по сравнению с группой контроля – 13 %, $p = 0,01$. ИПЛ в группе с АГ был 7,5 (2,5–15) пачка/лет, в группе контроля – 1,9 (1,0–7,5), $p < 0,001$. Курение, а именно ИПЛ ≥ 10 , увеличивает шанс развития гипертонии в 13,1 (5,5–29,9) раза, в свою очередь при ИПЛ < 10 (по сравнению с некурящими) шанс развития гипертонии увеличивается в 2,6 (1,6–3,9) раза. Ожирение статистически значимо увеличивает шанс АГ, ОШ = 12 (7,6–19,1). Среди женщин с нормальным ИМТ курение увеличивает шанс развития АГ в 5 (2,7–9,3) раз по сравнению с его отсутствием. Сочетание курения и ИМТ выше нормы в сравнении с отсутствием курения и ИМТ в норме увеличивает шанс развития АГ в 31 (15,3–62) раз. У женщин с нормальным ИМТ курение (ИПЛ < 10) увеличивает шанс развития АГ в 3,6 (1,8–6,8) раза по сравнению с его отсутствием. Также в данной группе курение (ИПЛ ≥ 10) увеличивает шанс развития АГ в 5 (1,2–21) раз по сравнению с ИПЛ < 10 и в 17,7 (4,7–67) раза по сравнению с отсутствием курения. У женщин с ИМТ выше нормы курение (ИПЛ < 10) по сравнению с некурящими женщинами статистически значимо не влияет на шанс развития АГ. У женщин с ожирением ИПЛ статистически значимо не влияет на шанс развития АГ ($p = 0,07$).

Заключение. Повышение индекса массы тела и курение, как сами по себе, а особенно в сочетании друг с другом, увеличивают шанс развития АГ у беременных женщин.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-25-26

АССОЦИАЦИЯ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В РЕПРЕЗЕНТАТИВНОЙ ВЫБОРКЕ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

Р.Р. Руф, Ю.И. Гринштейн, В.В. Шабалин

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России, Красноярск, Россия

Цель работы. Выявить распространенность нарушений углеводного обмена в Красноярском крае и их взаимосвязь с артериальной гипертензией.

Материал и методы. В работе использована случайная репрезентативная выборка исследования ЭССЕ-РФ, включавшая 1603 жителя г. Красноярска и Березовского района Красноярского края в возрасте 25–64 лет. В протокол исследования входили анкетирование, офисное измерение артериального давления (АД) и

определение уровня глюкозы в плазме крови натощак.

Согласно критериям ADA (2019) при уровне глюкозы плазмы крови в пределах 5,6–6,9 ммоль/л фиксировалось нарушение гликемии натощак (НГН), а при 7,0 ммоль/л и выше – сахарный диабет (СД). Дополнительно учитывалось наличие СД в анамнезе (указание на наличие заболевания при анкетировании).

Артериальная гипертензия (АГ) выявлялась, если измеренное АД равнялось или превышало

140/90 мм рт. ст. либо в течение двух и более недель до включения в исследование респондент принимал гипотензивные препараты.

В программе IBM SPSS v 22 вычислен процент обследованных, имеющих артериальную гипертонию и нарушения углеводного обмена. Изменения распространенности нарушений углеводного обмена при наличии АГ проверялись по критерию хи-квадрат. Также построена логистическая регрессионная модель с АГ в качестве зависимой переменной и нарушениями углеводного обмена в качестве независимых факторов. При $p \leq 0,05$ фиксировалась статистическая значимость обнаруженных изменений.

Результаты. АГ встречалась в выборке в 49,4 % случаев; 25,7 % обследованных имели НГН, 5,9 % – СД по уровню глюкозы и 3,6 % – СД в анамнезе. Среди лиц с АГ рас-

пространенность НГН повышалась до 33,8 %, СД по уровню глюкозы отмечался у 9,5 % лиц с АГ и 6,4 % обследованных с АГ имели СД в анамнезе. Все различия оказались статистически значимыми ($p < 0,001$). В регрессионной модели все исследованные нарушения углеводного обмена показали значимые ($p < 0,001$) ассоциации с повышенным риском АГ: отношения шансов и 95%-доверительные интервалы составили 2,60 (2,05–3,31) для НГН, 3,67 (2,10–6,42) для СД по уровню глюкозы и 4,13 (1,76–6,97) для СД в анамнезе.

Заключение. Распространенность нарушений углеводного обмена среди жителей Красноярского края увеличивалась на фоне артериальной гипертонии, причем имелись значимые ассоциации нарушений углеводного обмена с повышенным риском развития АГ.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-26-27

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОЧЕК ПО ДАННЫМ МРТ В АССОЦИИ С ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ЧЕРЕЗ 5 ЛЕТ ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ

**Н.И. Рюмшина, М.А. Манукян, А.М. Гусакова, А.Е. Сухарева, И.В. Зюбанова,
О.В. Мочула, В.Ю. Усов, А.Ю. Фальковская**

*Научно-исследовательский институт кардиологии,
Томский научно-исследовательский медицинский центр, Томск, Россия*

Цель. Оценить изменения МРТ картины почек при резистентной гипертонии в динамике наблюдения после проведения ренальной денервации в аспектах их анатомической и функциональной сохранности.

Материал и методы. Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (NCT01499810 и NCT02667912). В исследование были включены 40 человек с резистентной артериальной гипертонией. Всем больным проводили измерение офисного и среднесуточного артериального давления (АД), лабораторные тесты (измерение сывороточной концентрации креатинина и цистатина-С, расчет скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле MDRD) и МРТ почек (индукция магнитного поля 1,5 Тесла, стандартный протокол сканирования с использованием T1 и T2 спин-эхо режимов, а также последовательностью с подавлением сигнала от жировой ткани). Объем почек рассчитывался по формуле эллипсоида на основе линейных измерений МРТ-изображений. Для симпатической ренальной денервации (РД) использовались аблационные электроды

Symplicity Flex4F с генератором Symplicity TM G2 (Medtronic). Повторные обследования проводились через 1, 2, 3 года и 5 лет после РД. 5 лет наблюдения завершили 19 пациентов.

Результаты. В анализ вошли 8 мужчин и 11 женщин, закончивших 5-летнее наблюдение (средний возраст $57,6 \pm 8,3$ года). 75 % пациентов имели ожирение разной степени выраженности, ИМТ в среднем по группе составил $34 \pm 5,3$ кг/м², окружность талии $106,6 \pm 12,4$ см. Медиана продолжительности АГ составила 20 лет. Ишемическая болезнь сердца была почти у половины пациентов, при этом атеросклероз сонных артерий – у 85 %, однако без гемодинамически значимого стенозирования просвета. ОНМК в анамнезе зафиксировано у четырех человек, ПИКС – у трех. Гипертрофия левого желудочка была у подавляющего большинства пациентов (90 %). Менее половины пациентов имели сахарный диабет (СД) 2 типа как сопутствующую патологию ($n = 7$). Исходно среднее давление в группе по данным суточного мониторинга составило 159/88 мм рт. ст. на фоне приема в среднем $4,2 \pm 1,03$ гипотензивных препа-

ратов. Объемы почек по данным МРТ исходно составили: правая почка – $174 \pm 41,6 \text{ см}^3$, левая почка – $194,9 \pm 52,7 \text{ см}^3$; кора справа – $62,7 \pm 19,2 \text{ см}^3$, кора слева – $67,8 \pm 26,1 \text{ см}^3$; медулла справа – $111,2 \pm 31,5 \text{ см}^3$, медулла слева – $128,5 \pm 34,8 \text{ см}^3$. Исходные значения креатинина $80,2 \pm 14,8 \text{ мкмоль/л}$, цистатина-С – $684,8 \pm 86,2 \text{ мг/л}$, рСКФ – $78,5 \pm 15,5 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$. Через 5 лет после РД сохранялся значимый гипотензивный эффект со снижением САД-24 ч на $12,7 \text{ мм рт. ст.}$ ($p = 0,007$). Также в 5-летней точке по данным МРТ отмечалось статистически значимое уменьшение объемов почечной паренхимы за счет коры (D справа/слева – $24 \text{ см}^3 / -21 \text{ см}^3$, $p < 0,001$). Это может быть связано как с физиологическим уменьшением количества нефронов в процессе естественного старения, так и с явлениями гипертензивно-диабетической нефропатии. Прямой связи уровня креатинина с объемными почечными МР-показателями выявлено не было. В то же время мы получили прямую корреляционную связь средней мощности рСКФ с объемом мозгового вещества почек ($r = 0,52$; $p = 0,0001$), и обратную связь объема паренхимы почек с цистатином-С ($r = -0,88$; $p = 0,0001$) в 5-летние сроки наблюдения.

Заключение. Получены новые данные об уменьшении паренхимы почек именно за счет коркового слоя по данным МРТ. Ренальная денервация является успешным способом снижения АД, сохраняющим свою эффективность в течение 5 лет наблюдения. Полученные нами результаты показывают, что ренальная денервация обладает нефропротективным потенциалом, позволяющим замедлить темпы снижения объемных показателей почек и ухудшения их функции.

Литература

1. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. *Рос. кардиол. журн.*, 2018; 23 (12): 131–142. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-131-142>
2. Caroli A., Remuzzi A., Lerman L.O. Basic principles and new advances in kidney imaging. *Kidney Int.*, 2021 May 11: S0085–2538(21)00477-4. doi: 10.1016/j.kint.2021.04.032
3. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Манукян М.А., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Зюбанова И.В., Гусакова А.М., Баев А.Е., Рябова Т.Р., Рюмшина Н.И. Ренальная денервация как новая стратегия нефропротекции у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. *Сиб. мед. журн.*, 2020; 35 (1): 80–92. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92>
4. Рюмшина Н.И., Лукьяненко П.И., Мордовин В.Ф., Усов В.Ю. Использование антропометрической оценки почек и надпочечников методами МР-томографии для прогнозирования эффективности ренальной симпатической денервации почечных артерий у пациентов с медикаментозно резистентной артериальной гипертензией. *Мед. визуализация*, 2017; 21 (4): 58–64. doi: 10.24835/1607-0763-2017-4-58-64
5. Roseman D.A., Hwang S.J., Oyama-Manabe N., Chuang M.L., O'Donnell C.J., Manning W.J., et al. Clinical associations of total kidney volume: the Framingham Heart Study. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2017; 32 (8): 1344–1350. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw237> PMID: 27325252
6. Sasaki T., Tsuboi N., Okabayashi Y., Haruhara K., Kanzaki G., Koike K., Takahashi H., Ikegami M., Shimizu A., Yokoo T. Synergistic Impact of Diabetes and Hypertension on the Progression and Distribution of Glomerular Histopathological Lesions. *Am. J. Hypertens.*, 2019 Aug 14; 32 (9): 900–908. doi: 10.1093/ajh/hpz059
7. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Зюбанова И.В., Сулова Т.Е., Гусакова А.М., Баев А.Е., Манукян М.А., Бухарова Э.К. Влияние ренальной денервации на уровень адипокинов и провоспалительный статус у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. *Сиб. мед. журн.*, 2019; 34 (4): 118–127. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-118-127>
8. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Баев А.Е., Гусакова А.М., Рябова Т.Р. Возможные механизмы отдаленных кардиальных эффектов ренальной денервации. *Артериальная гипертензия*, 2019; 25 (4): 423–432. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-4-423-432

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-28-28

**ОЦЕНКА ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
МЕТОДОМ РЕГИСТРАЦИИ И ЦИФРОВОЙ ОБРАБОТКИ
СИГНАЛА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ И ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ
С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭЛЕМЕНТОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ**

**Ж.Н. Сагирова, Н.О. Кузнецова, Н.А. Гогберидзе, Д.Г. Гогниева, А.Ю. Суворов,
П.Ш. Чомахидзе, Ф.Ю. Копылов**

*ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия*

Введение. Регулярное определение артериального давления способствует проведению своевременной диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Однако при длительном течении гипертонической болезни важно оценивать и другие параметры работы сердца, в частности диастолическую функцию миокарда.

Цель. Возможность определения артериального давления, а также диастолической функции миокарда левого желудочка с помощью портативного прибора для регистрации электрокардиограммы и пульсовой волны с применением цифровой обработки сигналов и элементов машинного обучения.

Материал и методы. Обследовано 323 пациента с артериальной гипертензией. Из них у 41 участника исследования диагностирована гипертоническая болезнь 1-й стадии, у 148 – 2-й стадии и у 134 пациентов – 3-й стадии. Всем пациентам выполнена эхокардиография с определением систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). Затем всем участникам исследования проводилась трехминутная запись электрокардиограммы (ЭКГ) и пульсовой волны (ПВ) с использованием портативного одноканального ЭКГ монитора с функцией фотоплетизмографии («CardioQVARK»). Проводился анализ полученных записей ЭКГ и пульсовой волны и на основе уникального алгоритма рассчитывались уровни систолического и диастолического артериального давления. Также выполнен вейвлет-анализ электрокардиограммы, и полученные параметры ЭКГ совместно с параметрами пульсовой волны использовались для построения модели для оценки диастолической функции левого желудочка. Кроме того, учитывались данные анамнеза, комплексного лабора-

торно-инструментального обследования, а также выполнялось определение жесткости сосудистой стенки прибором VaSera.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 65 ± 11 лет. Все пациенты принимали антигипертензивную терапию, однако у 56 из них (17,3 %) уровень АД при измерении стандартным методом по Короткову превышал норму. У 30 пациентов (9,3 %) отмечено значительное повышение жесткости сосудистой стенки ($CAVI > 9,0$). У 42 пациентов (13,0 %) выявлена диастолическая дисфункция 2–3-й степени. У 66 пациентов (20,4 %) выявлено снижение фракции выброса (ФВ) ниже 55 %. При сравнении уровня АД по методу Короткова и по алгоритму регистратора ЭКГ и ПВ, согласно анализу Бланда – Альтмана, стандартное отклонение систолического артериального давления составило 4,66, стандартная ошибка среднего значения – 0,49, а смещение – 0,45. Корреляция между результатами сфигмоманометра и методом без манжеты составила 0,97 ($p = 0,01$) для систолического и 0,87 ($p = 0,003$) для диастолического артериального давления. При оценке диастолической функции миокарда ЛЖ методом анализа ЭКГ-сигнала, ее степень была верно определена у 93,2 % пациентов.

Заключение. При анализе возможностей портативного регистратора ЭКГ и пульсовой волны в оценке параметров гемодинамики у пациентов с гипертонической болезнью показана высокая точность уникального алгоритма определения уровня артериального давления, а также степени снижения диастолической функции миокарда как важнейшего показателя дисфункции сердца при длительной артериальной гипертензии.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-29-29

КОМОРБИДНОСТЬ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА И ЭНДОКАРДИТА ЛИБМАНА – САКСА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Т.Н. Сентякова, А.А. Демин

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Новосибирск, Россия

Фон. Небактериальный тромботический эндокардит Либмана – Сакса является наиболее характерным сердечным проявлением при системной красной волчанке (СКВ) – тяжелом аутоиммунном заболевании с прогрессирующими нарушениями иммунитета. Сочетание эндокардита Либмана – Сакса с инфекционным эндокардитом описывается редко.

Цель. Оценить частоту и значимость коморбидности инфекционного эндокардита и эндокардита Либмана – Сакса у больных СКВ.

Методы. В течение 15 лет в клинику медицинского университета поступали 315 больных СКВ, соответствующие критериям классификации EULAR/ACR Systemic Lupus Erythematosus (2017). Этиологию поражения клапана эндокардита определяли путем оценки клинического течения заболевания, общей морфологии и гистологии клапана. Выполняли доплерэхокардиографию.

Результаты. Из 315 больных СКВ эхопозитивный порок клапанов сердца диагностирован у 53 (16,8 %) больных. Комбинацию эндокардита Либмана – Сакса и инфекционного эндокардита наблюдали у 5 больных (9,4 % от всех пациентов с СКВ с поражением клапанов), все были женщины в возрасте от 18 до 46 лет. Клиническое течение СКВ было острым у одного, подострым у двух и хроническим у двух женщин. У всех больных были полиорганные пора-

жения, у всех наблюдали вовлечение в процесс почек (IV морфологический класс был у трех, III морфологический класс у двух больных; у всех имел место нефротический синдром, у двух в сочетании с артериальной гипертензией). Эндокардит Либмана – Сакса возник на ранней стадии СКВ у двух больных, у остальных при хронизации болезни. У трех больных было поражение митрального клапана, у двух – митрально-аортальное поражение. Осложнение вторичным инфекционным эндокардитом возникло после иммуносупрессивной терапии в течение двух – десяти лет и сопровождалось тромбозом митрального клапана. Все пациенты имели высокие титры антифосфолипидных антител в крови. Инфекционный эндокардит имел происхождение от *S. aureus* у четырех больных и *Candida albicans* – у одной пациентки.

Выводы. Инфекционный эндокардит и эндокардит Либмана – Сакса имеют связанные аспекты, которые следует учитывать в клинической практике: 1) возможность маскировки инфекционного эндокардита эндокардитом Либмана – Сакса может привести к отсрочке необходимой антибактериальной терапии, 2) риск осложненного эндокардита Либмана – Сакса с инфекционным эндокардитом может быть значимым для 9,4 % больных СКВ; 3) необходимо изучить профилактические меры для предотвращения инфекционного эндокардита.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-29-30

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ: ОПАСНЫЙ ДУЭТ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ГЕПАТИТА В И АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

Т.Н. Сентякова, Н.И. Савинова, О.В. Епифанцева, Р.Ю. Ислямов

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Новосибирск, Россия

Введение. В современной медицине проблема хронических вирусных гепатитов (ХВГ), как и инфекционной патологии в целом, представляется весьма значимой. Несомненно внимания заслуживает проблема ХВГ как коморбид-

ной инфекции. Значимость данного вопроса обусловлена двумя факторами. Прежде всего это способность вирусов гепатита запускать механизмы иммунопатологических процессов и коагулопатий. С другой стороны, наличие ауто-

иммунного заболевания и необходимость применения препаратов с иммуносупрессивным действием нередко обуславливают развитие коморбидных инфекций, включая вирусные.

Цель. Описание проблем у больного системной красной волчанкой (СКВ), дебютировавшей в ассоциации с перенесенным вирусным гепатитом В.

Материал и методы. Стандартные методы клинического, лабораторного и инструментального обследования больных СКВ, применяемые для оценки воспалительной активности, гемостаза, иммунного статуса, МСКТ органов грудной клетки с контрастированием сосудов, биопсия печени, нефробиопсия, стандартные методы диагностики вирусных гепатитов.

Результаты. Больной Т., 19 лет, поступил в клинику 14.02.2000, переведен из инфекционной больницы. Состояние при поступлении тяжелое: фебрильная лихорадка, эритема лица в виде «бабочки», множественные дигитальные некрозы, полиартрит, диффузно-очаговая алопеция, одышка, боль в животе, грудной клетке, астеноневротический синдром, иктеричность кожи, слезистых, гепатолиенальный синдром, анемия, нефритический синдром. В течение 3–4 лет страдал фотодерматозом, с детства — поливалентная аллергия. В марте 1999 г. по поводу флюса обращался к стоматологу. В апреле 1999 г. появились слабость, субфебрильная лихорадка, в июле 1999 г. развилась интенсивная желтуха, госпитализирован в инфекционную больницу, диагностирован вирусный гепатит В, улучшение достигнуто от преднизолона в дозе 30 мг/сут. После отмены преднизолона вновь появились субфебрильная лихорадка, слабость, иктеричность кожи, присоединились артралгии, миалгии. В декабре 1999 г. повторно обращался к стоматологу по поводу рецидива флюса. В январе 2000 г. в связи с нарастающей желтухой и лихорадкой был госпитализирован в инфекционную больницу. Осуществлена биопсия печени, констатированы стигмы хронического гепатита В: матово-стекловидные гепатоциты, песочные ядра в гепатоцитах, некрозы гепатоцитов, фиброз портальных трактов, гидронефротическая дистрофия. Методом ИФА выявлены HbsAg, HbeAg, HbcAg. При динамическом наблюдении отмечено развитие эритемы лица в виде «бабочки», васкулитов, кардита, нефрита, артрита, миалгий, анемии, LE-клеточного феномена. После консультации переведен в ревма-

тологическое отделение. Диагностирована СКВ. Фотосенсибилизация в анамнезе, эритема лица в виде «бабочки», артрит, нефрит, гематологический синдром, обнаружение LE-клеток, АТ к нДНК, АНФ позволили диагностировать это заболевание. Персистирующая вирусная инфекция гепатита В послужила фактором, провоцирующим развитие СКВ. В клинической картине болезни ведущими были тяжелые поражения сосудистого типа, отмечено развитие АФС-синдрома. При биопсии кожно-мышечного лоскута обнаружены поражения капилляров и артериол, некротизирующий смешанно-клеточный артериит с пристеночными тромбами. Улучшение отмечено от преднизолона в дозе 60 мг/сут, виферона, фраксипарина. В 2001 г. отмечено обострение СКВ, при нефробиопсии констатирован IV морфологический класс волчаночного нефрита, проведено 6 пульсов циклофосфамида (ЦФА). В 2002–2004 гг. эпизоды обострения, потребовавшие повторных ЦФА-пульсов. В 2005 г. констатировано развитие асептических некрозов головок бедренных костей. В 2015 г. осуществлено эндопротезирование тазобедренных суставов. В лечении применялись преднизолон, плаквенил, азатиоприн, курантил. Активных проявлений гепатита за весь последующий период наблюдения не отмечено, однако в крови сохранялись маркеры персистирующей вирусной инфекции гепатита В. Персистенции вирусной инфекции могло способствовать длительное использование в лечении больного иммуносупрессантов. В 2019 г., через 19 лет от начала болезни, развился тромбоз легочной артерии тромбоземболического генеза (источником послужил тромбоз глубоких вен левой ноги). Выявлена высокая иммунологическая активность АФС-синдрома, СКВ. Проведена тромбэктомия из вены левой ноги, синхронизирующая схема, включающая плазмаферез, пульсы метилпреднизолона, ЦФА. Активные проявления СКВ и АФС были купированы. В 2020 г. наблюдался амбулаторно, в лечении использовались продакса, плавикс, плаквенил, преднизолон и азатиоприн в поддерживающих дозах.

Заключение. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует возможную триггерную роль вирусов гепатита В в развитии СКВ и возможную роль персистирующей вирусной инфекции в развитии тяжелых волчаночных и АФС кризов, включая ТЭЛА.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-31-31

ВОЛЕМИЧЕСКИЙ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ДО И ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

Е.А. Сергеев, А.А. Силаев, Н.В. Савушкина

Дальневосточный федеральный университет, о. Русский, Владивосток, Россия

В клинической практике широко обсуждается концепция взаимодействия коморбидности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ишемической болезни сердца (ИБС). Это обуславливает необходимость тщательного гемодинамического мониторинга у кардиохирургических больных с коморбидностью в периоперационном и раннем послеоперационном периоде.

Цель исследования состояла в оценке параметров центральной и легочной гемодинамики в процессе выполнения коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (ИК) у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ с использованием метода транспульмональной термодилуции.

Материал и методы. В исследовании приняло участие 40 пациентов с ИБС, ранжированных на две группы: первая – 11 больных ИБС в сочетании с ХОБЛ II–III степени тяжести вне обострения, вторая – 29 больных ИБС без легочной патологии. Показатели центральной гемодинамики и легочной волюметрии измерялись методом транспульмональной термодилуции с использованием монитора Dregel Delta XL с модулем «Pulsion PiCCO Plus». Показатели гемодинамики анализировали в III этапа: после интубации трахеи и начала искусственной вентиляции легких; после завершения про-

цедуры ИК; через 24 часа после оперативного лечения.

Результаты. Наиболее значимы в диагностике развития острого повреждения легких были показатели индексов внутригрудного объема крови (ИВГОК), проницаемости легочных сосудов (ИПЛС) и значения индекса внесосудистой воды легких (ИВСВЛ). При коморбидности ИБС с ХОБЛ, ИВСВЛ было исходно выше нормы ($12 \pm 1,21$ мл/кг) и оставалось повышенным после отхода от ИК ($13,67 \pm 2,16$ мл/кг). Также в данной группе отмечается существенное увеличение уровня ИПЛС по отношению к исходным показателям ($1,94 \pm 0,012$ и $2,32 \pm 0,025$ у.е., $p = 0,0079$). После коррекции волемического статуса у пациентов I группы зарегистрировано снижение ИВСВЛ до $9,17 \pm 0,45$ мл/кг ($p = 0,0045$) и ИПЛС до $1,62 \pm 0,1$ ($p = 0,0316$). У пациентов II группы не выявлено статистически значимых изменений ИВСВЛ и ИПЛС до и после оперативного вмешательства ($p < 0,05$).

Выводы. У пациентов с коморбидностью ХОБЛ ИБС вовремя и после ИК необходимо использовать методику транспульмональной термодилуции, которая позволяет оценить проницаемость легочного капиллярного барьера, разработать персонализированный подход к лечению и значительно улучшить прогноз заболеваемости.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-31-32

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ КОМОРБИДНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ДО И ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Е.А. Сергеев, А.А. Силаев, Н.В. Савушкина

Дальневосточный федеральный университет, о. Русский, Владивосток, Россия

Коронарное шунтирование (КШ) является наиболее эффективным методом лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Наличие различных вариантов коморбидности остается одним из важных факторов, ограничивающих эффективность КШ за счет возрастающей вероятности послеоперационных осложнений и смертности.

Цель исследования. Оценка системной и легочной гемодинамики у пациентов ИБС с различными вариантами коморбидности до и после КШ методом транспульмональной термодилуции.

Материал и методы. Обследовано 46 больных ИБС, которые были разделены на три группы коморбидности: кардиоваскулярную, респиратор-

торную и метаболическую. Показатели гемодинамики регистрировали методом транспульмональной термодилуции с использованием монитора Drager Delta XL и модуля «Pulsion Picco Plus» (Германия) на трех этапах: после начала искусственной вентиляции легких (I этап), после завершения ИК (II этап) и через 24 часа после оперативного лечения (III этап).

Результаты. При респираторном варианте коморбидности после отхода от ИК и через 24 часа после КШ отмечен наиболее высокий уровень системного сосудистого сопротивления (2359,67 [2125,91; 2593,42] и 2294 [2070,7; 2517,3] дин/с/см⁻⁵/м²), минимальные значения глобальной фракции выброса (18 [15; 22] и 19 [16; 21] %), менее заметное по отношению к другим группам больных снижение глобального

конечного диастолического и легочного объемов крови. На всех этапах исследования фиксировались максимальные значения индексов внесосудистой жидкости в легких и проницаемости легочных сосудов у пациентов с респираторной и метаболической коморбидностью. У больных с кардиоваскулярной коморбидностью нарушения гемодинамического статуса в динамике наблюдения были менее выраженными.

Заключение. Использование волюметрического и гемодинамического мониторинга на основе метода транспульмональной термодилуции позволяет комплексно оценить показатели центрального и легочного кровообращения у больных ИБС в динамике операционного и раннего послеоперационного периодов с различными вариантами коморбидности.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-32-33

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СРОКОВ ПРОВЕДЕНИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ФАРМАКОИНВАЗИВНОЙ СТРАТЕГИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

А.Ю. Сердечная, И.А. Сукманова

КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Россия

Введение. Среди пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) быстрое восстановление нормального коронарного кровотока имеет первостепенное значение. Множество больниц не имеют доступа к центрам с возможностью проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в течение 120 минут либо транспортировка в связи с тяжестью пациента невозможна. Тромболитическая терапия (ТЛТ) представляется доступным и легко выполнимым методом восстановления проходимости инфарктсвязанной артерии (ИСА). Однако ТЛТ в 50 % не позволяет достигнуть кровотока TIMI III в ИСА. Необходима последующая транспортировка в ЧКВ-центр. Оптимальной стратегией реперфузии является сочетание ТЛТ и отсроченного ЧКВ.

Цель. провести оценку эффективности фармакоинвазивной стратегии (ФИС), сравнить возникшие осложнения в зависимости от сроков проведения ТЛТ.

Материал и методы. На базе КГБУЗ АККД за 2020 г. пролечено 673 пациента с ИМпST. Выбраны пациенты с ИМпST после ТЛТ с последующим стентированием ИСА. Выделено две группы пациентов: 1 – пациенты с проведением догоспитального ТЛТ, 2 – пациенты с госпитальным (г)ТЛТ. В дальнейшем сопоставлены гемодинамические показатели, сопутствующие

заболевания, возникшие осложнения. Изучались данные анамнеза, лабораторные показатели, в том числе тропонин I, ЭКГ, ЭХОКГ, КАГ. Оценено время от начала болевого синдрома до доставки в ЧКВ-центр.

Результаты. Первую группу составили 124 пациента в возрасте $64 \pm 1,6$ года, вторую – 79 пациентов в возрасте $62,3 \pm 1,4$ года. Перенесенный ИМ и стенокардия в анамнезе встречались у 23,7 % пациентов 1-й группы и у 26,5 % второй. В 1-й группе для ТЛТ 93,5 % использовалась Тенектеплаза, во 2-й – Стрептокиназа 41,8 %, фортелизин 12,7 %, проурокиназа 11,2 %. Обе группы составляли преимущественно мужчины, в 1-й – 72,2 %, во 2-й – 73,4 %. По данным КАГ эффективность ТЛТ в обеих группах сравнительно не отличалась: 70 и 71 % ($p = 0,3$). Время доставки в ЧКВ-центр более 24 часов составило у 25,4 % пациентов в группе дТЛТ к 24 % гТЛТ. Острая левожелудочковая недостаточность класса Killip III–IV развилась в 5,6 % случаев в 1-й группе, у 3,5 % – во 2-й ($p = 0,04$), что являлось показанием к более раннему применению ТЛТ. Правая коронарная артерия (ПКА) была ИСА в 51 % случаев в 1-й группе и в 49 % – во второй ($p = 0,05$). Полного восстановления коронарного кровотока по шкале TIMI удалось достичь у 98 % пациентов 1-й группы и 91 % – во 2-й ($p = 0,02$).

Во 2-й группе острое почечное повреждение (ОПП) развилось у 18 % пациентов, в 1-й группе – у 9 % ($p = 0,04$). Желудочковые тахикардии встречались у 11 % пациентов во 2-й группе и у 5 % – в первой ($p = 0,03$). Средние показатели тропонина в 1-й группе – $17,5 \pm 1,8$, во 2-й – $22,8 \pm 2,0$ нг/мл.

Вывод. ФИС является основной стратегией лечения ИМспСТ у пациентов, удаленных от ЧКВ-центров. Проведение ТЛТ в кратчайшие сроки приводит к меньшему развитию осложнений в раннем периоде ИМ и большему проценту восстановления коронарного кровотока.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-33-34

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ «НОВЫХ» И КОНВЕНЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В ФОРМИРОВАНИИ РИСКА СМЕРТИ У ЖЕНЩИН ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА В СИБИРСКОМ РЕГИОНЕ

В.Н. Серебрякова, В.С. Кавешников

*Научно-исследовательский институт кардиологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия*

Введение. Общеизвестно, что распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) ниже среди женщин, чем среди мужчин. Тем не менее во всех возрастных группах инфаркт миокарда чаще имеет фатальный исход среди женщин, чем среди мужчин, особенно эта тенденция выражена среди молодых женщин в возрасте до 55 лет. По мнению экспертов ВОЗ, распространенность факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин европейского региона в активном трудоспособном возрасте является значительной, и динамика их за 20 лет носит исключительно прогрессивный характер.

Целью исследования явилось изучение роли отдельных ФР ССЗ «новых» и конвенционных в формировании риска смертности в женской популяционной когорте.

Материал и методы. В рамках эпидемиологического исследования «ЭССЕ-РФ» была сформирована случайная выборка из 1600 участников в возрасте 25–64 лет, стратифицированных по возрасту и полу в одном из крупных городов Сибирского региона России (Томск). Обследована 941 женщина с откликом 80,0 %. Все испытуемые подписали информированное согласие и заполнили валидизированные анкеты, касающиеся физической активности, образования, питания, курения, сопутствующих заболеваний и терапии. Проспективное наблюдение за сформированной когортой составило 7 лет. Анализировались такие показатели, как причина смерти, средний возраст наступления смерти, структура общей и сердечно-сосудистой смертности, кумулятивные показатели смертности и плотности смертности, прогностические оценки ряда ФР – наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях, систолическое

артериальное давление (САД), частота сердечных сокращений (ЧСС), сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, дисперсия интервала QT > 30 мс. Статистический анализ проводился с использованием SPSS Statistics 20. Проведена многомерная логистическая регрессия с поправкой на возраст.

Результаты. Средний возраст наступления смертных случаев в популяционной когорте женщин от всех причин составил $55,5 \pm 6,9$ года. По причине ССЗ этот показатель на два года был меньше – $53,6 \pm 6,9$ года. Выявлено, что ССЗ и онкологические заболевания имели одинаковый удельный вес в структуре смертности – по 47,8 %. Не зарегистрировано ни одного случая смерти, не связанного с немедицинскими причинами. Доля других причин составила 4,3 %. В структуре смертности от ССЗ более 65,4 % приходится на ИБС, удельный вес инсульта как причины смерти составляет 26,9 % и другие формы ССЗ занимают 7,7 %. Кумулятивный показатель общей смертности составил 2,4 %. Анализ кумулятивных показателей смертности от отдельных причин показал, что в 1,2 % случаев смерть наступила в результате ССЗ, в 1,3 % случаях – от остальных внесердечно-сосудистых причин. Показатели плотности (инцидента) смертности составили: 3,65; 1,75 и 1,11 на 1000 человеко-лет наблюдений от всех причин, ССЗ и ИБС соответственно. Изучение вклада ФР ССЗ в формирование риска смерти от всех и кардиальных причин с помощью однофакторной модели пропорционального риска Кокса показало, что при поправке на возраст у женщин наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях не демонстрировало значимой взаимосвязи с риском кардиальной смерти и смерти от всех причин. Аналогичная

закономерность установлена в отношении сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (>9) с поправкой на возраст и уровень САД, а также в отношении показателя дисперсии интервала QT > 30 мс с поправкой на возраст и ЧСС.

Заключение. Таким образом, по результатам 7-летнего проспективного когортного иссле-

дования гипотеза о влиянии «новых» ФР ССЗ (наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (>9) и показатель дисперсии интервала QT > 30 мс) на формирование риска смертности у женского населения не нашла своего подтверждения.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-34-36

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ ПЕДАГОГОВ

А.Э. Степанова, Е.Л. Потеряева, В.Н. Семенова

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Введение. Во второй половине XX в. основную опасность для здоровья населения и проблему для здравоохранения стали представлять неинфекционные заболевания (НИЗ), в первую очередь болезни сердечно-сосудистой системы, которые в настоящее время являются ведущей причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности взрослого населения. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – ведущая причина смерти населения РФ (вклад в общую смертность составляет 57 %). В последние годы наблюдается «омоложение» этих заболеваний, снижение показателей ССЗ, но проблема остается острой [1, 2]. По данным авторов [1], с 2015 по 2019 г. экономический ущерб от ССЗ в РФ составил 8,7 трлн рублей, что равно 9,2 ВВП за указанный период.

Неслучайно под руководством ВОЗ в 2013 г. все государства-члены (194 страны) разработали «Глобальный план действий по профилактике НИЗ и борьбе с ними на 2013–2020 годы», две из девяти глобальных целей которого непосредственно направлены на профилактику ССЗ и борьбу с ними. Шестая цель указанного плана предусматривает снижение распространенности случаев повышенного кровяного давления в мире на 25 %. Реализуемый в России национальный проект «Здравоохранение» включает в себя восемь федеральных проектов, среди которых «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» (1 октября 2018 г. – 31 декабря 2024 г.). Артериальная гипертензия (АГ) относится к наиболее распространенным, социально значимым ССЗ.

Цель – изучить распространенность АГ, оценить факторы риска в коллективе педагогов средних общеобразовательных школ г. Новосибирска.

Материал и методы. Проведено профилактическое обследование 300 педагогов-женщин средних общеобразовательных школ разного

типа г. Новосибирска. Средний возраст – $43,7 \pm 11,3$ года, средний стаж $20,5 \pm 11,8$ года. Обследование включало социологические, антропометрические, психологические (диагностика профессионального выгорания по опроснику Maslach Burnout Inventory, МВІ, адаптированному для России Н.Е. Водопьяновой, 2001, и определение уровня личностной и ситуативной тревожности с помощью методики Ч. Спилбергера) исследования.

Результаты. Наличие гипертензии у немало-го числа учителей можно предполагать на основании гигиенической оценки профессиональной деятельности. Современный этап развития характеризуется увеличением профессий, условия труда которых сопровождаются высоким уровнем нервно-эмоционального напряжения вследствие возрастающего объема информации, повышения ответственности за выполняемую работу, необходимости принятия решений в условиях дефицита времени. Установлена причинно-следственная связь между степенью напряженности труда и формированием АГ у лиц разных профессиональных групп [3]. Широкомасштабное внедрение информационных технологий в образовательный процесс, естественно, вносит существенные изменения в характеристики труда педагогов всех ступеней образования. В соответствии с общепринятым подходом по напряженности учительский труд относится к классу 3.1 – напряженный труд первой степени.

Анализ собственных данных выявил наличие АГ у каждого четвертого – 26 %. Распространенность АГ среди взрослого населения составляет 30–45 %, одинакова в странах с низким, средним и высоким уровнями дохода. В российской популяции среди мужчин в возрасте 25–65 лет распространенность АГ несколько выше (в некоторых регионах она достигает 47 %), тог-

да как среди женщин распространенность АГ около 40 % [4]. Полученные нами результаты, с одной стороны, несколько ниже приводимых другими исследователями значений, но, с другой стороны, свидетельствуют о распространенности данной патологии.

Этиология АГ остается не до конца выясненной, но выявлен ряд факторов риска.

Некоторые факторы (наследственность, возраст) тесно и независимо связаны с повышением артериального давления. Естественно, природа этих факторов не позволяет изменять, «модифицировать» их. Эпидемиологические исследования показали, что около 30 % вариаций АГ в различных популяциях обусловлены генетическими факторами. В нашей выборке у 85,9 % лиц с АГ выявлена наследственная предрасположенность. Анализ распространенности в разных возрастных группах подтверждает накопленные в медицинском сообществе данные о зависимости от возраста: выявлена сильная прямая корреляционная связь наличия АГ с возрастом ($p < 0,0001$; $r = 0,66$). Распространенность АГ увеличивается с возрастом, достигая 60 % и выше у лиц старше 60 лет [4]. Данное явление имеет негативную прогностическую значимость в связи с так называемым постарением общества в результате увеличения продолжительности жизни. Достаточно велика доля «возрастных» учителей в современной школе [5]. В нашей выборке 25 % учителей имеют возраст 51 год и более.

Среди обследованных педагогов выявлена высокая частота поведенческих факторов риска: избыточная масса тела — у 55,7 %, недостаточная физическая активность — у 35,7 %. Частота алиментарно-зависимых факторов риска обусловлена нарушением принципов рационального здорового питания, выражающимся в несоответствии физиологическим потребностям в нутриентном составе, неправильном режиме приема пищи. Лишь половина (49,7 %) педагогов соблюдали принципы здорового питания. В рационе питания трети (34,3 %) достаточно часто присутствует «вредная» еда — жареное, соленое, копченое. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований выявили взаимосвязь между ожирением, верифицированным по индексу массы тела (ИМТ), и уровнями артериального давления, а также прогностическую роль ИМТ в отношении развития АГ [6].

Известно, что стресс является одним из существенных факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы. Повышение артериального давления — типичное проявление острой стрессовой реакции [7, 8]. При изучении психического здоровья учителей выявлена высо-

кая распространенность профессионального выгорания и тревожности значимых уровней выраженности. Наличие корреляционных связей АГ с тревожностью ($p < 0,043$), которая имеет статистическую связь с профессиональным выгоранием ($p < 0,0001$; $r = 0,3$), показывает роль специфики педагогической деятельности (профессия педагога относится к разряду стрессогенных и эмоционально напряженных) в формировании АГ.

Можно предполагать и вклад климатических особенностей, в частности особенностей питания и дефицита солнечной радиации [9]. Подобного рода исследований немного в доступной литературе [10].

Заключение. Полученные в нашем исследовании результаты с учетом опыта других исследователей являются основанием для многофакторной профилактики нарушений соматического и психического здоровья педагогов средних общеобразовательных школ. Особого внимания требуют мероприятия по уменьшению вклада факторов риска развития и прогрессирования артериальной гипертензии.

Литература

1. Безверхов А.А., Ищенко О.Ю. Динамика смертности от сердечно-сосудистых заболеваний за период 2015–2019 гг. *Norwegian Journal of Development of the International Science*, 2021; 4: 35–38.
2. Усачева Е.В., Нелидова А.В., Куликова О.М., Флянку И.П. Смертность трудоспособного населения России от сердечно-сосудистых заболеваний. *Гигиена и санитария*, 2021; 100 (2): 159–165. Available from: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-2-159-165>
3. Гимаева З.Ф., Захарова Р.Р., Каримова Л.К., Гимранова Г.Г., Калимуллина Д.Х., Калимуллина Г.Н., Романов В.С. Значимость углубленных медицинских осмотров для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний работников нефтеперерабатывающих и нефтехимических производств. *Сиб. науч. мед. журн.*, 2017; 37 (3): 79–82.
4. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (3): 3786. Available from: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
5. Заир-Бек С.И., Мерцалова Т.А., Анчиков К.М. Кадры школьного образования: возможности и дефициты. *Мониторинг экономики образования*, 2020; 18: 1–17.
6. Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Индуцированная ожирением артериальная гипертензия. Основные патофизиологические механизмы развития. *Артериальная гипертензия*, 2021; 27 (3): 260–268. Available from: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-3-260-268>
7. Антонов Е.В., Александрович Ю.В., Серяпина А.А., Климов Л.О., Маркель А.Л. Стресс и артериальная гипертензия: крысы линии НИСАГ (ISIAN). *Ваки-*

- лов. журн. селекции и генетики, 2015; 19 (4): 455–459. Available from: <https://doi.org/10.18699/VJ15.060>
8. Антропова О.Н., Осипова И.В. Реактивность на психоэмоциональный стресс: клинические аспекты при артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*, 2018; 24 (2): 145–150. Available from: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-2-145-150>
 9. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Факторы окружающей среды и сердечно-сосудистые заболевания. *Гигиена и санитария*, 2021; 100 (3): 223–228. Available from: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-3-223-228>
 10. Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Цырлин В.А. Зависимость цирканнуальной динамики артериального давления от сезонных колебаний метеорологических и гелиофизических факторов. *Метаанализ. Рос. кардиол. журн.*, 2019; 24 (1): 80–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-80-93>

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-36-36

ЧАСТОТА ГОСПИТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ПОВТОРНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ОСТРЫМ ПОЧЕЧНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ

И.А. Сукманова, О.В. Демчук

КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Россия

Введение. Пациенты с инфарктом миокарда (ИМ) и острым почечным повреждением (ОПП) требуют более внимательного наблюдения в связи с применением дополнительных лечебно-диагностических мероприятий, зачастую с удлинением периода госпитализации, необходимостью коррекции доз лекарственных препаратов. Чрезвычайно важным представляется изучить влияние ОПП у пациентов с ИМ на частоту осложнений и повторных сердечно-сосудистых событий в различные временные периоды после индексного события.

Цель исследования. Изучить частоту осложнений и повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМ после чрескожных вмешательств (ЧКВ) и ОПП.

Материал и методы. В исследование включено 193 пациента с ИМ и ЧКВ, разделенных на две группы: первую составили 123 пациента в возрасте $61,1 \pm 0,9$ года с наличием признаков ОПП, вторую – 70 пациентов, не имеющих признаков ОПП в возрасте $60,6 \pm 1,6$ года. У всех пациентов оценивались клинические параметры, показатели функции почек (креатинин, СКФ), уровень МАУ, СРБ, NTproBNP, данные эхокардиографии (ЭХОКГ), КАГ (выполненной при поступлении). Для расчетов использовался статистический пакет STATISTICA 6, значимыми считали отличия при $p < 0,05$. При выписке и через год оценивалась частота осложнений и повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов обеих групп.

Результаты. У пациентов с ОПП на 3-й день госпитализации наблюдалось повышение уровня креатинина до $130,4 \pm 3,5$, $p = 0,000$ и снижение СКФ до $51,8 \pm 1,7$ мкмоль/л, $p = 0,000$, уровень NTproBNP был выше, чем в группе без ОПП, – $1733,4 \pm 286,1$ против $660,4 \pm 67,4$ ($p = 0,005$)

соответственно. Выявлена отрицательная корреляционная связь между показателем СКФ, оцененном на 3-и сутки госпитализации, и NTproBNP ($r = -0,28$; $p = 0,007$), положительная между МАУ, СРБ ($r = 0,33$; $p = 0,001$) и креатинином на 3-и сутки госпитализации ($r = 0,29$; $p = 0,009$). Среди осложнений ИМ в группе с ОПП чаще встречался кардиогенный шок – 17 (13,8 %) против 3 (4,2 %) в группе без ОПП, $p = 0,03$ и Killip II 44 (35,7 %) и 11 (15,7 %) соответственно, $p = 0,002$, а также острая аневризма передней стенки ЛЖ – 14 (11,3 %) против 2 (2,8 %), $p = 0,004$ соответственно. Фибрилляция предсердий (как осложнение ИМ) выявлена у 26 (21,3 %) пациентов первой и у 6 (8,5 %) второй группы, $p = 0,024$, наджелудочковая тахикардия – у 20 (16,2 %) пациентов первой и у 2 (2,8 %) второй группы, $p = 0,004$. За время госпитализации рецидивы ИМ чаще диагностировались также у пациентов группы с ОПП – 13 (10,5 %) против 1 (1,4 %), $p = 0,019$ соответственно. В течение года после выписки у пациентов с ОПП чаще встречались повторные коронарные события, такие как нестабильная стенокардия – 27 (21,9 %) против 5 (4 %) у пациентов второй группы, $p = 0,007$, соответственно, повторный инфаркт миокарда выявлен у 19 (15,4 %) пациентов первой группы и у 2 (1,5 %) – второй, $p = 0,007$.

Выводы. Таким образом, выявлено, что у пациентов с ИМ после ЧКВ и ОПП частота осложнений ИМ и повторных сердечно-сосудистых событий в течение года после индексного события больше, чем у пациентов с нормальной функцией почек, что подтверждается выявленными взаимосвязями показателей почечной функции (МАУ, СКФ) с маркерами прогноза (NTproBNP и СРБ).

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-37-37

**ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ СЕРДЦА
В АНАМНЕЗЕ И НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ
В УСЛОВИЯХ ИНФЕКЦИОННОГО ГОСПИТАЛЯ АЛТАЙСКОГО КРАЕВОГО
КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА**

И.А. Сукманова, А.С. Пинаева

КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Россия

Введение. Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, до настоящего момента представляет собой глобальную проблему здравоохранения. Особого внимания требуют пациенты, имеющие в анамнезе трансплантацию органа и находящиеся на иммуносупрессивной терапии. Помимо респираторных осложнений, для новой коронавирусной инфекции характерно развитие миокардита, который сопровождается повышением уровня высокочувствительного тропонина I, изменениями ЭКГ, развитием левожелудочковой недостаточности, что у пациентов с трансплантированным сердцем может быть ошибочно принято за процесс отторжения трансплантата.

Цель. Оценить эффективность терапии COVID-19 у пациентов с ортотопической трансплантацией сердца в анамнезе.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ, включающий трех пациентов (2 женщины и 1 мужчина), госпитализированных в инфекционный госпиталь КГБУЗ АККД в период с декабря 2020 г. по март 2021 г. с диагнозом: новая коронавирусная инфекция, в анамнезе имеющих ортотопическую трансплантацию сердца. Возраст пациентов варьировал от 37 лет до 51 года, средний возраст составил 44,3 года. Всем пациентам выполнен комплекс лабораторно-инструментального обследования: определение концентрации такролимуса в крови, электрокардиограмма, эхокардиография, мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК), определение уровня С-реактивного белка (исходно и повторно).

Результаты. Среднетяжелое течение новой коронавирусной инфекции наблюдалось у двух пациентов, осложнившись наличием полисегментарной двусторонней вирусной пневмонии, признаками синдрома активации макрофагов

(проявляющимся панцитопенией, многократным повышением СРБ относительно референтных значений). В связи с чем, помимо базовой противовирусной терапии ингибитором РНК-заисимой РНК-полимеразы (фавипиравир), у этих пациентов проводилась пульс-терапия глюкокортикостероидами (метилпреднизолон). Применение данных препаратов позволило остановить прогрессирование дыхательной недостаточности, купировать проявления синдрома активации макрофагов. Один пациент из группы имел легкое течение новой коронавирусной инфекции, однако помимо противовирусной терапии получал глюкокортикостероиды с целью минимизации риска отторжения трансплантата. Все пациенты продолжали получать базовую иммуносупрессивную терапию согласно руководства по ведению данной нозологической группы. По данным эндомикардиальной биопсии данных об антителоопосредованном отторжении сердечного трансплантата у анализируемых больных выявлено не было. Все пациенты выписаны домой в удовлетворительном состоянии после элиминации вируса и купирования клинических проявлений инфекции.

Выводы. Пациенты после трансплантации сердца представляют собой особо уязвимую группу из-за хронической иммуносупрессии, высокого уровня сопутствующих заболеваний и частых контактов с медицинскими работниками. Несмотря на то что многие аспекты патогенеза, патоморфологии и лечения COVID-19 по-прежнему нуждаются в дальнейшем комплексном изучении, ведение данной группы пациентов согласно временным методическим рекомендациям по лечению новой коронавирусной инфекции способно замедлить прогрессирование заболевания, улучшить клиническую и лабораторную картину.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-38-38

КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПО КРИТЕРИЯМ ВНОК В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ: ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. Суханов, С.В. Мустафина, Д.В. Денисова, О.Д. Рымар, В.В. Гафаров

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

Введение. Многочисленные исследования показали, что отдельные компоненты метаболического синдрома (МС) могут быть ассоциированы с когнитивными нарушениями и деменцией. Однако патогенез такой ассоциации остается до конца не выясненным. Имеется лишь несколько исследований по этой тематике, большинство из которых выполнялось на популяциях лиц старших возрастных групп. Оценка состояния когнитивных функций (КФ) уже в молодом возрасте, не ограничиваясь, как это было ранее, лишь анализом КФ в пожилом и старческом возрасте, представляет собой важную и недостаточно изученную к настоящему времени практическую и научную проблему.

Цель. Дать популяционную оценку паттернов когнитивных нарушений (КН) в репрезентативной выборке мужчин и женщин 25–44 лет с метаболическим синдромом (МС) в условиях Западной Сибири.

Материал и методы. Выполнено одномоментное популяционное обследование случайной репрезентативной выборки лиц 25–44 лет обоего пола (1503 человека), постоянно проживающих в неблагоприятных условиях Западной Сибири (г. Новосибирск). В этой выборке исследование состояния когнитивных функций (КФ) проводилось у 1009 человек: у 463 мужчин (45,9 %) и 546 женщин (54,1 %). Выполнялись тест запоминания 10 слов по методике, предложенной А.Р. Лурия (унифицирована для целей скрининга), с последующим воспроизведением после интерферирующих заданий (припоминание), корректурная проба (буквенная модификация теста Бурдона, применяемая для целей скрининга), а также исключение понятий (словесный вариант теста). Использованы критерии МС (ВНОК, 2009): ОТ >80 см у женщин и >94 см у мужчин и два из следующих критериев: АД $\geq 130/85$ мм рт. ст., ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин, ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л, гипергликемия плазмы крови >6,1 ммоль/л. Статистическая обработка проводилась в пакете R for

Windows. Достоверность различий между двумя классами переменных проверяли с помощью теста Манна – Уитни (U). Различия считались достоверными при уровне значимости не менее 95 % ($p < 0,05$).

Результаты. Для МС по критериям ВНОК показаны статистически значимые ассоциации с непосредственным (1-й опыт запоминания 10 слов [$p = 0,025$; U = 88541,0], среднее значение непосредственно запомненных 10 слов [$p = 0,015$; U = 87628,5]) и отсроченным воспроизведением слов после интерферирующего задания ($p = 0,015$; U = 87815,5) в тесте запоминания 10 слов по А.Р. Лурия. Средний ранг, как и средние значения этих когнитивных тестов, был выше у лиц в возрасте 25–44 лет без МС по сравнению с теми, у кого МС был диагностирован (1-й опыт запоминания 10 слов [$6,62 \pm 1,31$ vs. $6,39 \pm 1,31$ слова, их ранги 513,85 vs. 468,66 у лиц с МС], среднее значение непосредственно запомненных 10 слов [$8,1 \pm 0,985$ vs. $7,91 \pm 1,037$ слова, их ранги 515,74 vs. 465,19 у лиц с МС] и воспроизведено слов после интерферирующего задания [$8,31 \pm 1,44$ vs. $8,03 \pm 1,59$, их ранги 515,49 vs. 465,9 у лиц с МС]). Связи МС по критериям ВНОК с показателями корректурной пробы отсутствовали. Также не было выявлено статистически значимых ассоциаций МС (ВНОК) с количеством животных, названных за одну минуту в тесте на речевую активность при изучении семантически опосредуемых ассоциаций.

Заключение. В популяционном исследовании лиц молодого возраста (25–44 года) впервые в России/Сибири (г. Новосибирск) доказано статистически значимое ухудшение когнитивных паттернов памяти у лиц с компонентами МС (ВНОК). Это подтверждает важное значение «цереброваскулярного континуума» в генезе КН уже в молодом возрасте.

Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию АААА-А17-117112850280-2 и при финансовой поддержке гранта РФФИ 19-013-00800.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-39-40

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ АССОЦИАЦИЙ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ С ФАКТОРАМИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ВЫБОРКЕ ПРИ СТАРЕНИИ

А.В. Титаренко, С.В. Шишкин, Л.В. Щербакова, С.К. Малютина

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

Введение. На фоне увеличения продолжительности жизни и старения населения изучение возраст-ассоциированных состояний приобретает высокую значимость. Сохранение когнитивных функций (КФ) – важный аспект здорового старения. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности среди лиц обоего пола. В некоторых исследованиях выявлена связь между развитием когнитивных нарушений и факторами риска, связанными с образом жизни и характерными для других неинфекционных заболеваний. Однако данных о возрастных изменениях КФ и их связи с факторами сердечно-сосудистого риска на популяционном уровне в России недостаточно.

Цель исследования. Изучить половые особенности связи показателей КФ с модифицируемыми факторами риска ССЗ в российской популяционной выборке мужчин и женщин 55–84 лет в одномоментном подходе.

Материал и методы. Исследование выполнено на материале популяционной когорты жителей г. Новосибирска (международный проект HAPIEE). Изучена случайная выборка из 3153 человек (мужчины и женщины) 55–84 лет. Дизайн работы – кросс-секционное исследование. Протокол исследования включал стандартизованную оценку факторов риска, истории и лечения ССЗ и других хронических неинфекционных заболеваний, стандартизованное нейропсихологическое тестирование (количественная оценка функции памяти, семантической речевой активности и концентрации внимания). Все участники заполняли информированное добровольное согласие на исследование. Все этапы исследования одобрены Этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины.

Результаты. В обследованной популяционной выборке мужчины составили 38 % (1198 человек), женщины – 62 % (1955 человек). Средний возраст мужчин $69,2 \pm 7,0$ года, женщин – $69,7 \pm 6,9$ года. Выявлены гендерные особенности распространенности социально-экономических и поведенческих факторов ри-

ска ССЗ. Среди мужчин по сравнению с женщинами чаще встречались лица с высшим образованием, экономически активные, женатые, курящие в прошлом или настоящем, употребляющие алкоголь чаще и в более высоких дозах ($p < 0,001$ во всех случаях). Показатели здоровья также имели половые различия. У мужчин по сравнению с женщинами выявляли более высокие средние значения систолического артериального давления (АД) ($p = 0,04$) и диастолического АД ($p < 0,001$), отношения окружности талии к окружности бедер ($p < 0,001$), глюкозы плазмы крови натощак ($p = 0,049$), более высокую частоту ССЗ ($p = 0,006$), включая ишемическую болезнь сердца ($p = 0,003$). Женщины по сравнению с мужчинами имели более высокие средние значения показателей липидного профиля ($p < 0,001$ для общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, $p = 0,048$ для триглицеридов), индекса массы тела ($p < 0,001$) и более высокую частоту артериальной гипертензии ($p < 0,001$). Средние показатели памяти и концентрации внимания были выше у женщин ($p < 0,001$), а теста на семантическую речевую активность – у мужчин ($p = 0,007$).

По результатам мультивариантного линейного регрессионного анализа (в стандартизованной по возрасту и мультивариантной модели) у лиц обоего пола была выявлена положительная корреляция показателей КФ с уровнем образования и негативная связь с курением и кардиометаболическими факторами (отношение окружности талии к окружности бедер, глюкоза плазмы, систолическое АД). У женщин выявлена положительная связь КФ с уровнем общего холестерина и умеренным потреблением алкоголя. Выявленные связи не зависели от возраста и других факторов.

Заключение. По результатам кросс-секционного анализа в неселективной российской популяции 55–84 лет г. Новосибирска выявлены половые различия ассоциаций КФ с модифицируемыми факторами риска ССЗ. Полученные результаты могут быть полезны при формировании групп риска по когнитивным

нарушениям среди мужчин и женщин старшего возраста для своевременной коррекции профиля факторов риска на преморбидном этапе.

Финансирование. Проект НАРПЕЕ поддержан грантом WT081081A1A. Настоящий анализ поддержан грантом РФФИ № 20-313-90016.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-40-40

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КРИБАЛОННОЙ АБЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Г.Е. Уразова, Е.С. Тарасюк, К.А. Любенков

ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия ККХ,
Благовещенск, Россия

Введение. Растущая распространенность фибрилляции предсердий, ее прогрессирующий характер, негативное влияние не только на качество жизни, но и на прогноз, а также низкая эффективность консервативных методов лечения заставляют искать новые патогенетически обоснованные подходы к ее терапии и профилактике. На сегодняшний день методика катетерной абляции занимает лидирующие позиции в арсенале методов лечения фибрилляции предсердий.

Цель работы. Анализ результатов криобаллонной абляции у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Материал и методы. За период с января 2019 г. по декабрь 2019 г. на базе клиники кардиохирургии Амурской медицинской академии криобаллонная абляция выполнена 29 пациентам (14 мужчинам и 15 женщинам, средний возраст $46,71 \pm 2,48$ года). Отбирались пациенты без структурной патологии сердца, с неэффективной антиаритмической терапией. Давность аритмии у этих пациентов составляла от одного года до 14 лет. Все пациенты получали антиаритмическую терапию препаратами групп IC, III классов. Из сопутствующей патологии у двух пациентов диагностирован сахарный диабет 2 типа, у одного – многоузловой нетоксический зоб. Продолжительность операции составила $62,4 \pm 21,1$ мин.

Результаты. Оценка эффективности проводилась в раннем послеоперационном периоде,

через 3, 6, 12 месяцев на основании субъективной оценки состояния здоровья и качества жизни, 12-канальной ЭКГ, ЭКГ ХМ. Рецидив в госпитальные сроки возник у одного пациента. Через 6 месяцев отсутствие рецидивов фибрилляции предсердий достигнуто у 23 человек (79,3 %). Одному пациенту диагностирован синдром слабости синусового узла с последующей имплантацией ЭКС. У двух пациентов частота возникновения приступов фибрилляции предсердий значительно сократилась.

Заключение. Метод криобаллонной абляции при пароксизмальной фибрилляции предсердий демонстрирует высокие результаты на протяжении всего времени наблюдения за больными. Эффективность данного метода лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий достигнута у 79,3 % пациентов через 6 месяцев после оперативного вмешательства.

Литература

1. Баймуханов А.М. Нарушение диастолической функции сердца при фибрилляции предсердий. *Рос. мед. журн.*, 2017; 2: 101–106.
2. Канорский С.Н. Фармакотерапия фибрилляции предсердий: современные возможности и перспективы. *Врач*, 2017; 2: 28–34.
3. Коробейникова А.Н. Изучение приверженности лечению пациентов с фибрилляцией предсердий в амбулаторной практике. *Лечащий врач*, 2017; 2: 16–20.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-41-41

ДИНАМИЧЕСКАЯ МРТ В КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ НАРУШЕНИЙ ГЕМАТОМИОКАРДИАЛЬНОГО БАРЬЕРА И КРОВЕНАПОЛНЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ И ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ

В.Ю. Усов¹, М.И. Бахметьева², Н.В. Савелло³, А.Ю. Коваленко¹, С.П. Ярошевский⁴,
О.В. Мочула¹, М.Л. Белянин⁴, Ю.Б. Лишманов^{1,4}, О.И. Беличенко⁵

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск, Россия

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³ Компания Р-Фарм, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия

⁵ Научно-исследовательский институт спортивной медицины Российского государственного университета физической культуры, спорта, молодежи и туризма, Москва, Россия

Цель. Разработать и апробировать в клинике методику количественного расчета проницаемости гистогематического барьера миокарда для контраста-парамагнетика на основе математической модели Гьедде – Рутланда – Патлака (ГРП) с оценкой роста содержания контраста в миокарде и его клиренса из крови по данным динамической МРТ.

Материал и методы. В основе модели накопления парамагнетика в поврежденном миокарде – принцип Гьедде – Рутланд – Патлака (1977). Если $C_{\text{миок}}$ – содержание контраста в миокарде, $C_{\text{кровь}}$ – содержание в крови, а $k_{\text{кровь-миокард}}$ – показатель скорости диффузии «кровь – миокард», считая транспорт парамагнетика односторонним в течение первых минут после инъекции, то, откладывая $\{(C_{\text{кровь}}(t)dt)/C_{\text{кровь}}\}$ – по оси X , а $\{C_{\text{миок}}/C_{\text{кровь}}\}$ – по оси Y , $k_{\text{кровь-миокард}}$ получается тогда как линейный наклон такого графика, а удельное кровенаполнение V_0 (мл/100 см³ ткани) – интерсепт по оси ординат.

Обследованы пациенты с острым инфарктом миокарда с успешным тромболизмом ($n = 21$) и впервые выявленной воспалительной патологией ($n = 9$). МРТ с парамагнитным контрастным усилением проводилось с помощью динамического протокола FFE1.7.ssf330k МР-томографа Toshiba Titan при введении 2 мл 0,5 М гадоверсетамида на 10 кг веса тела, в матрицу 256×256 с показателями $TR = 3,4$ мс, $TE = 1,7$ мс, временем инверсии 176,0 мс, углом отклонения = 40 град, толщиной среза = 8–10 мм, показателем длины эхо (echo train length) = 1. Запись данных велась до 12 мин, 1 кадр в 30 с и затем обрабатывалась с помощью RadiAnt (Medixant, Познань, Польша), и оригинальной программой динамического ана-

лиза на MATLAB и SCILAB с построением графика ГРП, и расчетом $k_{\text{кровь-миокард}}$ и V_0 .

Результаты. Физиологический смысл $k_{\text{кровь-миокард}}$ в том, что эта величина представляет собой клиренс крови по Gd-ДТПА в миокард, т.е. количество крови, очищаемое от парамагнетика за минуту единицей объема ткани миокарда. Показатель $k_{\text{кровь-миокард}}$ составил у пациентов с острым инфарктом миокарда с успешным тромболизмом и ЧКВ ($n = 21$) $3,09 \pm 1,32$ (2,36–11,9) мл/мин/100 г ткани, тогда как у пациентов с хроническим миокардитом в обострении, или впервые выявленном остром миокардите – $1,78 \pm 0,67$ (0,50–2,42) мл/мин/100 г ткани – ($n = 9$). В норме $k_{\text{кровь-миокард}}$ составлял $0,09 \pm 0,06$ (<0,2) (мл/мин/100 г ткани). Показатели кровенаполнения миокарда V_0 (мл/100 см³) составили в норме $2,9 \pm 0,8$ мл/100 см³, в очаге ишемического повреждения – $12,5 \pm 4,6$ мл/100 см³, а в зоне воспаления – до $14,12 \pm 5,27$ мл/100 см³. При воспалительном поражении кровенаполнение было повышено и за пределами зоны повреждения, до $4,1 + 0,8$ мл/100 см³.

Использование динамического протокола позволило высокодостоверно дифференцировать ишемическое и воспалительное поражение.

Заключение. Динамическое МРТ-исследование сердца с контрастным усилением и получаемые при математическом моделировании показатели диффузии парамагнетика в зоне повреждения и кровенаполнения миокарда различаются в зависимости от характера процесса и позволяют получить дополнительную патофизиологическую характеристику сосудистой проницаемости поврежденного гистогематического барьера при ишемии.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-42-42

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОСТКОВИДНОЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ЛЕГКИХ

В.Ю. Усов¹, Н.В. Нуднов², Г.А. Игнатенко³, В.О. Воробьева², А.Р. Таркова⁴, Т.А. Берген⁴, Т.А. Шелковникова¹, В.В. Каложин⁵, М.Б. Первак³, Г.Г. Кармазановский⁶

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии Томского НИМЦ РАН, Томск, Россия

² ФГБУ «Российский научный центр рентгенрадиологии» Минздрава России, Москва, Россия

³ ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Украина

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия

⁵ ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», Томск, Россия

⁶ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

Введение. COVID-19 приводит к многочисленным постковидным нарушениям со стороны собственно легких, головного мозга, миокарда. Однако возможности прогнозирования постковидной легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в связи с фиброзирующими изменениями паренхимы легких и оптимальные методы их томографической оценки пока не ясны.

Цель исследования. Разработать методику МРТ органов грудной клетки (ОГК) для количественной оценки постковидного фиброзирования паренхимы легких, в том числе в связи с формированием постковидной ЛАГ.

Материал и методы. В исследование включено 64 пациента, перенесших ковид-19 с вовлечением легких степеней тяжести 1–4 по данным СРКТ при поступлении. Всем пациентам одновременно с МРТ ОГК проводилось ультразвуковое исследование сердца и крупных сосудов грудной полости в В-, М- и доплеровском режиме с расчетом систолического давления в правом желудочке – СДПЖ. МРТ ОГК (томографы Toshiba Titan Vantage 1,5 Т, Magnetom Open 0,2 Т) включало в себя получение томосрезов в аксиальных и фронтальных плоскостях в T1-, T2-взвешенных режимах (T1-ВИ, T2-ВИ), в том числе с подавлением жира, диффузионно-взвешенном, STIR-режимах, с задержкой дыхания и с синхронизацией по дыханию.

Результаты. Оптимальным для визуализации паренхимы легких оказался синхронизи-

рованный по дыханию T1-ВИ протокол с относительно длинным временем повторения, с параметрами TR = 1870 мс, TE = 32 мс, который одновременно позволял наряду с легкими детально оценить состояние стенок ЛА и аорты. В норме у лиц с СДПЖ 15–29 мм рт. ст. показатель [Легкое/ЛА] был < 1,38. Пациенты с СДПЖ > 30 мм рт. ст., снижением артериальной рО₂ < 97 % и ограничением толерантности к физической нагрузке 50 Вт и менее имеют достоверно более высокий показатель [Легкое/ЛА] для средних отделов левого легкого – более 2,2, в среднем 2,57 ± 0,21. Наличие у пациента фибрилляции предсердий, развившейся в постковидном периоде, сопровождалось, при прочих равных факторах, повышением индекса [Легкое/ЛА] на 0,15–0,2. Показатель СДПЖ (мм рт. ст.) высокодостоверно нелинейно коррелирует с величиной индекса [Легкое/ЛА] для средних отделов левого легкого и точно описывается как СДПЖ = {–205,7/1 + exp(([Легкое/ЛА] + 0,67)/1,26)} + 54,7, r = 0,91; p < 0,05.

Заключение. Таким образом, МР-томографическое исследование органов грудной клетки в T1-ВИ режиме позволяет оценить степень постковидных воспалительно-фиброзирующих интерстициальных изменений в толще паренхимы легких и прогнозировать наличие ранних форм повышения легочного артериального давления и формирования.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-43-43

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Л.Д. Хидирова, Д.А. Яхонтов

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», Минздрава России,
Новосибирск, Россия

Несмотря на большое количество проведенных исследований, предикторы прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне фибрилляции предсердий (ФП) остаются до конца не изученными, и число госпитализаций по поводу ХСН неуклонно растет.

Цель. Разработать персонализированную оценку рисков развития и прогрессирования ХСН при фибрилляции предсердий в сочетании с гипертонической болезнью и изучить предикторы прогрессирования ХСН на догоспитальном этапе.

Материал и методы. В проспективном когортном исследовании наблюдались 546 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ФП и 238 пациентов с АГ без ФП в возрасте 45–60 лет. В процессе обследования определяли показатели гемодинамики и морфофункциональные показатели миокарда; изучалось содержание в плазме NT-фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и галектина-3 как ранних маркеров миокардиальной дисфункции. Статистические расчеты проводили в программе Rstudio (version 0.99.879 – © 2009–2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210 844-448-121, info@rstudio.com).

Результаты. Расчет и сравнение статистических показателей двух клинических групп показали, что в группе больных АГ и ФП средний уровень галектина-3 в сыворотке крови составил 29,44 [12,7; 97,73] нг/мл, а в группе сравнения – 14,05 [7,06; 14,76] нг/мл, $p < 0,001$. Средний уровень NT-proBNP в группе АГ и ФП находился в пределах 289,02 пг/мл [140,92; 337,34],

$p < 0,277$, а в группе сравнения – 117 пг/мл [96; 165,5], $p < 0,001$. На модели логистической регрессии из однофакторных моделей выявлены статистически значимые предикторы неблагоприятного течения заболевания. Так, в группе больных АГ и ФП с увеличением галектина-3 и NT-proBNP увеличиваются риски повторной госпитализации. Увеличение галектина-3 на одну единицу повышает риск повторной госпитализации в 1,05 [1,02; 1,12] раза, ($p = 0,024$); повышение NT-proBNP на 1 пг/мл повышает риск развития ХСН в 1,01 [1; 1,02] раза ($p = 0,041$). В течение года в группе АГ и ФП процент госпитализаций составил 25,47 % [34 %; 60 %], в то время как в группе АГ без ФП 6,17 % [8 %; 32 %], $p < 0,003$.

Заключение. У больных с ФП и АГ отмечается достоверное повышение NT-proBNP и галектина-3 по сравнению с больными АГ и синусовым ритмом, что можно рассматривать в качестве предикторов прогрессирования сердечной недостаточности и повторной госпитализации, учитывая значение двух последних как маркеров миокардиальной дисфункции. Разработана математическая формула многофакторной регрессии для предсказания риска повторной госпитализации в группе в группе больных АГ и ФП: P (повторной госпитализации) = $\frac{e^z}{1+e^z}$, где $z = -4,62 + 2,66 \cdot \text{ХСН ФК} + 0,05 \cdot \text{Галектин} - 2,70 \cdot 2,15 \text{ возраст} + 2,25 \cdot \text{NT-proBNP}$; P (повторной госпитализации) – вероятность повторной госпитализации; e^z – функция экспоненты в степени z .

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-43-44

НЕИНВАЗИВНОЕ ПОВЕРХНОСТНОЕ КАРТИРОВАНИЕ ПРЕДСЕРДНЫХ И ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ

М.С. Хлынин, С.Ю. Усенков, Р.Е. Баталов, Е.А. Арчаков, С.В. Попов, Т.А. Агабеков

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия

Введение. В настоящее время наиболее эффективным методом лечения различных аритмий признается радиочастотная абляция (РЧА), которая позволяет радикально устранить нару-

шения ритма сердца (НРС) без последующего приема антиаритмических препаратов. Однако для высокой эффективности данной интервенционной процедуры необходима точная топо-

ческая диагностика аритмогенного очага и пути распространения волны возбуждения по миокарду. Существующие методики показывают достаточно высокую специфичность и чувствительность в плане определения принадлежности аритмогенного фокуса к тем или иным анатомическим зонам желудочков. Однако размер этих зон достаточно большой, и поэтому точно локализовать аритмогенный фокус невозможно. Новые возможности диагностики сердечных аритмий открывают методы, основанные на вычислительной реконструкции электрофизиологических процессов сердца, в частности на решении обратной задачи электрокардиографии.

Цель. Сравнение точности неинвазивного поверхностного картирования со стандартной инвазивной процедурой у пациентов с различными НРС.

Материал и методы. Обследованы 174 пациента с НРС. Всем пациентам проводилось неинвазивное поверхностное картирование с помощью программно-аппаратного комплекса «Amyscard™» с последующим внутрисердечным электрофизиологическим исследованием (ВСЭФИ) с использованием системы «Carto 3™» и РЧА.

Результаты. У 14 пациентов была документирована предсердная экстрасистолия (ПЭС) и у 42 пациентов – различные предсердные тахикардии (ПТ). У пациентов с ПЭС и ПТ мы получили полное совпадение результатов неинвазивного картирования с данными ВСЭФИ за исключением больных с «двухпетлевой» тахикардией. У 24 пациентов была документирована длительно-персистирующая форма фибрилляции предсердий (ФП). По данным неинвазивного исследования мы смогли четко определить область наиболее ранней активации в левом предсердии (ЛП). У 11 больных (первая группа) данная зона располагалась в средней части передней стенки ЛП; у 6 (вторая группа) – кпереди от левой нижней легочной вены (ЛНЛВ);

у 5 (третья группа) – кпереди от правой верхней легочной вены (ПВЛВ); у 2 (четвертая группа) – на «крыше» ЛП, возле ПВЛВ. Во время процедуры РЧА первым этапом всем пациентам была выполнена изоляция легочных вен с использованием циркулярного катетера «Lasso™». Вторым этапом всем больным было проведено электро-анатомическое картирование ЛП с определением зон фрагментированных, двойных потенциалов, а также с минимальным циклом тахикардии. Согласно полученным результатам, данные области находились точно в тех же местах, что и зоны самой ранней активации, полученные в ходе неинвазивного картирования. Через эти области были выполнены линейные аппликации. У пациентов из первой группы – от митрального клапана до ПВЛВ через среднюю часть передней стенки ЛП. Во всех случаях у пациентов данной группы было восстановление синусового ритма (ВСР) на воздействии. У больных второй группы – от митрального клапана до ЛНЛВ. ВСР на воздействии было только в двух случаях, оставшимся четырем пациентам выполнена электрическая кардиоверсия. У больных из третьей группы – от митрального клапана до ПВЛВ через переднюю стенку ЛП и межпредсердную перегородку. ВСР на воздействии было в трех случаях. У пациентов четвертой группы – между ПВЛВ и левой верхней легочной веной. В одном случае произошло ВСР на воздействии. В течение 6 месяцев после катетерного лечения у всех пациентов сохранялся синусовый ритм. У 94 пациентов были документированы желудочковые НРС из приточных и выводных отделов как правого, так и левого желудочков. Только в 11 случаях было расхождение результатов неинвазивного и инвазивного картирования.

Заключение. Точность неинвазивного поверхностного картирования для желудочковых и предсердных НРС составляет 89,2 и 92,9 % соответственно.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-44-45

ДИНАМИКА СТРУКТУРЫ ОСТРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ АРТЕРИЙ И ВЕН ЗА ПОСЛЕДНИЕ 20 ЛЕТ

Н.Г. Хорев^{1,2}, А.В. Беллер^{1,2}, А.А. Чичваров

¹ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

² ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина г. Барнаул», Барнаул, Россия

Цель. Изучить структуру (и ее изменение) госпитализации больных с острой артериальной ишемией верхних и нижних конечностей и венозные тромбоземболические осложнения (ВТЭО).

Материал и методы. Исследование проведено в г. Барнауле. Изучены все случаи госпитализации острой артериальной ишемии (ОИ) и венозных тромбоземболических осложнений

(ВТЭО) в отделение сосудистой хирургии Железнодорожной больницы. За 2000–2018 гг. госпитализировано 1366 пациентов с ОИ на фоне тромбоза или эмболии, а за период 2010–2019 гг. госпитализировано 2327 пациентов с ВТЭО. В зависимости от периода поступления в когорте пациентов с артериальной патологией выделено две группы: первая – 865 пациентов, госпитализированных на протяжении 2000–2010 гг., и вторая – 501 пациент, поступивший в стационар в 2011–2018 гг. В когорте пациентов с ВТЭО также выделено две группы: первая – 1104 пациента, госпитализированных на протяжении 2010–2014 гг., и вторая – 1223 пациента, госпитализированных в период 2015–2019 гг. В когорте острой артериальной ишемии выделены подгруппы – тромбоз (747 случаев) и эмболия (619 случаев). В когорте ВТЭО выделено 6 подгрупп. Первая подгруппа – тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА-163); вторая – флотирующий тромбоз нижней полой и подвздошных вен (208); третья – флотирующий тромбоз бедренной вены (147); четвертая – окклюзионный подвздошно-бедренно-подколенный тромбоз (1022); пятая – сафено-бедренный тромбоз (183); шестая – тромбоз большой подкожной вены на бедре, требующий проведения кроссектомии (604).

Результаты. Для когорты ОИ: ежегодная частота госпитализации – 10,1 случая на 100 000 населения. В первой группе она составила 11,1, а во второй – 8,8 случая в год. Средний возраст пациента в 1-й группе – $67,1 \pm 2,4$ года был значимо меньше, чем во 2-й группе –

$73 \pm 2,4$ года ($p = 0,021$). Обнаружена тенденция в уменьшении числа госпитализированных мужчин – 503 пациента в 1-й группе и 199 пациентов во 2-й ($p = 0,0043$). Частота госпитализаций пациентов с тромбозами в 1-й группе – 6,7 (524 случая), во 2-й – 3,9 (223 случая), ($p = 0,003$). Частота госпитализаций пациентов с эмболиями в 1-й группе – 4,4 (341 случай), во 2-й – 5,0 (278 случаев) ($p = 0,021$). По результатам анализа имеется тенденция к уменьшению числа госпитализируемых с 1-й степенью ишемии в 1-й группе – 7,3 (561 случай), во 2-й – 3,1 (151 случай) ($p = 0,001$). Также отмечается рост числа госпитализации пациентов со второй степенью ишемии – 3,1 (298 случаев) в 1-й группе, 5,7 (325 случаев) – во 2-й ($p = 0,001$). Значимо чаще выявлялась ишемия верхних конечностей во 2-й – 3,2 (182 случая), по сравнению с 1-й группой – 1,4 (106 случаев) ($p = 0,002$). В бассейне артерий нижних конечностей острая ишемия выявлялась реже – 9,7 (759 случаев) в 1-й группе, 5,6 (319 случаев) во 2-й ($p = 0,002$). Для когорты пациентов с ВТЭО: ежегодная частота госпитализаций составила 65,5 случая на 100 000 населения в год. В первой группе она составила 62,2, а во второй – 69,5. Значимые различия обнаружены для больных с ТЭЛА – 58 (5,3 %) и 105 (8,6 %), $p = 0,002$ и сафено-бедренного тромбоза – 72 (6,5 %) и 111 (9,1 %), $p = 0,023$.

Выводы. За прошедшие 20 лет произошло увеличение числа артериальных эмболий и уменьшение артериальных тромбозов, увеличение числа ТЭЛА и сафено-бедренного тромбоза.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-45-46

НЕОБХОДИМОСТЬ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРАТОМИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Н.Г. Хорев^{1,2}, А.В. Соколов², Г.В. Батаев², И.А. Сукманова^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

² ГКБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Россия

Цель. Определить оптимальную тактику хирургического лечения стеноза внутренней сонной артерии (ВСА) у больных острым и хроническим коронарным синдромом.

Материал и методы. За период 2015–2018 гг. в Алтайский краевой кардиологический диспансер госпитализировано 8670 больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и различными хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС). Из этого числа 1196 (100 %) пациентам выполнено коронарное шунтирование

(КШ), в том числе у 84 (7,0 %) одномоментная – 59 (4,9 %) или этапная – 25 (2,1 %) каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ). Изолированная КЭАЭ выполнена у 184 (2,1 %) пациентов, отобранных из числа всех больных ОКС и хроническими формами ИБС. Выявление каротидного стеноза проводилось с использованием дуплексного сканирования. Визуализация сонных артерий (компьютерная или конвенциональная ангиография) выполнялась больным, требующим проведение КЭАЭ. Всего изолированная

или сочетанная КЭАЭ проведена у 268 (100 %) больных. Больные разбиты на три группы в зависимости от этапности проведения КЭАЭ. Первая группа 59 (22,0 %) больных – одномоментное КЭАЭ и КШ; вторая – 25 (9,3 %) больных – этапная КЭАЭ и КШ; третья 184 (68,7 %) больных – изолированная КЭАЭ у больных с ИБС высокого коронарного риска.

Результаты. Симптомный стеноз чаще ($p < 0,05$) встречался у больных 2-й группы (36,0 %) по сравнению с больными 1-й (10,1 %) и 3-й (20,6 %) групп. Стенокардия 3–4-го функционального класса также чаще ($p < 0,05$) диагностирована у больных 2-й группы (88,0 %) в сравнении с пациентами 1-й (25,4 %) и 3-й (22,8 %) групп. При удалении бляшки из сонной артерии частота обнаружения атеромы с распадом статистически значимо ($p < 0,05$) чаще обнаруживалась у больных 1-й (88,0 %) и 2-й (72,0 %) групп по сравнению с 3-й группой (42,3 %). Различий в двух шунтируемых артериях при КШ в 1-й и 2-й группах не отмечено. Реваскуляризация трех артерий при КШ у больных 1-й группы выполнялась у 72,9 %, во 2-й – у 44,0 % ($p < 0,05$) больных. В 3-й группе (изолированная КЭАЭ) в послеоперационном периоде у четырех (2,2 %) больных зарегистрированы транзиторные ишемические атаки; инсультов и летальных исходов не отмечено. У двух (8,0 %) больных 2-й группы (этапная КЭАЭ и КШ) диагностирован послеоперационный инсульт. Наибольшее число осложнений –

инсульт у двух (3,4 %) больных и летальный исход у двух (3,4 %) больных – отмечено в 1-й группе (одномоментное КШ и КЭАЭ).

Обсуждение. В наше исследование включено 8670 больных, госпитализированных в специализированное учреждение, где выполняются «открытые» и эндоваскулярные вмешательства больным острым и хроническим коронарным синдромом. Особенностью исследования было определение показателей частоты КЭАЭ у больных с клинически значимым атеросклерозом сонных артерий, госпитализируемых не в неврологические отделения, занимающиеся лечением острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, а в кардиологический стационар. С учетом строго отбора необходимость для КЭАЭ у больных с коронарным атеросклерозом составила 2,1 %. Худшие результаты лечения выявлены при проведении одномоментных операций (КЭАЭ + КШ).

Выводы. У больных с этапными или одномоментными операциями отмечается более тяжелое поражение сонных и коронарных артерий. У больных со стенозом сонной артерии и высоким коронарным риском предпочтительнее проведение этапных операций. Изолированная КЭАЭ показана у 2,1 % больных острым и хроническим коронарным синдромом. Одномоментные и этапные операции на сонных и коронарных артериях могут быть выполнены у 7,0 % больных высокого коронарного риска.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-46-48

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ, АНДРОГЕНОДЕФИЦИТ И ОСТЕОПОРОЗ У МУЖЧИН СТАРШЕ 45 ЛЕТ

Н.А. Храмова, Д.А. Синкевич, Е.Ю. Орлова

*Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования –
филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Иркутск, Россия*

Многочисленные эпидемиологические исследования, посвященные проблеме остеопороза, подтверждают высокую частоту заболевания в общей популяции. Среди мужчин остеопороз встречается в 20 % случаев, т.е. у каждого пятого в возрасте старше 50 лет, до 30 % всех остеопоротических переломов проксимального отдела бедренной кости возникают у лиц мужского пола. У мужчин остеопороз и повышенный риск переломов нередко ассоциированы с проблемой раннего андрогенодефицита как важного, но малоизученного фактора риска многих хронических заболеваний у мужчин. Пониженный уро-

вень тестостерона у мужчин может быть причиной повышенного риска смерти, в основном от сердечно-сосудистых заболеваний. Андрогенодефицит у мужчин ассоциирован с развитием сахарного диабета, ожирения и остеопороза. Среди мужчин молодого возраста гипогонадизм четко коррелирует с состоянием минеральной плотности костной ткани, а заместительная терапия тестостероном приводит к увеличению костной массы.

Цель. Изучить взаимосвязи частоты, факторов риска переломов у мужчин старше 45 лет с кардиоваскулярной патологией.

Материал и методы. В исследование включено 117 мужчин в возрасте $55,6 \pm 6,0$ года. Всем было проведено анкетирование с целью установления частоты переломов и условий их возникновения, факторов риска остеопороза, сопутствующей патологии. Для выявления клинических признаков андрогенодефицита использовался опросник AMS (Aging Male's Symptoms Rating Scale). Оценка уровня 25 (ОН)D и исследование свободного и биодоступного тестостерона осуществлялись при помощи биохимического анализатора Cobas 8000 (Roche, Швейцария). За дефицит витамина D принимались значения 25 (ОН)D ниже 20 нг/мл, недостаточность – от 20 до 30 нг/дл, адекватные уровни – более 30 нг/дл. Для исключения остеопороза проводилась оценка состояния минеральной плотности костной ткани методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (МПКТ) на аппарате «LUNAR PRODIGI ADVANCE» (США) в области поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, у пациентов с переломом шейки бедра с непораженной стороны. Оценка плотности костной ткани осуществлялась по Т-критерию (у лиц старше 50 лет) и Z-критерию (у лиц до 50 лет). Согласно рекомендациям ВОЗ, снижение МПКТ по Т-критерию до $-1,0$ SD оценивалось как вариант нормы, от $-1,0$ SD до $-2,5$ SD – как остеопения, менее $2,5$ SD – как остеопороз. Статистическая обработка результатов проводилась с

использованием пакета программ Epiinfover.6, Biostat 4.0, Statistica 6.0.

Результаты. Частота переломов составила 26,4 % (31 чел.), средний возраст пациентов с переломами – $56,3 \pm 4,8$ года. Низкоэнергетические переломы у обследованных мужчин возникали в старшем возрастном периоде (средний возраст $61,2 \pm 3,5$ года), и их частота составила 8,5 % (10 чел.). Эти переломы соответствовали критериям низкотравматических поражений и, следовательно, могли быть ассоциированы с остеопорозом. В табл. 1 представлена характеристика пациентов с переломами и без них.

Среди пациентов с переломами достоверно чаще встречались мужчины с повышенным индексом массы тела и абдоминальным ожирением. Переломы были ассоциированы с тяжелым физическим трудом, из сопутствующих заболеваний – с сахарным диабетом. Среди мужчин с переломами отмечалась более высокая частота дефицита или недостаточности витамина D и андрогенодефицита.

Для установления факторов, влияющих на риск развития переломов у обследованных мужчин, с учетом показателей коморбидности методом логистической регрессии был проведен анализ, результаты которого представлены в табл. 2.

Наиболее значимыми факторами риска переломов явились дефицит и/или недостаточность 25(ОН)D, возраст старше 50 лет, тяжелый фи-

Таблица 1

Характеристика пациентов с переломами

Показатель	Группа с переломами, <i>n</i> = 31	Группа без переломов, <i>n</i> = 86	<i>p</i>
Возраст, лет (M, SD)	$56,3 \pm 4,8$	$54,8 \pm 6,3$	0,234
ИМТ, кг/м ² (M, SD)	$26,5 \pm 3,3$	$24,1 \pm 4,5$	0,008
ОТ, см (M, SD)	$104,1 \pm 7,0$	$100,1 \pm 6,2$	0,004
Ходьба менее 1 ч/сут (<i>n</i> , %)	20 (64,5)	51 (59,3)	0,93*
Курение (<i>n</i> , %)	20 (64,5)	45 (52,3)	0,42*
Употребление алкоголя ежедневно или через день (<i>n</i> , %)	9 (29,0)	17 (19,7)	0,38*
Тяжелый физический труд (<i>n</i> , %)	22 (70,9)	40 (46,5)	0,045*
Сахарный диабет (<i>n</i> , %)	4 (12,9)	2 (2,3)	0,029*
Дефицит и/или недостаточность 25 (ОН)D (<i>n</i> , %)	18 (58,1)	4 (4,6)	0,000*
Уровень 25 (ОН) Днг/мл (M, SD)	$19,6 \pm 2,5$	$26,8 \pm 8,1$	0,000
Сниженный уровень тестостерона (<i>n</i> , %)	7 (22,6)	7 (8,1)	0,048
СКФ < 60 мл/мин (<i>n</i> , %)	11 (35,5)	15 (17,4)	0,06*
Частота АГ (<i>n</i> , %)	13 (41,9)	39 (45,3)	0,51*
Остеопороз (<i>n</i> , %)	11 (35,4)	16 (18,6)	0,57*
Остеопения (<i>n</i> , %)	10 (32,3)	11 (12,7)	0,025*
Нормальная МПКТ (<i>n</i> , %)	10 (32,3)	53 (66,2)	0,002*

* *p* по χ^2 .

Факторы риска переломов у мужчин

Показатель	Группа с переломами, n = 31 (n, %)	Группа без переломов, n = 86 (n, %)	OR (доверительный интервал)
Возраст > 50 лет	26 (83,8)	32 (37,2)	7,8** (2,49 < OR < 26,0)
Тяжелый физический труд	22 (70,9)	40 (46,5)	2,44* (0,93 < OR < 6,57)
Частота ИБС	12 (38,7)	25 (29,0)	1,39 (0,54 < OR < 3,59)
Частота инфаркта миокарда	4 (12,9)	7 (8,1)	1,54 (0,35 < OR < 6,53)
Частота ОНМК	2 (6,4)	3 (3,4)	1,77 (0,19 < OR < 14,0)
Частота АГ	13 (41,9)	39 (45,3)	0,76 (0,30 < OR < 1,9)
Снижение СКФ < 60 мл/мин	11 (35,5)	15 (17,4)	2,38 (0,86 < OR < 6,64)
Остеопороз	11 (35,4)	16 (18,6)	2,20 (0,80 < OR < 6,06)
Остеопения	10 (32,3)	11 (12,7)	2,99* (1,00 < OR < 8,95)
Нормальная МПКТ	10 (32,3)	53 (61,6)	0,24** (0,09 < OR < 0,64)
Переломы в анамнезе	13 (41,9)	10 (11,6)	5,06** (1,73 < OR < 15,0)
Дефицит и/или недостаточность 25 (ОН)D	18 (58,1)	4 (4,6)	26,3** (6,83 < OR < 111,0)
Андрогенодефицит	7 (22,6)	7 (8,1)	3,04* (0,85 < OR < 10,9)
Курение	20 (64,5)	45 (52,3)	1,41 (0,55 < OR < 3,65)
Употребление алкоголя ежедневно или через день	9 (29,0)	17 (19,7)	1,52 (0,53 < OR < 4,28)

* $p < 0,05$. ** $p < 0,01$ (по χ^2).

зический труд, низкая минеральная плотность костной ткани, переломы в анамнезе и андрогенодефицит. Переломы в анамнезе у мужчин повышали вероятность последующих переломов более чем в 5 раз. Не установлено статистически значимого влияния сопутствующей, в том числе кардиоваскулярной патологии на риск развития переломов у мужчин. Так, сочетание с ИБС, АГ не повышало вероятность переломов, хотя не исключено, что коморбидные состояния могут быть факторами риска падений.

Выводы. У трети обследованных мужчин наблюдались переломы костей различной локализации, частота низкоэнергетических переломов составила 8,5 %, у каждого пятого пациента (20,7 %) отмечались повторные переломы. Среди пациентов с переломами достоверно чаще встречались мужчины с повышенным индексом массы тела, абдоминальным ожирением и сахарным диабетом. Переломы были ассоциированы с тяжелым физическим трудом и низкой минеральной плотностью костной ткани, при этом свыше 40 % травматических переломов возникали при отсутствии остеопороза, что требует обсуждения других причин повышенной

хрупкости костей. В группе мужчин с переломами достоверно чаще диагностирован дефицит и/или недостаточность витамина D, а также андрогенодефицит.

Литература

1. Барл П. Остеопороз. Профилактика, диагностика, лечение. Пер. с нем. под ред. О.М. Лесняк М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 288 с.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. Под ред. акад. РАН Е.И. Гусева, проф. И.Н. Захаровой. М.: ТОРУС ПРЕСС, 2015. 464 с.
3. Редькин Ю.А. Современные алгоритмы диагностики и лечения возрастного андрогенодефицита. *Мед. обозрение*, 2019; 1: 31–35.
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*, 2017; 63 (6): 392–426.
5. Hackett G., Kirby M. Erectile dysfunction and testosterone deficiency as cardiovascular risk factors? *J. Clin. Pract.*, 2018; 72 (2).
6. Holmboe S.A., Skakkebjk N.E., Juul A., Scheike T., et al. Individual testosterone decline and future mortality risk in men. *Eur. J. Endocrinol.*, 2018; 178 (1): 123–130.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-49-49

АНАЛИЗ ПРЕДИКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ФАКТОРОВ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

М.М. Циванюк, Б.И. Гельцер

ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, Россия

Введение. Цель состояла в разработке прогностических моделей обструктивного поражения коронарных артерий (ОПКА) у больных острым коронарным синдромом без подъема ST (ОКСбпST) по результатам анализа предиктивного потенциала факторов кардиометаболического риска (КМР).

Материал и методы. В проспективное обсервационное когортное исследование было включено 495 пациентов с ОКСбпST с медианой возраста 62 года и 95 % доверительным интервалом [60; 64], которым выполнялась инвазивная коронарография (КАГ). Было выделено две группы лиц, первую из которых составили 345 (69,6 %) больных с ОПКА (стеноз ≥ 50 %), а вторую – 150 (30,4 %) пациентов без ОПКА (<50 %). Клинико-функциональный статус больных до проведения КАГ оценивали по 29 показателям. Для обработки и анализа данных использовали методы Манна – Уитни, Фишера, хи-квадрат, однофакторную логистическую регрессию (ЛР), а для разработки прогностических моделей – многофакторную ЛР (МЛР), метод опорных векторов и случайный лес. Границы прогностически значимых диапазонов предикторов определяли путем пошаговой оценки отношения шансов и p-value. Точность моделей оценивали по четырем метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность, специфичность и точность. Работа выполнена при частичной поддержке грантов РФФИ в рамках

научных проектов № 19-29-01077 и № 20-37-90081.

Результаты. Комплексный анализ показателей функционально-метаболического статуса больных позволил выделить 15 факторов КМР с наибольшим предиктивным потенциалом, линейно и нелинейно связанных с ОПКА. К ним относились мужской пол, статус курения, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, отношение окружности талии к окружности бедер, уровни общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, мочевой кислоты, креатинина в сыворотке крови, скорость клубочковой фильтрации, индексы атерогенности, висцерального ожирения, продукта накопления липидов, инсулинрезистентности. Методом ЛР были определены весовые коэффициенты и пороговые значения потенциальных предикторов ОПКА. Метрики лучшей прогностической модели на базе ансамблевого алгоритма МЛР составили по AUC 0,82, специфичности – 0,73, чувствительности – 0,75 и точности – 0,73.

Заключение. Разработанный алгоритм отбора предикторов позволил верифицировать их прогностически значимые пороговые значения и весовые коэффициенты, характеризующие степень влияния на конечную точку. Использование этих факторов в ансамбле моделей МЛР показало высокую точность прогнозирования.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-49-50

ПОВЫШЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТОЧНОСТИ ЧРЕСПИЩЕВОДНОЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ ПРИ ПОМОЩИ МЕТОДИКИ 4D-ВИЗУАЛИЗАЦИИ

А.В. Цоколов, А.В. Вертелкин, Н.В. Жданова, Р.Ю. Шаймухаметова, И.А. Колесова, О.И. Иноземцева, В.И. Байков

ФГБУ «1409 Военно-морской клинический госпиталь» Минобороны России, Калининград, Россия

Современные эхокардиографические методики находят все большее применение в повседневной практике крупных медицинских стационаров. В их числе – многоплоскостной режим сканирования, позволяющий при помощи функции Flexi-Slice (в режиме 4D) извлечь

из единовременно сохраненного объемного изображения большое количество 2D изображений в любой интересующей нас секущей плоскости.

Ввиду небольшого количества работ по данной проблематике в настоящее время аспект многоплоскостного режима сканирования мало

освещен в научной литературе. Данное исследование предпринято для уточнения преимуществ методики 4D при чреспищеводной эхокардиографии (ТТЕ) от трансторакальной эхокардиографии (ТГЕ).

Материал и методы. В исследование было включено 16 пациентов, которым при ТГЕ был выставлен диагноз врожденного порока сердца и выявлены врожденные аномалии строения сердца. На приборе GE Vivid S70 секторным датчиком проводилась оценка интересующей области сердца с оценкой размерных показателей указанной области сканирования. В дальнейшем при ТТЕ датчиком с фазированной решеткой (6VT-D) записывались ролики в режиме 4D с объемной визуализацией и с их последующей постобработкой.

Оценивались различия между линейными данными, полученными при ТГЕ в В-режиме и ТТЕ в режиме объемной визуализации, выраженные в процентах от исходных значений.

Результаты. Установлено, что наименьшие погрешности в измерениях регистрировались при оценке выраженности пролабирования створок АК\МК (для АК до $-2,4\%$, для МК – от $-9,7$ до $+2,8\%$), что следует рассматривать как незначимые с точки зрения статистики. Для аневризмы МЖП таковые различия с данными, полученными при ТГЕ, достигают уже $+27,5\%$, а в ряде случаев аневризма МПП при ТГЕ не визуализируется вовсе, что зависит от ее местоположения и пространственной ориентации.

Наилучшее качество визуализации отмечено в отношении дефектов развития сердца, а именно – для дефектов МПП, с разницей полученных цифровых значений по сравнению с ТТЕ данными от $-33,3-3,3\%$ до $+100\%$ (например: $-1,5$ мм при ТГЕ против $3,0$ мм при ТТЕ).

Заключение. С учетом полученных данных следует сделать вывод о том, что при проведении ТТЕ предпочтение следует отдавать методике 4D (режим объемной визуализации) с сохранением максимально большого числа подобных изображений. Последующая постобработка блоков изображений позволяет получить наиболее точные данные о выраженности дефекта или аномалии с наименьшей погрешностью полученных результатов по сравнению с данными ТТЕ. Ширина сектора сканирования в режиме сканирования и сохранения изображения при этом составляет порядка 5×4 см (при глубине сектора 7 см). Этого вполне достаточно для одновременного захвата изображений всего интересующего участка сердца, как МПП, МЖП, клапан сердца со всеми прилежащими к нему структурами. Большое количество возможных 2D изображений в одном сохраненном блоке данных и при этом в любой проекции – незаменимый инструмент в подобных ситуациях. Большой объем времени, требующийся для постобработки трехмерной модели сектора сканирования сердца и анализа всей сохраненной при таком исследовании информации, – ожидаемая плата за конечный результат.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-50-51

ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА ПРИ COVID-19: КОМПЛЕКСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. Цоколов, Р.Х. Юмаев, И.Б. Ильин, Н.И. Мельников, Е.В. Романова, И.Р. Попель, М.А. Перепечаев, И.А. Колесова, М.А. Цоколова

ФГБУ «1409 Военно-морской клинический госпиталь» Минобороны России, Калининград, Россия
ФГБУ «Бюро судебно-медицинской экспертизы» МЗ Калининградской области, Калининград, Россия

В настоящее время характер и механизмы повреждения органов и тканей при инфекции SARS-CoV-2 отчасти остаются неясными. Это относится и к патологии сердечно-сосудистой системы. По данным литературы миокардит и связанная с ним недостаточность кровообращения как причина смерти могут выявляться при COVID-19 в $7-33\%$ случаев.

Цель исследования. Уточнить частоту и характер повреждения миокарда по данным эхокардиографического исследования и результатам аутопсии.

Материал и методы. В исследование включено 70 пациентов, перенесших COVID-19 и нахо-

дящихся в периоде реконвалесценции. В зависимости от выявленного объема поражения легких пациенты были разделены на группы КТ (компьютерная томография): КТ-1 ($0-25\%$), КТ-2 ($26-50\%$), КТ-3 ($51-75\%$) и КТ-4 ($76-100\%$). Исследования выполнялись на приборе GE Vivid S70. На $25-40$ -й день с момента постановки диагноза проводилась оценка показателя продольной деформации миокарда левого желудочка (ЛЖ) (всего ЛЖ (AFI Avg), в стандартных плоскостях сканирования (LAX, A4, A2), изолированно – в базальных сегментах), выраженного в процентах от исходных значений (норма $> -18\%$). Анализ гистологической картины миокарда вы-

полнялся по данным 30 протоколов аутопсии пациентов, погибших вследствие тяжелого течения заболевания (все из группы КТ-3 и КТ-4).

Результаты. Средний возраст пациентов в группе КТ-3 и КТ-4 превышал таковые в группе КТ-1 и КТ-2 более чем на 10 лет (58,3–60 против 46,2–47,6 года соответственно). Показатели фракции выброса ЛЖ (по Симпсону) составили $62,4 \pm 7,7$ %, $55,8 \pm 5,9$ %, $49,8 \pm 3,3$ % и $58 \pm 8,2$ % в группах КТ-1, 2, 3, 4 соответственно). Снижение показателя AFI Avg в 42,9 % случаев (до $-14,2$ %, $-14,3$ %, $-14,3$ %, $-12,6$ % в группах КТ-1, 2, 3, 4) трактовалось как следствие неспецифических изменений, наблюдаемых в миокарде у погибших больных (гистологическая картина гипертрофии кардиомиоцитов у погибших пациентов свидетельствует о гипоксии, ишемии тканей и метаболических изменениях, в том числе и вследствие наличия сопутствующей патологии – диабета, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни), но не коронавирусного миокардита. Картины, описываемой в «Атласе патологической анатомии COVID-19» (под ред. О.В. Зайратьянца, 2020) по типу «межклеточной и периваскулярной инфильтрации», не было выявлено ни в одном случае. Максимальная отрицательная корреляционная зависимость показателя продольной деформации миокарда ЛЖ с возрастом отмечена для Avg ($-1,0$, $p < 0,05$). Показатели AFI в плоскости A4, в базальных сег-

ментах, а также показатель Avg были худшими в группе КТ-3 ($15,2 \pm 2,8$ %, $11,9 \pm 3,9$ %, $15,7 \pm 1,4$ %), что согласуется с данными сократительной способности миокарда ЛЖ. Парадоксальная ситуация обусловлена особенностями лечебной тактики, а именно более «агрессивной» терапией пациентов группы КТ-4. Все они получали пульс-терапию стероидными препаратами, лечение иммунодепрессантами (Тоцилизумаб, Сарилумаб, Олокизумаб) и противовирусными препаратами (Фавипиравир). Неспецифическая гистологическая картина, регистрируемая у погибших пациентов в виде отека миофибрилл, бледности ядер, отека саркоплазмы, дистрофических изменений, однозначно не может трактоваться как миокардит, тем более коронавирусный. При проведении иммунологического исследования крови на антитела к миокарду ни у одного обследованного, кому такое исследование выполнялось, антител выявлено не было.

Заключение. Пациенты групп КТ-3 и КТ-4 подлежат лечению, одинаковому по интенсивности, несмотря на клиническую картину заболевания. Такой подход способствует лучшему исходу заболевания по показателю «продольного стрейна» (продольной деформации) миокарда левого желудочка, косвенно свидетельствующего о тяжести общего состояния и непосредственно – о тяжести функционального поражения миокарда.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-51-52

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕХАНИКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С ЭПИКАРДИАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Г.А. Чумакова^{2, 3}, О.В. Грищенко¹

¹ КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Россия

² ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

³ ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

В настоящее время не существует единого неинвазивного маркера, который мог бы непосредственно оценить диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ). Раскручивание ЛЖ способствует диастолическому всасыванию и раннему наполнению. Speckle-tracking визуализация может быть использована для диагностики диастолической дисфункции (ДД) на доклинической стадии.

Цель. Изучить особенности изменения параметров механики ЛЖ и их взаимосвязь с уровнем сывороточных маркеров фиброза миокарда у больных с эпикардиальным ожирением (ЭО).

Материал и методы. В исследование включено 125 мужчин с общим ожирением. Всем пациентам проводилась трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с целью оценки толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) как эквивалента висцерального ожирения, а также для диагностики диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка. По результатам ЭхоКГ пациенты были разделены на две группы: ЭО (+) с толщиной эпикардиального жира (тЭЖТ) ≥ 7 мм ($n = 78$); ЭО (–) с тЭЖТ < 7 мм ($n = 40$). Всем пациентам определялись профибротические маркеры в сыворотке крови (ММП-3, колла-

ген I, коллаген III, TGF- β , VEGFA, PICP) с использованием иммуноферментного анализа. С помощью speckle-tracking ЭхоКГ изучена механика ЛЖ (скручивание ЛЖ, скорость скручивания ЛЖ, время до пика скручивания ЛЖ, скорость раскручивания ЛЖ, время до пика раскручивания ЛЖ). Критериями исключения было наличие коронарной патологии, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, ДД ЛЖ по ЭхоКГ. ДД ЛЖ выявлена у семи пациентов, которые в последующем были исключены из анализа.

Результаты. В группе пациентов с ЭО (+) выявлено статистически значимое повышение уровня всех изучаемых профибротических маркеров. По результатам speckle-tracking ЭхоКГ в группе ЭО (+) определялось повы-

шение скорости раскручивания ЛЖ до $-125,56$ ($-141,0; -117,0$) град/с $^{-1}$ ($p = 0,003$) и увеличение времени до пика раскручивания ЛЖ $469,44$ ($509,0; 401,0$) мс в сравнении с группой ЭО ($-$) ($p = 0,03$). Выявлено слабое статистически значимое влияние тЭЖТ на скорость раскручивания ЛЖ в группе ЭО (+) ($r = 0,28; p = 0,03$). Кроме того, выявлена значимая взаимосвязь между скоростью раскручивания ЛЖ и маркерами фиброза миокарда ММП-3 ($r = 0,24; p = 0,03$) и коллагеном III типа ($r = 0,27; p = 0,02$).

Заключение. Раскручивание ЛЖ, возможно, является новым неинвазивным маркером ДД ЛЖ на доклиническом этапе, поскольку данный параметр отражает механический аспект глобальной диастолической функции, особенно раннюю фазу диастолы.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-52-53

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ БИОМАРКЕРОВ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С УРОВНЕМ ПРОФИБРОТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ ЭПИКАРДИАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ

Г.А. Чумакова^{2,3}, О.В. Гриценко¹

¹ КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Россия

² ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

³ ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

Недавние данные свидетельствуют о том, что при сердечной недостаточности (СН) с сохраненной фракцией выброса степень фиброза миокарда связана со степенью диастолической дисфункции (ДД). Несмотря на это, оценка фиброза не является частью повседневной клинической практики. Кроме того, отсутствует маркер СН, способный указывать на наличие СН на доклинической стадии. Таким образом, в настоящее время актуально изучение новых сывороточных биомаркеров ДД, таких как sST2.

Цель. Изучить особенности изменения уровня биомаркера СН (sST2, NT-pro-BNP) и их взаимосвязь с уровнем профибротических факторов у пациентов с эпикардиальным ожирением (ЭО).

Материал и методы. Были включены 125 мужчин с общим ожирением. Всем пациентам проводилась трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с целью оценки толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ), а также для оценки параметров диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). По результатам ЭхоКГ пациенты были разделены на две группы: ЭО (+) с толщиной эпикардиального

жира (тЭЖТ) ≥ 7 мм ($n = 78$); ЭО ($-$) с тЭЖТ < 7 мм ($n = 40$). Всем пациентам определялись уровни NT-pro-BNP и sST2 с использованием иммуноферментного анализа. Также с помощью иммуноферментного анализа всем пациентам определялись профибротические маркеры в сыворотке крови (ММП-3, коллаген I, коллаген III, TGF- β , VEGFA, PICP). С помощью speckle-tracking ЭхоКГ была изучена скорость раскручивания ЛЖ. Критериями исключения было наличие коронарной патологии, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, а также ДД ЛЖ по результатам ЭхоКГ. ДД ЛЖ была выявлена у семи пациентов, которые в последующем были исключены из анализа.

Результаты. В группе пациентов с ЭО (+) выявлено статистически значимое повышение уровня sST2 в сравнении с группой ЭО ($-$) ($22,49$ ($27,52; 16,50$) и $11,09$ ($12,12; 9,95$); $p = 0,001$ соответственно), тогда как уровни NT-pro-BNP в обеих группах статистически не различались ($208,2$ ($156,0; 242,0$) и $205,361$ ($252,0; 143,0$) соответственно, $p = 0,78$). В группе ЭО (+) наблюдалось повышение уровня всех изучаемых

профибротических факторов в сравнении с группой ЭО (-). Проведена оценка взаимосвязи уровня сывороточных биомаркеров СН (sST2, NT-pro-BNP) с уровнем маркеров фиброза миокарда. Выявлена статистически значимая связь с уровнем коллагена III ($r = 0,32$; $p = 0,03$) и TGF- β ($r = 0,34$; $p = 0,02$). В группе ЭО (+) выявлено статистически значимое повышение

скорости раскручивания ЛЖ (125,56 (-141,0; -117,0) град/с⁻¹, $p = 0,003$), а также взаимосвязь уровня sST2 и скорости раскручивания ЛЖ ($r = 0,25$; $p = 0,38$).

Заключение. Таким образом, можно предположить, что у пациентов с ЭО сывороточный биомаркер sST2 является ранним маркером наличия СН.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-53-53

ПИКОВАЯ СКОРОСТЬ КРОВОТОКА НА КЛАПАНЕ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Р.Ю. Шаймухаметова, А.В. Цоколов, А.В. Вертелкин, Н.В. Жданова, В.И. Байков

ФГБУ «1409 Военно-морской клинический госпиталь» Минобороны России, Калининград, Россия

Эхокардиографическая диагностика в детском и подростковом возрасте имеет ряд особенностей, обусловленных прежде всего необходимостью оценки большинства размерных показателей в соответствии с весом ребенка, а также морфогенезом отдельных структур сердца в различные периоды жизни (перешеек дуги аорты, ствол и ветви легочной артерии), имеющих тесную связь с эмбриогенезом этих структур. Представленные в специальной литературе данные о максимальных значениях скорости на клапане легочной артерии (КЛА) чаще не соответствуют действительности, что нами наблюдается на протяжении последних лет работы с такими пациентами. Регистрируемые скорости, как правило, превышают рекомендованные значения даже при отсутствии патологии сердечно-сосудистой системы, а при наличии дефектов перегородок или беспокойном поведении ребенка оказываются еще большими.

Цель исследования. С целью прояснения сложившейся ситуации предпринята попытка пересмотреть максимальные нормальные скоростные показатели (V_{\max}) на КЛА в детском возрасте.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ протоколов 2030 эхокардиографических исследований, выполненных детям в возрасте от 2 недель до 16 лет, у кого по результатам комплексного обследования исключалась патология сердечно-сосудистой системы. Дети с ДМПП, ДМЖП, ОАП и открытыми овальными окнами любого размера и объема шунтирования

в исследование не включались. Все исследования были выполнены на ультразвуковом аппарате Medison Accuvix V10 (Корея).

Результаты оценки V_{\max} (данные приведены в формате $M \pm 2\delta$, м/с) на КЛА в режиме PW с учетом веса тела обследованных детей оказались следующими: 3,3–9,9 кг – $1,06 \pm 0,27$ м/с; 10,0–14,9 кг – $1,07 \pm 0,25$ м/с; 15,0–19,9 кг – $1,02 \pm 0,31$ м/с; 20,0–24,9 кг – $1,0 \pm 0,29$ м/с; 25,0–29,0 кг – $1,0 \pm 0,26$ м/с; 30,0–39,9 кг – $1,0 \pm 0,25$ м/с; 40,0–60,0 кг – $1,0 \pm 0,3$ м/с.

Корреляционный анализ позволил выявить лишь слабую отрицательную связь V_{\max} на КЛА с возрастом ($r = -0,15$; $p < 0,95$) и умеренную положительную корреляционную связь V_{\max} на КЛА с V_{\max} на АК ($r = 0,43$; $p < 0,05$). В последнем случае объяснением может служить гиперкинетический тип гемодинамики, чаще наблюдаемый в детском возрасте. В целом по группе средние значения V_{\max} на КЛА составили $1,03 \pm 0,25$ м/с.

Заклучение. Таким образом, на наш взгляд, максимальные нормативные скоростные показатели на КЛА в детском возрасте должны быть пересмотрены и установлены как минимум в пределах 0,78–1,38 м/с (для $M \pm 2\delta$, т.е. в пределах двух стандартных отклонений), и это только для КЛА. Для ствола ЛА скорости могут оказаться несколько большими. При локальном превышении указанных максимальных значений V_{\max} на 10 % в стволе ЛА (более 1,518 м/с) следует предположить наличие такой патологии как «стеноз ствола ЛА», чаще в виде «мембраны».

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-54-54

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

Е.В. Шахтшнейдер, Д.Е. Иванощук, М.И. Воевода

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

Введение. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – заболевание с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, сопровождающееся значительным повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности крови, а также ранним развитием и прогрессирующим течением атеросклероза. СГХС опасна ранним развитием осложнений: ишемической болезни сердца, атеросклеротического поражения сосудов мозга и артерий нижних конечностей. Несмотря на распространенность этого заболевания и доступность эффективных методов лечения, СГХС часто остается недиагностированной и нелеченной, особенно у детей.

Цель работы – молекулярно-генетическая диагностика СГХС у лиц с клинической картиной заболевания в условиях Городского липидного центра (г. Новосибирск).

Материал и методы. Сформирована выборка из 80 пациентов с диагнозом СГХС по клиническим критериям (DLCN). Из 80 человек 34 пациента были с диагнозом «определенная» СГХС (DLCN > 8 баллов), 5 пациентов с диагнозом «вероятная» СГХС (DLCN 6–8 баллов) и 41 человек с диагнозом «возможная» СГХС (DLCN 3–5 баллов). Группа пациентов включала 60 пробандов и 20 родственников пробандов. Среди родственников пробандов 70 % ($n = 14$) составили дети пробандов. Пациентам проведены клиническое обследование, ультразвуковая диагностика, определены липидный профиль крови и показатели общей биохимии. Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Выполнено таргетное высокотехнологичное секвенирование

на платформе MiSeq (Illumina) с использованием авторской таргетной панели (NimbleGen SeqCap, Roche). MLPA-анализ проведен с использованием набора SALSA MLPA KIT P062 (MRCHolland, Amsterdam) с последующим разделением флуоресцентно меченных фрагментов методом капиллярного электрофореза (секвенатор ABI3500). При интерпретации результатов MLPA-анализа использовано программное обеспечение Coffalyser.Net (MRCHolland, Amsterdam).

Результаты. У 19 пробандов (73,1 % от всех выявленных у пробандов вариантов) определены патогенетически значимые варианты в гене *LDLR*, у трех пробандов (11,5 %) определены патогенные варианты в гене *APOB* и у четырех пробандов выявлены редкие, патогенетически значимые варианты в генах *LPL*, *SREBF2*, *APOC3*, *ABCG5* (15,4 %). Всего у 47,5 % пробандов определены патогенетически значимые варианты в генах, ассоциированных с СГХС. У 12 из 14 детей пробандов (85,7 %) выявлены патогенетически значимые варианты в генах, ассоциированных с СГХС: в 10 случаях – в гене *LDLR*, в одном случае – в гене *APOB* и в одном случае – в гене *SREBPF1*. Из 6 родственников пациентов первой линии родства (мать, отец, сиблинги) в одном случае выявлен патогенный вариант в гене *LDLR*.

Заключение. Среди обследованных пациентов (г. Новосибирск, Западная Сибирь) продемонстрировано преобладание гетерозиготной формы СГХС, обусловленной в 73 % случаев редкими вариантами в гене *LDLR*. Выявлены два новых варианта в гене *LDLR*. Работа выполнена при поддержке РФФИ № 19-015-00458.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-55-55

СТРАТЕГИЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ АНТРАЦИКЛИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

С.Н. Шилов¹, Е.Н. Березикова¹, А.А. Попова¹, Е.Т. Ратушняк¹, М.Н. Неупокоева¹,
А.Т. Тепляков², Е.В. Гракова², К.В. Копьева²

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Новосибирск, Россия

² ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»
«Научно-исследовательский институт кардиологии», Томск, Россия

Цель. Обосновать современную стратегию прогноза и ранней диагностики развития антрациклин-индуцированной кардиомиопатии (АКМП) у женщин с раком молочной железы (РМЖ).

Материал и методы. Обследовано 176 женщин с РМЖ, получавших антрациклиновые антибиотики в составе схем полихимиотерапевтического (ПХТ) лечения. По итогам обследования через 12 месяцев после окончания ПХТ пациентки, находящиеся в состоянии ремиссии основного заболевания, были разделены на две группы: больные с развитием кардиотоксического ремоделирования (группа 1 – 52 человека) и женщины с сохраненной функцией сердца (группа 2 – 124 человека). Основной задачей исследования являлась оценка роли генов апоптоза (белок p53 и каспаза 8), про- и антиоксидантных систем (глутатионпероксидаза (GPX1), супероксиддисмутаза (SOD) и НАДФН-оксидазы), провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α)), эндотелиальной NO-синтазы (NOS3) и A-рецептора эндотелина-1 (EDNRA), а также биохимических маркеров (цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО- α), sFas-лиганда, эндотелина-1 и предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)) в развитии АКМП. Исследование генетических полиморфизмов проводилось однократно. Биохимические маркеры определялись трехкратно: до начала ПХТ, после завершения и через 12 месяцев после окончания лечения рака молочной железы с использованием антрациклинов.

Результаты. По данным ROC-анализа определение уровня NT-proBNP более 71,5 пг/мл (чувствительность – 100 %, специфичность – 91,9 %; AUC = 0,994; $p = 0,0001$) и уровня раство-

римого Fas-лиганда более 95,8 пг/мл (чувствительность – 92,1 %, специфичность – 92,2 %; AUC = 0,951; $p = 0,0001$) после завершения ПХТ с антрациклинами позволяет прогнозировать развитие АКМП через 12 месяцев после завершения ПХТ у женщин с РМЖ. К развитию АКМП у женщин с раком молочной железы предрасполагает носительство генотипов Arg/Arg гена белка p53 (rs1042522) (отношение шансов (OR) = 2,972; $p = 0,001$), T/T гена NADPH-оксидазы (rs4673) (OR = 2,753; $p = 0,008$) и T/T гена NOS3 (rs1799983) (OR = 3,059; $p = 0,018$). Полиморфизмы генов белка p53 (rs1042522) (генотип Pro/Pro – OR = 0,360; $p = 0,028$) и GPX1 (rs1050450) (генотип C/C – OR = 0,458; $p = 0,020$) оказывают протективный эффект на сердце при ПХТ с использованием антрациклинов у женщин с РМЖ. Проведенный анализ не выявил достоверных различий в распределении частот встречаемости генотипов полиморфизмов 308G/A (rs1800629) гена ФНО- α , +3953 (rs1143634) гена ИЛ-1 β , C+70G (rs5335) гена EDNRA, rs4880 гена SOD, rs3834129 и rs1045485 гена каспазы-8 в исследованных группах.

Заключение. Повышенные концентрации sFas-лиганда и NT-proBNP в плазме крови после завершения ПХТ позволяют выделять группы пациентов с повышенным риском развития антрациклин-индуцированного поражения сердца. Выявление носителей генотипов Arg/Arg гена белка p53 (rs1042522), T/T гена NADPH-оксидазы (rs4673) и T/T гена NOS3 (rs1799983) еще до начала противоопухолевой терапии дает возможность проводить необходимые научно-обоснованные профилактические мероприятия, направленные на предотвращение развития АКМП еще до начала применения антрациклинов.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ДООПЕРАЦИОННОЙ ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА И КРОВОТОКА ПО МАММАРНО-КОРОНАРНОМУ ШУНТУ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

В.М. Шипулин, С.Л. Андреев, В.В. Шипулин, А.С. Пряхин, В.В. Затолокин

*Научно-исследовательский институт кардиологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия*

Цель. Интраоперационная оценка функции потока по маммарно-коронарному шунту (МКШ) к передней нисходящей артерии (ПНА) у пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) в зависимости от степени стеноза коронарной артерии (КА) и типа ремоделирования левого желудочка (РАЛЖ).

Материал и методы. В исследование вошли 84 пациента с ИКМП, подвергнутых хирургическому лечению. Средний возраст пациентов составлял $61,3 \pm 6,3$ года, 80 мужчин, 4 женщины. Критериями включения в исследование было наличие фракции выброса левого желудочка менее либо равная 40 %; КСИ левого желудочка равное или более 60 мл/м^2 по данным ЭхоКГ; МКШ ПНА. Всем пациентам была выполнена операция аортокоронарного шунтирования, при наличии показаний – дополненная РАЛЖ и восстановлением функции митрального клапана. Интраоперационно выполнялось измерение транзитного времени потока по маммарно-коронарным шунтам с помощью системы VeriQ компании Medistim с оценкой объемной скорости кровотока (Q), индекса сопротивления (PI), диастолического наполнения (DF). Для оценки миокардиальной перфузии в бассейне ПНА до операции проводилась однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда с $^{99\text{mTc-MIBI}}$ с фармакологической нагрузочной пробой и в покое с оценкой глубины и площади дефекта, а также общего дефицита перфузии в радиальной развертке полярной карты ОФЭКТ. Оценивали суммарное количество баллов в покое Summed Rest Score (SRS) и общий дефицит перфузии Total Perfusion Deficit (TPD) в зоне кровоснабжения ПНА. Пациенты были разделены на четыре группы: по проведенной РАЛЖ и наличию окклюзии или стенозического поражения ПНА: 1-я группа – 24 пациента со стенозом ПНА, 2-я группа – 17 пациентов с окклюзией передней нисходящей артерии, 3-я группа – 19 пациентов с РАЛЖ

и стенозом ПНА, 4-я группа – 19 пациентов с РАЛЖ и окклюзией ПНА.

Результаты. 1-я группа – пациенты со стенозом ПНА: объемная скорость кровотока (Q) по МКШ $52,3 \pm 37,5$ (7,7) мл/мин, индекс сопротивления (PI) $5,3 \pm 12,2$ (2,5), диастолическое наполнение (DF) $37,8 \pm 26,8$ (6,5). 2-я группа – с окклюзией передней нисходящей артерии: объемная скорость кровотока (Q) по МКШ $36,2 \pm 28,5$ (6,5) мл/мин, индекс сопротивления (PI) $3,1 \pm 1,5$ (0,4), диастолическое наполнение (DF) $64,8 \pm 11,9$ (2,9). 3-я группа – с РАЛЖ и стенозом ПНА: объемная скорость кровотока (Q) по МКШ $26,1 \pm 18,4$ (4,2) мл/мин, индекс сопротивления (PI) $4,8 \pm 2,3$ (0,5), диастолическое наполнение (DF) $57,2 \pm 18,4$ (4,2). 4-я группа – с РАЛЖ и окклюзией ПНА: объемная скорость кровотока (Q) по МКШ $33 \pm 30,1$ (7,1) мл/мин, индекс сопротивления (PI) $7,2 \pm 6,8$ (1,6), диастолическое наполнение (DF) $56,9 \pm 23,1$ (5,3). Достоверная разница отмечена по объемной скорости кровотока (Q), $p = 0,05$ между 1-й и 2-й, 3-й, 4-й группами, по индексу сопротивления (PI) между 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группой, по диастолическому наполнению (DF) между 1-й и 2-й, 3-й, 4-й группами. Показано, что основные показатели перфузии зоны кровоснабжения ПНА SRS и TPD значительно отличаются в группах с удовлетворительным и неудовлетворительным кровотоком по шунту. По данным ROC-анализа выявлена точка разграничения групп для SRS 15,5, для TPD 26,7, выше которых резко возрастает риск нефункционирующего МКШ на ПНА.

Заключение. Наличие окклюзии ПНА и РАЛЖ являются факторами, снижающими объемный кровоток по МКШ как совместно, так и отдельно. Сочетание окклюзии ПНА и РАЛЖ увеличивает индекс сопротивления на шунте, что может послужить дисфункции шунта в послеоперационном периоде. Показана взаимозависимость показателей флоуметрии с миокардиальной перфузией до и после операции.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-57-57

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ ДОКСОРУБИЦИНА И АТОРВАСТАТИНА

Е.И. Южик

*ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»
Институт молекулярной патологии и патоморфологии, Новосибирск, Россия*

Введение. Потеря кардиомиоцитов в результате их гибели от разных причин обуславливает развитие сердечной недостаточности. Одним из наиболее распространенных кардиотоксических агентов, вызывающих гибель кардиомиоцитов и необратимые повреждения мышцы сердца, является цитостатический препарат доксорубицин. Среди различных кардиопротективных препаратов важное практическое значение имеют ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины). В некоторых исследованиях статины подтвердили способность предупреждать антрациклин-опосредованную кардиотоксичность при профилактическом приеме и снижать риск развития сердечной недостаточности.

Цель. Изучить ультраструктуру миокарда крыс при изолированном и сочетанном введении доксорубицина в сублетальной дозе и оценить цитопротекторное влияние аторвастатина.

Материал и методы. В эксперименте использовались 16 крыс-самок линии Вистар в возрасте 2 мес., массой около 200 г (получены из вивария ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск). Животные содержались в стандартных условиях вивария. Экспериментальной группе вводили внутрибрюшинно Доксорубицин-Тева (Б.В. Фармахеми, Нидерланды) в сублетальной дозе 15 мг/кг однократно, контрольной группе вводили 0,9 % раствор NaCl. Половине экспериментальных животных вводили Аторвастатин-СЗ (ЗАО «Северная звезда», Россия) внутривенно в дозе 20 мг/кг ежедневно, начиная за 4 суток до введения доксорубицина и продолжая до 7 суток после введения доксорубицина. Все эксперименты проведены в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18.03.1986. Животных выводили из эксперимента декапитацией. Образцы ткани левого желудочка миокарда фиксировали в 4 % параформальдегиде с последующей обработкой, дофиксацией OsO₄ и заливкой в эпоксидные смолы. Ультратонкие

срезы (50–70 нм) исследовали в электронном трансмиссионном микроскопе JEOL-1400.

Результаты. Однократное введение доксорубицина в дозе 15 мг/кг приводило к развитию гидропической дистрофии в кардиомиоцитах: значительному расширению Т-трубочек, цистерн саркоплазматического ретикулума и перинуклеарного пространства. Повсеместно наблюдалось литическое повреждение миофибрилл, встречались контрактурные повреждения. Митохондрии образовывали плотные скопления, наблюдались признаки их гидратации. Отдельные ядра подвергались кариопикнозу. В саркоплазме обнаруживалось множество вакуолей, миелиновых образований и аутофагосом. Интерстициальное пространство было заполнено клеточным детритом и коллагеновыми волокнами. При сочетанном введении доксорубицина и аторвастатина в миокарде крыс умеренно расширялись Т-трубочки, перинуклеарное пространство и цистерны саркоплазматического ретикулума. Митохондрии теряли округлую форму. Вставочные диски имели измененную конфигурацию, но плотные контакты (десмосомы и нексусы) сохранялись. В очагах лизиса миофибрилл наблюдались массовые скопления полирибосом. Местами нарушалась параллельность расположения миофибрилл, длина саркомеров сильно варьировала. В саркоплазме обнаруживалось множество вакуолей и аутофагосом. Интерстициальное пространство было заполнено крупными пучками коллагена, затрудняющими обмен между кровью и кардиомиоцитами.

Заключение. При сочетанном введении доксорубицина и аторвастатина наблюдается меньше необратимо-деструктивных изменений в кардиомиоцитах. Есть признаки активации белкового синтеза и начала восстановления повреждений. Однако остаются ремоделирование сократительного аппарата кардиомиоцитов и значительная коллагенизация интерстициального пространства.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-58-58

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ И ВВЕДЕНИИ ВЕРАПАМИЛА

Е.И. Южик

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»
Институт молекулярной патологии и патоморфологии, Новосибирск

Введение. Гиперхолестеринемия является распространенной причиной сердечно-сосудистых патологий, так как приводит к структурно-функциональным перестройкам в сердце и развитию сердечной недостаточности. Повышенный уровень холестерина в крови влияет на Ca^{2+} -сигналинг в кардиомиоцитах через изменение экспрессии белков, вовлеченных в транспорт кальция, а также изменяя функциональность ионных каналов, модулируя мембранный потенциал и активность ионных обменников, что обуславливает формирование аритмогенной активности и снижение сократительной функции сердца. Верапамил – блокатор медленных кальциевых каналов, применяемый при лечении гипертонии, коронарной болезни сердца и аритмии. Использование верапамила в экспериментальной модели позволит изучить вклад внутриклеточных токов Ca^{2+} в повреждение кардиомиоцитов при экспериментальной гиперхолестеринемии.

Цель. Изучить ультраструктуру миокарда крыс при экспериментальной гиперхолестеринемии и сочетанном введении блокатора медленных Ca^{2+} -каналов верапамила.

Материал и методы. В эксперименте использовали 17 крыс-самцов линии Вистар в возрасте 2 мес., массой около 200 г (получены из вивария ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск). Животных содержали в стандартных условиях вивария. Крыс контрольной группы ($n = 5$) содержали на стандартном лабораторном рационе. Крыс экспериментальной группы содержали на атерогенной диете с повышенным содержанием холестерина: 1 % холестерина, 0,5 % холата натрия, 15 % сливочного масла, 0,01 % мерказолила. Через 1 мес. после начала эксперимента половине животных дополнительно к атерогенной диете вводили *per os* верапамил в дозе 3 мг/100 г массы тела в течение 1 мес. Все эксперименты проведены в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных,

используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18.03.1986. Животных выводили из эксперимента декапитацией. Образцы ткани левого желудочка миокарда фиксировали в 4 % параформальдегиде с последующей обработкой, дофиксацией OsO_4 и заливкой в эпоксидные смолы. Ультратонкие срезы (50–70 нм) исследовали в электронном трансмиссионном микроскопе JEOL-1400.

Результаты. Содержание крыс на атерогенной диете в течение двух месяцев приводило к развитию гидропической дистрофии в кардиомиоцитах: значительному расширению Т-трубочек и цистерн саркоплазматического ретикулаума. Наблюдался диффузный лизис миофибрилл. В саркоплазме встречались липидные включения и множество аутофагосом. Ядра часто были смещены на периферию клетки. Наблюдался некроз отдельных эндотелиоцитов. Интерстициальное пространство было заполнено хлопьевидным матриксом и пучками коллагеновых волокон. Среди клеток стромы встречалось множество макрофагов.

В группе с сочетанной коррекцией верапамилем сохранялись некоторые деструктивные изменения, прежде всего диффузный лизис миофибрилл. В саркоплазме встречалось множество аутофагосом и миелиновых образований. При этом саркоплазма была заполнена массой полирибосом, что является свидетельством активных синтетических процессов. Интерстициальное пространство было заполнено хлопьевидным матриксом и пучками коллагеновых волокон.

Заключение. Длительная атерогенная диета у крыс приводит к необратимо-деструктивному ремоделированию миокарда у крыс. Сочетанное применение верапамила приводит к снижению проявлений гидропической дистрофии в кардиомиоцитах. Наблюдаются тенденция к восстановлению поврежденных структур, активация белкового синтеза.

ТЕЗИСЫ НА КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ В РАМКАХ IX СЪЕЗДА КАРДИОЛОГОВ
СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-59-60

ВОСПАЛЕНИЕ КАК ИНГИБИТОР ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР
У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

М.А. Асанов, А.В. Цепкина, А.В. Понасенко

*Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН,
Кемерово, Россия*

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания – основная причина смерти во всем мире. Снижение или потеря функции клеток миокарда или кровеносных сосудов является причиной ишемической болезни сердца (ИБС). Теломеры расположены на концах хромосом и состоят из тандемных повторов TTAGGG [1]. В настоящее время существует много противоречивых результатов исследований о важности длины теломер в развитии ИБС.

Цель исследования. Установить связь между маркерами воспалительного процесса – цитокинами и длиной теломерных участков ДНК пациентов с ИБС.

Материал и методы. В исследование включены 60 пациентов (59 лет) с ИБС и 52 здоровых человека (54 года). Выделение ДНК проводили с использованием стандартного метода фенол-хлороформной экстракции. В качестве референсного гена использовали Hemoglobin subunit gamma (HVG) [2]. Длина теломерных участков ДНК оценивалась при помощи количественной полимеразной реакции с детекцией результата в режиме реального времени с флуоресцентным красителем SYBR Green на амплификаторе CFX96 Real-Time System (Bio-Rad, USA). Праймеры синтезированы ЗАО «Евроген». Для оценки эффективности ПЦР анализировали графики амплификации и стандартные кривые в программе Bio-Rad CFX Manager. Относительную длину теломер (ОДТ) рассчитывали по формуле: $T/S \text{ ratio} = 2\Delta Ct$, где $T/S \text{ ratio}$ – отношение циклов; Ct – пороговый цикл.

Результаты. Данное исследование направлено на изучение теломерной длины, ее изменения с течением времени при прогрессировании ишемической болезни сердца, обусловленной атеросклерозом коронарных артерий. Результаты исследования показали, что ОДТ пациентов до оперативного вмешательства значительно отличается от ОДТ этих пациентов через пять лет ($p > 0,05$), но остается намного короче в сравнении с данным показателем здоро-

вых людей, проживающих на одной территории ($p < 0,001$).

Для определения эффективности измерения теломерных участков, как маркера в атерогенезе, использовался ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой составляет $0,998 \pm 0,002$ ($p = 0,001$) и $0,997 \pm 0,002$ ($p = 0,001$).

Известно, что удлиненные теломеры связаны со сниженной распространенностью субклинического атеросклероза и заболеваний периферических артерий. Благодаря систематическому анализу выявлено, что ОДТ у пациентов с ИБС была значительно короче, чем у контрольной группы, при этом обратно коррелировала с тяжестью ИБС [3].

В данной работе показана прямая зависимость ОДТ и ИЛ-33 ($p < 0,001$) через 5 лет после операции. ИЛ-33 представляет собой цитокин, принадлежащий к семейству ИЛ-1. Показано, что после попадания во внеклеточный компартмент в ответ на повреждение ткани или воспаление внеклеточный ИЛ-33 действует как мощный индуктор воспаления [4], что, возможно, приводит к окислительному стрессу, высвобождению АФК и повреждению ДНК.

С другой стороны, в ходе статистического анализа выявлена обратная корреляция между ОДТ (до операции) и противовоспалительным цитокином ИЛ-10 (через 5 лет) ($p < 0,001$). Низкая концентрация ИЛ-10 в организме способствует развитию и прогрессированию атеросклероза [5]. Одна из функций ИЛ-10 заключается в подавлении белков провоспалительных цитокинов. Таким образом, вероятно, в ответ на последствия атерогенеза, включающий воспалительный процесс и секрецию провоспалительных цитокинов, уровень секреции ИЛ-10 оставался довольно высоким после коронарного шунтирования пациентов.

Заключение. Предположительно, воспалительные процессы и окислительный стресс, дополняя друг друга, являются причинами невосполнимых повреждений теломер, ускоряя процессы старения и приводя к необратимым

последствиям в атерогенезе. Для выяснения биологии теломер в атерогенезе требуются дополнительные исследования.

Исследование выполнено при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0003.

Литература

1. Stone R.C., Horvath K., Kark J.D., et al. Telomere Length and the Cancer–Atherosclerosis Trade-Off. *PLoS Genetics*, 2016; 12 (7): e1006144.

2. O’Callaghan N.J., Fenech M. A quantitative PCR method for measuring absolute telomere length. *Biol. Proced. Online*, 2011; 31: 13–3.

3. Haycock P.C., Heydon E.E., Kaptoge S., et al. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2014; 349: g4227.

4. Aizawa H., Koarai A., Shishikura Y., et al. Oxidative stress enhances the expression of IL-33 in human airway epithelial cells. *Respir Res.*, 2018; 19 (1): 52.

5. Подзолков В.И., Покровская А.Е., Панасенко О.И. Дефицит витамина D и сердечно-сосудистая патология. *Терапевт. арх.*, 2018; 90 (9): 144–150.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-60-61

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ БИОМАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПРИ НЕОБСТРУКТИВНОМ И ОБСТРУКТИВНОМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ С ПОМОЩЬЮ МУЛЬТИПЛЕКСНОГО ПОДХОДА

Д.А. Воробьева

Научно-исследовательский институт кардиологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

Введение. Основным патогенетическим механизмом острого инфаркта миокарда (ОИМ) первого типа является атеротромбоз с последующим развитием острой ишемии миокарда. В то же время у 5–14 % пациентов с ОИМ не обнаруживают обструктивного поражения коронарных артерий, и в таких случаях говорят об инфаркте миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (ИМБОКА). В отличие от пациентов с ОИМ, при обструктивном поражении коронарных артерий (ИМОКА) пациенты ИМБОКА представляют гетерогенную группу больных, что обусловлено множеством механизмов развития ишемического события. Недавнее исследование показывает, что пациенты ИМБОКА могут характеризоваться даже большей провоспалительной предрасположенностью, чем пациенты ИМОКА, что отражается в изменении концентрации циркулирующих биомаркеров. Исследования по изучению активности воспалительных и провоспалительных цитокинов у пациентов ИМБОКА ограничены единичными данными.

Цель исследования. В сравнительном аспекте изучить концентрации цитокинов и хемокинов у пациентов с инфарктом миокарда при необструктивном и обструктивном поражении коронарных артерий с использованием мультиплексного иммуноанализа.

Материал и методы. В исследование включено 40 пациентов с инфарктом миокарда (19 пациентов в основной группе и 21 паци-

ент в группе контроля). Образцы крови брали при поступлении, на 2-е, 4-е и 7-е сутки от момента госпитализации, а также через 1 год наблюдения. Проанализировано 23 параметра с использованием системы Multiplex Instrument FLEXMAP 3D (Luminex Corporation) и диагностической панели MILLIPLEX map Human Cytokine/Chemokine Panel II.

Результаты. В обеих группах отмечалось повышение CCL13 CXCL12, TPO, CCL5, CCL26, CCL27 в раннем постинфарктном периоде. При сравнении исследуемых групп выявлено, что при поступлении содержание IL-16 было выше у пациентов ИМБОКА ($p = 0,03$), при этом IL-16 в основной группе взаимосвязан с уровнем нейтрофилов при поступлении ($r = 0,60$; $p = 0,04$) и через 1 год наблюдения ($r = -0,58$; $p = 0,04$), уровнем лейкоцитов через 1 год ($r = -0,82$; $p = 0,004$). Также у пациентов ИМБОКА отмечено большее повышение уровня CCL21 через 1 год наблюдения ($p = 0,02$), LIF – на 4-е сутки ($p = 0,007$). При этом взаимосвязаны LIF и тропонина I как в раннем постинфарктном периоде, так и через 1 год наблюдения. Также у пациентов основной группы больше повышен уровень TPO при поступлении и на 2-е сутки ($p = 0,02$ и $p = 0,02$). При этом содержание TPO коррелировало с уровнем нейтрофилов при поступлении ($r = 0,75$; $p = 0,005$). Кроме того, в основной группе отмечалось повышение SCF на 7-е сутки и через 1 год ($p = 0,04$ и $p = 0,04$), IL-20 – на 2-е и 4-е сутки раннего постинфаркт-

ного периода ($p = 0,005$ и $p = 0,03$), CCL15 – на 4-е и 7-е сутки ($p = 0,05$ и $p = 0,02$). В противоположность этому у пациентов ИМОКА определялось большее повышение уровня CXCL12 при поступлении ($p = 0,04$).

Выводы. По результатам исследования с использованием мультиплексного анализа у пациентов с ИМБОКА и ИМОКА выявлены различия в содержании провоспалительных и провоспалительных

цитокинов. Несмотря на сопоставимое повышение в сыворотке крови у пациентов обеих групп цитокинов CCL-26, CCL-5, CCL-8, CCL-13, CCL-26, большее повышение содержания в сыворотке крови у пациентов ИМБОКА определено по провоспалительным цитокинам IL-16, CCL-21, IL-20, CCL-15, а также CXCL-12, LIF, TPO, SCF, которые обладают противовоспалительной и регенераторной активностью.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-61-62

ИЗМЕНЕНИЕ ПРОДУКЦИИ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА ТРОМБОЦИТАМИ В ГЕНЕЗЕ ИХ НЕДОСТАТОЧНОГО ОТВЕТА НА АНТИТРОМБОЦИТАРНУЮ ТЕРАПИЮ ПРИ КОРОНАРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

М.Д. Гончаров^{1,2}, Ю.И. Гринштейн², А.А. Савченко², А.А. Косинова²

¹ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск, Россия

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

Цель. Изучить влияние коронарного шунтирования (КШ) и антиагрегантной терапии на синтез активных форм кислорода (АФК) тромбоцитами пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от их чувствительности к ацетилсалициловой кислоте (АСК).

Материал и методы. Обследован 101 пациент с ИБС. Прием антиагрегантов прекращался минимум за 5 дней до КШ. После КШ 63 пациента получали терапию АСК, 38 – терапию АСК и клопидогрел. Контроль – 36 здоровых добровольцев. Забор крови проводили до начала антиагрегантной терапии (до и в 1-е сутки после КШ) и на фоне терапии (8–10-е сутки после операции). Резистентность к АСК определяли на оптическом агрегометре при уровне агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой $\geq 20\%$ на фоне приема АСК либо после предварительной 3-минутной инкубации *in vitro* с 3,36 мМоль АСК до начала приема АСК. Пациента относили к резистентному, если устойчивость определялась хотя бы в одной из трех точек измерений. Для изучения продукции АФК исследовали спонтанную и АДФ-индуцированную хемилюминесценцию (ХЛ) тромбоцитов с люминолом и люцигенином на био-хемилюминесцентном анализаторе. Оценивали максимальную интенсивность ХЛ (I_{\max}), время выхода на максимум ХЛ (T_{\max}) и площадь под кривой ХЛ (S). Усиление индуцированной АДФ ХЛ определяли отношением S индуцированной АДФ ХЛ к S спонтанной ХЛ и обозначали как индекс активации (ИА).

Результаты. Выявлено 30 резистентных к АСК пациентов с ИБС (рАСК) (17 – на те-

рапии АСК, 13 – на терапии АСК и клопидогрел). По сравнению с контрольной группой у чувствительных к АСК пациентов с ИБС (чАСК) во всем периоде наблюдения значения показателей ХЛ тромбоцитов были выше, у рАСК (АСК) до КШ увеличено T_{\max} с люминолом (АДФ-индуцированный тест) и люцигенином (спонтанный тест), а у рАСК (АСК и клопидогрел) в 1-е и на 8–10-е сутки после КШ повышены I_{\max} в спонтанных и АДФ-индуцированных тестах с люминолом и люцигенином, в 1-е сутки после КШ повышены S в спонтанном тесте с люминолом и ИА с люцигенином. По сравнению с чАСК в группе рАСК (АСК) до и в 1-е сутки после КШ снижена I_{\max} , а на 8–10-е сутки S в тесте с люцигенином в группе рАСК (АСК и клопидогрел) снижен ИА в тесте с люцигенином в 1-е сутки после КШ. До КШ S в индуцированном тесте с люминолом выше в группе рАСК (АСК и клопидогрел) по сравнению с группой рАСК (АСК). У чАСК по сравнению с периодом до КШ в 1-е сутки после КШ снились S в АДФ-индуцированном тесте с люминолом и T_{\max} в АДФ-индуцированном тесте с люцигенином и повысилась I_{\max} в спонтанном тесте с люцигенином, а к 8–10-м суткам после операции повысились S в спонтанном и АДФ-индуцированном тесте с люминолом и ИА с люцигенином. В группе рАСК (АСК) на 8–10-е сутки после операции снизилась S в АДФ-индуцированном тесте с люцигенином по сравнению с периодом до КШ.

Заключение. Продукция АФК тромбоцитами в зависимости от их чувствительности к АСК

носит разный характер. Тромбоциты чАСК пациентов с ИБС синтезируют высокие уровни первичных и вторичных АФК как в состоянии покоя, так и при стимуляции, а КШ частично снижает уровень АФК в первые сутки после операции с увеличением синтеза на 8–10-е сутки по сравнению с исходным уровнем. Продукция АФК тромбоцитами рАСК (АСК) находится

ниже, чем у чАСК на уровне контрольной группы, а рАСК (АСК и клопидогрел) выше, чем в контрольной группе, на уровне чАСК. Прием только АСК снижает индуцированную продукцию АФК по сравнению с исходным уровнем, а добавление клопидогрела к АСК позволяет сохранить высокую продукцию АФК в тромбоцитах у рАСК, как у чАСК.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-62-63

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ РЕЦИДИВА ТЭЛА ПОСЛЕ ПРЕКРАЩЕНИЯ ДЕВЯТИЛЕТНЕЙ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ

Д.Х. Каримова, Н.Е. Чапова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Кафедра факультетской терапии № 1 им. В.Н. Виноградова, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета, Москва, Россия

Введение. Среди причин острых сердечно-сосудистых катастроф венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), включающие тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), занимают третье место в мире. Своевременная диагностика ТЭЛА бывает затруднительной, в связи с чем особое значение приобретает как первичная, так и вторичная профилактика этого грозного клинического состояния. В настоящее время хорошо известны и категоризированы факторы риска (ФР) развития ТЭЛА, еще остаются вопросы в отношении ее вторичной профилактики в ситуациях, когда отсутствуют идентифицированные ФР.

Описание клинического случая. Пациентка С. длительно страдала артериальной гипертензией, сахарным диабетом II типа и ожирением I степени, постоянно принимала антигипертензивную терапию с достижением целевых значений артериального давления (АД). В декабре 2010 г. (в возрасте 76 лет) в связи с внезапно возникшей одышкой и ощущением дискомфорта в грудной клетке больная была экстренно госпитализирована в клинику Факультетской терапии № 1 Сеченовского университета. При компьютерной томографии (КТ) легких с внутривенным контрастированием выявлена массивная ТЭЛА: множественные дефекты контрастирования практически во всех сегментарных (до субсегментарных уровней) легочных артериях обоих легких. После проведенного лечения на протяжении последующих 9 лет пациентка продолжала прием варфарина с достижением целевых значений МНО в диапазоне от 2 до 3, на фоне чего ее состояние оставалось удовлетворительным. В сентябре 2019 г. в связи с подго-

товкой к плановой операции (факоэмульсификация катаракты) терапия варфарином была отменена и после оперативного вмешательства не возобновлялась. Состояние больной оставалось стабильным на протяжении трех месяцев, когда появились выраженная одышка и ощущение дискомфорта в грудной клетке. На ЭКГ впервые в жизни регистрировалась фибрилляция предсердий, пациентка была госпитализирована в Сеченовский университет. При проведении КТ легких с контрастированием обнаружена двусторонняя ТЭЛА, а ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей показала картину остро флотирующего тромбоза бедренной вены слева с проксимальной границей тромба на 25–30 мм дистальнее слияния бедренной вены и глубокой вены бедра. В клинике проводилась терапия: клексаном, эналаприлом, индапамидом, бисопрололом, аторвастатином, омега-3. В дальнейшем клексан был заменен на аписабан в стандартной дозе 10 мг/сут, остальная терапия оставалась без изменений. К настоящему времени пациентка почти 2 года продолжает прием антикоагулянтной терапии аписабаном, состояние остается удовлетворительным, ТЭЛА не рецидивировала.

Обсуждение. Антикоагулянтная терапия является одной из основных составляющих тактики ведения пациентов, ранее перенесших ТЭЛА, поскольку позволяет надежно предотвратить возникновение рецидивов. На сегодняшний день нет единого подхода в отношении ведения пациентов с ТЭЛА, развившейся в отсутствие ФР ВТЭО. Рекомендуется обсуждать продолжение антикоагулянтной терапии на неопределенный период времени (класс рекомендаций – 2а;

уровень доказательности – А). Учитывая результаты последующего двухлетнего наблюдения за больной, состояние которой остается стабильным на фоне возобновления терапии антикоагулянтами, можно заключить, что терапия должна продолжаться неопределенно долго.

Заключение. Особенностью данного наблюдения является длительность (на протяжении

9 лет) антикоагулянтной терапии после первого эпизода ТЭЛА, развившейся в отсутствие идентифицированных ФР ВТЭО, и ранний рецидив заболевания (через 3 месяца) после ее отмены. Случай демонстрирует трудности принятия решения о продлении терапии антикоагулянтами пациентам, особенно при наличии ФР развития геморрагических осложнений.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-63-64

УЛУЧШЕНИЕ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

М.А. Манукян

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

Введение. Диастолическая дисфункция (ДД) – одна из первопричин возникновения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), ассоциирующейся с высокой заболеваемостью и смертностью [1]. К наиболее частым факторам риска ДД относятся артериальная гипертония (АГ) и сахарный диабет (СД) 2 типа, которые являются традиционными факторами риска кардиоваскулярных осложнений [2]. ДД характеризуется нарушением процессов релаксации и повышением миокардиальной жесткости, в развитии которых существенное значение имеет симпатическая гиперактивация, сопровождающаяся развитием микроциркуляторных расстройств, нарушением энергообеспечения, стимуляцией хронического низкоинтенсивного воспаления и фиброза. Ренальная денервация (РД) позволяет снизить симпатическую активность и вызвать регресс органов-мишеней [3, 4], однако ее влияние на диастолическую функцию (ДФ) у больных резистентной АГ (РАГ) в сочетании с СД 2 типа остается недостаточно изученным.

Цель. Оценить влияние РД на ДФ у больных РАГ в сочетании с СД 2 типа по результатам полугодового наблюдения.

Материал и методы. В интервенционное исследование РД (NCT02667912 и NCT01499810 на ClinicalTrials.gov) был включен 31 больной РАГ в сочетании с СД 2 типа: 13 мужчин, средний возраст $61,1 \pm 5,5$ года, HbA1c $7,2 \pm 1,3$ % 24-часовое артериальное давление (АД) (систолическое/диастолическое (САД/ДАД-24ч)) $157,9 \pm 14,6/80,0 \pm 11,5$ мм рт. ст. Всем пациентам проводили измерение офисного АД, суточное мониторирование АД и ЭКГ с оценкой вариабельности сердечного ритма (низкочастотного

(LF) и высокочастотного (HF) показателей спектрального анализа, отражающих симпатическую и парасимпатическую активность соответственно). ЭхоКГ, оценку желудочково-артериального сопряжения (Еа) и ДФ левого желудочка (ЛЖ) проводили по стандартной методике. ДФ ЛЖ определяли по данным импульсно-волнового доплеровского исследования трансмитрального, за ключевой параметр ДД принимали значения отношения E/e' . Лабораторные тесты включали определение глюкозы и креатинина в крови, HbA1c, матриксной металлопротеиназы 2 типа (ММП-2) и тканевого ингибитора ММП-1 типа (ТИМП-1)). Полугодовой период наблюдения завершили 24 пациента. Анализ выполнен на основе принципа по намерению лечить («intention to treat»).

Результаты. РД сопровождалась выраженным снижением САД/ДАД-24ч ($-10,7/-5,0$ мм рт. ст., $p < 0,001$ / $p = 0,005$) и уменьшением среднего отношения E/e' с $13,9 \pm 4,7$ до $12,3 \pm 4,8$ ($p = 0,016$). Согласно корреляционному анализу, уменьшение E/e' имело взаимосвязь со снижением САД-24ч ($R = 0,5537$; $p = 0,008$). По данным регрессионного анализа снижение АД на 3 мм рт. ст. сопровождалось уменьшением E/e' на 1 единицу.

Выраженность снижения E/e' напрямую зависела от исходного уровня маркеров симпатической активности (значения LF спектрального анализа ВСР ($R = 0,62$; $p = 0,015$) и лептина ($R = 0,73$; $p = 0,003$)), тяжести СД (глюкоза крови ($R = 0,73$; $p = 0,003$), продолжительность СД ($R = 0,43$, $p = 0,047$)), желудочково-артериального сопряжения ($R = 0,48$; $p = 0,030$), а также биохимических и структурных маркеров фиброза (ТИМП-1/ММП-2 ($R = 0,58$; $p = 0,015$)).

Заключение. Таким образом, РД у больных РАГ в сочетании с СД 2 типа сопровождается улучшением ДФ в виде снижения значений E/e' . Выраженность улучшения ДФ зависит от степени снижения АД, а также исходного уровня симпатической активности по данным оценки ВСР, уровня лептина, тяжести сахарного диабета, гемодинамических и структурных маркеров фиброза.

Литература

1. Obokata M., Reddy Y.N., Borlaug B.A. Diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: understanding mechanisms by using noninvasive methods. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2020; 13 (1 Part 2): 245–257. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.034
2. Влияние основной нозологической патологии и выбранной врачебной стратегии на исход тром-

боземболии легочной артерии / О.Я. Васильцева, И.Н. Ворожцова, А.В. Крестинин и др. *Кардиология*, 2017; 57 (1): 37–41. doi: 10.18565/cardio.2017.1.37-41

3. Ситкова Е.С., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Пекарский С.Е., Рябова Т.Р., Личикаки В.А., Фальковская А.Ю., Мочула О.В., Усов В.Ю., Баев А.Е. Положительное влияние ренальной денервации на гипертрофию и субэндокардиальное повреждение миокарда. *Артериальная гипертензия*, 2019; 25 (1): 46–59. doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-46-59
4. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Манукян М.А., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Зюбанова И.В., Гусакова А.М., Баев А.Е., Рябова Т.Р., Рюмшина Н.И. Ренальная денервация как новая стратегия нефропротекции у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа. *Сиб. журн. клин. и эксперим. медицины*, 2020; 35 (1): 80–92. doi: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-64-66

СЕМАГЛУТИД И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е.В. Медведева

ГУЗ «Тулская городская клиническая больница скорой медицинской помощи им. Д.Я. Ваныкина»,
Тула, Россия

Введение. Самой частой причиной смерти и осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Доказано, что некоторые сахароснижающие препараты (ингибитор натрий-глюкозного котранспортера эмпаглифлозин и аналог глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) лираглутид) улучшают течение ССЗ у пациентов с СД2.

Семаглутид (торговое наименование Оземпик) – аГПП-1 с удлинённым периодом полувыведения, что позволяет применять его 1 раз в неделю подкожно (п\к), стал доступен в РФ с 2020 г., утверждён для лечения СД2 на фоне диеты и физических упражнений для улучшения гликемического контроля в качестве как монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. В масштабных фармакодинамических исследованиях семаглутид по сравнению с плацебо снижал концентрации триглицеридов (ТГ) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) натощак на 12 и 21 % соответственно. Постпрандиальное увеличение концентрации триглицеридов и ХС-ЛПОНП в ответ на прием пищи с высоким содержанием жиров снизилось более чем на 40 %.

3297 пациентов с СД2 были рандомизированы в двойное слепое клиническое исследование (КИ) длительностью 104 недели на получение семаглутида 0,5 или 1 мг 1 раз в неделю либо плацебо 0,5 или 1 мг в дополнение к стандартной терапии ССЗ в течение последующих двух лет. Терапия семаглутидом привела к снижению на 26 % риска первичного комбинированного исхода, включающего смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда (ИМ) без смертельного исхода и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) без смертельного исхода. Наблюдалось значительное снижение среднего систолического артериального давления (сАД) при применении семаглутида в дозе 0,5 мг (3,5–5,1 мм рт. ст.) и в дозе 1 мг (5,4–7,3 мм рт. ст.). Не отмечалось значительной разницы по показателям диастолического АД (дАД) между семаглутидом и препаратами сравнения.

Цель. Изучить влияние семаглутида на ССС у пациентов с СД 2 типа и ожирением в реальной клинической практике.

Материал и методы. Проанализированы амбулаторные карты 28 пациентов (20 женщин и 8 мужчин) с СД2 (уровень гликированного

гемоглобина (HbA1C) не менее 7,0 %) и ожирением, получавших семаглутид в комбинации с другими гипогликемическими препаратами, исключая ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера, на протяжении не менее 4 недель. Максимальная продолжительность приема препарата составила 28 недель. Возраст пациентов составил 36–66 лет, средний возраст пациента $50,7 \pm 0,3$ года. В исследование не были включены пациенты с психическими нарушениями, а также пациенты, перенесшие ИМ или ОНМК в течение 90 дней до скрининга. Стартовая доза семаглутида составила 0,25 мг в течение 4 недель, которую увеличивали до 0,5 мг в течение 4 недель, пока поддерживающая доза 1,0 мг не была достигнута. Все пациенты наблюдались ежемесячно. На каждом амбулаторном приеме оценивались: АД, масса тела и индекс массы тела (ИМТ), объем талии (ОТ). Липидограмма крови (общий холестерин (ХС), ТГ, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)) оценивались ретроспективно – в начале терапии семаглутидом и в завершении терапии.

Результаты. Всем пациентам в начале терапии семаглутидом была объяснена техника инъекции препарата. Средний стаж СД2 составлял $5,2 \pm 1,8$ года. Все пациенты дополнительно к семаглутиду получали метформин в дозировке 500–2000 мг в сутки, а также гипотензивную терапию, рекомендованную лечащим врачом-кардиологом или врачом общей практики. 46,4 % пациентов (13 человек) заявили о курении (в прошлом или в настоящем). Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

У всех пациентов на старте терапии выявлена гиперлипидемия. По завершению терапии данный показатель статистически улучшился. Динамика липидного профиля отображена в табл. 2.

В амбулаторных картах пациентов были отображены возникающие нежелательные явления, в 100 % случаев они выражались в желудочно-кишечных расстройствах (диарея, тошнота, у 2–7 % пациентов в первые 4 недели отмечалась рвота до и после еды). Серьезные побочные эффекты, требующие отмены препарата, зафиксированы не были. Основное положительное воздействие препарата было зафиксировано в отношении избыточной массы тела, в среднем масса тела пациентов за полный курс лечения уменьшилась более чем на 5 кг. Артериальное давление имело также тенденцию к снижению без интенсификации гипотензивной терапии; изменения систолического АД несут более вы-

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	На старте терапии	При завершении терапии
Пол	71,4 % женщин 28,6 % мужчин (20 и 8 соответственно)	
Возраст	$50,7 \pm 0,3$ года	
Курение	46,4 % пациентов (13 человек)	
Стаж СД2	$5,2 \pm 1,8$ года	
САД, мм рт. ст.	146 ± 3	141 ± 2
ДАД, мм рт. ст.	110 ± 2	109 ± 1
Масса тела, кг	$87,3 \pm 1,2$	$79,8 \pm 0,9$
ИМТ, кг/м ²	$31,37 \pm 0,63$	$30,3 \pm 0,6$
ОТ, см	87 ± 2	$82 \pm 1,5$

Таблица 2

Динамика липидного профиля

Показатель	На старте терапии	При завершении терапии
ХС, ммоль/л	$6,74 \pm 1,2$	$6,23 \pm 1,22$
ТГ, ммоль/л	$2,1 \pm 0,9$	$1,87 \pm 0,75$
ЛПНП, ммоль/л	$2,9 \pm 1,3$	$2,8 \pm 0,90$
ЛПВП, ммоль/л	$0,8 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,55$

раженный характер (в среднем 4 мм рт. ст.), в то время как диастолическое АД не уменьшилось, хотя отрицательная динамика также отсутствовала.

Заключение. В данном исследовании семаглутида и его влияния на сердечно-сосудистую систему у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением отражены результаты реальной клинической практики. Результаты маркетинговых и постмаркетинговых рандомизированных КИ были подтверждены. Отмечалось клинически значимое и устойчивое снижение веса, систолического АД, ХС, ТГ, ЛПНП сыворотки крови, что способствует снижению сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД2, принимающих семаглутид. В ходе ретроспективного исследования не было выявлено серьезных побочных эффектов семаглутида. Все это позволяет рекомендовать терапию семаглутидом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением, подверженных высокому сердечно-сосудистому риску, или при наличии у них сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Steven P. Marso, M.D., Stephen C. Bain, M.D., Agostino Consoli, M.D., Freddy G. Eliaschewitz, M.D., Esteban Jydar, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., Ildiko Lingvay, M.D., M.P.H., M.S.C.S., Julio Rosenstock, M.D., Jochen Seufert, M.D., Ph.D., Mark L. Warren, M.D., Vincent Woo, M.D., Oluf Hansen, M.Sc., Anders G. Holst, M.D., Ph.D., Jonas Pettersson, M.D., Ph.D., and Tina Vilsbøll, M.D., D.M.Sc., for the SUSTAIN-6 Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 2016; 375: 1834–1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141
2. SUSTAIN-6: cardiovascular safety of a once-weekly GLP-1 receptor agonist. Cordiner, Ruth & Fisher, Miles & Drummond, Russell. *Practical Diabetes*, 2016; 33: 266–268a. 10.1002/pdi.2051.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Оземпик. МЗ РФ.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-66-66

ВЗАИМОСВЯЗЬ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС И ОЖИРЕНИЕМ

С.В. Переверзев, А.В. Сваровская

*ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр РАН, Томск, Россия*

Цель – оценить ассоциацию антропометрических индексов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ожирением и изучить их предсказательную значимость в развитии неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Материал и методы. В исследование включено 229 пациентов с ИБС, медиана возраста составила $55 \pm 7,56$ года. В зависимости от наличия ожирения по критериям ВОЗ (1999) пациенты были распределены на две группы. В 1-ю вошли 107 пациентов с ожирением, во 2-ю 122 пациента без ожирения. Группы были сопоставимы по возрастному составу. Пациентам измеряли окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ), вычисляли отношение ОТ/ОБ, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Определяли показатели липидного спектра ферментативным колориметрическим методом. В ходе исследования рассчитывали следующие индексы: ИМТ, индекс висцерального ожирения (ИВО), индекс инсулинрезистентности (НОМА-IR), индекс формы тела (ИФТ), индекс триглицериды (ТГ)/глюкоза плазмы крови натощак, отношение ОТ/рост, индекс накопления продуктов липидов, соотношение ТГ/холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП).

Результаты. За период наблюдения неблагоприятные кардиоваскулярные события в 1-й группе установлены у 37 (34,5 %) пациентов, во 2-й группе без ожирения частота комбиниро-

ванной конечной точки составила 12,3 %. Проведенный логистический регрессионный анализ показал, что наиболее значимыми предикторами риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных исходов оказались следующие: индекс ТГ/глюкоза, отношение ОТ/рост и ИФТ. По результатам корреляционного анализа установлено, что отношение ОТ/рост коррелирует с индексом ТГ/глюкоза и ИФТ, в связи с чем этот индекс нельзя объединить с данными индексами в одну модель. Поэтому прогностическая модель включила два предиктора – индекс ТГ/глюкоза и ИФТ. Таким образом, получили уравнение $y = -2,118 - 0,564 \cdot \text{индекс ТГ / глюкоза} + 279,07 \cdot \text{ИФТ}$. При значении $p > 0,366$ прогнозируют высокий риск развития неблагоприятного исхода. Проведенный ROC-анализ показал, что площадь под кривой составляет 0,639 с чувствительностью 86,1 % и специфичностью 39,4 % при пороге отсечения 0,366.

Выводы. Таким образом, из рассмотренных антропометрических индексов только два обладают независимой информативностью, ассоциированной с ИБС, – это индекс ТГ/глюкоза плазмы крови натощак и ИФТ. Полученные данные свидетельствуют о правомочности поиска новых показателей ожирения, которые бы обладали хорошей предиктивной способностью и были достаточно просты и удобны в применении.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-67-67

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА: ЕСТЬ ЛИ ОТЛИЧИЯ ОТ ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ В РЕГИОНЕ?

Т.С. Петрова, Ю.И. Гусельникова, В.Е. Суханова, А.С. Агиенко, Д.Ю. Седых

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

Цель. Сравнить физическую активность пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и потенциально здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 70 лет, постоянно проживающих в Кузбассе.

Материал и методы. Исследование одноцентровое, неинвазивное, смешанного характера. Протокол работы был одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ, все включенные участники подписали информированное добровольное согласие. Сбор материала осуществлен на основании анкетирования по опроснику оценки физической активности за предшествующую неделю, заполненного на 3-и сутки госпитализации в стационаре в группе пациентов с ИМ ($n = 27$), а также в ходе визитов в рамках наблюдательного эпидемиологического исследования, проводимого НИИ КПССЗ, в группе здоровых добровольцев ($n = 1600$).

Результаты. Согласно полученным данным пациенты с ИМ по сравнению со здоровыми добровольцами в ходе выполнения рабочих обязанностей реже занимались тяжелым ($p = 0,001$) и умеренным ($p = 0,001$) физическим трудом, а также реже передвигались пешком ($p = 0,001$). За предшествующую неделю пациенты с ИМ вне работы при перемещениях чаще использовали автомобиль ($p = 0,001$) и велосипед ($p = 0,004$). Тяжелые ($p = 0,002$) и умеренные ($p = 0,032$) работы в саду и во дворе здоровые

добровольцы выполняли реже пациентов с ИМ, при этом умеренный труд в пределах дома встречался у данных участников исследования чаще ($p = 0,002$).

У пациентов с ИМ были меньшие медианы продолжительности за сутки в минутах: физического труда во время работы умеренной интенсивности ($p = 0,018$), ходьбы по рабочим обязанностям ($p = 0,012$), тяжелых ($p = 0,001$) и умеренных ($p = 0,001$) физических работ в саду и во дворе, умеренного физического труда по дому ($p = 0,001$), пеших прогулок ($p = 0,001$), умеренной спортивной физической активности ($p = 0,001$). Однако медианы управления авто ($p = 0,001$) и пешего передвижения до определенного места вне рабочих обязанностей и прогулок ($p = 0,001$) отличались большей длительностью в сравнении со здоровыми добровольцами.

Выводы. Пациенты с ИМ, в отличие от здоровых добровольцев, реже совершали любую физическую активность в рамках рабочих обязанностей и реже выполняли умеренные работы по дому, при этом чаще осуществляли тяжелый и умеренный физический труд в саду и во дворе, больше используя для передвижений автомобиль и велосипед. Результаты проведенного анализа могут быть перспективными для разработки программ первичной и вторичной профилактики ИМ.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-67-68

ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ФАКТОРЫ ГЕМОСТАЗА У МУЖЧИН С КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Е.В. Стрюкова

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»,
Новосибирск, Россия

Цель. Определить наиболее значимые биохимические маркеры нарушения функции эндотелия (эндотелин-1, моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 типа, адгезивные молекулы sVCAM-1, асимметричный диметиларгинин, гомоцистеин, ингибитор активатора плазмино-

гена 1 типа), нарушений гемостаза (фактор II, фактор VII, фактор XII, антитромбин III) и некоторые полиморфизмы генов (*CCL2* (rs1024611, 2518A>G), *SERPINE1* (rs1799889, -675insG, 4G/5G), *IL6* (rs1800795, 174C>G), *F2* (rs1799963, G20210A), *F7* (rs6046, R353Q), кодирующих эти

белки у мужчин с наличием стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек (АСБ) в коронарных артериях (КА).

Материал и методы. В исследование были включены 94 мужчины 40–71 лет с коронароангиографически верифицированным коронарным атеросклерозом, без ОКС, со стабильной стенокардией напряжения II–IV ФК, поступившие на операцию коронарного шунтирования. Всем пациентам проведена эндартерэктомия из КА с последующим гистологическим исследованием фрагментов, по результатам которого все пациенты были разделены на две группы: 39 пациентов (41 %) имели только стабильные АСБ в КА, 55 (59 %) имели нестабильные АСБ в КА. Биохимические исследования проводились с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных тест-систем ELISAs на анализаторе Multiscan EX. ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции, генотипирование проведено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длин рестриционных фрагментов и ПЦР в режиме реального времени. Полученные результаты статистически обработаны с помощью пакета программ SPSS 16.0.

Результаты. У мужчин с наличием нестабильных АСБ в КА уровень в крови MCP-1 был выше в 1,45 раза ($p = 0,19$, 622,80 [443,30; 868,05] vs 429,69 [343,07; 611,41]) и фактора XII (фактора Хагемана) был в 1,3 раза выше ($p = 0,017$, $85,7 \pm 57,7$ vs $114,7 \pm 54,4$) в сравнении с мужчинами без нестабильных АСБ в КА. По данным мультивариантного логистического регрессионного анализа шанс наличия в КА не-

стабильных АСБ связан с повышенным уровнем в крови фактора XII (ОШ = 1,012, 95 % ДИ 1,003–1,022; $p = 0,013$) независимо от других сердечно-сосудистых факторов риска. У пациентов со стабильными АСБ в КА аллель А гена *F7* встречается в 2,9 раза чаще (95 % ДИ 1,198–7,163; $p = 0,015$), чем у мужчин с нестабильными АСБ. Отношение шансов обнаружить носительство генотипа GA в 4,7 раза больше среди пациентов со стабильными АСБ (95 % ДИ 0,008–0,597; $p = 0,002$), в то время как шанс обнаружить генотип GG в 4 раза выше в группе пациентов с нестабильными АСБ (95 % ДИ 1,488–10,989; $p = 0,004$). Отношение шансов обнаружить носительство генотипа 5G4G гена *SERPINE1* в 2,47 раза больше среди пациентов со стабильными АСБ (95 % ДИ 1,081–5,621; $p = 0,030$). Тогда как носительство генотипа 4G4G в 5,85 раза реже встречается в группе мужчин со стабильными бляшками (95 % ДИ 0,047–0,623; $p = 0,004$). Шанс наличия нестабильных АСБ в 4,69 раза выше у пациентов с носительством генотипа GG по отношению к пациентам с носительством других генотипов гена *F7*, и в 4,67 раза выше у пациентов с носительством генотипа 4G4G по отношению к пациентам с носительством других генотипов гена *SERPINE1*.

Заключение. MCP-1, фактора XII (фактора Хагемана) выше у мужчин с наличием нестабильных АСБ в КА, шанс наличия в КА нестабильных АСБ увеличивается с повышением в крови уровня фактора XII. Генотип 4G4G rs1799889 гена *SERPINE1* и GG rs6046 гена *F7* увеличивают шанс наличия нестабильных АСБ в КА у мужчин с коронарным атеросклерозом.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-68-69

КАК СВЯЗАНЫ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМАЯ ВАЗОДИЛАТАЦИЯ И СТРУКТУРНЫЕ МАРКЕРЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА ПРИ СТАРЕНИИ?

М.С. Трошина

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

Введение. Эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД), толщина интимо-медиального комплекса (ТИМК) и атеросклеротические бляшки (АСБ) сонных артерий (СА) считаются взаимно ассоциированными маркерами субклинического и явного атеросклероза. Однако исследование взаимосвязи между данными маркерами ранее проводилась в основном на малых клинических группах, а результаты часто противоречивы. По-

этому представляется актуальным изучение ассоциаций вышеупомянутых маркеров в старших возрастных группах.

Цель. Изучение связи поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) с ТИМК и АСБ СА в популяционной выборке старше 58 лет.

Материал и методы. Исследование выполнено в популяционной выборке мужчин и женщин в возрасте 58–82 лет (Новосибирск, про-

ект НАРПЕЕ, 788 человек, 424 женщины). Для оценки ТИМК и частоты АСБ проведено ультразвуковое сканирование СА. Функцию эндотелия оценивали в ультразвуковом тесте постокклюзионной гиперемии; прирост исходного диаметра плечевой артерии (ПЗВД%) менее 10 % расценивали как эндотелиальную дисфункцию (ЭД). Также были использованы стандартные эпидемиологические методы обследования для оценки сердечно-сосудистых факторов риска.

Результаты. Средние величины ПЗВД% у мужчин составили 2,7 % (SD 7,32), у женщин – 3,2 % (SD 7,19) и достоверно по полу не различались. Частота ЭД составила 88,2 % у мужчин и 85,8 % у женщин. Средний показатель ТИМК у мужчин составил 0,95 мм (SD 0,18) и был достоверно выше, чем у женщин: 0,88 мм (SD 0,17), $p < 0,001$. Частота АСБ также была выше среди мужчин по сравнению с женщинами (80,4 % против 71,9 %; $p = 0,036$). Частота множественных АСБ у мужчин составила 60,6 %, у женщин – 45,2 % ($p = 0,028$). Среди мужчин в группе с ЭД по сравнению с группой без ЭД были достоверно выше индекс «окружность талии/окружность бедер» (0,94 (SD 0,050) и 0,92 (SD 0,076); $p = 0,009$) и уровень триглицеридов крови (125,1 мг/дл (SD 71,23) и 102,7 мг/дл (SD 45,79); $p = 0,033$). У женщин обнаружена тенденция к ассоциации ЭД с курением ($p = 0,067$). Нами не обнаружено достоверной

линейной связи ПЗВД и ТИМК ни у мужчин ($\beta = -1,76$, SD 2,25; $p = 0,436$), ни у женщин ($\beta = -2,19$, SD 2,15; $p = 0,309$), хотя коэффициенты в возраст-стандартизованной регрессионной модели были по направлению ожидаемо отрицательные. Также не выявлено различий в величине средней ТИМК и частоте АСБ в группах с наличием ЭД и без нее среди мужчин и женщин. При разделении на возрастные группы наличие ЭД ассоциировалось с увеличением ТИМК только у женщин в возрасте младше 78 лет против женщин без ЭД ($p = 0,047$).

Заключение. В обследованной популяционной выборке преимущественно пожилого и старческого возраста ЭД прямо ассоциировалась с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и с курением у женщин. Однако в данном возрастном диапазоне не подтверждены взаимные ассоциации субклинических маркеров атеросклероза (ЭД, ТИМК, АСБ СА); только у женщин моложе 78 лет наличие ЭД ассоциировалось с увеличением ТИМК. Полученные результаты указывают на то, что терапевтические подходы, предлагаемые для лиц молодого и среднего возраста, могут оказаться менее эффективными в пожилом и старческом возрасте.

Финансирование. Настоящее исследование поддержано грантом Минобрнауки России (FWNR-2021-0043).

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-69-70

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СКОРОСТЬЮ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ, АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ И ЛИПИДНЫМ ПРОФИЛЕМ У 25–44-ЛЕТНИХ НОВОСИБИРЦЕВ

А.Д. Худякова

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

Цель. Изучить взаимосвязь сниженной функции почек с артериальной гипертензией и липидным спектром у лиц в возрасте 25–45 лет.

Материал и методы. В течение 2013–2016 гг. проведено поперечное популяционное обследование населения г. Новосибирска в возрасте 25–45 лет. Всего обследовано 1074 человека (468 мужчин). У всех обследованных измерялось артериальное давление (АД), исследовались показатели липидов в крови, глюкозы, креатинина. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле СКД-ЕРП, снижение функции почек регистрировалось при СКФ < 90 мл/мин/1,73 см².

Результаты. Доля людей со СКФ < 90 мл/мин/1,73 см² среди мужчин составила 9,8 %, среди женщин – 34 %. Среди всех обследованных людей СКФ < 60 мл/мин/1,73 см² выявлена только у 0,3 %. На основании результатов линейного регрессионного анализа определена значимая отрицательная связь СКФ с возрастом, не было выявлено связи СКФ с систолическим АД ни у мужчин, ни у женщин. У мужчин были определены обратные зависимости СКФ с холестеринем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридами (ТГ). Значимая обратная связь СКФ с диастолическим АД выявлена только после исключения ТГ из регрессионной моде-

ли. У женщин наблюдалась обратная зависимость СКФ с ХС ЛПНП и диастолическим АД. В ходе поэтапного анализа подтверждена достоверность всех ассоциаций.

Выводы. В популяции 25–45 лет снижение СКФ было связано с повышением диастолического АД; уровни ЛПНП, ТГ показали отрицательную связь с СКФ; у мужчин повышенные

уровни ТГ были более важны для снижения СКФ, чем повышенное ДАД.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для поддержки ведущей научной школы № НШ-259.2020.7 и бюджетной темы № АААА-А19-119101490005-5.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-70-70

СТРАТИФИКАЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ, ПРООПЕРИРОВАННЫХ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

И.А. Чигарева¹, Ж.Н. Олимов²

¹ НИИОЗММ ДЗМ, Москва, Россия

² Бухарский медицинский институт им. Ибн Сины, Бухара, Республика Узбекистан

Введение. В последние годы уделяют большое внимание изучению послеоперационных когнитивных и психических дисфункций, развивающихся после операций на сердце [1].

Цель исследования. Разработка мер для профилактики неврологических дисфункций (сосудистой патологии на фоне сопутствующих заболеваний в виде инфаркта миокарда (ИМ) головного мозга (ГМ), транзиторных ишемических атак (ТИА), снижения факторов риска и дальнейшего лечения послеоперационных осложнений кардиохирургических пациентов.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова в 15-м отделении реанимации и интенсивной терапии для больных с инфарктом миокарда совместно с кафедрой неврологии Бухарского медицинского института им. Ибн Сины. Объектом данного пилотного исследования явились 400 пациентов юношеского (16–21 года) и зрелого (41–70 лет) возраста. Все пациенты были с наличием признаков сочетанной патологии сердца и сосудов, прооперированных в условиях искусственного кровообращения. При проведении нами нейропсихологической коррекции у пациентов были использованы различные неврологические шкалы: инсульта NIHSS, оценка психического статуса MMSE, шкала определения степени тяжести состояния пациента в послеоперационный период – Apache II, SOFA, определение психоэмоциональной степени нагрузки (таблицы Шульте, Лурия).

Результаты и их обсуждение. Анализ данных по проблеме позволил нам отметить, что когнитивные дисфункции, развившиеся в ранний и сохраняющиеся в поздний послеоперационный

период, клинически проявлялись нарушениями памяти, концентрацией внимания, нарушением чувствительности. В группе риска находились пациенты старше 60 лет, так они имели, на основании полученных данных, возрастные изменения мозгового кровообращения. Ухудшение состояния ГМ у пациентов происходило за счет развития нейродегенеративных заболеваний в отдаленном послеоперационном периоде.

Выводы. У пациентов выявлены ухудшение познавательной функции, изменения психомоторной деятельности, нарушение сна, развитие личностных, тревожных и аффективных расстройств, а также депрессии. Одним из основных факторов риска развития инсульта после кардиохирургических вмешательств является атеросклеротическое поражение артерий ГМ и аорты. Время ИК составило в среднем 107,0 мин. Всем пациентам были выполнены реконструктивные операции на клапанах сердца. В 10 % случаев у больных без неврологических дефицитов на предоперационном этапе в послеоперационном периоде отмечались ТИА.

Заключение. Одним из основных этиологических факторов повреждения центральной нервной системы считают тромбоэмболию. Операция на открытом сердце может сама по себе стать причиной эмболии.

Литература

1. Carrascal Y., Guerrero A.L., 2010; Fudickar A. et al., 2011; Haga K.K. et al., Goto T., Maekawa K., 2014.
2. Murkin J.M. et al. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 1995; 59 (5): 1289–1295.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-71-71

ИНДЕКС КОМОРБИДНОСТИ ЧАРЛСОНА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

А.О. Шабельский, А.В. Левшин, А.В. Сваровская

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия

Цель исследования – оценить клиническую картину и факторы, ассоциированные с летальным исходом у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Материал и методы. В исследование включен 151 пациент, медиана возраста – 66,2 [50–92] года, преобладали женщины – 91 (60,3 %) человек. Лечение осуществляли в соответствии с действующими на момент госпитализации пациентов Временными методическими рекомендациями, Версия 9. В качестве конечной точки исследования принимали исходы госпитализации: выписка или летальный исход. В зависимости от исходов заболевания пациенты были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли 138 пациентов (группа выживших), во 2-ю – 13 пациентов с летальным исходом. Для объективизации выраженности мультиморбидного статуса использовали индекс коморбидности Чарлсона.

Результаты. Артериальная гипертензия регистрировалась у большинства пациентов – 79,5 %. Обращает на себя внимание значительная доля пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) – 61,1 %. Также высокая частота обнаружения сахарного диабета 2 типа и ишемической болезни сердца – по 31,8 %. Перенесенный инфаркт миокарда до госпитализации в стационар диагностировался в 11,3 % случаев.

Частота выполнения чрескожного коронарного вмешательства составила 5,3 %, а коронарного шунтирования – 3,3 %. Цереброваскулярная патология в виде перенесенного мозгового инсульта встречалась у 9,3 % обследованных. Вопреки ожиданиям, хроническая бронхолегочная патология в анамнезе у пациентов с COVID-19 отмечалась редко (бронхиальная астма – у 3,3 %, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 2,0 %). С целью прогнозирования риска развития летального исхода у пациентов COVID-19 провели логистический регрессионный анализ, который показал тот факт, что наиболее значимыми предикторами оказались следующие: возраст, содержание нейтрофильных лейкоцитов в общем анализе крови и наиболее значимым – индекс коморбидности Чарлсона.

Выводы. Независимыми факторами госпитальной летальности явились возраст, содержание нейтрофильных лейкоцитов в общем анализе крови и наиболее значимым – индекс коморбидности Чарлсона. Модель оценки риска позволит клиницистам выявить пациентов с плохим прогнозом на более ранних стадиях заболевания, тем самым снизить смертность путем внедрения более эффективных стратегий лечения COVID-19 в условиях ограниченных медицинских ресурсов.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-71-72

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С АЭРОБНЫМИ ФИЗИЧЕСКИМИ ТРЕНИРОВКАМИ В РАННЕМ СТАЦИОНАРНОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИОБРЕТЕННОЙ ПАТОЛОГИИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

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

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

Цель. Оценить особенности проведения программы ранней реабилитации с физическими аэробными тренировками с позиции ее эффективности и безопасности у когорты пациентов после коррекции приобретенных пороков сердца.

Материал и методы. В исследование включено 45 пациентов, подвергшихся хирургической

коррекции приобретенной клапанной патологии сердца в условиях искусственного кровообращения. В группе контроля ($n = 30$) проводилась стандартная послеоперационная кардиореабилитация (лечебная физкультура, начиная со 2-х суток, далее дозированная ходьба), в основной группе ($n = 15$) помимо традиционных реабилитационных мероприятий с 8-х суток после

операции проводились физические тренировки умеренной интенсивности на тредмиле с персонализированным выбором программы тренировок с учетом результатов кардиопульмонального теста. Целевое потребление кислорода во время тренировки ($VO_2 \text{ dest}$) составляло до 60 % от значения пикового ($VO_2 \text{ peak}$). Расчет скорости беговой дорожки осуществляли с помощью формулы: $U = \frac{0,06 \cdot (VO_2 \text{ dest} - 3,5)}{0,1 + 0,018 \cdot \alpha}$, где

U – скорость тредмила, км/ч; α – угол наклона дорожки, град; $VO_2 \text{ dest}$ – целевое потребление кислорода, мл/кг/мин. Продолжительность тренировок составила 14 дней.

Результаты. В период тренировок не наблюдалось смены ритма, жизнеугрожающих нару-

шений ритма сердца, эпизодов ишемии, десатурации. Основным поводом для прекращения тренировки явились слабость и усталость пациентов. На фоне курса тренировок в динамике по данным ЭхоКГ не выявлено ухудшения параметров внутрисердечной гемодинамики. В основной группе отмечен достоверный прирост толерантности к физической нагрузке – с медианы 50,0 до 75,0 Вт ($p = 0,04$), близкое к достоверному увеличение $VO_{2\text{peak}}$ с медианы 10,9 до 12,3 мл/кг/мин ($p = 0,07$).

Заключение. 14-дневная программа ранней реабилитации с аэробными тренировками после коррекции клапанной патологии сердца не ухудшает параметры гемодинамики, при этом увеличивает толерантность к физической нагрузке и пиковое потребление кислорода.

МАТЕРИАЛЫ ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА: НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ДЛЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ»

г. Новосибирск, 15 октября 2021 г.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-73-74

АТЕРОСКЛЕРОЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ
И СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АХИЛЛОВА СУХОЖИЛИЯ

А.В. Аникина

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»,
Новосибирск, Россия*

Введение. Атеросклероз является одной из социально значимых болезней. Заболеваемость и смертность от него не только не снижаются, но и неуклонно растут из года в год. Диагностика атеросклероза на ранних стадиях остается приоритетной задачей для клиницистов. На доклиническом этапе атеросклероз характеризуется структурными и/или функциональными изменениями, которые можно исследовать при помощи различных инструментальных методов [1]. Результаты нескольких небольших исследований показали, что ригидность и толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий у пациентов с семейной гиперлипидемией (СГЛП) достоверно выше, чем у сопоставимых по возрасту лиц без гиперлипидемии и признаков сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Данные ряда публикаций продемонстрировали, что выраженное снижение уровня ЛПНП может способствовать регрессии атеросклероза крупных магистральных артерий, что сопровождается достоверным снижением сердечно-сосудистого риска [3, 4].

Современный подход к оценке сердечно-сосудистого риска (ССР), помимо оценки традиционных факторов (возраст, артериальная гипертензия, нарушение липидного обмена, сахарный диабет, ожирение, семейный анамнез раннего развития ишемической болезни сердца), включает оценку результатов неинвазивных инструментальных исследований, направленных на визуализацию атеросклеротических изменений в артериях. К числу таких исследований относятся ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий, мультиспиральная компьютерная то-

мография-ангиография, магнитно-резонансная томография, позволяющие визуализировать ранние субклинические атеросклеротические изменения в сосудах [5].

Целью нашего исследования являлась оценка связи между изменениями артериальной стенки и структурными особенностями соединительной ткани на примере ахиллова сухожилия.

Материал и методы. В исследование были включены мужчины, обратившиеся в клинику Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (Новосибирск) с жалобами на боли, перебои в сердце, одышку. Средний возраст составил 58 лет. Каждому пациенту проводили тщательное физикальное обследование для выявления кожных ксантом и других изменений, которые можно было бы связать с дислипидемией. Ахиллово сухожилие оценивали тщательно пальпаторно, измеряя размеры, плотность, болезненность. Основным инструментальным методом обследования являлась ультразвуковая диагностика. Ультразвуковое исследование выполнено совместно с сертифицированными специалистами УЗИ-диагностики 40 пациентам.

Визуальные и пальпаторные данные оценивали тщательно у каждого пациента с замером трех основных параметров. У 21 пациента, выбранных нами для обследования, врачи ранее диагностировали ишемическую болезнь сердца, 18 человек перенесли инфаркт миокарда, 15 па-

пациентам была проведена операция чрескожного коронарного стентирования в клинике НМИЦ им. ак. Мешалкина. Сроки от чрескожного коронарного вмешательства или перенесенного инфаркта миокарда до нашего обследования были от 40 до 150 дней. Большинство этих больных обследовано нами по разработанной программе с письменного согласия каждого пациента в кардиологической клинике нашего института. Случаев обострения заболеваний или каких-либо осложнений не было.

В клинике пациентам проводили более полное клиническое обследование для исключения эндокринной или какой-либо иной патологии, и в случаях выявления таких больных в группу обследуемых не включали.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью персонального компьютера с использованием статистического анализа данных IBM SPSS Statistics, версия 19. Качественные переменные описывали абсолютными частотами и процентами, количественные переменные – средним арифметическим значением (М), стандартным отклонением от среднего (σ) в случае нормального распределения показателя, медианой (Me) с указанием интерквартильного интервала в случае ненормального распределения переменных. Для проверки распределения на предмет соответствия нормальному закону использовали критерий Колмогорова – Смирнова. Взаимное влияние показателей определяли с помощью корреляционного анализа Пирсона. Для оценки значимости различий между группами применяли критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В соответствии с целью работы основное внимание мы уделили оценке выраженности атеросклероза и одного из простых и доступных клинических маркеров изменения соединительнотканых структур – изменению ахилловых сухожилий.

Нас интересовало, в первую очередь, есть ли какая-либо связь в состоянии ахилловых сухожилий, в частности их величина и УЗИ-характеристика, с толщиной интимы-медии и наличием атеросклеротических бляшек. Физикальные данные об ахилловых сухожилиях, разумеется, малоубедительны, но все же предоставляют ориентировочные данные. Различия этих данных между правым и левым сухожилием тщательно учитывали у каждого пациента и при выявлении таковых эти пациенты исключались из общей когорты. Обобщенно средние значения толщины сухожилия получены у всех 40 пациентов близкими, в диапазоне 10–15 мм, в среднем – 11,5 мм.

Данные УЗИ были намного демонстративнее, но, тем не менее, различия в обоих конечностях были очень невелики – в пределах 1 мм.

Для более простого дальнейшего анализа мы суммировали двухсторонние показатели площади среза ахиллова сухожилия в точке замера обобщенно обоих сухожилий у каждого пациента. Средний УЗИ-показатель получен 73 мм². Иные вариации зарегистрированы в диапазоне 47–127 мм².

Для определения наличия связи между ахилловыми сухожилиями и изменениями артериальной стенки все пациенты были поделены на две группы. Группы были сопоставимы по возрасту. Первая группа, 25 пациентов, у которых толщина интимы-медии была больше 1 мм, и вторая группа, 16 человек, у которых толщина интимы-медии была менее 1 мм. В первой группе средняя площадь сечения сухожилий по данным УЗИ была 75,5 мм². Средняя толщина сухожилия по данным физикального исследования в первой группе составила 12 мм. Во второй группе, средняя площадь сечения сухожилий по данным ультразвукового исследования составила 66,1 мм², а средняя толщина сухожилия по данным физикального исследования составила 11 мм.

В дальнейшем все мужчины были поделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия атеросклеротических бляшек в сонных артериях. В группе с наличием атеросклеротических бляшек средняя площадь сечения сухожилия была 75 мм², в группе без атеросклеротических бляшек сонных артерий 67,3 мм².

Заключение. У лиц с атеросклерозом артериальной стенки и/или увеличением толщины интимы-медии средняя площадь сечения сухожилия больше, чем у лиц без атеросклероза.

Литература

1. Полонецкий О.Л., Полонецкий Л.З. Дисфункция эндотелия и атеросклероз. *Мед. новости*, 2012; 6: 6–11.
2. Virkola K., Pesonen E., Ekerblom H.K., Siimes M.A. Cholesterol and carotid artery wall in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a controlled study by ultrasound. *Acta Paediatrica*, 1997; 86: 1203–1207.
3. Ширинский И.В., Ширинский В.С. Влияние терапии симвастатином на иммунологические маркеры атеросклероза у больных ревматоидным артритом. *Мед. иммунология*, 2011; 1 (13): 101–104.
4. Булгак А.Г. Современные подходы к применению статинов в лечении и профилактике атеросклероза. *Мед. новости*, 2012; 6: 49–53.
5. Nathan D. Wong. Доказательная оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Международ. журн. сердца и сосуд. заболеваний*, 2013; 1 (1): 11–19.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-75-76

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У МУЖЧИН МОЛОЖЕ 60 ЛЕТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В НАЧАЛЬНЫЕ ПЕРИОДЫ ИНФАРКТА МИОКАРДА

А.Н. Меньшикова, А.В. Сотников, А.В. Гордиенко, Д.В. Носович

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности инфаркт миокарда (ИМ), по-прежнему лидируют среди причин смерти взрослого населения как в России, так и за рубежом. Среди многочисленных осложнений ИМ особое место занимает легочная гипертензия (ЛГ), длительно протекающая бессимптомно и приводящая к необратимым изменениям гемодинамики, что дополнительно утяжеляет течение основного заболевания и увеличивает летальность. Диагностике данного состояния уделяется недостаточное внимание, что требует разработки современных диагностических алгоритмов, позволяющих своевременно выявить пациентов высокого риска развития ЛГ. В связи с повсеместным применением определения липидного профиля у пациентов с ИМ и в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи возникает необходимость изучения динамики основных его параметров с целью включения наиболее значимых в перспективные прогностические алгоритмы выявления ЛГ.

Цель. Изучить основные параметры липидного обмена у мужчин моложе 60 лет с ЛГ, развившейся на фоне ИМ, а также возможность их применения для ранней диагностики и прогнозирования ЛГ.

Материал и методы. Изучены результаты обследования 451 мужчины молодого и среднего возраста (от 19 до 60 лет), находящихся на лечении в стационарах г. Санкт-Петербурга по поводу ИМ I типа (согласно IV универсального определения, 2018). В исследование не включались пациенты со скоростью клубочковой фильтрации 29 мл/мин/1,73 м² и менее (СКД-ЕРІ). В зависимости от уровня среднего давления в легочной артерии (СДЛА), определяемого при выполнении эхокардиографии (А. Kitabatake), пациентов разделили на две группы – исследуемую (нормальные значения СДЛА при поступлении и СДЛА 25 мм рт. ст. и более в конце третьей недели заболевания) и контрольную (нормальные уровни СДЛА в обе точки исследования или нормализация данного показателя к концу третьей недели заболевания). Исследуемую группу составили 84 пациента (средний возраст 50,8 ± 7,0 года), контрольную – 367 пациентов (средний возраст 50,9 ± 6,2 года, $p = 0,8$). Всем пациентам при поступлении и

в конце третьей недели заболевания определяли следующие показатели липидного обмена: общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), липопротеиды низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП) и высокой (ЛПВП) плотности, а также рассчитывали коэффициент атерогенности (КА = (ОХ ЛПВП)/ЛПВП) и индексы атерогенности – ОХ/ЛПВП и ЛПНП/ЛПВП. Изучаемые показатели в исследуемой и контрольной группах сравнивали на основе метода Манна – Уитни. Уровень статистической значимости принят при вероятности ошибки менее 0,05.

Результаты. В ходе исследования достоверных различий в показателях липидного обмена в изучаемых группах в первые 48 часов не установлено (табл. 1). Однако обращено внимание, что в контрольной группе имеется тенденция к более высоким значениям концентраций ОХ, ТГ, ЛПНП, а также КА, индексов ОХ/ЛПВП и ЛПНП/ЛПВП.

В табл. 2 представлены результаты сравнения показателей липидного профиля у пациентов в конце третьей недели заболевания. Достоверные различия получены по двум параметрам – КА и

Таблица 1

Характеристика показателей липидного обмена у обследованных в первые 48 часов (M ± S; M_{min}–M_{max}; p – критерий достоверности)

Показатель	Исследуемая группа	Контрольная группа	p
ОХ, ммоль/л	5,6 ± 1,3 1,92–8,10	5,8 ± 1,2 3,12–10,32	0,1
ТГ, ммоль/л	2,5 ± 1,6 0,57–6,80	2,7 ± 2,0 0,48–9,90	0,7
ЛПНП, ммоль/л	3,9 ± 1,2 0,30–5,98	4,2 ± 1,2 1,17–8,62	0,3
ЛПОНП, ммоль/л	1,0 ± 0,6 0,35–3,19	0,8 ± 0,4 0,22–3,66	0,6
ЛПВП, ммоль/л	0,9 ± 0,2 0,51–1,34	0,9 ± 0,3 0,34–2,10	0,6
КА	5,1 ± 2,3 0,70–11,40	5,5 ± 2,0 1,50–12,60	0,2
ОХ/ЛПВП	6,5 ± 2,3 1,73–13,35	6,8 ± 2,1 2,50–15,18	0,4
ЛПНП/ЛПВП	4,6 ± 2,1 0,27–11,38	4,9 ± 2,0 0,84–12,68	0,3

Таблица 2

Характеристика показателей липидного обмена у обследованных к концу третьей недели заболевания ($M \pm S$; M_{\min} – M_{\max} ; p – критерий достоверности)

Показатель	Исследуемая группа	Контрольная группа	p
ОХ, ммоль/л	5,4 ± 1,3 3,20–8,20	5,8 ± 1,4 2,79–10,0	0,2
ТГ, ммоль/л	2,4 ± 1,6 0,80–5,51	2,4 ± 1,7 0,79–8,40	0,9
ЛПНП, ммоль/л	5,2 ± 3,8 1,49–11,30	6,6 ± 3,7 1,10–13,40	0,2
ЛПОНП, ммоль/л	2,7 ± 1,0 0,95–4,0	2,9 ± 1,3 0,95–5,42	0,8
ЛПВП, ммоль/л	1,0 ± 0,3 0,52–1,90	0,9 ± 0,2 0,50–1,83	0,1
КА	4,6 ± 2,1 2,06–11,31	5,8 ± 2,3 1,18–12,40	0,01
ОХ/ЛПВП	5,6 ± 2,1 3,06–12,31	6,8 ± 2,3 2,18–13,40	0,01
ЛПНП/ЛПВП	5,5 ± 4,0 1,53–13,50	8,0 ± 5,7 0,84–22,8	0,1

индексу ОХ/ЛПВП. Как видно из табл. 2, в исследуемой группе значения данных показателей оказались ниже, чем у пациентов контрольной группы. Также отмечено, что в контрольной группе значения ОХ, ЛПНП и ЛПОНП несколько выше, чем в группе пациентов с ЛГ, развившейся в подостром периоде ИМ.

Полученные результаты не полностью соответствуют известным литературным данным, что обусловлено различиями в дизайнах исследований. Следует учесть, что низкий уровень атерогенных фракций ОХ у пациентов с ЛГ, развившейся в подостром периоде ИМ, может служить маркером неблагоприятного прогноза.

Заключение. В ходе исследования установлено, что мужчины молодого и среднего возраста с ЛГ, развившейся на фоне ИМ, характеризуются более низкими уровнями КА и индекса ОХ/ЛПВП, определяемых в конце третьей недели заболевания, чем пациенты с нормальным уровнем СДЛА в обе точки измерения или нормализацией этого параметра в подостром периоде ИМ. Полученные данные необходимо использовать для разработки прогностической модели развития ЛГ в подостром периоде ИМ.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-76-78

РОЛЬ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В РАЗВИТИИ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

Я.В. Полонская, Е.В. Каштанова, Е.М. Стахнева, Е.В. Садовский, Ю.И. Рагино

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания считаются основными причинами заболеваемости и смертности во всем мире. Повышенная жесткость и снижение эластичности сосудистой стенки из-за патологической кальцификации сосудов влияют на сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания с высоким уровнем смертности, приводит к ишемии миокарда, гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности, вызывая тромбоз и разрыв бляшки. Начальные этапы кальцификации отчасти связаны с деградацией эластина с образованием минеральных отложений. Важную роль в этом процессе играют металлопротеиназы (ММП) и их ингибиторы. Дисбаланс ММП и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП) способствует атерогенезу, агрегации тромбоцитов и дестабилизации бляшек.

Цель. Изучить уровни ММП и ТИМП в стабильных и нестабильных бляшках коронар-

ных артерий и оценить их влияние на кальцификацию и развитие нестабильности атеросклеротического очага.

Материал и методы. В исследование включено 78 мужчин с коронарным атеросклерозом, поступивших на операцию коронарного шунтирования. В ходе операции получен материал, содержащий атеросклеротические бляшки разных типов, который был разделен на фрагменты для гистологических и биохимических исследований. Концентрации ингибиторов тканевых металлопротеиназ ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3, ТИМП-4 в гомогенатах образцов анализировали методом мультиплексного анализа с использованием панели human panel PMM (MILLIPLEX card) на проточном флуориметре Luminex MAGPIX. Уровень остеопротегерина, остеоопонтина, остеокальцина, остеоонектина, ММП-9, ММП-3, ММП-7 и ММП-1 определяли иммуноферментным методом. Концентрацию изуча-

емых показателей рассчитывали относительно белка. Статистическую обработку проводили в программе SPSS for Windows. Критерий статистической значимости составил $p < 0,05$.

Результаты. В нестабильных бляшках были выше уровни остеокальцина в 1,86 раза, кальцитонина в 1,4 и кальция в 1,7 раза. Концентрации ТИМП-1 и ТИМП-2 также были выше по сравнению со стабильными (табл. 1). Уровни ТИМП-3 и ТИМП-4 в стабильных и нестабильных бляшках не различались.

Содержание ММП-1, ММП-7 и ММП-9 было почти в 2 раза выше в нестабильных бляш-

ках, в то время как уровень ММП-3 был в 1,6 раза ниже, чем в стабильных (табл. 2).

В кальцинированных бляшках уровень ТИМП-1 и ТИМП-2 был ниже по сравнению с некальцинированными бляшками, содержание ТИМП-3 и ТИМП-4 не отличалось (табл. 3). Исследование ТИМП в атеросклеротических бляшках с различными размерами кальцификатов показало снижение уровня ТИМП-1 и ТИМП-2 с увеличением размера кальцификатов.

При изучении ММП-9 в образцах атеросклеротических бляшек мы выявили, что относительный риск формирования кальцификатов

Таблица 1

Уровень ТИМП в стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшках

Показатель	Стабильная бляшка Q2 (Q1; Q3)	Нестабильная бляшка Q2 (Q1; Q3)
ТИМП-1, пг/мг белка	1068,3 (143,8; 4528,3)	520,8* (61,3; 6340,0)
ТИМП-2, пг/мг белка	927,1 (335,7; 1566,1)	622,4* (223,1; 2162,3)
ТИМП-3, пг/мг белка	1424,8 (778,4; 2014,3)	1270,5 (976,6; 1988,3)
ТИМП-4, пг/мг белка	209,7 (107,9; 286,2)	198,9 (151,0; 305,1)

* $p < 0,05$ по сравнению со стабильными бляшками.

Таблица 2

Уровень ММП в стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшках

Показатель	Стабильная бляшка Q2 (Q1; Q3)	Нестабильная бляшка Q2 (Q1; Q3)
ММП-9, нг/мг белка	3,2 (1,2; 5,4)	6,3* (2,9; 8,2)
ММП-3, нг/мг белка	3,8 (1,7; 6,2)	2,5* (0,96; 4,4)
ММП-7, нг/мг белка	1,7 (0,76; 2,4)	2,32* (1,25; 4,3)
ММП-1, нг/мг белка	107,6 (62,3; 175,4)	208,6* (83,2; 256,7)

* $p < 0,05$ по сравнению со стабильными бляшками.

Таблица 3

Уровень изучаемых маркеров в атеросклеротических бляшках с кальцинатами и без кальцинатов

Показатель	Атеросклеротическая бляшка без кальцификатов Q2 (Q1; Q3)	Атеросклеротическая бляшка с кальцификатами Q2 (Q1; Q3)
ТИМП-1, пг/мг белка	1170,43 (98,2; 5465,7)	339,38 (43,66; 2485,75)*
ТИМП-2, пг/мг белка	855,89 (342,15; 2211,84)	536,72 (190,24; 1167,5)*
ТИМП-3, пг/мг белка	1218,42 (768,76; 1569,88)	1327,14 (842,54; 1902,36)
ТИМП-4, пг/мг белка	179,67 (110,91; 269,05)	211,33 (123,35; 325,44)
ММП-9, нг/мг белка	2,24 (1,22; 4,16)	3,61 (1,62; 5,08)*
ММП-3, нг/мг белка	2,00 (1,24; 4,38)	2,05 (1,52; 3,3)
ММП-7, нг/мг белка	0,62 (0,29; 1,56)	0,78 (0,27; 2,41)
ММП-1, нг/мг белка	49,21 (6,05; 299,3)	71,37 (21,09; 154,99)*

* $p < 0,05$ по сравнению с бляшками без кальцификатов.

Корреляционные связи ТИМП с маркерами кальцификации (коэффициент Спирмена)

Показатель	ТИМП-1	ТИМП-2	ТИМП-3	ТИМП-4
Остеокальцин		-0,296**	0,284*	0,377**
Остеонектин			0,872**	0,892**
Остеопонтин	0,552**	0,684**	0,529**	0,388**
Остеопротегерин	0,688**	0,715**	0,381**	0,223*

в коронарной артерии был связан с ММП-9, уровень которого был выше в кальцинированных бляшках. Также в этих бляшках был выше уровень ММП-1, хотя проведенный далее логистический регрессионный анализ не показал влияния ММП-1 на формирование кальцинированных очагов. Так как большинство кальцинированных бляшек в нашем исследовании было нестабильным, это свидетельствует о том, что возможно ММП-1 играет роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Выявлена статистически значимая связь остеопротегерина и остеопонтинина со всеми изучаемыми ТИМП (табл. 4), наиболее выраженная с ТИМП-1 и ТИМП-2. Для остеокальцина также выявлена связь со всеми ТИМП, но

менее сильная. Выявлена связь уровня остео-нектинина с ТИМП-3 ($r = 0,872$; $p = 0,0001$) и ТИМП-4 ($r = 0,892$; $p = 0,0001$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии изучаемых ТИМП и ММП на развитие атеросклероза и кальцификацию атеросклеротических бляшек в коронарных сосудах, особенно ТИМП-1, ТИМП-2; ММП-1 и ММП-9, и требуют дополнительных исследований.

Исследование проводилось в рамках бюджетной темы государственного задания АААААА-А17-117112850280-2, бюджетная поддержка коллекций биоресурсов в рамках Государственного задания 0324-2017-0048 и при финансовой поддержке гранта РФФИ 19-015-00055.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-78-79

РОЛЬ ПОВРЕЖДЕНИЯ ДНК В ФОРМИРОВАНИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ: ИССЛЕДОВАНИЕ *IN VITRO*

М.Ю. Сеницкий, А.В. Цепочкина, А.Г. Кутихин, Д.К. Шишкова, А.В. Понасенко

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

Введение. Атеросклероз – одно из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы, начальным звеном патогенеза которой является формирование эндотелиальной дисфункции, ассоциированной с различными факторами риска, среди которых курение, диабет, гиперхолестеринемия, а также наследственная предрасположенность [1]. Существуют данные о том, что в основе эндотелиальной дисфункции помимо классических факторов риска также лежат генотоксический стресс и повреждение ДНК [2].

Понимание молекулярных механизмов формирования дисфункции эндотелиального моноцита в ответ на генотоксический стресс чрезвычайно важно, учитывая возрастающий уровень генотоксической нагрузки на человека, главным образом от антропогенных источников.

Цель исследования – оценка уровня экспрессии генов, задействованных в патогенезе

атеросклероза и являющихся маркерами эндотелиальной дисфункции, а именно генов адгезии лейкоцитов (VCAM1, ICAM1, SELE, SELP), эндотелиальной механотрансдукции (KLF4), эндотелиальной дифференцировки (PECAM1, CDH5, CD34, NOS3), эндотелиально-мезенхимального перехода (SNAI1, SNAI2, TWIST1, GATA4, ZEB1, CDH2), сквенджер-рецепторов (LOX1, SCARF1, CD36, LDLR, VLDLR), антиоксидантной защиты (PXDN, CAT, SOD1) и транскрипционного фактора HEY2 в культурах первичных эндотелиальных клеток коронарной (HCAEC) и внутренней грудной (HITAEC) артерий человека, экспонированных алкилирующим мутагеном митомицином С (ММС).

Материал и методы. Исследование выполнено на коммерческих культурах первичных эндотелиальных клеток коронарной (HCAEC) и внутренней грудной (HITAEC) артерий человека, в течение 6 часов экспонированных мутаге-

ном алкилирующего механизма действия ММС в концентрации 500 нг/мл. В качестве контроля использованы клетки НСАЕС и НТАЕС, культивируемые в отсутствие мутагенной нагрузки. Выбор данных клеточных линий был обусловлен их дифференциальной чувствительностью к развитию атеросклеротического поражения – так, коронарные артерии достаточно часто поражаются атеросклерозом, в то время как во внутренней грудной артерии данная патология отмечается крайне редко [3]. Уровень экспрессии генов интереса определялся в двух временных точках – через 6 часов культивирования клеток в присутствии ММС (точка 1) и через 6 часов экспозиции мутагеном с последующими 24 часами культивирования в чистой культуральной среде (точка 2) с помощью метода количественной ПЦП на амплификаторе ViiA7 (Applied Biosystems, США). Статистический анализ результатов выполнен в программе GraphPad Prism 8.

Результаты. Непосредственно после воздействия мутагена (точка 1) в экспонированных культурах НСАЕС и НТАЕС отмечено снижение экспрессии практически всех изученных генов, за исключением *SNAI2* (его экспрессия была повышена в 4 раза), по сравнению с неэкспонированным контролем. После элиминирования из культур ММС (точка 2), в обеих клеточных линиях отмечено увеличение экспрессии генов *VCAM1*, *ICAM1*, *SELE*, *SNAI2*, *KLF4* и снижение уровня мРНК генов *PECAM1*, *CDH5*, *CD34*, *ZEB1*, *CAT*, *PXDN*. Кроме того, клетки НТАЕС также характеризовались снижением экспрессии генов *SOD1*, *SCARF1*, *CD36* и повышением экспрессии генов *SNAI1* и *TWIST1*; в клетках НСАЕС было отмечено увеличение уровня мРНК генов *LDLR* и *VLDLR*. Полные результаты, показывающие кратности изменения экспрессии генов интереса в экспонированных ММС клеточных культурах по сравнению с неэкспонированным контролем после элиминирования мутагена из культуры, представлены в таблице.

Заключение. В результате проведения исследования было установлено, что генотоксический стресс в эндотелиальных клетках, вызванный мутагеном алкилирующего механизма действия, приводит к изменению профиля генной экспрессии эндотелиоцитов, свидетельствующему о развитии эндотелиальной дисфункции и формировании клетками проатеросклеротического

Кратность изменения дифференциально экспрессируемых генов в экспонированных митомицином С клетках по сравнению с контролем после элиминирования мутагена из культуры (точка 2)

Ген	НСАЕС	НТАЕС
<i>CAT</i>	0,6	0,5
<i>CD34</i>	0,2	0,2
<i>CD36</i>	0,9	0,6*
<i>CDH5</i>	0,5	0,6
<i>ICAM1</i>	2,2	2,0
<i>KLF4</i>	4,3	1,9*
<i>LDLR</i>	2,2	1,3*
<i>PECAM1</i>	0,4	0,5
<i>PXDN</i>	0,8	0,6
<i>SCARF1</i>	1,2	0,7
<i>SELE</i>	5,1	1,9*
<i>SNAI1</i>	0,8	1,5*
<i>SNAI2</i>	1,9	2,4
<i>SOD1</i>	0,8	0,5
<i>TWIST1</i>	1,1	3,0*
<i>VCAM1</i>	4,5	2,1*
<i>VLDLR</i>	2,4	0,8*
<i>ZEB1</i>	0,5	0,5

* Достоверные различия по сравнению с культурами НСАЕС (НСАЕС – эндотелиальные клетки коронарной артерии; НТАЕС – эндотелиальные клетки внутренней грудной артерии).

фенотипа. При этом клетки различных артерий характеризуются дифференциальной чувствительностью к действию ММС. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-7510052 «Молекулярные механизмы развития эндотелиальной дисфункции в ответ на генотоксический стресс», <https://rscf.ru/project/21-75-10052/>.

Литература

1. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, 2011; 473 (7347): 317–325.
2. Кутихин А.Г., Сеницкий М.Ю., Понасенко А.В. Роль мутагенеза в развитии атеросклероза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 2017; 6 (1): 92–101.
3. Sims F.H. A comparison of coronary and internal mammary arteries and implications of the results in the etiology of atherosclerosis. *Am. Heart J.*, 1983; 105 (1983): 560–566.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-80-81

УРОВНИ МСР-1, ИЛ-6 И ГЕНОВ *CCL2*, *IL6* У МУЖЧИН С НЕСТАБИЛЬНЫМИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМИ БЛЯШКАМИ

Е.В. Стрюкова, В.Н. Максимов, В.С. Шрамко, Ю.И. Рагино, Я.В. Полонская,
И.С. Мурашов, А.В. Кургузов, Е.В. Каштанова

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (в рамках совместных исследований с ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Распространенность атеросклеротических поражений сосудов и смертность от сердечно-сосудистых осложнений в России остаются высокими. Пусковым механизмом клинических проявлений атеросклероза является нарушение целостности эндотелия в месте изъязвления/разрушения колпачка нестабильной атеросклеротической бляшки, последующие тромбоз и окклюзия артерии, ишемия и некроз миокарда.

Известно, что на начальной стадии развития атеросклеротической бляшки важную роль играют эндотелиальная дисфункция и окислительные изменения, в то время как на стадии развития нестабильной бляшки выражена активность воспалительных и деструктивных процессов. В дополнение ко многим традиционным факторам риска генетические факторы также способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Исследования с использованием методов молекулярно-генетического анализа, которые позволяют выявить влияние полиморфизмов определенных генов на течение атеросклеротического процесса, становятся все более актуальными.

Это исследование посвящено изучению моноцитарного хемоаттрактантного белка 1-го типа, уровней интерлейкина-6, *CCL2* (rs1024611, 2518A>G), генов *IL6* (rs1800795, 174C>G) у мужчин с коронарным атеросклерозом.

Цель исследования. Изучить уровень моноцитарного хемоаттрактантного белка 1-го типа, интерлейкина-6 у мужчин с нестабильными атеросклеротическими бляшками в коронарных артериях, изучить ассоциации полиморфизмов генов *CCL2*, *IL6* с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях (КА), с концентрацией белков, кодируемых этими генами, в плазме крови.

Материал и методы. В исследование включен 101 мужчина 40–70 лет с коронарным ангиографически подтвержденным коронарным атеросклерозом, которым была выполнена эндартериектомия из коронарной артерии (артерий) во время операции коронарного шунти-

рования. По результатам гистологического анализа бляшек мужчины были разделены на две группы: 40 мужчин (39,6 %) – со стабильными атеросклеротическими бляшками, 61 мужчина (60,4 %) – с нестабильными бляшками в СА. Биохимические исследования проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных тест-систем ELISA. Генотипирование rs1024611 и rs1800795 проводили методом ПЦР с ПДРФ. Результаты были статистически обработаны с использованием программного пакета SPSS 20.0.

Результаты. У мужчин с нестабильными атеросклеротическими бляшками в коронарных артериях уровень МСР-1 в крови был в 1,45 раза выше ($p = 0,19$, 622,80 [443,30; 868,05] против 429,69 [343,07; 611,41]) по сравнению с мужчинами без нестабильных бляшек в коронарных артериях. Не было различий в уровне ИЛ-6 между группами со стабильными и нестабильными бляшками ($p > 0,05$). Статистически значимых различий между группами по частотам генотипов и аллелей однонуклеотидных полиморфизмов *CCL2* (rs1024611), *IL6* (rs1800795) выявлено не было. Мы не наблюдали каких-либо существенных различий в уровнях биохимических показателей между группами с разными генотипами. ($p > 0,05$).

Вывод. Уровень МСР-1 в крови был в 1,45 раза выше у мужчин с нестабильными бляшками в коронарных артериях. Уровень ИЛ-6 не различался между группами со стабильными и нестабильными бляшками. Однонуклеотидные полиморфизмы rs1024611 гена *CCL2*, rs1800795 гена *IL6* не были связаны с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. Уровни биохимических маркеров воспаления МСР-1, ИЛ-6 не различались в группах с разными генотипами генов *CCL2*, *IL6*.

Работа выполнена в рамках бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2 и при финансовой поддержке Правительства Новосибирской области.

Литература

1. Abraham G., Navulinna A. OB-E heart, 2016 U. Genomic prediction of coronary heart disease. academic.oup.com. Accessed April 27, 2020. <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/37/43/3267/2658448>
2. de Vries M.A., Trompet S., Mooijart S.P., et al. Complement receptor 1 gene polymorphisms are associated with cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 2017; 257: 16–21. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.12.017
3. Waksman Ron, Patrick W. Serruys, Schaar J. Handbook of the Vulnerable Plaque. 2nd ed. CRC Press; 2007. Accessed July 13, 2020. <https://www.amazon.com/Handbook-Vulnerable-Plaque-Ron-Waksman/dp/184184621X>
4. Charo I.F., Taubman M.B. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. *Circ. Res.*, 2004; 95 (9): 858–866. doi: 10.1161/01.RES.0000146672.10582.17
5. Lin J., Kakkar V., Lu X. Impact of MCP-1 in Atherosclerosis. *Curr. Pharm. Des.*, 2014; 20 (28): 4580–4588. doi: 10.2174/1381612820666140522115801
6. Reference SNP (refSNP) Cluster Report: rs1024611 **With Pathogenic allele**. Accessed September 8, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?do_not_redirect&rs=rs1024611
7. Rovin B.H., Lu L., Saxena R. A novel polymorphism in the MCP-1 gene regulatory region that influences MCP-1 expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999; 259 (2): 344–348. doi: 10.1006/bbrc.1999.0796
8. Cai G., Zhang B., Weng W., Shi G., Huang Z. The associations between the MCP-1 –2518 A/G polymorphism and ischemic heart disease and ischemic stroke: A meta-analysis of 28 research studies involving 21,524 individuals. *Mol. Biol. Rep.*, 2015; 42 (5): 997–1012. doi: 10.1007/s11033-014-3836-8
9. Schuett H., Luchtefeld M., Grothusen C., Grote K., Schieffer B. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis. *Thrombosis and Haemostasis*, 2009; 102: 215–222. doi: 10.1160/TH09-05-0297
10. Hartman J., Frishman W.H. Inflammation and atherosclerosis: A review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol. Rev.*, 2014; 22 (3): 147–151. doi: 10.1097/CRD.0000000000000021
11. Reference SNP (refSNP) Cluster Report: rs1800795 **Clinical Channel**. Accessed September 8, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?do_not_redirect&rs=rs1800795
12. Li Y.Y., Zhou C.W., Xu J., Qian Y., Wang X.M. Interleukin-6 C-572G gene polymorphism and coronary artery disease in asian: A meta-analysis of 2511 subjects. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015; 8 (6): 8995–9003. Accessed September 8, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26309552/>
13. Rizzello V., Liuzzo G., Trabetti E., et al. Role of the CD14 C(-260)T promoter polymorphism in determining the first clinical manifestation of coronary artery disease. *J. Cardiovasc. Med.*, 2010; 11 (1): 20–25. doi: 10.2459/JCM.0b013e328330e9fb
14. Dielert B., Cicha I., Voskens C.J., Verhoeven E., Achenbach S., Garlichs C.D. Decreased numbers of regulatory T cells are associated with human atherosclerotic lesion vulnerability and inversely correlate with infiltrated mature dendritic cells. *Atherosclerosis*, 2013; 230 (1): 92–99. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.06.014
15. Niu W., Liu Y., Qi Y., et al. Association of interleukin-6 circulating levels with coronary artery disease: a meta-analysis implementing mendelian randomization approach. Elsevier. Accessed April 27, 2020. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527311022790>

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-81-83

ОЦЕНКА СВЯЗИ МЕЖДУ РАЗЛИЧНЫМИ МАРКЕРАМИ АТЕРОСКЛЕРОЗА (ПОТОК-ЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИЕЙ, ТОЛЩИНОЙ КОМПЛЕКСА «ИНТИМА-МЕДИЯ» И АТЕРОСКЛЕРОИЧЕСКИМИ БЛЯШКАМИ) У ПОЖИЛЫХ ЛИЦ

М.С. Трошина¹, А.Н. Рябиков^{1, 2}, Ю.Ю. Палехина¹, М.Н. Рябиков¹, О.А. Марченко², С.К. Малютина^{1, 2}

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой распространенной причиной смертности в мире и в Российской Федерации, чему способствует увеличение доли пожилого населения. Здоровое старение медленно ухудшает структуру и функцию сосудов, но эти изменения значительно ускоряются на фоне накопления факторов риска ССЗ, хронических дисметаболических и сосудистых заболеваний [1]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) лежит в

основе атеросклеротических процессов. Распространенным неинвазивным способом оценки ЭД является тест измерения поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) – суррогатного маркера вазодилатационного резерва артерий. Снижение показателя ПЗВД предсказывает увеличение сердечно-сосудистого риска [2], а нормальное значение ПЗВД ассоциируется со сниженным риском развития атеросклероза и его осложнений. Толщина комплекса «интима-медия»

(ТИМК) и атеросклеротические бляшки (АСБ) сонных артерий (СА) отражают морфологический компонент сосудистых изменений, а увеличение ТИМК и АСБ является независимым предиктором повышенного кардиоваскулярного риска [3]. Однако исследование взаимосвязи между данными маркерами проводилось в основном на малых клинических группах, а результаты часто противоречивы. Исследований, проведенных в общей популяции, представлено еще меньше. Например, в исследовании молодых финнов ($n = 2109$, средний возраст 32 года) выявлена обратная связь между ПЗВД и каротидной ТИМК [4]. Однако Cardiovascular Health Study в популяционной выборке пожилого возраста ($n = 2338$, средний возраст 78 лет) не обнаружило связи между ТИМК СА и ПЗВД [5]. В России работ по изучению связи между ПЗВД и маркерами атеросклероза немного и популяционные данные минимальны. Очевидно, в России и в мире недостаточно изучены связи ПЗВД со структурными маркерами атеросклероза в общей популяции и в различном возрастном диапазоне, которые могли бы дополнить наше представление о роли статуса эндотелия в начальных проявлениях ССЗ.

Цель. Изучение связи ЭД, ПЗВД с ТИМК и АСБ СА в популяционной выборке старше 58 лет.

Материал и методы. Исследование выполнено в популяционной выборке мужчин и женщин в возрасте 58–82 лет (Новосибирск, проект НАРИЕЕ, 788 человек/424 женщины). Для оценки ТИМК и частоты АСБ проведено ультразвуковое сканирование СА. Функцию эндотелия оценивали в ультразвуковом тесте постокклюзионной гиперемии; прирост исходного диаметра плечевой артерии (ПЗВД%) менее 10 % расценивали как ЭД. Также были использованы стандартные эпидемиологические методы обследования для оценки сердечно-сосудистых факторов риска.

Результаты. Характеристики исследуемой выборки представлены в таблице. Средние величины ПЗВД% у мужчин составили 2,7 % (SD 7,32), у женщин – 3,2 % (SD 7,19) и достоверно по полу не различались. Частота ЭД составила 88,2 % у мужчин и 85,8 % у женщин. Средний показатель ТИМК у мужчин составил 0,95 мм (SD 0,18) и был достоверно выше, чем у женщин: 0,88 мм (SD 0,17), $p < 0,001$. Частота АСБ также была выше среди

Клинико-лабораторные характеристики и факторы риска при наличии/отсутствии эндотелиальной дисфункции в популяционной выборке мужчин и женщин в возрасте 58–82 лет

Характеристика	Мужчины		<i>p</i>	Женщины		<i>p</i>
	ЭД есть	ЭД нет		ЭД есть	ЭД нет	
Обследовано, <i>n</i>	321	43		364	60	
Возраст, лет, М (SD)	68,1 (6,98)	69,2 (6,98)	0,307	68,2 (6,72)	69,2 (7,05)	0,368
САД, мм рт. ст., М (SD)	146,0 (20,52)	147,8 (22,99)	0,634	145,2 (21,63)	144,8 (21,31)	0,765
ДАД, мм. рт. ст., М (SD)	85,7 (11,47)	84,6 (12,27)	0,586	82,4 (10,59)	83,2 (9,64)	0,763
ИМТ, кг/м ² , М (SD)	27,7 (4,25)	26,5 (4,36)	0,077	29,9 (5,49)	31,2 (5,57)	0,107
ОТ/ОБ, М (SD)	0,94 (0,050)	0,92 (0,076)	0,009	0,85 (0,057)	0,86 (0,062)	0,513
ОХС, мг/дл, М (SD)	204,1 (41,39)	197,5 (36,12)	0,395	224,3 (48,26)	215,2 (41,3)	0,200
ХС ЛПВП, мг/дл, М (SD)	48,0 (13,73)	51,4 (12,11)	0,111	51,9 (13,31)	49,7 (13,11)	0,463
ТГ, мг/дл, М (SD)	125,1 (71,23)	102,7 (45,79)	0,033	129,6 (67,44)	122,4 (49,95)	0,459
ХС ЛПНП, мг/дл, М (SD)	99,3 (37,63)	99,3 (29,96)	0,996	113,5 (44,03)	109,9 (36,87)	0,688
Глюкоза, ммоль/л, М (SD)	6,50 (1,78)	6,46 (1,86)	0,769	6,27 (1,83)	6,27 (1,22)	0,926
Курение						
не курит, <i>n</i> (%)	85 (28,1)	18 (43,9)	0,106	305 (88,9)	49 (86)	0,067
бывший курильщик, <i>n</i> (%)	143 (47,2)	14 (34,1)		24 (7)	8 (14)	
курит, <i>n</i> (%)	75 (24,8)	9 (22)		14 (4,1)	0	
ТИМК, мм, М (SD)	0,95 (0,18)	0,99 (0,21)	0,298	0,88 (0,18)	0,87 (0,13)	0,327
АСБ, <i>n</i> (%)	254/320 (79,4)	38/43 (88,4)	0,163	261/363 (71,9)	43/60 (71,7)	0,970
Множественные АСБ, <i>n</i> (%)	191/320 (59,7)	29/43 (67,4)	0,329	163/363 (44,9)	28/60 (46,7)	0,799

Примечание. АСБ – атеросклеротическая бляшка; ДАД, САД – диастолическое, систолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела; ОТ/ОБ – индекс «окружность талии/окружность бедер»; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ТИМК – толщина комплекса «интима-медия» общих сонных артерий; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ЭД – эндотелиальная дисфункция; *n* – количество человек.

мужчин по сравнению с женщинами (80,4 % против 71,9 %; $p = 0,036$). Частота множественных АСБ у мужчин составила 60,6 %, у женщин – 45,2 % ($p = 0,028$). Среди мужчин в группе с ЭД по сравнению с группой без ЭД были достоверно выше индекс «окружность талии/окружность бедер» (0,94 (SD 0,050) и 0,92 (SD 0,076); $p = 0,009$) и уровень триглицеридов в крови (125,1 мг/дл (SD 71,23) и 102,7 мг/дл (SD 45,79); $p = 0,033$). У женщин обнаружена тенденция к ассоциации ЭД с курением ($p = 0,067$). Нами не обнаружено достоверной линейной связи ПЗВД и ТИМК ни у мужчин ($\beta = -1,76$, SD 2,25, $p = 0,436$), ни у женщин ($\beta = -2,19$, SD 2,15, $p = 0,309$), хотя коэффициенты в возраст-стандартизованной регрессионной модели были по направлению ожидаемо отрицательные. Также не выявлено различий в величине средней ТИМК и частоте АСБ в группах с наличием ЭД и без нее среди мужчин и женщин. При разделении на возрастные группы наличие ЭД ассоциировалось с увеличением ТИМК только у женщин в возрасте младше 78 лет против женщин без ЭД ($p = 0,047$).

Заключение. В обследованной популяционной выборке преимущественно пожилого и старческого возраста ЭД прямо ассоциировалась с факторами риска ССЗ у мужчин и с курением у женщин. Однако в данном возрастном диапазоне не подтверждены взаимные ассоциации субклинических маркеров атеросклероза (ЭД, ТИМК, АСБ СА); только у женщин моложе 78 лет наличие ЭД ассоциировалось с увеличением ТИМК. Полученные результаты указывают на то, что терапевтические подходы, предлагаемые для лиц молодого и среднего возраста, могут оказаться менее эффективными в пожилом и старческом возрасте.

Финансирование. Настоящее исследование поддержано грантом Минобрнауки России (FWNR-2021-0043).

Литература

1. Ungvari Z., Tarantini S., Sorond F., Merkely B., Csizsar A. Mechanisms of Vascular Aging, A Geroscience Perspective: JACC Focus Seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2020; 75 (8): 931–941. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.061
2. Inaba Y., Chen J.A., Bergmann S.R. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.*, 2010; 26 (6): 631–40. doi: 10.1007/s10554-010-9616-1
3. Optional ultrasound examination of the heart and blood vessels in the WHO MONICA project in Novosibirsk. In: Monitoring of cardiovascular morbidity, mortality and their risk factors in different regions of the world (WHO MONICA project) 1st ed. Novosibirsk: academic publishing house «Geo», 2016. 1st volume. 546–565. (In Russ.) Факультативное ультразвуковое исследование сердца и сосудов по проекту ВОЗ MONICA в Новосибирске. В кн: Мониторинг сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA). 1-е изд. Новосибирск: Акад. изд-во «Гео», 2016. Т. 1. 546–565. ISBN: 978-5-9907634-6-3
4. Juonala M., Viikari J.S., Laitinen T., Marniemi J., Helenius H., Runnemaa T., Raitakari O.T. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation.*, 2004; 110 (18): 2918–2923. doi: 10.1161/01.CIR.0000147540.88559.00
5. Yeboah J., Burke G.L., Crouse J.R., Herrington D.M. Relationship between brachial flow-mediated dilation and carotid intima-media thickness in an elderly cohort: The Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis.* 2008; 197 (2): 840–845. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.032

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-83-84

ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ПОИСКА НОВЫХ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Е.В. Шахтшнейдер^{1,2}, Д.Е. Иванощук^{1,2}, Ю.И. Рагино¹, Э.С. Валеев², Я.В. Полонская¹,
Е.В. Каштанова¹, А.М. Чернявский³, И.С. Мурашов³, М.И. Воевода²

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

² ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина», Новосибирск, Россия

Введение. Современные молекулярно-генетические и биохимические технологии играют ключевую роль в решении фундаментальных

проблем атерогенеза, позволяя идентифицировать гены и их продукты, участвующие в патогенезе развития атеросклеротического процесса,

изучать молекулярные механизмы, выявлять молекулярно-биологическую гетерогенность патологических фенотипов.

Материал и методы. В исследование включена группа из популяции взрослого населения (Западная Сибирь) – 900 чел., и две клинических группы пациентов: с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) – 80 чел. и коронарным атеросклерозом – 30 чел. На материале популяционной группы выполнены исследования частоты ряда распространенных вариантов в генах липидного обмена; в группе пациентов с диагнозом СГХС выполнено таргетное высокопроизводительное секвенирование генов, ассоциированных с развитием СГХС, и генов липидного обмена; в группе пациентов с коронарным атеросклерозом выполнено полноэкзомное секвенирование образцов ДНК и полногеномное секвенирование образцов РНК с анализом генов липидного обмена.

Результаты. Выполнен анализ спектра вариантов в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *CYP7A1*, *LIPA*, *STAP1*, *PNPLA5* и генах *ABCA1*, *APOA1*, *APOC3*, *APOE*, *CETP*, *CLPS*, *LPL*, *SCARB1* и *SREBF2* у пациентов с коронарным атеросклерозом методом полноэкзомного секвенирования. Получены данные таргетного высокотехнологичного секвенирования ДНК, включающие полные расшифрованные последовательности генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* у пациентов с СГХС. В таргетную панель также были включены другие гены, потенциально ассоциированные с развитием СГХС или модифицирующие ее фенотипические про-

явления: *LDLRAP1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *CYP7A1*, *LIPA*, *STAP1*, *PNPLA*, *5ABCA1*, *APOA1*, *APOC3*, *APOE*, *CETP*, *CLPS*, *LPL*, *SCARB1* и *SREBF2*. Патогенетически значимые варианты в генах, ассоциированных СГХС, определены у 47,5 % обследованных лиц. Пациентам без функционально-значимых замен в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* выполнен MLPA анализ для определения структурных изменений (делеции, дупликации) промотора и экзонов гена *LDLR*. Делеции были выявлены в образцах ДНК двух неродственных пациентов.

Транскриптомное профилирование стабильной атеросклеротической бляшки фиброзного вида и нестабильной атеросклеротической бляшки дистрофически-некротического вида проведено у двух неродственных пациентов, в двух технических повторах, с последующим анализом дифференциально экспрессирующихся генов. Статистически значимые различия в экспрессии между типами бляшек были отмечены в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, *LIPA*, *STAP1*, *ABCA1*, *APOA1*, *APOE*, *LPL*, *SCARB1* и *SREBF2*.

Заключение. Использование технологий высокопроизводительного секвенирования позволяет получить новую информацию о вариативности структуры генов липидного обмена как в популяционных группах, так и в клинических группах лиц с гиперхолестеринемией и заболеваниями атеросклеротического генеза.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ по поддержке ведущих научных школ НШ-2595.2020.7.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI 10.52727/2078-256X-2021-3-85-96

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ НАРУШЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОСТАЗА, РЕОЛОГИИ, МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И РАЗНЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**М.В. Кручинина^{1,2}, Е.В. Каштанова^{1,3}, Я.В. Полонская^{1,2}, А.А. Громов¹, В.А. Баум¹**

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», 630073, Россия, г. Новосибирск, просп. Карла Маркса, 20

³ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный технический университет», 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Цель работы – исследовать параметры гемостаза, электрические и вязкоупругие показатели эритроцитов и маркеров воспаления у лиц, страдающих артериальной гипертензией, для определения возможности оценки степени тяжести гемореологических нарушений. **Материал и методы.** В исследование включено 203 пациента (156 человек с артериальной гипертензией и 47 больных без нее). Исследованы параметры гемостаза, маркеров воспаления и клеток красной крови. **Результаты.** У пациентов с артериальной гипертензией увеличение риска венозных тромбозно-тромбоэмболических осложнений ассоциировано с ускорением лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации, повышением содержания фибриногена и снижением активности ХПа-зависимого фибринолиза, что создает предпосылки для реологических нарушений. Уровень маркеров воспаления не был связан с тяжестью нарушений свертываемости крови. Наиболее точное прогнозирование результата по степени тяжести гемореологических нарушений (дифференцировка умеренных и выраженных нарушений от легких) обеспечивается такими показателями электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов, как поляризуемость на высокой частоте 10⁶ Гц (площадь по ROC-кривой AUC = 0,750), скорость движения к электродам (AUC = 0,746), уровень деформации при 5 × 10⁵ Гц (AUC = 0,733), электрическая проводимость (AUC = 0,730), показатель вязкости (обобщенный, AUC=0,729), индекс эритроцитарной агрегации (AUC = 0,716), градации по степени деформации на всех частотах (AUC = 0,716), показатель жесткости (обобщенный, AUC = 0,714), амплитуда деформации при 10⁶ Гц (AUC = 0,711), емкость клеток (AUC 0,693). Специфичность для различных показателей эритроцитов составляет 75,4–99,3 %, чувствительность – 84,1–98,6 %. **Заключение.** Исследование параметров гемостаза, маркеров воспаления, эритроцитов позволило определить ключевые показатели для оценки степени тяжести гемореологических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № 121090800102-4.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гемореологические нарушения, вязкоупругие параметры эритроцитов, гемостаз, лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация, интерлейкин-6, риск венозных тромбозно-тромбоэмболических осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Кручинина М.В., e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Для цитирования: Кручинина М.В., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Громов А.А., Баум В.А. Оценка степени нарушений параметров гемостаза, реологии, маркеров воспаления у пациентов с артериальной гипертензией и разным риском развития венозных тромбозно-тромбоэмболических осложнений. *Атеросклероз*. 2021; 17 (3): 85–96. doi: 10.52727/2078-256X-2021-3-85-96

ASSESSMENT OF THE DEGREE OF VIOLATIONS
OF HEMOSTASIS PARAMETERS, RHEOLOGY, MARKERS OF INFLAMMATION
IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIFFERENT RISKS
OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS

M.V. Kruchinina^{1,2}, E.V. Kashtanova^{1,3}, Ya.V. Polonskaya^{1,2}, A.A. Gromov¹, V.A. Baum¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Centre, Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

² Novosibirsk State Medical University
630091, Russia, Novosibirsk, Krasny av., 52

³ Novosibirsk State Technical University
630073, Russia, Novosibirsk, Karl Marks av., 20

The aim of the work is to investigate the parameters of hemostasis, electrical and viscoelastic parameters of red blood cells and markers of inflammation in persons suffering from arterial hypertension to determine the possibility of assessing the severity of hemorheological disorders. **Material and methods.** The study included 203 patients (156 patients with arterial hypertension and 47 patients without hypertension). The parameters of hemostasis, markers of inflammation and red blood cells were studied. **Results.** The possibilities of assessing the severity of hemorheological disorders in patients with arterial hypertension, based on the study of parameters: hemostasis, erythrocytes (by dielectrophoresis). In patients with hypertension, as the risk of venous thromboembolic complications increased, acceleration of leukocyte-platelet aggregation, increased fibrinogen level and decreased activity of XII-dependent fibrinolysis, which creates prerequisites for rheological disturbances, were revealed. The most accurate prediction of result according to severity of hemorheological disorders (differentiation moderate and expressed disorders from the lungs) is provided by such indicators of electric and viscoelastic parameters of erythrocytes, as the polarizability of red blood cells at a frequency of 106 Hz (AUC = 0,750 in), the speed of movement of cells to the electrodes (AUC = 0,746), deformation degree at a frequency of 5×10^5 Hz (AUC = 0,733), conductivity cell (AUC = 0,730), the generalized viscosity (AUC = 0,729), the index of aggregation of erythrocytes (AUC = 0,716), graduation according to the degree of strain at all frequencies (AUC = 0,716), generalized stiffness (AUC = 0,714), the deformation amplitude at frequency of 106 Hz (AUC = 0,711), the capacity of the cells (AUC = 0,693). The measure of specificity for different indices of erythrocytes is 75.4–99,3 % and a sensitivity of 84.1–98.6 %. **Conclusions.** The study of the parameters of hemostasis, markers of inflammation, red blood cells allowed us to determine the key indicators for assessing the severity of hemorheological disorders in patients with arterial hypertension. The work was carried out within the framework of the budgetary theme under the State Assignment No. 121090800102-4.

Keywords: arterial hypertension, hemorheological disorders, viscoelastic parameters of red blood cells, hemostasis, leukocyte-platelet aggregation, IL-6, risk of venous thromboembolic complications.

Conflict of interest: The authors declares no conflict of interest.

Correspondence: Kruchinina M.V., e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Citation: Kruchinina M.V., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Gromov A.A., Baum V.A. Assessment of the degree of violations of hemostasis parameters, rheology, markers of inflammation in patients with arterial hypertension and different risks of venous thromboembolic complications. *Atherosclerosis*. 2021; 17 (3): 85–96. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2021-3-85-96

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) встречается у 20–30 % взрослого населения, являясь очень распространенной кардиоваскулярной патологией, особенно у лиц старше 65 лет, у которых ее частота составляет 50–65 %. Будучи основной причиной сердечно-сосудистых расстройств, АГ в значительной степени обуславливают

структуру общей заболеваемости и смертности населения.

Доказано участие многих факторов в механизме увеличения артериального давления (АД) и развития АГ [1–3], в том числе повышение общего периферического сопротивления, вызванное как гипертонусом микрососудов, так и вязкостным сопротивлением потока крови [2, 4]. Известны нарушения гемореологии

у больных с длительным стажем АГ, которые проявлялись в увеличении вязкости крови, нарастании агрегации клеток красной крови и снижении их способности к деформации [2, 4]. К настоящему времени достоверно не установлено, какой из гемореологических факторов – вязкость плазмы, содержание эритроцитов, их агрегация, деформируемость – следует считать основным в изменении параметров вязкости крови. Проведенные исследования демонстрировали влияние современных антигипертензивных средств на реологические характеристики крови больных АГ: положительный эффект антагонистов кальция [4], бета-адреноблокаторов [5, 6], ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [7].

Представляет интерес вопрос о возможной ассоциации нарушений гемореологии с факторами, влияющими на сердечно-сосудистый риск. В настоящее время наиболее адекватной моделью прогнозирования вероятности появления и развития тромбоза является шкала, предложенная Йозефом Каприни (Joseph Caprini) [8]. Она доказана ретроспективными регистровыми исследованиями более чем на 16 тысячах больных сосудистого, урологического, общехирургического, оториноларингологического профиля. В данных работах выявлена четкая ассоциация между количеством баллов по шкале Каприни и частотой выявления венозных тромбозов.

Ключевым компонентом патофизиологии АГ является воспаление. Это не только определяет ее развитие и прогрессирование, но и приводит к повреждению органов-мишеней. Метаболическая, механическая (растяжение стенки) или инфекционная агрессия в отношении эндотелия запускает сложные иммунные реакции, ведущие к провоспалительному состоянию. Воспаление, в свою очередь, способствует развитию эндотелиальной дисфункции и атеросклеротическим изменениям посредством активных форм кислорода. При этом роль специфических цитокинов в развитии гипертонии и сердечного повреждения до конца не определена. Воспалительное состояние характеризуется повышенной концентрацией определенных белков в сыворотке крови, которые включают, среди прочего, С-реактивный белок (CRP), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), фибриноген, интерлейкины-6 и 8 [9].

Интерлейкин-6 выполняет множество физиологических функций. В системе врожденного иммунитета он стимулирует выработку нейтрофилов и синтез белков острой фазы гепатоцитами, тем самым способствуя ответу острой фазы, тогда как в адаптивном иммунитете стимулирует пролиферацию В-клеток. Имеются данные о

том, что цитокин может участвовать в развитии гипертонии. Так, у здоровых людей инфузия ангиотензина II увеличивала как содержание интерлейкина-6, так и АД [10], между показателями наблюдалась тесная корреляция [11]. Кроме того, интерлейкин-6 может участвовать в развитии гипертонического поражения органов-мишеней, вызывая воспаление сердца и почек, а также ремоделирование внеклеточного матрикса [12, 13]. ФНО- α относится к провоспалительным цитокинам, участвующим в патогенезе солечувствительной АГ и связанного с ней повреждения почек. Повышенный уровень ангиотензина II и другие факторы, такие как окислительный стресс, способствуют образованию ФНО- α . Установлено, что ФНО- α оказывает прямое действие на почки, регулируя их гемодинамическую и выделительную функцию. Цитокин вызывает сильный натрийуретический ответ и играет роль в регуляции внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы [14, 15].

Цель настоящей работы – исследовать параметры гемостаза, электрических и вязкоупругих показателей эритроцитов и маркеров воспаления у лиц, страдающих АГ, для определения возможности оценки степени тяжести гемореологических нарушений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 203 пациента 45–70 лет, проходивших обследование в условиях клинко-диагностического отделения НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН» (НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН), из них 156 пациентов с АГ стадии I–II (возраст $59,4 \pm 0,8$ года), 57 мужчин и 99 женщин со средней продолжительностью АГ $10,2 \pm 2,6$ года, и 47 человек (12 мужчин и 35 женщин), средний возраст $50,2 \pm 1,9$ года, не имеющих АГ (АД менее 140/90 мм рт. ст.) при отсутствии кардиоваскулярной патологии и других заболеваний, оказывающих негативное влияние на сердце и сосуды. Диагноз АГ устанавливали в соответствии с Российскими Рекомендациями ВНОК 2010 г. (четвертый пересмотр) [16] на основании комплекса исследований, включая клиническое, биохимическое, инструментальное, ультрасонографическое. Критериями исключения были несоответствие возраста (менее 45 или более 70 лет), верификация декомпенсации кардиоваскулярной, пищеварительной, дыхательной систем, осложнений данных патологий. Пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на обследование и обработку персо-

Результаты оценки индивидуального риска развития ВТЭО по шкале Каприни

Table 1

The results of assessing the individual risk scale for the development of venous thromboembolic complications according to J. Caprini

Показатель	1-я подгруппа (низкий риск)		2-я подгруппа (средний риск)	3-я подгруппа (высокий риск)		
	0	1	2	3	4	5
Риск развития ВТЭО, баллов	0	1	2	3	4	5
Количество обследуемых, <i>n</i>	48	21	85	31	14	4

нальных данных, его выполнение одобрено на заседании комитета по биомедицинской этике НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН.

Всем обследуемым при поступлении проведена оценка индивидуального риска развития венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО) по Каприни с поправкой на то, что пациенты являются больными терапевтического профиля (табл. 1). В зависимости от риска развития тромбозов были сформированы три подгруппы пациентов: с низким риском (группа сравнения, по шкале Каприни количество баллов ≤ 1 , $n = 69$), с умеренным риском (количество баллов = 2, $n = 85$) и с высоким риском (количество баллов > 3 , $n = 49$). При проведении теста выявлено, что пациенты группы сравнения имели низкий риск развития ВТЭО (количество баллов не превышало 0–1).

Среди параметров системы гемостаза выполнен гемолизат-агрегационный тест, исследована лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация, определены содержание фибриногена, растворимых комплексов мономеров фибрина, протромбиновый индекс, другие показатели стандартными методами. Для исследования электрических, вязкоупругих характеристик клеток красной крови использовался диэлектрофорез в неоднородном переменном электрическом поле (взвеси эритроцитов получены из цельной венозной крови) [17]. Модельный расчет данных выполняли с помощью комплекса специальных программ CELLFIND, отклонение в воспроизводимости составило 7–12 %. Методами иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем ELISA определяли в сыворотке крови уровень ФНО- α и интерлейкина-6 (тест-системы BCM Diagnostics, США).

Количественное распределение признаков оценивали по методу Колмогорова – Смирнова. Если распределение соответствовало нормальному закону, определяли среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего (m) и представляли в виде $M \pm m$, с оценкой достоверности различия параметров с помощью критерия Стьюдента, при отклонении от нормального

распределения использовали критерии Манна – Уитни, χ^2 . Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимали равным 0,05. ROC-анализ с построением характеристических кривых использовали для оценки степени значимости параметров эритроцитов, гемостаза и для диагностики гемореологических нарушений и оценки риска их развития у пациентов с АГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Параметры гемостаза у пациентов с АГ с различным риском ВТЭО

Среди пациентов с АГ и умеренной и выраженной тяжестью гемореологических нарушений (риском развития ВТЭО) преобладали лица с проявлениями метаболического синдрома, ассоциированного с признаками диффузных заболеваний печени, нарушениями обмена пуринов, функции почек, признаками воспалительного процесса различной активности; большая часть пациентов имела факторы, предрасполагающие к развитию ВТЭО.

Анализ обследуемых групп (пациенты с АГ и контрольной группы), отличных по риску развития ВТЭО, показал их сопоставимость по полу и возрасту (табл. 2). При исследовании параметров общего анализа крови у пациентов различных подгрупп отмечено увеличение количества эритроцитов по мере нарастания риска ВТЭО (с достоверным отличием между группами с низким и высоким риском) при одновременном снижении среднего содержания гемоглобина в эритроците, величины цветового показателя, среднего корпускулярного объема эритроцитов и уменьшении относительной ширины распределения эритроцитов по объему (см. табл. 2). Длительность кровотечения у лиц с высоким риском ВТЭО оказалась несколько короче ($p > 0,05$). Содержание тромбоцитов было достоверно меньше в подгруппе умеренного риска ВТЭО по сравнению с подгруппой низкого риска, что, вероятно, связано с повышенным

Таблица 2

Параметры гемостаза в подгруппах больных АГ, различных по риску развития ВТЭО ($M \pm m$)

Table 2

Parameters of hemostasis in groups of patients with different risk of developing venous thromboembolic complications ($M \pm m$)

Показатель	1-я подгруппа (низкий риск)	2-я подгруппа (средний риск)	3-я подгруппа (высокий риск)	<i>p</i>
1	2	3	4	5
Возраст, лет	57,0 ± 1,47	63,9 ± 0,99	58,7 ± 1,63	$p_{1-2} = 0,102$ $p_{1-3} = 0,34$ $p_{2-3} = 0,205$
ЧСС, уд./мин	67,1 ± 2,35	66,6 ± 2,64	73,2 ± 1,68	$p_{1-2} = 0,896$ $p_{1-3} = 0,035$ $p_{2-3} = 0,038$
Нарушения ритма сердца, %	18,2	23,1	37,5	$p_{1-2} = 0,732$ $p_{1-3} = 0,01$ $p_{2-3} = 0,03$
Пол, % (мужчин/женщин)	34,6/64,5	31,7/68,3	36,2/63,8	$p_{1-2} = 0,282$ $p_{1-3} = 0,128$ $p_{2-3} = 0,266$
Максимальная свертывающая активность, %	99,26 ± 0,47	101,22 ± 0,62	104,73 ± 0,58	$p_{1-2} = 0,128$ $p_{1-3} = 0,074$ $p_{2-3} = 0,393$
Индекс инактивации тромбина	1,89 ± 0,18	2,02 ± 0,06	2,46 ± 0,04	$p_{1-2} = 0,158$ $p_{1-3} = 0,08$ $p_{2-3} = 0,224$
Протромбиновый индекс, %	98,83 ± 1,14	102,12 ± 1,27	107,5 ± 1,62	$p_{1-2} = 0,35$ $p_{1-3} = 0,063$ $p_{2-3} = 0,142$
Международное нормализованное отношение	1,03 ± 0,02	0,97 ± 0,01	0,95 ± 0,01	$p_{1-2} = 0,285$ $p_{1-3} = 0,071$ $p_{2-3} = 0,241$
Содержание растворимых комплексов мономеров фибрина, г/л	0,073 ± 0,003	0,102 ± 0,021	0,124 ± 0,025	$p_{1-2} = 0,078$ $p_{1-3} = 0,065$ $p_{2-3} = 0,084$
Хагеман-зависимый фибринолиз, мин	11,73 ± 0,90	15,38 ± 1,18	20,81 ± 2,69	$p_{1-2} = 0,072$ $p_{1-3} = 0,050$ $p_{2-3} = 0,069$
Содержание фибриногена, г/л	3,31 ± 0,09	4,42 ± 0,12	5,27 ± 0,16	$p_{1-2} = 0,291$ $p_{1-3} = 0,048$ $p_{2-3} = 0,210$
Активность антитромбина III, %	116,40 ± 2,47	104,35 ± 3,62	101,90 ± 2,61	$p_{1-2} = 0,336$ $p_{1-3} = 0,125$ $p_{2-3} = 0,450$
Содержание волчаночного антикоагулянта, усл. ед.	0,98 ± 0,02	1,04 ± 0,012	1,11 ± 0,01	$p_{1-2} = 0,184$ $p_{1-3} = 0,050$ $p_{2-3} = 0,084$
Содержание эритроцитов, × 10 ¹² /л	4,53 ± 0,07	4,64 ± 0,05	4,74 ± 0,06	$p_{1-2} = 0,182$ $p_{1-3} = 0,024$ $p_{2-3} = 0,190$
Содержание гемоглобина, г/л	138,62 ± 1,88	139,54 ± 1,48	141,45 ± 2,00	$p_{1-2} = 0,698$ $p_{1-3} = 0,306$ $p_{2-3} = 0,443$
Цветовой показатель	0,930 ± 0,005	0,906 ± 0,007	0,905 ± 0,008	$p_{1-2} = 0,009$ $p_{1-3} = 0,008$ $p_{2-3} = 0,907$

Окончание табл. 2
The end of the tabl. 2

1	2	3	4	5
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	14,71 ± 1,31	15,72 ± 0,97	16,06 ± 1,29	$p_{1-2} = 0,531$ $p_{1-3} = 0,465$ $p_{2-3} = 0,832$
Содержание тромбоцитов, × 10 ⁹ /л	217,56 ± 5,51	203,17 ± 4,77	210,96 ± 5,48	$p_{1-2} = 0,049$ $p_{1-3} = 0,396$ $p_{2-3} = 0,287$
Содержание лейкоцитов, × 10 ⁹ /л	6,04 ± 0,18	6,22 ± 0,20	6,21 ± 0,20	$p_{1-2} = 0,495$ $p_{1-3} = 0,530$ $p_{2-3} = 0,969$
Продолжительность кровотечения, мин	2,13 ± 0,13	2,07 ± 0,09	1,91 ± 0,06	$p_{1-2} = 0,676$ $p_{1-3} = 0,091$ $p_{2-3} = 0,183$
Скорость свертывания, мин	4,64 ± 0,13	4,63 ± 0,11	4,69 ± 0,25	$p_{1-2} = 0,968$ $p_{1-3} = 0,845$ $p_{2-3} = 0,803$
Гематокрит, %	42,26 ± 0,54	42,78 ± 0,45	43,31 ± 0,59	$p_{1-2} = 0,466$ $p_{1-3} = 0,199$ $p_{2-3} = 0,479$
Средний корпускулярный объем эритроцита, фл	94,52 ± 0,62	92,66 ± 0,54	91,36 ± 0,71	$p_{1-2} = 0,025$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,149$
Содержание гемоглобина в эритроците, пг	30,84 ± 0,29	30,14 ± 0,27	29,84 ± 0,31	$p_{1-2} = 0,086$ $p_{1-3} = 0,021$ $p_{2-3} = 0,479$
Концентрация гемоглобина, г/л	326,71 ± 2,28	325,62 ± 1,88	326,10 ± 2,00	$p_{1-2} = 0,711$ $p_{1-3} = 0,841$ $p_{2-3} = 0,863$
Ширина распределения эритроцитов по объему (RDW-CV), %	14,04 ± 0,09	14,25 ± 0,11	14,26 ± 0,10	$p_{1-2} = 0,147$ $p_{1-3} = 0,102$ $p_{2-3} = 0,962$
Ширина распределения эритроцитов по объему (RDW-SD), фл	51,33 ± 0,56	50,44 ± 0,24	49,6 ± 0,42	$p_{1-2} = 0,126$ $p_{1-3} = 0,016$ $p_{2-3} = 0,068$

потреблением клеток в условиях активации клеточного гемостаза (количество тромбоцитов находилось в пределах референтных границ).

Исследование показателей гемостаза выявило ускорение лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации по мере нарастания риска ВТЭО (см. табл. 2). Лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация является отражением суммарного ответа клеток крови, ускорение ее подтверждает наличие клинически значимого риска развития ВТЭО [18]. Достоверные различия в подгруппах с низким и высоким риском также выявлены в содержании фибриногена и скорости Хагеман-зависимого фибринолиза (см. табл. 2). Большинство показателей гемостаза продемонстрировало тенденцию к активации, но достоверных различий в подгруппах не достигали: агрегация тромбоцитов, длительность кровотечения, свер-

тывающая активность по внешнему и внутреннему механизму свертывания, активность анти-тромбина III, в том числе уровень растворимых комплексов фибрин-мономеров, являющийся непосредственным показателем тромбообразования [19, 20]. Содержание волчаночного антикоагулянта оказалось достоверно больше в подгруппе высокого риска ВТЭО, чем в подгруппе низкого риска (см. табл. 2).

Таким образом, показатели гемостаза отражали тенденцию к активации, но достоверные различия отмечены лишь в активности лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации XIII-зависимого фибринолиза, содержании фибриногена, волчаночного антикоагулянта, что создает предпосылки для развития внутрисосудистых нарушений, но не выявляет определяющих звеньев риска тромбообразования.

Содержание маркеров воспаления у пациентов с АГ и различным риском ВТЭО

При изучении маркеров воспаления у пациентов различных подгрупп по мере нарастания риска ВТЭО выявлена тенденция к повышению уровня интерлейкина-6, но статистически значимых различий не обнаружено, по концентрации ФНО- α подгруппы не различались. По данным литературы, высокий уровень исследуемых цитокинов ассоциируются с АГ [10–15]. В нашем случае в группу сравнения были включены пациенты как без АГ, так и с ее наличием, но с низким риском развития ВТЭО. Вероятно, поэтому разница между подгруппами не была значимой. Таким образом, исследование уровней воспалительных маркеров не показало значимых отличий в подгруппах с различным риском ВТЭО (табл. 3).

Электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов у пациентов с АГ и различным риском ВТЭО

Анализ параметров эритроцитов выявил повышение количества сфероцитарных форм при снижении числа дискоцитарных в подгруппах по мере нарастания риска ВТЭО (табл. 4). У пациентов с высоким риском ВТЭО отмечен меньший диаметр клеток с измененной бугристой поверхностью, с более низким поверхностным зарядом, что отражают достоверно сниженные дипольный момент, скорость движения эритроцитов к электродам. Повышение риска ВТЭО сопровождалось уменьшением деформируемости эритроцитов на высоких частотах на фоне увеличения обобщенных показателей вязкости и жесткости (см. табл. 4). Снижение емкости мембран в сочетании с нарастанием электро-

Таблица 3

Содержание маркеров воспаления в подгруппах больных АГ, различных по риску развития ВТЭО ($M \pm m$)

Table 3

Indicators of the studied markers of inflammation in patients with arterial hypertension with different risk of venous thromboembolic complications ($M \pm m$)

Содержание цитокина, пг/мл	1-я подгруппа (низкий риск)	2-я подгруппа (средний риск)	3-я подгруппа (высокий риск)	<i>p</i>
ФНО- α	2,0 \pm 0,4	2,44 \pm 0,08	2,49 \pm 0,1	$p_{1-2} = 0,247$ $p_{1-3} = 0,458$ $p_{2-3} = 0,305$
Интерлейкин-6	5,32 \pm 1,9	6,29 \pm 1,5	7,02 \pm 2,7	$p_{1-2} = 0,231$ $p_{1-3} = 0,099$ $p_{2-3} = 0,422$

Таблица 4

Электрические, вязкоупругие параметры клеток красной крови в подгруппах больных АГ, различных по риску развития ВТЭО ($M \pm m$)

Table 4

Electrical, viscoelastic parameters of red blood cells in patients with arterial hypertension with varying degrees of risk of hemorheological disorders ($M \pm m$)

Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов	1-я подгруппа (низкий риск)	2-я подгруппа (средний риск)	3-я подгруппа (высокий риск)	<i>p</i>
1	2	3	4	5
Диаметр, мкм	7,49 \pm 0,01	7,47 \pm 0,008	7,42 \pm 0,009	$p_{1-2} = 0,028$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$
Амплитуда деформации на частоте 10 ⁶ Гц, м	(7,20 \pm 0,17) $\times 10^{-6}$	(6,21 \pm 0,08) $\times 10^{-6}$	(5,71 \pm 0,08) $\times 10^{-6}$	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$
Степень деформации на частоте 5 $\times 10^5$ Гц (%)	61,7 \pm 3,11	43,6 \pm 1,64	34,48 \pm 1,56	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$

Окончание табл. 4
The end of the tabl. 4

1	2	3	4	5
Обобщенный показатель жесткости, Н/м	$(7,5 \pm 0,26) \times 10^{-6}$	$(9,19 \pm 0,13) \times 10^{-6}$	$(9,73 \pm 0,09) \times 10^{-6}$	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,001$
Обобщенный показатель вязкости, Па × с	$0,61 \pm 0,014$	$0,71 \pm 0,007$	$0,75 \pm 0,005$	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$
Электропроводность мембран, См/м	$(6,09 \pm 0,2) \times 10^{-5}$	$(7,06 \pm 0,15) \times 10^{-5}$	$(7,88 \pm 0,21) \times 10^{-5}$	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,020$
Емкость, Ф	$(5,56 \pm 0,28) \times 10^{-14}$	$(4,29 \pm 0,28) \times 10^{-14}$	$(3,21 \pm 0,33) \times 10^{-14}$	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,016$
Скорость движения к электродам, мкм/с	$6,04 \pm 0,23$	$4,61 \pm 0,013$	$3,95 \pm 0,16$	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,002$
Положение равновесной частоты, Гц	$(7,8 \pm 1,1) \times 10^5$	$(10,6 \pm 1,4) \times 10^5$	$(14,5 \pm 2,5) \times 10^5$	$p_{1-2} = 0,120$ $p_{1-3} = 0,008$ $p_{2-3} = 0,145$
Дипольный момент, Кл × м	$(11,2 \pm 0,21) \times 10^{-22}$	$(8,74 \pm 0,33) \times 10^{-22}$	$(5,27 \pm 0,42) \times 10^{-22}$	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$
Доля сфероцитов, %	19	28	32	$p_{1-2} = 0,133$ $p_{1-3} = 0,035$ $p_{2-3} = 0,892$
Доля дискоцитов %	50	57	17	$p_{1-2} = 0,072$ $p_{1-3} = 0,040$ $p_{2-3} = 0,0000$
Уровень деформации эритроцитов, количество пациентов:				
низкий (<1/2N)	11	10	23	$p_{1-2} = 0,0000$ $p_{1-3} = 0,0000$ $p_{2-3} = 0,0000$
средний (>1/2N и <2/3N)	15	50	18	
умеренно сниженный (>2/3N и <N)	12	19	8	
высокий (~N)	31	6	0	
Поляризуемость при 10^6 Гц, м ³	$(0,541 \pm 0,016) \times 10^{-15}$	$(0,462 \pm 0,004) \times 10^{-15}$	$(0,440 \pm 0,004) \times 10^{-15}$	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,002$
Индекс деструкции на 10^6 Гц, %	$2,36 \pm 0,9$	$2,45 \pm 0,21$	$3,1 \pm 0,2$	$p_{1-2} = 0,927$ $p_{1-3} = 0,464$ $p_{2-3} = 0,107$
Индекс деструкции на 5×10^5 Гц, %	$2,64 \pm 0,16$	$3,89 \pm 0,73$	$4,58 \pm 1,28$	$p_{1-2} = 0,136$ $p_{1-3} = 0,177$ $p_{2-3} = 0,651$
Индекс деструкции на 10^5 Гц, %	$2,77 \pm 0,84$	$2,78 \pm 0,56$	$3,74 \pm 1,36$	$p_{1-2} = 0,720$ $p_{1-3} = 0,562$ $p_{2-3} = 0,531$
Индекс деструкции на 5×10^4 Гц, %	$3,34 \pm 1,09$	$3,82 \pm 0,15$	$5,3 \pm 0,21$	$p_{1-2} = 0,771$ $p_{1-3} = 0,506$ $p_{2-3} = 0,670$
Индекс агрегации, усл. ед.	$0,59 \pm 0,006$	$0,63 \pm 0,004$	$0,65 \pm 0,005$	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,130$

Примечание. Дипольный момент рассчитывали при напряженности переменного электрического поля $8,85 \times 10^{-12}$ Ф/м.

проводности, смещением положения равновесной частоты в высокочастотный диапазон от подгруппы с низким риском ВТЭО к подгруппе с высоким риском свидетельствует о наличии выраженных изменений структуры мембран эритроцитов [17]. Более «жесткие» клетки у пациентов с повышенным риском развития тромбозов отличались статистически значимо меньшей поляризуемостью эритроцитов, которая отражает их резистентность (см. табл. 4). Эти клетки оказались более склонны к гемолизу на различных частотах ($p > 0,05$), образованию агрегатов ($p < 0,0001$).

Таким образом, в подгруппах пациентов с умеренным и высоким риском ВТЭО отмечено преобладание эритроцитов с низким уровнем деформации, поверхностного заряда, склонных

к деструкции и к образованию агрегатов, что создает предпосылки для развития микроциркуляторных нарушений.

Анализ параметров эритроцитов в прогнозировании риска развития ВТЭО, тяжести гемореологических сдвигов у больных АГ

У пациентов с АГ проанализированы показатели эритроцитов с целью установления степени тяжести гемореологических нарушений с помощью построения ROC-кривых (табл. 5, рисунок). При выполнении анализа принимали непараметрическое предположение об определении нулевой гипотезы: площадь (истинное значение) = 0,5, доверительный интервал (асимптотический) = 95 %.

Таблица 5

Результаты анализа характеристических ROC-кривых параметров клеток красной крови у пациентов с АГ по прогнозированию риска развития ВТЭО, тяжести гемореологических нарушений

Table 5

Results of the analysis of characteristic curves ROC of parameters of red blood cells in patients with arterial hypertension for predicting the risk of VTEC development, the severity of hemorheological disorders

Показатель эритроцитов	Площадь под кривой (AUC)	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95%-й доверительный интервал		Специфичность, %	Чувствительность, %
				нижняя граница	верхняя граница		
Поляризуемость при 10^6 Гц, $m^3 (\times 10^{-15})$	0,750	0,039	0,000	0,673	0,827	91,8	98,6
Скорость движения к электродам, мкм/с	0,746	0,04	0,000	0,668	0,824	87,3	94,2
Степень деформации при 5×10^5 Гц, %	0,733	0,042	0,000	0,65	0,816	98,5	98,6
Электропроводность, См/м	0,730	0,040	0,000	0,651	0,810	99,3	98,6
Обобщенный показатель вязкости, Па \times с	0,729	0,041	0,000	0,648	0,810	90,3	97,1
Eg индекс агрегации, усл. ед.	0,716	0,042	0,000	0,633	0,799	97,0	98,6
Градации по степени деформации на всех частотах	0,716	0,042	0,000	0,633	0,799	75,4	84,1
Обобщенный показатель жесткости, Н/м	0,714	0,043	0,000	0,629	0,799	97,8	98,6
Амплитуда деформации при 10^6 Гц, м	0,711	0,043	0,000	0,627	0,795	99,3	98,6
Емкость, Ф	0,693	0,039	0,000	0,616	0,771	96,3	98,6
Диаметр, мкм	0,677	0,046	0,000	0,587	0,766	94,0	94,2
Характер поверхности, усл. ед.	0,618	0,041	0,006	0,538	0,698	48,9	72,5
Преобладающая форма, %	0,586	0,042	0,044	0,505	0,668	55,2	72,5
Положение равновесной частоты, Гц	0,543	0,041	0,311	0,463	0,624	74,6	91,3

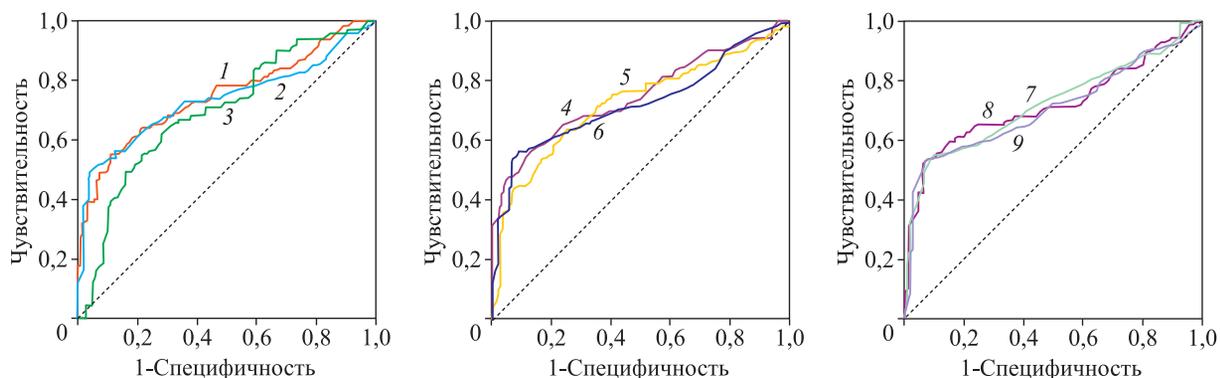


Рис. 1. ROC-кривые для оценки параметров эритроцитов в прогнозировании риска развития ВТЭО, тяжести гемореологических нарушений у пациентов с АГ: 1 – поляризуемость при 10^6 Гц (AUC = 0,750); 2 – степень деформации при 5×10^5 Гц (AUC = 0,733); 3 – емкость клеток (AUC = 0,693); 4 – скорость движения к электродам (AUC = 0,746); 5 – электропроводность (AUC = 0,730); 6 – показатель вязкости (обобщенный) (AUC = 0,729); 7 – индекс агрегации (AUC = 0,716); 8 – показатель жесткости (обобщенный) (AUC = 0,714); 9 – амплитуда деформации при 10^6 Гц (AUC = 0,711)

Fig. 1. ROC curves for evaluating the parameters of erythrocytes in predicting the risk of VTEC development, the severity of hemorheological disorders in patients with arterial hypertension. Parameters of erythrocytes: 1 – polarizability at 10^6 Hz (AUC = 0.750); 2 – degree of deformation at 5×10^5 Hz (AUC = 0.733); 3 – cell capacity (AUC = 0.693), 4 – speed of cell movement to the electrodes (AUC = 0.746); 5 – electrical conductivity (AUC = 0.730); 6 – viscosity index (summerized) (AUC = 0.729); 7 – aggregation index (AUC = 0.716); 8 – rigidity index (summerized) (AUC = 0.714); 9 – deformation amplitude at 10^6 Hz (AUC = 0.711)

Из табл. 5 видно, что более точно прогноз степени тяжести гемореологических нарушений (различение умеренных и выраженных нарушений от легких) обеспечивается такими показателями электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов, как поляризуемость эритроцитов на частоте 10^6 Гц, скорость движения к электродам, степень деформации на частоте 5×10^5 Гц, электропроводность мембран, показатель вязкости (обобщенный), индекс агрегации, градации по степени деформации на всех частотах, показатель жесткости (обобщенный), амплитуда деформации на частоте 10^6 Гц, емкость клеток. При этом показатель специфичности для различных показателей эритроцитов составляет 75,4–99,3 %, а чувствительности – 84,1–98,6 %. Несколько меньше оказалась точность определения риска развития ВТЭО по таким параметрам, как диаметр эритроцита, характер поверхности эритроцитов, преобладающая форма эритроцитов, положение равновесной частоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование параметров гемостаза, маркеров воспаления, электрических, вязкоупругих показателей эритроцитов для оценки степени тяжести гемореологических нарушений у пациентов с АГ позволяет заключить следующее.

1. Анализ показателей системы гемостаза по мере увеличения риска ВТЭО выявил ускорение лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации, повышение уровня фибриногена и снижение активности XIIa-зависимого фибринолиза, что создает предпосылки для реологических нарушений.

2. Анализ маркеров воспаления показал, что по мере увеличения риска ВТЭО не выявлено статистически значимых изменений уровней ФНО- α и интерлейкина-6, хотя для последнего отмечена тенденция к увеличению его концентрации в крови, что требует дополнительных исследований.

3. Большая часть электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов достоверно отличалась у пациентов с различной тяжестью гемореологических нарушений.

4. Наиболее точное прогнозирование результата по степени тяжести гемореологических нарушений (различение умеренных и выраженных нарушений от легких) обеспечено такими показателями эритроцитов, как поляризуемость на частоте 10^6 Гц (AUC = 0,750), скорость движения к электродам (AUC = 0,746), степень деформируемости на частоте 5×10^5 Гц (AUC = 0,733), электропроводность мембран (AUC = 0,730), обобщенный показатель вязкости (AUC = 0,729), индекс агрегации

(AUC = 0,716), градации по степени деформации на высоких частотах (AUC = 0,716), обобщенный показатель жесткости (AUC = 0,714), амплитуда деформации на частоте 10^6 Гц (AUC = 0,711), емкость (AUC = 0,693); показатель специфичности для различных параметров эритроцитов составляет от 75,4 до 99,3 %, чувствительности – от 84,1 до 98,6 %.

5. Точное дискриминирование степени тяжести реологических нарушений (легкие, умеренные или выраженные) и риска развития ВТЭО (низкий, умеренный или высокий) обеспечивает совокупность амплитуды деформации эритроцитов на высоких частотах, обобщенного показателя вязкости, величины дипольного момента, емкости мембран, электропроводности, скорости движения клеток к электродам и индекса агрегации.

Высокодостоверные сильные связи степени тяжести гемореологических сдвигов с показателями эритроцитов подтверждают значимость данных параметров клеток красной крови в развитии микроциркуляторных нарушений [21].

ЛИТЕРАТУРА

1. Жуков А.Г., Михайлова Е.В., Муратов С.В., Карпенко В.Я. Особенности гемодинамических, реологических и биоэнергетических показателей у метеочувствительных больных с артериальной гипертензией. *Вестн. РУДН. Сер.: медицина*, 2017; 4 (21): 425–431. doi: 10.22363/2313-0245-2017-21-4-425-431
Zhukov A.G., Mikhailova E.V., Muratov S.V., Karpenko V.Y. Specific features of the hemodynamic, rheological and bioenergetics indicators in weather-sensitive patients with the arterial hypertension. *RUDN Journal of Medicine*, 2017; 4 (21): 425–431. (In Russ.)
2. Plotnikov M.B., Aliev O.I., Nosarev A.V., Shamanaev A.Y., Sidekhmenova A.V., Anfinogenova Y., Anishchenko A.M., Pushkina E.V. Relationship between arterial blood pressure and blood viscosity in spontaneously hypertensive rats treated with pentoxifylline. *Biorheology*, 2016; 2 (53): 93–107.
3. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиридзе Д. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии*, 2010; 3 (7): 5–26. doi: 10.26442/SG28874
Chazova I.E., Ratova L.G., Boytsov S.A., Nebieridze D.V. Diagnostika i lechenie arterial'noy gipertenzii (Rekomendatsii Rossiyskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noy gipertonii i Vserossiyskogo nauchnogo obshchestva kardiologov). *Systemic Hypertension*, 2010; 3 (7): 5–26. (In Russ.)
4. Deterlich J.A. Simple chronic transfusion therapy, a crucial therapeutic option for sickle cell disease, improves but does not normalize blood rheology: What should be our goals for transfusion therapy? *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2018; 68 (2-3): 173–186. doi: 10.3233/CH-189006
5. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К. Фиксированная комбинация лизиноприл + амлодипин + розувастатин: перспективы применения у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей дислипидемией. *Терапевт. арх.*, 2017; (12): 133–140. doi: 10.17116/terarkh20178912133-140
Podzolkov V.I., Bragina A.E., Osadchii K.K. A fixed-dose lisinopril + amlodipine + rosuvastatin combination: prospects for its use in patients with hypertension and concomitant dyslipidemia. *Terapevt. Arkh.*, 2017; 12 (89): 133–40. (In Russ.)
6. Шилов А.М., Князева С.А., Дулаева М.С. Кардиоселективные β -адреноблокаторы (бисопролол) при лечении ХСН в практике врача первичного звена здравоохранения. *РМЖ*, 2015; (10): 565.
Shilov A.M., Knyazev S.A., Dulaeva M.S. Cardioselective β -blockers (bisoprolol) in the treatment of CHF in the practice of a primary care physician. *RMJ*, 2015; 10: 565. (In Russ.)
7. Ovchan H.O., Khomenko V.M., Andrushko I.I. et al. Experience and comparison of antihypertensive effect of ACE inhibitor spirapril and calcium antagonist amlodipine in standard and chronotherapeutic prescription mode. *Wiad. Lek.*, 2017; 4 (70): 721–724.
8. Caprini J.A. Chapter 41 – Thrombotic risk assessment: A hybrid approach. In: *The Vein Book*. Ed. J.J. Bergan. Acad. Press, 2007. P. 359–367. doi:10.1016/B978-012369515-4/50044-2
9. Park Ch.S., Kim H.Y., Park H.-J. et al. Association between the JNC 7 classification of the stages of systolic hypertension and inflammatory cardiovascular risk factors. *Korean Circ. J.*, 2007; 37: 623–629. doi: 10.4070/kcj.2007.37.12.623
10. Luther J.M., Gainer J.V., Murphey L.J. et al. Angiotensin II induces interleukin-6 in humans through a mineralocorticoid receptor-dependent mechanism. *Hypertension*, 2006; 48 (6): 1050–1057. doi: 10.1161/01.HYP.0000248135.97380.76
11. Chae C.U., Lee R.T., Rifai N., Ridker P.M. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension*, 2001; 38: 399–403. doi: 10.1161/01.hyp.38.3.399
12. Coles B., Fielding C.A., Rose-John S. et al. Classic interleukin-6 receptor signaling and interleukin-6 trans-signaling differentially control angiotensin II-dependent hypertension, cardiac signal transducer and activator of transcription-3 activation, and vascular hypertrophy *in vivo*. *Am. J. Pathol.*, 2007; 171: 315–325. doi: 10.2353/ajpath.2007.061078
13. Zhang W., Wang W., Yu H. et al. Interleukin 6 underlies angiotensin II-induced hypertension and chronic renal damage. *Hypertension*, 2012; 59 (1): 136–144. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173328.
14. Guzik T.J., Hoch N.E., Brown K.A. et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J. Exp. Med.*, 2007; 204 (10): 2449–2460. doi: 10.1084/jem.20070657
15. Huang B., Cheng Y., Usa K. et al. Renal tumor necrosis factor α contributes to hypertension in Dahl salt-sensitive rats. *Sci. Rep.*, 2016; 6: 21960. doi: 10.1038/srep21960

16. Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений. *Флебология*, 2010; 2: 37.
Saveliev V.S., Chasov E.I., Gusev E.I., Kirienko A.I. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Flebologia*. 2010; 2: 37. (In Russ.)
17. Генералов В.М., Кручинина М.В., Дурманов А.Г., Медведев А.А., Сафатов Ф.С., Сергеев А.Н., Буряк Г.А., Курилович С.А., Громов А.А. Диэлектрофорез в диагностике инфекционных и неинфекционных заболеваний. Новосибирск: ЦЭРИС, 2011. 172 с.
Generalov V.M., Kruchinina M.V., Durymanov A.G., Medvedev A.A., Safatov A.S., Sergeev A.N., Buryak G.A., Kurilovich S.A., Gromov A.A. Dielectrophoresis in the diagnosis of infectious and non-infectious diseases. Novosibirsk: Publishing «Tsaris», 2011. P. 172. (In Russ.)
18. Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная аналитика. Т. III. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории. М.: Лабпресс, 2000. 384 с.
Menshikov V.V. Clinical laboratory analytics. Vol. III. Private analytical technology in clinical laboratory. Moscow: Labpress, 2000. P. 384. (In Russ.)
19. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010. 828 с.
Kuznik B.I. Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostasis system in health and disease. Chita: Express Publishing, 2010. P. 828. (In Russ.)
20. Кручинина М.В., Громов А.А., Генералов В.М. Лабораторный контроль первичного гемостаза: учеб.-метод. пособие. Новосибирск: Гросс-Мастер, 2017. 149 с.
Kruchinina M.V., Gromov A.A., Generalov V.M. Laboratory control of primary hemostasis. Tutorial. Novosibirsk: Gross-master, 2017. 149 p. (In Russ.)
21. Litvinov R.I., Weisel J.W. Role of red blood cells in haemostasis and thrombosis. *ISBT Sci. Ser.*, 2017; 12 (1): 176–183. doi: 10.1111/voxs.12331

Сведения об авторах:

Маргарита Витальевна Кручинина, д-р мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, НГМУ, ORCID: 0000-0003-0077-3823, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Елена Владимировна Каштанова, д-р биол. наук, зав. лабораторией клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН; проф. кафедры ИПЭ, НГТУ, ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekastanova@yandex.ru

Яна Владимировна Полонская, д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН; доцент, НГМУ, ORCID: 0000-0002-3538-0280, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Андрей Александрович Громов, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний

Владимир Арвитович Баум, врач Центра медицинской профилактики

Information about the authors:

Margarita V. Kruchinina, doctor of medical sciences, associate professor, leading researcher of the laboratory of gastroenterology, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; associate professor of Department of Propaedeutics of Internal Diseases, FSBEI HE NSMU, Novosibirsk, ORCID: 0000-0003-0077-3823, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Elena V. Kashtanova, doctor of biology sciences, head of laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; professor of the chair of engineering problems of ecology, Novosibirsk State Technical University, ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekastanova@yandex.ru

Yana V. Polonskaya, doctor of biology sciences, senior researcher, laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; FSBEI HE NSMU, ORCID: 0000-0002-3538-0280, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Andrey A. Gromov, candidate of medical sciences, senior researcher, laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences

Vladimir A. Baum, doctor of the Center for Medical Prevention, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences

Статья поступила 12.09.2021

Принята к печати 28.09.2021

Received 12.09.2021

Accepted 28.09.2021



ОБЗОРЫ

DOI 10.52727/2078-256X-2021-3-97-105

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В СОЧЕТАНИИ
С ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ SARS-CoV-2: ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

О.И. Гущина, Н.Г. Ложкина

*ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
630091, Россия, Новосибирск, Красный просп., 52*

В условиях пандемии особую группу составляют пациенты с сердечно-сосудистой патологией. Сердечно-сосудистые заболевания в значительной степени связаны с ростом смертности и повышенным риском осложнений у лиц, пораженных вирусом SARS-CoV-2. Это определяет важность стратификации риска, выбора оптимальной персонализированной терапии и изучения отдаленного прогноза инфаркта миокарда на фоне инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Несмотря на стремительно растущее внимание к данному вопросу, механизмы взаимосвязи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и COVID-19 не полностью ясны. Нами выполнен систематический обзор с целью обобщить важные аспекты COVID-19 для кардиологов. Авторами обсуждаются как хорошо изученные факторы инфекционного процесса, приводящие к острому повреждению миокарда и декомпенсации имеющихся хронических кардиологических заболеваний, так и новые, фундаментальные, определяющие прогноз и лечение. Использованы сведения по теме из публикаций на основе баз данных PubMed, Google Scholar и eLibrary.ru. Работа проведена при поддержке компании Пфайзер.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сердечно-сосудистые заболевания, новая коронавирусная инфекция, инфекция SARS-CoV-2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Ложкина Н.Г., e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Для цитирования: Гущина О.И., Ложкина Н.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в сочетании с вирусной инфекцией SARS-CoV-2: течение и прогноз. *Атеросклероз*. 2021; 17 (3): 97–105. doi: 10.52727/2078-256X-2021-3-97-105

CARDIOVASCULAR DISEASES IN COMBINATION
WITH SARS-CoV-2 VIRAL INFECTION: COURSE AND FORECAST

O.I. Gushchina, N.G. Lozhkina

*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Russia, Novosibirsk, Krasny av., 52*

In a pandemic, a special group is made up of patients with cardiovascular pathology. Cardiovascular diseases are largely associated with an increase in mortality and an increased risk of complications in patients infected with the SARS-CoV-2 virus. This determines the importance of risk stratification, the choice of optimal personalized therapy and the study of the long-term prognosis of myocardial infarction against the background of infection caused by SARS-CoV-2. Despite the rapidly growing attention to this issue, the mechanisms of the relationship between cardiovascular disease and COVID-19 are not completely clear. We conducted a systematic review to summarize important aspects of COVID-19 for cardiologists. The authors discuss both well-studied factors of the infectious process leading to acute myocardial damage and decompensation of existing chronic cardiac diseases, and new, fundamental, determining prognosis and treatment. Information on the topic was used from publications based on the PubMed, Google Scholar and eLibrary.ru databases. This work was carried out within the framework of a research grant № 67573613 of Pfizer.

Keywords: cardiovascular diseases, myocardial infarction, coronavirus infection, SARS-CoV-2 infection.

Conflict of interest: The authors declares no conflict of interest.

Correspondence: Lozhkina N.G., e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Citation: Gushchina O.I., Lozhkina N.G. Cardiovascular diseases in combination with SARS-CoV-2 viral infection: course and forecast. *Atherosclerosis*. 2021; 17 (3): 97–105. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2021-3-97-105

Во всем мире по состоянию на 5 марта 2021 г., в ВОЗ зарегистрировано 153 954 491 подтвержденный случай COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) [1]. Несмотря на всеобщее внимание, уделяемое вызывающему данное заболевание вирусу SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), механизмы связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и COVID-19 не до конца изучены. В крупном отчете из Китая за 2019 г. обобщены характеристики 72 314 клинических случаев COVID-19 и их исходы. Из 44 415 подтвержденных случаев 6168 (13,8 %) имели тяжелое течение заболевания; общая летальность составила 2,3 %, в то время как у пациентов, страдающих также ССЗ, – 10,5 % [2].

W. Guan et al. показали, что у пятой части пациентов (23,7 %) ранее диагностированы сопутствующие расстройства (например, гипертоническая болезнь и сахарный диабет), и это было связано с плохим исходом [3]. По данным D. Wang et al. [4], среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 гипертонию имели 58 %, аритмию – 44 %, прочие заболевания сердца – 25 %. При исследовании умерших пациентов из Уханя у 60 % отмечались аритмии, почти у 45 % – острая сердечная недостаточность [5]. По данным T. Chen et al. [6], у умерших пациентов артериальная гипертензия встречалась в 48 % случаев, тогда как у выздоровевших – в 24 %, ССЗ – соответственно в 14 и 4 % случаев. При анализе историй болезни 3200 пациентов, умерших в Италии от COVID-19, наиболее частой сопутствующей патологией являлась гипертония (73,8 %), ишемическая болезнь сердца (ИБС) встречалась в 30,1 % случаев, фибрилляция и трепетание предсердий – в 22 %. Острая сердечная недостаточность наблюдалась у 10,4 % пациентов [7].

В серии случаев из 138 последовательно госпитализированных пациентов с COVID-19 26,1 % человек потребовалось лечение в отделении интенсивной терапии из-за осложнений, включая острый респираторный дистресс-синдром (61,1 %), аритмию (44,4 %), шок (30,6 %) и острую сердечную недостаточность (22,0 %), что определялось ростом уровня сердечных биомаркеров в сыворотке крови или новыми аномальными данными ЭКГ и эхокардиографии. Пациенты, которым требовалась помощь в отделении интенсивной терапии, были старше и имели сопутствующие заболевания, включая гипертонию (58,3 %), диабет (22,2 %), цереброваскулярные (16,7 %) и сердечно-сосудистые заболевания (25,0 %). Кроме того, общая смертность в этом исследовании составила 4,3 %, что согласуется с предыдущими данными.

В клинике при Ульмском университете проведен метаанализ исследований с использованием баз PubMed, Embase и Web of Science, в которых сообщалось о смертности пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ), поступивших до пандемии COVID-19 и во время нее. Дополнительно оценивали время задержки на догоспитальном и внутрибольничном лечении. Всего были оценены исходы 50 123 пациентов из 10 исследований. Несмотря на значительное снижение общей частоты госпитализаций пациентов с ИМпСТ во время пандемии COVID-19 (коэффициент заболеваемости 0,789, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 0,730–0,852, I2 (критерий неоднородности исследований) 77 %, $p < 0,01$), не было значительной разницы в госпитальной смертности (отношение шансов 1,178, 95 % ДИ 0,926–1,498, I2 57 %, $p = 0,01$) по сравнению с пациентами с ИМпСТ, госпитализированными до пандемии. Время от появления симптомов до первого медицинского контакта было одинаковым (средняя разница (MD) 33,4 мин, 95 % ДИ 10,2–77,1, I2 88 %, $p < 0,01$), в то время как время от двери до баллона возросло (MD 7,3 мин, 95 % ДИ 3,0–11,7, I2 95 %, $p < 0,01$). Значительное сокращение госпитализации пациентов с ИМпСТ не было связано со выраженным увеличением госпитальной летальности. Причины снижения уровня заболеваемости остаются спекулятивными. Однако проанализированные данные показывают, что неотложная и своевременная медицинская помощь этим пациентам сохранялась во время пандемии в большинстве стран. Долгосрочные данные о смертности еще предстоит определить. Выявляемая значительная частота скрытой инфекции SARS-CoV-2 в исследуемой когорте позволяет предположить, что вирус может спровоцировать ИМ, это требует дальнейшего изучения [8].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ COVID-19 И ЕЕ СВЯЗЬ С ССЗ

SARS-CoV-2 представляет собой РНК-содержащий вирус и является седьмым коронавирусом в семействе, поражающим человека. Мы только начинаем понимать динамику инфекционности и трансмиссивности SARS-CoV-2. COVID-19 – заболевание, патофизиология которого отличается от патофизиологии гриппа, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), не связанных с COVID-19, и других коронавирусных инфекций. Хотя острые респираторные проявления являются наиболее частым признаком тяжелой формы COVID-19, многие нереспираторные эффекты были за-

регистрованы в острой фазе заболевания, а все больше данных указывает на долгосрочные осложнения (пост-COVID-синдром или длительный COVID) [9, 10]. Такая сложная клиническая картина свидетельствует о том, что SARS-CoV-2 вызывает широкомасштабные иммуновоспалительные и метаболические нарушения. Понимание патофизиологии COVID-19, включая реакцию хозяина на SARS-CoV-2, будет ключом к разработке индивидуальных стратегий ведения пациентов.

Спектр поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 обширен и включает миокардит, острые нарушения коронарного кровообращения, нарушения ритма, сердечную недостаточность и кардиогенный шок. Гипертония, диабет 2 типа и ожирение являются сопутствующими заболеваниями, которые связаны с риском осложнений и смертности от COVID-19 [11]. SARS-CoV-2 использует клеточный рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), который играет решающую роль в поражении сердечно-сосудистой и иммунной систем [12]. Гликопротеин вирусного шипа (S) опосредует проникновение вируса путем связывания с АПФ2 на поверхности эпителиальных клеток, процесс поддерживается трансмембранной протеазой TMPRSS2 [13]. Следует отметить, что предполагается участие и других рецепторов (например, нейропилина 1), действующих как кофакторы для проникновения в клетки SARS-CoV-2 [14]. Хотя он в первую очередь нацелен на эпителиальные клетки легких, иные ткани также могут быть инфицированы с активной репликацией и производством *de novo* вирусных частиц, что может объяснить полиорганное поражение.

Другим механизмом поражения при COVID-19 является производство избыточного количества провоспалительных цитокинов, что также коррелирует с тяжестью состояния и может происходить двумя путями: при прямом узнавании вируса и через посредничество связанных с повреждением молекулярных паттернов, высвобождаемых из поврежденных SARS-CoV-2 эпителиальных клеток (например, предварительно сформированные цитокины, амфотерин или АТФ) [15, 16].

Существуют разногласия относительно роли так называемого «цитокинового шторма» в патофизиологии COVID-19. Хотя повышенный системный цитокиновый ответ при COVID-19 не вызывает сомнений, исследования показывают, что системное воспаление во время COVID-19 менее устойчиво, чем в других условиях [17]. Сообщения о тканеспецифической активации и секреции цитокинов у пациентов с COVID-19 являются единичными и в основ-

ном сосредоточены на легких. Цитокиновые ответы не исследовались в каких-либо других органах, что является серьезным ограничением, учитывая, что АПФ2 активно экспрессируется в почках и сердце [18]. На настоящий момент нет достоверных данных о связи повышенного цитокинового ответа и тяжелого прогноза или смертности от COVID-19. Необходимость осторожности суждений подчеркивается отсутствием сообщений об органоспецифических характеристиках цитокинов, вклад которых в инфекционный процесс может быть весьма весомым.

Еще одним весомым вкладом в формирование поражения сердечно-сосудистой системы и в дестабилизацию уже имеющейся кардиоваскулярной патологии вносит метаболический дисбаланс. В ряде исследований у пациентов с COVID-19 выраженность гликемии и диабет независимо предсказывали заболеваемость и смертность [19]. АПФ2 экспрессируется в ключевых метаболически активных тканях, включая щитовидную железу, β -клетки поджелудочной железы, семенники, яичники, надпочечники и гипофиз [20]. Проникновение SARS-CoV-2 в β -клетки поджелудочной железы способствует гликемической дерегуляции, предполагается, что коронавирус-зависимая дисфункция β -клеток также может возникать у пациентов без ранее существовавшего диабета. Гликемический контроль влияет на исходы у пациентов с COVID-19 и диабетом. Так, в ретроспективном исследовании 952 пациентов с сахарным диабетом 2 типа тяжесть и смертность от COVID-19 были связаны с контролем уровня глюкозы: смертность пациентов с хорошо контролируемой гликемией (вариабельность в пределах 3,9–10,0 ммоль/л) была меньше, чем больных с высокой вариабельностью гликемии (>10,0 ммоль/л) [21].

Гипергликемия и недостаточный гликемический контроль могут быть связаны с повышенным окислительным стрессом и гипервоспалением, потенциально способствуя повреждению эндотелия [22]. Кроме того, COVID-19 часто связан с гипокалиемией, которая, как известно, влияет на контроль глюкозы при диабете. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) высокоактивна у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [23]. Хотя эффект терапевтической блокады РААС (ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина) не ясен, имеющиеся данные не поддерживают отмену назначенных ранее блокаторов РААС. Ангиотензин II может способствовать гипервоспалению за счет индукции ИЛ-6 в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов через рецептор ангиотензина II типа [24]. Более того, повышая концентрацию альдостерона, анги-

отензин II вызывает сужение сосудов и реабсорбцию воды. Экзогенный ангиотензин II, одобренный в США и ЕС для использования у пациентов с COVID-19, конкурирует с SARS-CoV-2 за связывание с рецептором АПФ2; занимая последний, препарат способствует подавлению АПФ2 с последующей лизосомной деградацией фермента [25]. Еще одним предполагаемым следствием ингибирования АПФ2 после инфекции SARS-CoV-2 является дисбаланс между осью «рецептор АПФ2 – рецептор ангиотензина II» и «АПФ2 – ангиотензин (1–7)» (ось тас-рецептора), потенциально способствующий локальным провоспалительным и протромботическим процессам [26].

Новые данные демонстрируют тесную связь эндокринных и метаболических дисфункций с клиническими исходами COVID-19. Учитывая, что связывание SARS-CoV-2 с рецептором АПФ2 и активация РААС очевидны у пациентов с тяжелой формой COVID-19, следует изучить модуляцию костимулирующих молекул (например, ингибирование TMPRSS2).

Обзор текущих данных об иммуновоспалительных реакциях, вызванных SARS-CoV-2, и последующих органных последствиях позволяет сделать несколько выводов. Во-первых, очевидно, что SARS-CoV-2 после заражения верхних дыхательных путей способен впоследствии распространяться на нижние дыхательные пути. Такая двойственность, сопровождаемая возможностью передачи нового коронавируса в инкубационный период, является его эволюционным преимуществом и уникальной особенностью. Во-вторых, по-видимому, преобладает поражение эндотелия и эпителия, а не поражение альвеол: нарушение альвеолярного эпителиально-эндотелиального барьера играет центральную роль в развитии тяжелой пневмонии и ОРДС. По сравнению с гриппом и атипичной пневмонией, у COVID-19 чаще встречаются полиорганные поражения и тромбоэмболические явления [27, 28], означая, что SARS-CoV-2 является эндотелиофильным вирусом. В-третьих, воспалительная реакция нетипична: хотя у пациентов с COVID-19 наблюдается повышенный уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов в течение более длительного периода времени, чем у больных гриппом [29], их концентрации, по-видимому, значительно меньше, чем у лиц, не страдающих COVID-инфекцией и ОРДС [30]. Характеристики воспаления, наблюдаемые до сих пор у пациентов с COVID-19, предполагают, что либо системный цитокиновый компонент не является решающим фактором тяжести COVID-19, либо заболевание имеет свои собственные уникальные последствия – плохо

изученные, но пагубные. В-четвертых, дезадаптивный ответ хозяина не способен бороться с вирусом: существует заметная связь между высокими вирусными нагрузками (местными и системными), фенотипом и величиной дерегулируемого ответа хозяина, позволяя предположить, что плохой контроль вируса SARS-CoV-2 со стороны иммунитета приводит к тяжелой форме COVID-19.

Концепция вирусного легочного васкулита согласуется с часто наблюдаемой неэффективностью простой искусственной вентиляции легких у пациентов с COVID-19. Как правило, существенное несоответствие вентиляции и перфузии при COVID-19 является следствием шунтирования справа налево из-за воспаленных гиперперфузированных легких и недостаточности гипоксической вазоконстрикции. Данный сценарий может вызвать порочный круг, который начинается с гипоксии и увеличения дыхательного усилия и потребления кислорода. Если пациент с тяжелой формой COVID-19 не может удовлетворить свою потребность в кислороде путем физиологической адаптации сердечного выброса и содержания кислорода, результат будет фатальным. Эта концепция может помочь объяснить, почему пожилые пациенты и больные с ожирением со сниженной емкостью легких, а также лица с сопутствующими ССЗ имеют самый высокий риск неблагоприятных исходов.

Гипоксемия, вызванная поражением легких, стресс-индуцированный выброс в кровь катехоламинов, закономерно возникающий в ответ на вирусную нагрузку, сопровождаются гиперпродукцией свободных радикалов кислорода, накоплением в крови лактата и других метаболитов, негативно влияющих на функцию сердца, приводя к вазоспазму, нарушению перфузии миокарда, а также жизнеугрожающим аритмиям и внезапной сердечной смерти [31]. Причины развития аритмий при COVID-19 не до конца ясны и могут быть обусловлены нарушениями метаболизма, гипоксией, нейрогормональными или воспалительными изменениями в условиях вирусной инфекции у пациентов как с наличием, так и с отсутствием ССЗ. Возможный механизм – гипокалиемия, генез которой связывают с потенциальным воздействием вируса на РААС.

G. Tavazzi et al. опубликовали уникальный клинический случай, который демонстрирует, что COVID-19 может локализоваться в тканях сердца, приводя к не ишемическим повреждением миокарда [32]. Выявление причин острого повреждения миокарда может способствовать объяснению развития различных форм тяжелой

инфекции SARS-CoV-2 и планированию лечения в зависимости от типа повреждения миокарда. Отек стромы миокарда и стенок сосудов, а также атрофия волокон сердечной мышцы были продемонстрированы как патологические признаки инфекции SARS-CoV-2 в сердце. Эти структурно-морфологические изменения обуславливают тяжесть протекания новой коронавирусной инфекции у ряда лиц. Однако еще одним из ключевых аспектов патогенеза является гемостаз. Согласно результатам ряда исследований пациенты с тяжелой пневмонией имеют склонность к тромбоцитопении, а значит, к высокому риску кровотечений. По результатам метаанализа девяти исследований, включившего данные 1779 пациентов с COVID-19, обнаружено значимое снижение числа тромбоцитов у пациентов с тяжелым течением вирусной инфекции по сравнению с остальными формами. Тромбоцитопения, механизм развития которой в данном случае представляется мультифакторным, сопровождается развитием тяжелой органной дисфункции, выраженных нарушений гемопоэза, сосудистой коагулопатии, часто приводящей к синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания. От 21 до 69 % тяжелобольных пациентов с COVID-19 имели венозную тромбоэмболию [33, 34]. Кроме того, COVID-19 имеет более высокую распространенность тромбоза, чем грипп и иные респираторные инфекции [35].

Имеющиеся данные предполагают связь между нарушением свертывания крови, тяжестью легочной недостаточности и смертностью [36]. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 часто наблюдаются признаки гиперкоагуляции: увеличение (в 3–40 раз) концентрации циркулирующего D-димера, фибриногена, повышение протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени, тромбоцитопения [37]. Содержание D-димера значительно больше у пациентов с тяжелой формой COVID-19, чем у больных в общей группе [38] и лиц с тяжелой пневмонией, не связанной с COVID-19 [39]. Ретроспективный анализ 449 клинических случаев тяжелого течения COVID-19 показал, что в подгруппах пациентов с коагулопатией или со значимым повышением уровня D-димера (более чем в 6 раз по сравнению с референтными значениями) введение в профилактической дозе низкомолекулярного гепарина в течение более 7 дней уменьшало 28-дневную летальность.

Хотя точный патомеханизм гиперкоагуляции при COVID-19 остается неясным, вполне вероятно, что его ключевыми факторами являются прямое повреждение эндотелия и последую-

щее воспаление (опосредованное цитокинами, активными формами кислорода и реагентами острой фазы). Существуют данные, что SARS-CoV-2 может инфицировать эндотелиальные клетки сосудов [40], но другие исследования не обнаружили никаких доказательств наличия в них вируса [41]. Представление о тромбозах в русле легочного кровообращения, вызванных повреждением эндотелия, подтверждается тем фактом, что деструкция альвеол при COVID-19 часто сопровождается тромботической микроангиопатией [42]. Эндотелиопатия, связанная с COVID-19, с диффузным микроциркуляторным повреждением в легких, по-видимому, является центральным признаком тяжелого фенотипа заболевания. В дальнейшем исследователи все чаще стали называть это заболевание, связанное с эндотелиопатией, эндотелиитом, после того как этот термин впервые был использован Z. Varga et al. [43].

Описания той же или аналогичной патологии мелких сосудов при COVID-19 вышеупомянутыми авторами и другими исследователями включали следующие термины: ангиоцентрическое лимфоцитарное воспаление, мононуклеарное и нейтрофильное воспаление микрососудов, лимфоцитарный эндотелиит, тромботическая микроангиопатия, цитоплазматическая вакуолизация и (легочный) капиллярит. Эти результаты эндотелиопатии также называются внутрисосудистой, эссенциальной и легочной патологией, описывая разные варианты одного и того же феномена: дисфункционального перекрестного обмена между лейкоцитами и эндотелиальными клетками, который проявляется как сосудистая иммунопатология, преимущественно ограниченная легкими и усугубляющая гипоксемию [44]. Важно отметить, что коагулопатия и эндотелиальное повреждение не являются уникальными для COVID-19, а обычны для ОРДС в целом.

Эндотелиит может быть частично ответственным за рефрактерный ОРДС, связанный с COVID-19, с нарушенным, гиперперфузированным внутрилегочным кровотоком и потерей гипоксической вазоконстрикции с повреждением альвеол, проявляющимся отеком, кровотечением и внутриальвеолярным выпадением фибрина в наиболее тяжелых случаях [45]. Соответственно, несколько исследований подтверждают предположение о том, что сочетание дисфункции легочных сосудов, о чем свидетельствует снижение комплаентности дыхательной системы, и тромбоза, на что указывает увеличение концентрации D-димера, представляет собой наихудший сценарий, связанный с существенным повышением риска смерти у пациентов с COVID-19 и ОРДС [46].

Инфекция SARS-CoV-2 не ограничивается легкими; сосудистые нарушения носят системный характер и характеризуются застоем, нарушением эндотелиального барьера и увеличением проницаемости, нарушениями клеточных мембран, воспалением, локализованным в эндотелии, и активным протромботическим состоянием эндотелиальных клеток с внутриклеточными вирусными частицами в качестве вероятного причинного фактора. Генерализованный эндотелиит является общим признаком тяжелого инфекционного заболевания, которое характерно для вирусного сепсиса и шока [47]. Эти нарушения в основном связаны с аномальным метаболизмом оксида азота и повышением выработки активных форм кислорода, при этом окислительный стресс дополнительно усугубляется снижением уровня антиоксидантов в клетках эндотелия. Более того, связанные с эндотелием нижестоящие эффекторные программы приводят к активации протеаз, воздействию молекул адгезии и индукции тканевого фактора свертывания.

Примечательно, что COVID-19 имеет множественные внелегочные клинические проявления, которые, вероятно, связаны с широко распространенной сосудистой патологией. Некоторые из этих проявлений являются общими для всех критических состояний (например, дисфункция почек) или напоминают осложнения других вирусных пневмоний (например, неврологические последствия), а также часто наблюдаются у пациентов в других критических состояниях. Так S.E. Gill et al. показали, что 71,4 % умерших пациентов отвечали критериям диссеминированного внутрисосудистого свертывания [48], развившегося на фоне COVID-19.

Миокардиальное повреждение, определяемое по повышению содержания кардиоспецифических ферментов, может развиваться вследствие как ишемии, так и неишемического процесса, включая миокардит. Положительный тест на тропонин описан у значительной части пациентов с COVID-19, причем степень увеличения содержания белка была различной у выживших и впоследствии умерших. Повышение уровня тропонина является неблагоприятным прогностическим признаком, в том числе – на отдаленном этапе. Этот феномен может быть следствием воспалительного (миокардитоподобного) или ишемического повреждения миокарда, в том числе развития истинного острого коронарного синдрома.

В метаанализе из четырех исследований, включавшем 341 пациента, среди которых тяжелое течение наблюдалось у 36 % (123 больных), уровень тропонина I был выше у лиц с тяже-

лым течением болезни (стандартизованная МД 25,6 нг/л, 95 % ДИ 6,8–44,5 нг/л). Интересно также, что содержание фермента у выживших не изменялось, в то время как у умерших наблюдался его рост в геометрической прогрессии, значительное повышение концентрации тропонина I наблюдалось за неделю до наступления летального исхода [49].

По данным D. Qing et al., у 112 больных COVID-19, средний возраст которых составил 65 лет, в 12,5% случаев присутствовала клиника миокардита. На момент поступления у большинства пациентов содержание сердечного тропонина I было в нормальном диапазоне, а его повышение во время стационарного лечения наблюдалось у 37,5 %. Лишь у 8,9 % (10 человек) выявлялись признаки поражения миокарда по данным инструментальных методов. Из них 6 были исключены из исследования, так как снижение сердечной функции могло быть связано с существовавшей ранее хронической сердечной недостаточностью, вызванной ИБС и гипертрофической кардиомиопатией; у одного пациента данные признаки объяснялись течением острого ИМ, развившегося на 4-й день госпитализации. Гидроперикард ($6,2 \pm 1,1$ мм) и легочная гипертензия наблюдались у 22 и 15 пациентов соответственно и объяснялись вовлечением сердца в системный патологический процесс и тяжелым поражением легких. Хотя в данном исследовании не использовались биопсия и магнитно-резонансная томография (МРТ) для подтверждения миокардита, по данным ЭКГ и эхокардиографии у большинства пациентов не было отмечено миокардиальной дисфункции, что в большей степени говорит в пользу вторичного вовлечения сердца в случае развития полиорганной недостаточности, нежели о прямом повреждении миокарда SARS-CoV-2 [50].

Данные об отсроченных последствиях повреждения миокарда в остром периоде COVID-19 изучены мало. Возможности современных МР-томографов позволяют оценивать мельчайшие нюансы повреждения миокарда, выявляя фиброз, отек, воспаление и ишемию. В работе [51] описана МРТ-картина миокарда у 148 пациентов, которые перенесли COVID-19 тяжелого течения, потребовавшего госпитализации (32 % из них находились на искусственной вентиляции легких). У всех включенных в исследование лиц в остром периоде заболевания отмечалось повышение уровня тропонина в крови. Медиана времени от подтверждения диагноза до проведения МРТ составила 69 дней. МРТ сердца проводилось по стандартному протоколу, а также по протоколам T1 и T2, оценивалось отсроченное контрастирование гадолинием. Для

верификации ишемии миокарда у 76 человек выполнен тест с АТФ. Для стандартизации результатов протоколов T1 и T2 во всех четырех клиниках использовался один и тот же протокол. Средний возраст включенных пациентов составил 64 года. Нормальная фракция выброса левого желудочка определялась у 89 % обследованных. Признаки повреждения миокарда выявлялись у 54 % пациентов: фиброз, аналогичный развивающемуся после миокардита, – в 26 % случаев, признаки перенесенного инфаркта миокарда и/или ишемия миокарда – в 22 %, оба типа поражений – в 6 %. Миокардитоподобные изменения были достаточно небольшими по объему, ограничивались в 88 % случаев тремя сегментами или менее, не ассоциировались со снижением фракции выброса левого желудочка. Около 30 % пациентов с фиброзом, аналогичным постмиокардитическому, имели признаки активного миокардита. Постинфарктный кардиосклероз обнаружен у 19 % больных, ишемия миокарда была индуцирована у 26 %; анамнез ИБС был лишь у трети пациентов данной подгруппы. Признаков диффузного фиброза или отека миокарда не было. Отсутствие исходных данных МРТ не позволяет достоверно судить о том, в какой степени перенесенный COVID-19 является истинной причиной выявленных изменений. Однако становится понятно, что ишемическое повреждение миокарда может быть преобладающим при COVID-19, что определяет доминирующее направление поиска адекватных профилактических мероприятий.

ПЕРСПЕКТИВЫ НА БУДУЩЕЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы еще только вступаем в эпоху борьбы с последствиями пандемии. Проявления COVID-19 и пост-ковидного синдрома (PASC, post-acute sequelae of SARS-CoV-2) весьма вариabельны, что затрудняет разработку универсального подхода к реабилитации таких пациентов. Продолжается этап накопления данных, которые позволили бы оптимизировать их ведение. Велика значимость долгосрочного наблюдения, и нам еще предстоит оценить последствия пандемии для здоровья человеческой популяции. Информация о COVID-19 обновляется каждый час. Количество подтвержденных случаев заболевания продолжает увеличиваться. Текущая коронавирусная инфекция напоминает нам о необходимости быть готовыми к новым условиям, в которых возросла значимость международного сотрудничества. В частности, учитывая высокую частоту сердечно-сосудистых проявлений COVID-19, мы должны активно собирать

информацию и оперативно делиться ею. В настоящее время нет специфического лечения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, однако новые методы лечения и профилактики COVID-19 изучаются во многих продолжающихся исследованиях. Эти методы лечения и текущие научные исследования улучшат и обновят наше понимание COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 47. <https://web.archive.org/web/20200308150245/https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200307-sitrep-47-covid-19.pdf> (accessed April 21, 2020).
2. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020; 323 (13): 1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648
3. Guan W., Ni Z., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* doi: 10.1056/NEJMoa2002032
4. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585
5. Du Y., Tu L., Zhu P. et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020; 201 (11): 1372–1379. doi: 10.1164/rccm.202003-0543OC
6. Chen T. Wu D., Chen H. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *Br. Med. J.*, 2020; 1091 (March): m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091 Li B
7. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available data on March 20th, 2020 https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20_marzo_eng.pdf
8. Akhtar Z., Chowdhury F., Aleem M.A. et al. Undiagnosed SARS-CoV-2 infection and outcome in patients with acute MI and no COVID-19 symptoms. *Open Heart*, 2021; 8: e001617. doi: 10.1136/openhrt-2021-001617)
9. Carfm A., Bernabei R., Landi F.; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*, 2020; 324 (6): 603–605. doi: 10.1001/jama.2020.12603
10. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382 (23): 2268–2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597
11. Leisman D.E., Ronner L., Pinotti R. et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir. Med.*, 2020; 8 (12): 1233–1244. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5

12. Rochwerg B., Parke R., Murthy S. et al. Misinformation during the coronavirus disease 2019 outbreak: how knowledge emerges from noise. *Crit. Care. Explor.*, 2020; 2 (4): e0098. doi: 10.1097/CCE.0000000000000098
13. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The microbiome and the respiratory tract. *Annu. Rev. Physiol.*, 2016; 78: 481–504. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105238
14. Wang W., Xu Y., Gao R. et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*, 2020; 323 (18): 1843–1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786
15. Wang C., Xie J., Zhao L. et al. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine*, 2020; 57: 102833. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102833
16. Totura A.L., Whitmore A., Agnihotram S. et al. Toll-like receptor 3 signaling via TRIF contributes to a protective innate immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *mBio*, 2015; 6 (3): e00638–15. doi: 10.1128/mBio.00638-15
17. Bastard P., Rosen L.B., Zhang Q. et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*, 2020; 370 (6515): eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585
18. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*, 2020; 369 (6504): 718–724. doi: 10.1126/science.abc6027
19. Cugno M., Meroni P.L., Gualtierotti R. et al. Complement activation in patients with COVID-19: A novel therapeutic target. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020; 146 (1): 215–217. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.006
20. Holter J.C., Pischke S.E., de Boer E. et al. Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2020; 117 (40): 25018–25025. doi: 10.1073/pnas.2010540117
21. Bao J., Li C., Zhang K. et al. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clin. Chim. Acta*, 2020; 509: 180–194. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.009
22. Taneera J., El-Huneidi W., Hamad M. et al. Expression profile of SARS-CoV-2 host receptors in human pancreatic islets revealed upregulation of ACE2 in diabetic donors. *Biology (Basel)*, 2020; 9 (8): 215. doi: 10.3390/biology9080215
23. Pal R., Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J. Endocrinol. Invest.*, 2020; 43 (7): 1027–1031. doi: 10.1007/s40618-020-01276-8
24. Yang L., Han Y., Nilsson-Payant B.E. et al. A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cells and organoids. *Cell Stem. Cell*, 2020; 27 (1): 125–136.e7. doi: 10.1016/j.stem.2020.06.015
25. Fosbuhl E.L., Butt J.H., Illstergaard L. et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. *JAMA*, 2020; 324 (2): 168–177. doi: 10.1001/jama.2020.11301
26. Nielsen T.B., Pantapalangkoor P., Yan J. et al. Diabetes exacerbates infection via hyperinflammation by signaling through TLR4 and RAGE. *mBio*, 2017; 8 (4): e00818-17. doi: 10.1128/mBio.00818-17. PMID: 28830942; PMCID: PMC5565964.
27. Quinti I., Lougaris V., Milito C. et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020; 146 (1): 211–213.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.013
28. Soresina A., Moratto D., Chiarini M. et al. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2020; 31 (5): 565–569. doi: 10.1111/pai.13263
29. Montero-Escribano P., Mathas-Guiu J., Gymez-Iglesias P. et al. Anti-CD20 and COVID-19 in multiple sclerosis and related disorders: A case series of 60 patients from Madrid, Spain. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 2020; 42: 102185. doi: 10.1016/j.msard.2020.102185
30. Galani I.E., Rovina N., Lampropoulou V. et al. Untuned antiviral immunity in COVID-19 revealed by temporal type I/III interferon patterns and flu comparison. *Nat. Immunol.*, 2021; 22 (1): 32–40. doi: 10.1038/s41590-020-00840-x
31. Sinha P., Calfee C.S., Cherman S. et al. Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: a prospective observational study. *Lancet Respir. Med.*, 2020; 8 (12): 1209–1218. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30366-0
32. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020; 579: 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
33. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020; 181 (2): 271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
34. Tikellis C., Thomas M.C. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int. J. Pept.*, 2012; 2012: 256294–256294. doi: 10.1155/2012/256294
35. Zhang H., Penninger J.M., Li Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.*, 2020; 46 (4): 586–590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9
36. Jirak P., Larbig R., Shomanova Z. et al. Myocardial injury in severe COVID-19 is similar to pneumonias of other origin: results from a multicentre study. *ESC Heart Fail.*, 2021; 8 (1): 37–46. doi: 10.1002/ehf2.13136
37. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 2020; 395 (10234): 1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
38. Buja L.M., Wolf D.A., Zhao B. et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc. Pathol.*, 2020; 48: 107233. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107233
39. Sadegh Beigee F., Pourabdollah Toutkaboni M., Khalili N. et al. Diffuse alveolar damage and thrombotic microangiopathy are the main histopathological findings in lung tissue biopsy samples of COVID-19

- patients. *Pathol. Res. Pract.*, 2020; 216 (10): 153228. doi: 10.1016/j.prp.2020.153228
40. Gu J., Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am. J. Pathol.*, 2007; 170: 1136–1147
 41. Schaefer I.M., Padera R.F., Solomon I.H. et al. In situ detection of SARS-CoV-2 in lungs and airways of patients with COVID-19. *Mod. Pathol.*, 2020; 33 (11): 2104–2114. doi: 10.1038/s41379-020-0595-z
 42. Su H., Yang M., Wan C. et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.*, 2020; 98 (1): 219–227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003
 43. Li G., Fan Y., Lai Y. et al. Coronavirus infections and immune responses. *Med. Virol.*, 2020; 92 (4): 424–32. doi: 10.1002/jmv.25685
 44. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 383 (2): 120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432
 45. Copin M.C., Parmentier E., Duburcq T. et al. Time to consider the histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med.*, 2020; 46 (6): 1124–1126. doi: 10.1007/s00134-020-06057-8
 46. Zhang Y., Xiao M., Zhang S. et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382 (17): e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575
 47. Sinha P., Calfee C.S., Cherian S. et al. Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: a prospective observational study. *Lancet Respir. Med.*, 2020; 8 (12): 1209–1218. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30366-0
 48. Gill S.E., Dos Santos C.C., O’Gorman D.B. et al. Transcriptional profiling of leukocytes in critically ill COVID19 patients: implications for interferon response and coagulation. *Intensive Care Med. Exp.*, 2020; 8 (1): 75. doi: 10.1186/s40635-020-00361-9
 49. Lippi G., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2020; 63 (3): 390–391. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001
 50. Deng Q., Hu B., Zhang Y. et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *Int. J. Cardiol.*, 2020; 311: 116–121. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.03.087
 51. Kotecha T., Knight D.S., Razvi Y. et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur. Heart J.*, 2021; 42 (19): 1866–1878. doi: 10.1093/eurheartj/ehab075

Сведения об авторах:

Олеся Игоревна Гущина, аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, м.т. +7923 179 6066, SPIN ID: 7709-0829, ORCID ID: 0000-0002-2181-3962, e-mail: varalenna@yandex.ru

Наталья Геннадьевна Ложкина, д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского ФГБОУ ВО НГМУ, куратор отделения для лечения больных с острым коронарным синдромом РСЦ № 1 ГКБ № 1, SPIN ID: 5320-7554, ORCID ID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Information about the authors:

Olesya I. Gushchina, postgraduate student of the Department for Intermediate Course of Internal Medicine named after prof. G.D. Zalessky FSBEI HE NGMU Ministry of Health, M.T. +7 923 179 6066, e-mail: Varalenna@yandex.ru

Natalya G. Lozhkina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department for Intermediate Course of Internal Medicine named after prof. G.D. Zalessky FSBEI HE NGMU Ministry of Health, cardiologist, curator of the department for the treatment of patients with acute coronary syndrome of the RVC No. 1, City Clinical Hospital No. 1, M.T. +7 913 947 2827, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Статья поступила 16.06.2021
Принята к печати 26.09.2021

Received 16.06.2021
Accepted 26.09.2021



DOI 10.52727/2078-256X-2021-3-106-119

РОЛЬ ТРОМБОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Т.О. Николаева

*ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России
170100, Россия, Тверь, ул. Советская, 4*

Участие тромбоцитов в развитии атеротромбоза при острых формах сердечно-сосудистых заболеваний общепризнано и достаточно хорошо исследовано, в то время как их значение в патогенезе атеросклероза сосудов, начиная с самых ранних стадий, требует дальнейшего изучения. В настоящей статье проведен анализ роли тромбоцитов в патогенезе атеросклероза. Рассмотрены современные взгляды на патогенез атеросклероза, тромбоцитарно-эндотелиальные взаимодействия, молекулярные механизмы активации тромбоцитов, иммунная функция тромбоцитов с точки зрения начальных стадий атерогенеза, исследования эффекта антитромбоцитарной терапии в первичной и вторичной профилактике атеросклероза. Обозначена ведущая роль тромбоцитов в воспалительных и иммунных реакциях организма человека, которая реализуется за счет комплекса иммунных рецепторов, молекул адгезии и медиаторов.

Ключевые слова: тромбоциты, атеросклероз, атерогенез, тромбоцитарно-эндотелиальные взаимодействия, атеросклеротическая бляшка.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Николаева Т.О., e-mail: tabo051610@gmail.com

Для цитирования: Николаева Т.О. Роль тромбоцитов в патогенезе атеросклероза. *Атеросклероз*, 2021; 17 (3): 106–119. doi: 10.52727/2078-256X-2021-3-106-119

THE ROLE OF PLATELETS IN THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

T.O. Nikolaeva

*Tver State Medical University of Minzdrav of Russia
170100, Russia, Tver, Sovetskaya str., 4*

The participation of platelets in the development of atherothrombosis in acute forms of cardiovascular diseases is generally recognized and well studied, while their significance in the pathogenesis of vascular atherosclerosis, starting from the earliest stages, requires further study. This article analyzes the role of platelets in the pathogenesis of atherosclerosis. Modern views on the pathogenesis of atherosclerosis, platelet-endothelial interactions, molecular mechanisms of platelet activation, platelet immune function from the point of view of the initial stages of atherogenesis, studies of the effect of antiplatelet therapy in primary and secondary prevention of atherosclerosis are considered. The leading role of platelets in the inflammatory and immune reactions of the human body is indicated, which is realized due to a complex of immune receptors, adhesion molecules and mediators.

Keywords: platelets, atherosclerosis, atherogenesis, platelet-endothelial interactions, atherosclerotic plaque.

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

Correspondence: Nikolaeva T.O., e-mail: tabo051610@gmail.com

Citation: Nikolaeva T.O. The role of platelets in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2021; 17 (3): 106–119. doi: 10.52727/2078-256X-2021-3-106-119

ВВЕДЕНИЕ

Ведущими причинами смертности населения в Российской Федерации в половине случаев (50,8 %, 2018 г.) служат сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), при этом чаще всего пациенты умирают от ишемической болезни сердца (ИБС) (52,9 %, 2018 г.), включая ее острые и хронические формы [1, 2]. Большинство ССЗ является следствием атеросклероза артерий и требует больших государственных затрат, которые год от года только возрастают. В связи с этим возникает необходимость эффективной профилактики и лечения атеросклероза. В современных рекомендациях по диагностике и коррекции атеросклероза первичная профилактика в основном затрагивает образ жизни, т.е. физическую активность, изменение рациона питания, контроль массы тела и отказ от курения, а также, при необходимости, дополнительное фармакологическое лечение состояний, составляющих метаболический синдром и нарушения липидного обмена [3, 4]. При этом антитромбоцитарная терапия не включена в первичную профилактику атеросклероза.

Тромбоциты — это безъядерные форменные элементы крови, образующиеся из мегакариоцитов, которые являются центральным клеточным звеном первичного гемостаза и сохраняют целостность сосудов в случаях их повреждения [5, 6]. Традиционное представление о тромбоцитах в развитии ССЗ состоит в том, что они в первую очередь участвуют в ускорении острых тромботических событий при прогрессирующем атеросклерозе в виде инфаркта миокарда или ишемического инсульта вследствие разрыва атеросклеротических бляшек [7]. Этот тезис был оспорен доклиническими исследованиями, предполагающими, что перекрестное взаимодействие между гемостатическими и воспалительными защитными механизмами происходит на гораздо более ранней стадии развития атеросклероза. Отличительной чертой ранних этапов атерогенеза является нарушение нормальной функции эндотелия, которая включает в себя влияние эндотелия на адгезию тромбоцитов. Результаты многочисленных экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что тромбоциты, которые вооружены секретом, богатым провоспалительными медиаторами, являются важными участниками инициации и прогрессирования атерогенеза, а также ремоделирования тканей [8–13].

Таким образом, участие тромбоцитов в развитии атеротромбоза при острых формах ССЗ общепризнано и достаточно хорошо исследовано, в то время как их значение в генезе хро-

нических форм атеросклероза сосудов требует дальнейшего изучения [14–16]. Потенциал влияния на тромбоциты для первичной профилактики развития атеросклероза, подтвержденный результатами исследований фундаментальной науки, должен в будущем найти отражение в клинической медицине.

Патогенез атеросклероза. Атеросклероз является мультифокальным процессом, развитие которого обусловлено биохимическими, иммунными и молекулярно-генетическими нарушениями. Морфологические изменения в стенке артерий при атеросклерозе последовательно развиваются в четыре этапа: I — стадия долипидных изменений, II — стадия липидоза (липидные пятна или полоски), III — стадия атероматоза (фиброзные бляшки), IV — стадия осложненных поражений.

Атеросклеротическое поражение развивается десятилетиями и задевает в своем патогенезе множество типов клеток на протяжении всего течения от начала формирования бляшки до кульминации неблагоприятных атеротромботических событий. Единого мнения о механизмах развития атеросклероза не существует до сих пор. История формирования представлений о патогенезе атеросклероза началась с середины XIX в., когда появились две главенствующие теории: инкрустационная гипотеза Рокитанского (К. Rokitsansky) — утолщение интимы является результатом отложения фибрина с последующей организацией фибробластами и вторичным накоплением липидов, и воспалительная теория Вирхова (R. Virchow) [17]. И лишь в 1976 г. Росс и Гломсет (R. Ross и J.A. Glomset) модифицировали гипотезу Вирхова и стали рассматривать атеросклероз как воспалительный процесс, «ответ на повреждение» эндотелия с развитием атеросклеротических бляшек [18].

Через 20 лет Рассел Росс продвинул представление об атеросклерозе на новый уровень, обозначив его как серию высокоспецифичных клеточных и молекулярных реакций, которые в совокупности являются воспалительным заболеванием, при этом он подчеркивал дисфункцию эндотелия как первичный этап развития заболевания [19]. В этой концепции были описаны возможные причины дисфункции эндотелия, которые включают повышенный уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); гиперпродукцию активных форм кислорода (АФК), вызванную курением сигарет, гипертонией и сахарным диабетом; генетические изменения; увеличение концентрации гомоцистеина в плазме; инфекционные микроорганизмы, такие как герпес-вирусы или *Chlamydia pneumoniae*; комбинацию этих или других факторов, повышающих адгезивность эндотелия по отношению к

лейкоцитам или тромбоцитам, а также его проницаемость с образованием вазоактивных молекул, цитокинов и факторов роста, в частности тромбоцитарного. К поврежденному эндотелию начинают прилипать тромбоциты, выбрасывающие активные вещества в плазму крови.

Существует также «тромбогенная» гипотеза Дж.Б. Дьюгеда («ответ на повреждение») и множество других. В частности, согласно тромбогенной теории, причиной атерогенеза является локальное повреждение эндотелия с нарушением свертываемости крови в этой зоне с последующим формированием атеросклеротической бляшки. Одни авторы, например, отмечают роль тромбоцитов в работе компонентов системы комплемента, важного элемента врожденного иммунитета, который способствует воспалению сосудов [20]. Другие исследователи описывают как ведущий фактор в формировании атеросклероза повреждение клеток эндотелия, пролиферацию гладкомышечного слоя [21], активацию воспалительных клеток и медиаторов воспаления [22], отложение липидов в интима артерий [23].

В последние десятилетия развитие представлений об атерогенезе затронуло симбиоз фундаментальной и клинической медицины, включая хроническое системное воспаление, исследование окислительного стресса, влияющего на внутриклеточные сигнальные пути, оценку взаимодействия метаболических каскадов и тромбоцитов, иммунную систему, апоптоз, перепрограммирование клеток, определение мутации и экспрессии генов и др. [24–30]. В современном понимании дисфункцию эндотелия вызывают хроническое воздействие на сосудистую стенку факторов риска, таких как гиперлипидемия, артериальная гипертензия, окислительный стресс, гипергликемия, а также гемодинамические изменения [31–34].

Это патологическое состояние сопровождается повышенной проницаемостью эндотелия и адгезивностью для иммунных клеток и тромбоцитов и является пусковым механизмом для субэндотелиального отложения и преобразования ЛПНП и клеток, управляемых хемокинами [19]. Начинается воспалительная реакция с активацией эндотелия и высвобождением хемокинов, например моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1, CCL2) [35, 36]. Моноциты крови взаимодействуют с активированным эндотелием в многоступенчатом процессе, включающем вовлечение лейкоцитов и прочную адгезию с помощью интегринов моноцитов (VLA-4, LFA-1) и эндотелиальных лигандов (ICAM-1, VCAM-1) [37]. Эти процессы приводят к накоплению в субэндотелиальном пространстве иммунных кле-

ток (макрофагов, дендритных клеток, Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток, тучных клеток и нейтрофилов), что характеризует ранние поражения, называемые липидными пятнами [38, 39]. Далее макрофаги фагоцитируют окисленные частицы ЛПНП через рецепторы-поглотители (рецептор-поглотитель типа А, SR-A; CD36) с образованием пенистых клеток и последующей секрецией провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF- α), протеолитических ферментов (в основном матриксных металлопротеиназ) и факторов роста (PDGF-1, IGF-1) [19].

Тромбоцитарно-эндотелиальные взаимодействия в атерогенезе. Циркулирующие тромбоциты непосредственно участвуют в поддержании функциональной активности и целостности эндотелиоцитов. Так, 15 % кровяных пластинок крови в сутки идут на питание клеток эндотелия, выполняя свою ангиотрофическую функцию. Нарушение этого процесса является одним из возможных механизмов эндотелиальной дисфункции.

Тромбоциты и клетки эндотелия весьма схожи, ведь они образуются из общей клетки-предшественника. Многие исследователи отмечают тесную взаимосвязь нарушений тромбоцитарного гемостаза и дисфункции эндотелия [10, 11]. Например, тромбоциты участвуют в атерогенезе путем высвобождения хемокинов [40–42], поверхностной ассоциации с окисленным ЛПНП [43], прямого взаимодействия клеток с клетками [44, 45], высвобождения микрочастиц [46] и выделения медиаторов воспаления [47].

Тромбоциты внутри атеросклеротической бляшки могут оставаться активированными в течение длительного времени, обеспечивая провоспалительную продукцию IL-1 β [48]. Одной из наиболее хорошо описанных функций тромбоцитов при атеросклерозе является рекрутирование лейкоцитов посредством прямых взаимодействий рецепторов с лигандами или в сочетании с высвобождаемыми хемокинами [49, 50]. Среди многих предполагаемых механизмов тромбоцитарно-эндотелиальных взаимодействий интересно повышение содержания эндотелиально-ассоциированного фактора Виллебранда, особенно в форме циркулирующих мультимеров, который взаимодействует с тромбоцитарными гликопротеинами и интегринами, способствует адгезии и агрегации тромбоцитов в месте повреждения сосудистой стенки и представляет собой терапевтическую мишень в раннем атерогенезе [8].

Отличительной чертой ранней стадии атерогенеза является нарушение нормальной функции эндотелия, которое заключается в воздействии эндотелия на регуляцию адгезии тромбоцитов. Недавние данные указывают на то, что тромбо-

циты являются важными участниками раннего атерогенеза в связи с тем, что содержат секрет, богатый провоспалительными медиаторами [8]. Также описаны другие механизмы, способствующие активации тромбоцитов, обусловленные классическими факторами риска курения, повышением уровня холестерина ЛПНП, снижением содержания холестерина липопротеидов высокой плотности и инсулинрезистентностью [51–53].

Здоровый эндотелий в крупных сосудах имеет множество факторов, предотвращающих адгезию или активацию тромбоцитов. Такие свойства поддерживаются генерацией эндотелиоцитами оксида азота, присутствием на поверхности эндотелия простаноидов (PGI₂, PGE₂), эктонуклеотидаз (CD39, CD73), аденозина и тромбомодулина [54, 55]. Одним из самых ранних событий при атеросклерозе является потеря нормальной функции эндотелия, приводящая к нарушению антиагрегационных механизмов [56]. В результате происходит активация тромбоцитов и образуются тромбоцитарно-лейкоцитарные комплексы. В их формировании задействованы Р-селектин PSGL-1 и интегрин CD18, а также взаимодействие с гликопротеином-Iba (GPIIb) или с GPIIb/IIIa через фибриноген [57]. Имеются данные о том, что трансэндотелиальная миграция моноцитарных комплексов тромбоцитов может приводить к диссоциации и поверхностному отложению тромбоцитов [58].

Гликопротеин GPIIb опосредует адгезию тромбоцитов при высокой скорости кровотока и взаимодействует с фактором Виллебранда vWF и Р-селектином, которые обнаруживаются на активированных эндотелиальных клетках. Затем образуется комплекс GPIIb-IX-V, который приводит к активации тромбоцитарного интегрин GPIIb-IIIa и стойкому отложению тромбоцитов. Последующая сигнализация GPIIb-IIIa увеличивает содержание цитоплазматического Ca²⁺, что приводит к секреции α-гранул и локальному высвобождению предварительно сформированных мощных медиаторов воспаления в областях вокруг адгезированных тромбоцитов. Особенно важны в этом процессе два цитокина, CD40L и IL-1β, которые изменяют хемотаксические и адгезивные свойства эндотелия путем усиления работы на поверхности эндотелия рецепторов адгезии VCAM-1, а также высвобождения хемокинов MCP-1. Как VCAM-1, так и MCP-1 инициируют прикрепление моноцитов и последующую трансмиграцию через эндотелиальный монослой в интиму и играют центральную роль в формировании атеросклеротического поражения. Интересно, что ингибирование CD40L существенно снижало образование атеросклеро-

тического поражения у мышей с гиперхолестеринемией. Таким образом, адгезия тромбоцитов играет решающую роль в инициации атеросклероза, следовательно, тромбоциты необходимо рассматривать в качестве мишени для новых антиатеросклеротических методов профилактики и лечения [10].

Экспериментальные и клинические исследования показали, что гиперхолестеринемия вызывает очаговую активацию эндотелия в крупных и средних артериях. Инфильтрация и удержание ЛПНП в интиме артерий инициируют воспалительную реакцию в стенке артерий преимущественно в зонах гемодинамического напряжения. Тромбоцит – это первая клетка крови, прибывшая на место активации эндотелия. Его гликопротеины Ib и IIb/IIIa взаимодействуют с поверхностными молекулами эндотелиальной клетки, что может способствовать еще большей активации эндотелия. Так, например, описано провоцирующее влияние адгезии тромбоцитов на лейкоцитарную инфильтрацию и развитие атеросклероза у мышей с гиперхолестеринемией [24]. Доклинические исследования подтвердили сосудистую адгезию тромбоцитов в раннем атерогенезе. У кроликов, страдающих гиперлипидемией, и дефицитных по аполипопротеину E мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, прямая эндотелиальная адгезия меченых тромбоцитов в пораженных участках вызвала ранний атеросклероз, прикрепление тромбоцитов к эндотелию происходило еще до появления липидных пятен [59].

При дисфункции эндотелия важным источником его восстановления служат циркулирующие эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК), которые способны дифференцироваться в эндотелиоциты при участии тромбоцитов. Нарушение эндотелия ведет к активации тромбоцитов и их прилипанию к зоне повреждения, формируются микротромбы с экспрессией хемокина SDF-1 (стромального клеточного фактора 1), что направляет ЭПК к поврежденному эндотелию. Более того, ЭПК способны приклеиваться не только к эндотелию, но и к тромбоцитам через взаимодействие с Р-селектином и GPIIb интегрином [60–62]. Подавление биоактивности ЭПК может быть одним из тех механизмов, через которые происходит инициация, развитие и прогрессирование атеросклероза под воздействием факторов риска. Пока не разработаны методики, обеспечивающие надежную идентификацию, оптимальную доставку и функционирование ЭПК в зоне повреждения, и отсутствуют крупномасштабные исследования, реальная возможность эффективного применения ЭПК в клинике останется предметом дискуссий [63].

Молекулярные механизмы активации тромбоцитов в атерогенезе. Для поддержания гемостаза в организме было бы достаточно 10^4 тромбоцитов в мкл, однако нормальное их количество — $180-400 \times 10^3$ /мкл. Такая большая разница между потребностями и возможностями четко указывает на дополнительные важные функции тромбоцитов. Они обладают уникальной способностью активироваться в ответ на внешние факторы, например, на изменение скорости кровотока, с быстрой необратимой трансформацией формы и свойств. Тромбоциты на своей поверхности содержат множество рецепторов, отвечающих как за гемостаз, так и за реакции воспаления, репарации и другие. Рецепторы тромбоцитов можно подразделить на следующие группы [64]:

- интегрины (α IIb β 3, α 2b1, α 5 β 1, α 6 β 1, α V β 3);
- рецепторы, богатые лейцином (LRR);
- гликопротеины (GPIb-V-IX, Toll-подобные рецепторы);
- рецепторы, ассоциированные с белком G (рецепторы PAR-1 и PAR-4 к тромбину, рецепторы P2Y1 и P2Y12 к АДФ, рецепторы TP α и ск TXA2);
- рецепторы семейства иммуноглобулинов (GPVI, Fc γ RIIA);
- лектиновый рецептор типа C (P-селектин);
- тирозинкиназные рецепторы (рецепторы к тромбопоэтину, Gas-6, эфрины, Eph-киназы);
- смешанные типы рецепторов (CD63, CD36, лиганд P-селектина, рецепторы фактора некроза опухоли — ФНО- α и пр.).

Многие из них присутствуют и на других клетках, но некоторые экспрессируются только тромбоцитами.

Также в каждом тромбоците находится около 70 гранул, самыми многочисленными и крупными из которых являются α -гранулы, содержащие различные белки, в том числе непосредственно участвующие в процессе гемостаза: фактор Виллебранда, фибронектин, фибриноген, P-селектин, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), белок-предшественник амилоида, матриксные металлопротеиназы, различные факторы коагуляции и факторы роста. При активации тромбоциты выделяют содержимое гранул наружу с образованием провоспалительных цитокинов (IL-8, IL-1 β , TNF α), различных хемокинов и липидных медиаторов, которые по механизму позитивной обратной связи еще больше усиливают активацию тромбоцитов, инициируют каскад коагуляции и способствуют развитию воспалительных реакций, повышая адгезивность лейкоцитов и их взаимодействие с клетками эндотелия и тромбоцитами [65].

Исследования последних лет описывают микрочастицы тромбоцитов, которые играют важную роль в развитии ССЗ, особенно атеросклероза. Это небольшие везикулы плазматической мембраны клеток крови диаметром около 0,05–1,00 мкм, преимущественно (70–90 %) тромбоцитарного происхождения [66]. Они активируют реакции воспаления за счет усиления межклеточных контактов путем переноса рецепторов клеточных поверхностей, внутриклеточных компонентов. При воспалительных и тромбоцитарных состояниях количество образуемых микрочастиц существенно увеличивается [65]. Микрочастицы тромбоцитов также индуцируют образование пенных клеток, играющих значимую роль в развитии атеросклероза. Локальное действие тромбоцитарных микровезикул способствует воспалению сосудов и накоплению липидов с развитием субклинической богатой липидами атеросклеротической бляшки [66, 67].

Механизмы атерогенеза также могут зависеть от выраженности активации гетеродимерных (α / β) белков интегринов — трансмембранных рецепторов клеточной поверхности, играющих фундаментальную роль во многих биологических процессах, например, адгезии и распространении клеток, которые важны для функции тромбоцитов и гемостаза. Основным интегрином тромбоцитов является α IIb β 3. Молекулярный механизм, регулирующий его активацию, до конца не изучен. В. Xiang et al. показали, что генный белок VPS33B, относящийся к семейству Sec1/Munc18, непосредственно связывается с субъединицей интегрин β . При уменьшении активности везикулярных комплексов VPS33B меняется функция интегрин α IIb β 3, в результате снижается агрегация тромбоцитов, секреция АТФ, захват фибриногена [68]. Ген *VPS33B* также важен для формирования α -гранул тромбоцитов человека, активирующих реакции воспаления и атерогенез.

Некоторые экспериментальные исследования показали значительное влияние тромбоцитов на воспалительные процессы, способствующие образованию атеросклеротического поражения. Во время адгезии тромбоциты активируются и высвобождают провоспалительные цитокины и хемоаттрактанты (например, IL-1), а также поверхностно прикрепляют лиганд CD40 (CD40L). CD40 — трансмембранный гликопротеид из семейства рецепторов факторов некроза опухоли, источником которого в организме человека являются в том числе тромбоциты. Его экспрессия имеет прямую зависимость от количества окисленных ЛПНП, циркулирующих в крови. Система CD40/CD40L непосредственно участвует в активации воспаления сосудистой стенки,

причем в этом процессе активно задействованы тромбоциты: происходит усиление тромбоцитарно-лейкоцитарной адгезии, взаимодействия активированных тромбоцитов с эндотелиальными клетками [67]. Некоторые авторы признают связывание молекул CD40 с их лигандом на тромбоцитах ведущим механизмом атерогенеза. Результатом этого взаимодействия является воспалительная активация клеток эндотелия. Молекула CD40 экспрессируется на клетках эндотелия, макрофагах, а её лиганд – на активированных Т-лимфоцитах, тучных клетках и базофилах. Работа системы CD40/CD40L приводит к усилению продукции Т1-лимфоцитами и макрофагами молекул адгезии, хемокинов и цитокинов, вовлеченных в процесс атерогенеза, а также к экспрессии и выделению матриксных металлопротеиназ [38].

Механизмы, посредством которых тромбоциты или микрочастицы тромбоцитов взаимодействуют с интактной поверхностью эндотелия, и их вклад в развитие атеросклеротического поражения продолжают оставаться предметом активного изучения. Взаимодействие между гликопротеиновым (GP) Iba-компонентом тромбоцитарного комплекса GPIIb/IX/V и активным A1-доменом фактора Виллебранда (VWF), а также интегрин-опосредованное взаимодействие с VWF представляют собой классические пути участия тромбоцитов в гемостазе. Предположение о том, что эти процессы играют роль в начальных стадиях атеросклероза, подтверждается тем, что как только они возникают, тромбоциты активируются местно для высвобождения провоспалительных медиаторов и подключения моноцитов и других тромбоцитов.

VWF, большой мультимерный гликопротеин, синтезируется преимущественно эндотелиальными клетками, хранится в телах Вейбеля – Паладе в виде мультимеризованных гомодимеров и усиленно высвобождается при активации эндотелиальных клеток [69]. Клинические испытания показали, что уровень циркулирующего VWF увеличен у пациентов с недавно перенесенным острым коронарным синдромом и что повышенная концентрация VWF связана с более высоким риском повторных ишемических событий и смерти [70]. И наоборот, в крупных исследованиях у пациентов с атеросклеротическими факторами риска, но без острого коронарного синдрома содержание VWF в крови лишь незначительно связано с риском будущих атеросклеротических событий или сердечной смертности [71]. Эти данные, по-видимому, доказывают, что VWF становится функционально важным только при поздних атеротромботических осложнениях.

Доклинические данные свидетельствуют о специфической роли эндотелий-связанного VWF. В гиперхолестеринемических моделях кроликов с ранним атеросклерозом выявили повышенную экспрессию циркулирующего VWF в предрасположенных к поражению областях, которые совпадали с местом адгезии тромбоцитов [72]. Клинические ультразвуковые молекулярно-визуализирующие исследования окончательно продемонстрировали повышенный сигнал VWF на интактной поверхности эндотелия в ранних, средних и поздних стадиях атеросклероза [59]. Недавние исследования также показали, что липопротеины высокой плотности предотвращают активацию и взаимодействие VWF, а также адгезию тромбоцитов, таким образом, создается прямая зависимость между неблагоприятными атеросклеротическими липидными профилями и вовлечением тромбоцитов в процесс атеросклероза [73].

Исходя из этого, вполне вероятно, что начальные этапы атерогенеза включают активацию эндотелия, высвобождение VWF, который не расщепляется ферментативно и активируется, а также последующее вовлечение тромбоцитов или микрочастиц тромбоцитов, которые оказывают дальнейшее проатерогенное действие. Взаимодействие тромбоцитов с VWF поддерживается при высокой эндотелиальной скорости сдвига и служит потенциальным механизмом, с помощью которого инициируется атеросклероз в крупных артериях. Связанные тромбоциты также могут вызывать адгезию моноцитов при высоком напряжении сдвига [74].

Иммунная функция тромбоцитов в атерогенезе. Тромбоциты играют ключевую роль в качестве центрального регулятора врожденного иммунитета [75]. Они содержат на своей поверхности многочисленные молекулы адгезии и лиганды, которые облегчают взаимодействие между тромбоцитами, лейкоцитами и эндотелием, а также многочисленные иммунные рецепторы, которые позволяют им первыми распознавать чужеродные агенты. Одной из основных иммунных функций тромбоцитов является их способность притягивать лейкоциты в очаги инфекции и воспаления путем связывания белка клеточной адгезии P-селектина с помощью лигандов PSGL-1, ICAM1 и GPIIb. P-селектин, который при активации тромбоцитов быстро мобилизуется из α -гранул на поверхность, дает возможность с помощью лиганда PSGL-1 осуществлять адгезию к клеткам, в первую очередь к нейтрофилам, моноцитам, и другим лейкоцитам, а также эндотелиальным клеткам и тромбоцитам [76]. Взаимодействие тромбоцитов с эндотелиоцитами запускает секрецию хемоки-

нов, активацию молекул адгезии и способствует прилипанию лейкоцитов [44, 54, 57, 77]. Процессы активации лейкоцитов, адгезии и трансмиграции, происходящие как результат взаимодействия тромбоцитов с моноцитами, нейтрофилами, дендритными клетками с образованием лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, в итоге приводят к образованию и прогрессированию атеросклеротических бляшек.

Возможно, наиболее важными молекулами адгезии, обнаруженными на тромбоцитах, являются интегрины, гетеродимерные трансмембранные белки, которые позволяют взаимодействовать с молекулами внеклеточного матрикса и молекулами адгезии на других клетках. Интегрины также играют важную роль в клеточной сигнализации, и большинство из них требуют активации, прежде чем они смогут связаться со своими лигандами. Тромбоциты содержат ряд $\beta 1$ - и $\beta 3$ -интегринов, включая $\alpha 5\beta 1$ (VLA-5), $\alpha 6\beta 1$ (VLA-6), $\alpha 2\beta 1$ (GPIa/IIa, VLA-2 или CD49b/CD29) и GPIIb/IIIa (aIIb $\beta 3$). Эти молекулы опосредуют адгезию тромбоцитов к рецепторам ICAM и JAMs на лейкоцитах и эндотелии, а также к белкам внеклеточного матрикса, таким как фибронектин, ламинин и коллаген.

В дополнение к селектинам и интегринам тромбоциты содержат на своей поверхности ряд молекул клеточной адгезии суперсемейства Ig, которые могут облегчить их взаимодействие с лейкоцитами и эндотелиальными клетками, будучи лигандами для интегринов [39]. К ним относятся молекула межклеточной адгезии-2 (ICAM-2), молекулы адгезии соединения (JAM-A, JAM-C) и молекула адгезии эндотелиальных клеток тромбоцитов-1 (PECAM-1). Кроме того, тромбоциты также прикрепляют комплекс гликопротеина (GP) Ib-V-IX, который определяет взаимодействие тромбоцитов с субэндотелием через связывание с VWF и гликопротеином GPIIb/IIIa, связывающим тромбоциты с коллагеном [78]. Этот сложный набор молекул адгезии и лигандов позволяет тромбоцитам взаимодействовать с рядом разнообразных клеточных и структурных мишеней и облегчать связывание с ними. Следует также отметить, что некоторые из этих молекул выполняют адгезивные функции в условиях ускорения кровотока, что не характерно для большинства белков. Учитывая огромное количество тромбоцитов в циркуляции, их обширный список иммунных рецепторов, иммуномодулирующих медиаторов и молекул адгезии, тромбоциты обладают большим потенциалом инициировать, формировать и участвовать в воспалительной реакции в организме человека.

S. Lindemann et al. впервые описали, что тромбоциты не только высвобождают предварительно сформированные медиаторы и вырабатывают эйкозаноиды, которые регулируют острый гемостаз и воспаление, но и продолжают синтезировать белки или цитокины, влияющие на воспалительные реакции с течением времени [79]. Тромбоциты в покое содержат много РНК, одна из которых кодирует предшественник IL-1 β (pro-IL-1 β), обеспечивая механизм быстрого синтеза. Активация тромбоцитов вызывает быстрый и устойчивый синтез pro-IL-1 β , который усиливает адгезивность эндотелиальных клеток человека к нейтрофилам. Сигнально-зависимый синтез активного цитокина в течение нескольких часов указывает на то, что тромбоциты могут играть активную роль в воспалении и повреждении сосудов. Интегрин $\beta 3$ ингибирует синтез IL-1 β , что свидетельствует о связи между коагуляционным и воспалительным каскадами, а также предполагает новые противовоспалительные эффекты антитромботической терапии.

Существует множество других механизмов, с помощью которых тромбоциты способствуют возникновению и прогрессированию бляшек при хроническом коронарном синдроме. Они обладают способностью образовывать агрегаты с нейтрофилами и участвовать в иммунном ответе за счет своих гетеродимеров RANTES-PF4. Интересно, что тромбоциты, по-видимому, образуют особенно стабильные агрегаты с моноцитами, индуцируя воспалительные свойства последних, при этом повышая их сродство к адгезии к эндотелию сосудов. Кроме того, активированные тромбоциты поглощаются моноцитами, что вызывает местное усиление высвобождения цитокинов из макрофагов, обладающих провоспалительными эффектами, например, хемокинов C-C и C-X-C, интерлейкинов и CD40L. Эти хемокины стимулируют целый спектр патологических эффектов, включая активацию и адгезию моноцитов, повышение активности молекул эндотелиальной адгезии, стимуляцию нейтрофильных внеклеточных ловушек и поглощение окисленных ЛПНП [11]. Хемокиновая активность стимулирует выработку и высвобождение металлопротеиназ, тканевого фактора и АФК, которые играют роль в повреждении атеросклеротической бляшки и предрасположенности к острым атеротромботическим событиям [80].

В дополнение к широкому спектру воспалительных хемокиновых рецепторов, присутствующих на тромбоцитах, высвобождение VWF, индукторов АДФ и тромбосана A2 может привести к самостимуляции [81]. Активация тромбоцитов предрасполагает к образованию тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов, опосредованных

путем связывания Р-селектина и лейкоцитарного PSGL-1, и взаимодействия интегрина CD18 с GPIIb/IIIa или с GPIIb/IIIa через фибриноген [54, 57, 76]. В литературе также имеются данные о том, что трансэндотелиальная миграция моноцитарных комплексов тромбоцитов может приводить к диссоциации и поверхностному отложению тромбоцитов [58].

В последнее время в контексте атеросклероза подчеркивается роль особого подтипа лейкоцитов — дендритных клеток, классических антигенпрезентирующих клеток нашего организма, и, что интересно, взаимодействующих с тромбоцитами. На самом деле связывание GPIIb с Mac-1 может быть важным сигнальным механизмом. Это имеет особое значение, поскольку предполагается, что дендритные клетки играют значительную роль в различных стадиях атеросклероза. Также описана связь с развитием атеросклероза системы комплемента — комплекса белков, постоянно присутствующих в крови и принимающих непосредственное участие в воспалительных реакциях, в том числе при повреждении сосудов. Активация рецепторов анафилатоксина комплемента на тромбоцитах имеет значительное влияние на уровень Р-селектина у пациентов с атеросклерозом [82].

Окислительный стресс является еще одним важным механизмом участия тромбоцитов в атерогенезе. АФК могут изменять функцию тромбоцитов, более того, сами тромбоциты могут продуцировать АФК с помощью экспрессии белков Nox1 и Nox2 [83]. В дальнейшем АФК способствуют потере нормальных антитромбоцитарных функций и высвобождению VWF [84]. Самоусиливающаяся природа адгезии тромбоцитов делает этот процесс привлекательной терапевтической мишенью.

Исследования эффекта антитромбоцитарной терапии в профилактике атеросклероза. Антитромбоцитарные препараты широко применяются во вторичной профилактике ССЗ. Аспирин, антагонисты P2Y₁₂ и ингибиторы GPIIb/IIIa доказали свою эффективность в снижении заболеваемости и смертности, связанных с артериальным тромбозом [84–89]. Эти препараты являются краеугольным камнем терапии пациентов с острым коронарным синдромом. Аспирин необратимо ингибирует циклооксигеназу 1 и 2 и продукции тромбоксана тромбоцитами, в то время как клопидогрел, прасугрел, тикагрелор и кангрелор противодействуют передаче сигналов АДФ через P2Y₁₂ и P2Y₁. Кроме того, Абциксимаб, Тирофибан и Эптифибатид ингибируют агрегацию тромбоцитов путем связывания с αIIbβ3 [90].

Метаанализ 2009 г. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, включающий 16 рандомизированных контролируемых исследований, показал значительное снижение (на 19 %) серьезных сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт или смерть от сосудистых причин) и уменьшение общей смертности на 10 % при терапии аспирином для вторичной профилактики [91], подтвердив результаты метаанализа, проведенного в 2002 г. [92]. Последний вариант руководства по ведению пациентов с хроническим коронарным синдромом 2019 г. рекомендует длительное лечение аспирином или альтернативно ингибитором P2Y₁₂ для вторичной профилактики ИБС [93].

Однако использование антитромбоцитарных препаратов в первичной профилактике атеросклероза и ССЗ не столь однозначно и конкретизировано. Недавний метаанализ 13 исследований использования аспирина в первичной профилактике (с 1988 по 2018 г.) показал связь лечения аспирином со значительным снижением сердечно-сосудистых событий [94] и подтвердил результаты АТТ, показавшего снижение на 12 % серьезных сосудистых событий после применения аспирина в первичной профилактике [91]. Однако эти исследования оказались недостаточно мощным аргументом в пользу применения аспирина для первичной профилактики ССЗ, так как повышенный риск кровотечений перевешивал влияние на снижение сердечно-сосудистых событий.

В исследовании ASCEND, в котором оценивалось влияние низких доз аспирина на первичную профилактику у пациентов с сахарным диабетом, аспирин привел к снижению на 12 % числа серьезных сосудистых событий. Важно отметить, что этот эффект можно было наблюдать у пациентов, которые получали все другие хорошо зарекомендовавшие себя кардиопротекторные методы лечения, включая статины и препараты, снижающие кровяное давление. Хотя больные диабетом изначально имеют более высокий риск сердечно-сосудистых событий, эти преимущества в значительной степени уравновешивались повышенным риском кровотечений [95]. Напротив, исследования ARRIVE и ASPREE влияния аспирина на первичную профилактику у пациентов пожилого возраста с умеренным сердечно-сосудистым риском не показали значительного снижения сердечно-сосудистых событий при лечении аспирином, в то время как риск кровотечения был повышен [96, 97]. На животных продемонстрировано ингибирующее действие аспирина и клопидогрела на начало и прогрессирование атеросклероза [98–103].

Таким образом, современные подходы к антитромбоцитарной терапии для предотвращения сердечно-сосудистых событий в качестве первичной профилактики сопряжены с проблемой риска кровотечения, связанного с этими препаратами. Возможно, в будущем ученые смогут создать лекарственные препараты, которые не будут иметь столь драматических побочных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования доказывают, что система тромбоцитарного гемостаза тесно связана с начальными стадиями атерогенеза. Благодаря разнообразному набору иммунных рецепторов, молекул адгезии и медиаторов, тромбоциты играют ведущую роль в воспалительных и иммунных реакциях. Они участвуют в атерогенезе путем прямого взаимодействия с лейкоцитами и моноцитами, высвобождения хемокинов, микрочастиц и медиаторов воспаления, активации интегринов. Однако роль системы тромбоцитарного гемостаза в развитии атеросклероза, а также способы и механизмы воздействия на эти процессы требуют дальнейшего детального изучения. Используемые в практике лекарственные препараты, которые влияют на атерогенез, оказывают действие на очень ограниченное количество мишеней. Но поскольку многие из молекул адгезии и медиаторов специфичны именно для тромбоцитов, то терапия, нацеленная на эти молекулы, может дать возможность регулировать развитие воспалительной реакции организма, в том числе вызывая торможение атеросклеротических процессов. Возможно, в будущем исследователям удастся найти новые пути воздействия на тромбоцитарное звено гемостаза, что даст ключ к влиянию как на ранние стадии атерогенеза, так и на прогрессирующие уже имеющиеся очаги атеросклероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Здравоохранение в России. 2019: Стат. сб. / Росстат. М.: 3-46, 2019. С. 170. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf>
Zdravoohranenie v Rossii. 2019: Stat. sb. / Rosstat. M.: Z-46, 2019. S. 170. (In Russ.).
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. С. 299.
O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2019 godu: Gosudarstvennyi doklad. M.: Federal'naya sluzhba
3. по nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelei i blagopoluchiya cheloveka, 2020. S. 299. (In Russ.).
3. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В., Гуревич В. С., Качковский М.А., Коновалов Г. А., Константинов В.О., Малышев П.П., Покровский С.Д., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Горнякова Д.Б., Обрезан А.Г., Шапошник И.И., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Аронов Д.М, Ахмеджанов Н.М., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Галявич А.С., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерёгин С.Я., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Козиолова Н.А., Космачёв Е.Д., Неберидзе Д.В., Недогода С.В., Олейников В.Э., Рагино Ю.И., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш., Чазова И.Е., Шестакова М.В., Якушин С.С. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2020; 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-korreksiya-narusheniy-lipidnogo-obmena-s-tselyu-profilaktiki-i-lecheniya-ateroskleroza-rossiyskie-rekomendatsii-vii> (дата обращения: 04.07.2021).
Kuharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balahonova T.V., Gurevich V.S., Kachkovskij M.A., Kononov G.A., Konstantinov V.O., Malyshev P.P., Pokrovskij S.D., Sokolov A.A., Sumarov A.B., Gorniyakova D.B., Obrezan A.G., Shaposhnik I.I., Anciferov M.B., Ansheles A.A., Aronov D.M., Ahmedzhanov N.M., Barbarash O.L., Bojcov S.A., Voevoda M.I., Galstyan G.R., Galyavich A.S., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Eryogin S.Ya., Karpov R.S., Karpov Yu.A., Koziolova N.A., Kosmachyov E.D., Nebieridze D.V., Nedogoda S.V., Olejnikov V.E., Ragino Yu.I., Skibickij V.V., Smolenskaya O.G., Filippov A.E., Halimov Yu.Sh., Chazova I.E., Shestakova M.V., Yakushin S.S. Diagnostika i korrekciya narushenij lipidnogo obmena s cel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossijskie rekomendacii, VII peresmotr. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 2020; 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-korreksiya-narusheniy-lipidnogo-obmena-s-tselyu-profilaktiki-i-lecheniya-ateroskleroza-rossiyskie-rekomendatsii-vii> (data obrashcheniya: 24.06.2021). (In Russ.)
4. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European society of cardiology and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European association for cardiovascular prevention & rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*, 2016; 2016: 207–274.
5. Васильев С.А., Мелкумян А.Л., Берковский А.Л., Суворов А.В., Мазуров А.В., Козлов А.А. Клинико-лабораторная диагностика нарушений функций тромбоцитов. Методическое руководство. М., 2013, 76 с. ISBN: 978-5-906548-07-8
Vasil'ev S.A., Melkumyan A.L., Berkovskij A.L., Suvorov A.V., Mazurov A.V., Kozlov A.A. Kliniko-laboratornaya diagnostika narushenij funkcij trombocitov.

- Metodicheskoe rukovodstvo. Moskva, 2013, 76 p. ISBN: 978-5-906548-07-8. (In Russ.)
6. Jackson S.P. Arterial thrombosis-insidious, unpredictable and deadly. *Nat Med.*, 2011 Nov 7; 17 (11): 1423–1436. doi: 10.1038/nm.2515. PMID: 22064432
 7. Badimon L., Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J. Intern. Med.*, 2014 Dec; 276: 618–632.
 8. Wu M.D., Atkinson T.M., Lindner J.R. Platelets and von Willebrand factor in atherogenesis. *Blood*, 2017 Mar 16; 129 (11): 1415–1419. doi: 10.1182/blood-2016-07-692673. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28174163; PMCID: PMC5356449.
 9. Gawaz M. Platelets in the onset of atherosclerosis. *Blood Cells Mol. Dis.*, 2006 Mar-Apr; 36 (2): 206–210. doi: 10.1016/j.bcmd.2005.12.022. Epub 2006 Feb 13. PMID: 16476558
 10. Massberg S., Brand K., Gruner S. et al. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J. Exp. Med.*, 2002; 196: 887–896. doi: 10.1084/jem.20012044
 11. Nording H.M., Seizer P., Langer H.F. Platelets in inflammation and atherogenesis. *Front Immunol.*, 2015; 6: 98. doi: 10.3389/fimmu.2015.00098
 12. Hawrylowicz C.M., Howells G.L., Feldmann M.; Platelet-derived interleukin 1 induces human endothelial adhesion molecule expression and cytokine production. *J. Exp. Med.*, 1 October 1991; 174 (4): 785–790. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.174.4.785>
 13. Huo Y., Schober A., Forlow S.B., Smith D.F., Hyman M.C., Jung S., Littman D.R., Weber C., Ley K. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E. *Nat. Med.*, 2003 Jan; 9 (1): 61–67. doi: 10.1038/nm810. Epub 2002 Dec 16. PMID: 12483207.
 14. Guidelines on myocardial revascularization / The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, W. Wijns, Ph. Kolh, N. Danchin et al. *Eur. Heart J.*, 2010; 31: 2501–2555.
 15. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation / The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. F. Van de Werf, J. Bax, A. Betriu et al. *Eur. Heart J.*, 2008; 28: 2909–2945.
 16. Naghavi M., Libby P., Falk E. et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation.*, 2003; 108: 1664–1672.
 17. Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N. Engl. J. Med.*, 1992 Jan 23; 326 (4): 242–250. doi: 10.1056/NEJM199201233260406. PMID: 1727977.
 18. Ross R., Glomset J.A. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N. Engl. J. Med.*, 1976; 295: 369–377; Item (second of two parts), 420–425.
 19. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.*, 1999 Jan 14; 340 (2): 115–126. doi: 10.1056/NEJM199901143400207. PMID: 9887164.
 20. Kim H., Conway E.M. Platelets and Complement Cross-Talk in Early Atherogenesis. *Front Cardiovasc Med.*, 2019 Sep 6; 6: 131. doi: 10.3389/fcvm.2019.00131. PMID: 31555668; PMCID: PMC6742699.
 21. Santos-Gallego C.G., Picatoste B., Badimyn J.J., Pathophysiology of acute coronary syndrome. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2014; 16: 1–9. doi: 10.1007/s11883-014-0401-9
 22. Projahn D., Koenen R.R. Platelets: key players in vascular inflammation. *J. Leukoc. Biol.*, 2012; 92: 1167–1175. doi: 10.1189/jlb.0312151
 23. Abedinzadeh N., Pedram B., Sadeghian Y. et al. A histopathological analysis of the epidemiology of coronary atherosclerosis: an autopsy study. *Diagn. Pathol.*, 2015; 10: 87. doi: 10.1186/s13000-015-0324-y
 24. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 2005 Apr 21; 352 (16): 1685–1695. doi: 10.1056/NEJMra043430. PMID: 15843671.
 25. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009 Dec 1; 54 (23): 2129–2138. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009. PMID: 19942084; PMCID: PMC2834169.
 26. Алекперов Э.З., Наджафов Р.Н. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе. *Кардиология*, 2010; 6 (50): 88–91.
 27. Шелкунова Т.А., Морозов И.А., Рубцов П.М., Самоходская Л.М., Собенин И.А., Орехов А.Н., Смирнов А.Н. Координация экспрессии генов в ходе атерогенеза. *Биохимия*, 2013; 8 (78): 1187–1200.
 28. Лиходед В.Г., Бондаренко В.М., Гинцбург А.Л. Экзогенные и эндогенные факторы в патогенезе атеросклероза. Рецепторная теория атерогенеза. *Рос. кардиол. журн.*, 2010; 2 (82): 92–96.
 29. Назаренко М.С., Марков А.В., Слепцов А.А. Современные представления о молекулярно-генетических механизмах атерогенеза. Молекулярно-генетические технологии в медицинской практике. Новосибирск, 2015. 56–68.
 30. Назаренко М.С., Марков А.В., Слепцов А.А. Современные представления о молекулярно-генетических механизмах атерогенеза. Молекулярно-генетические технологии в медицинской практике. Новосибирск, 2015. 56–68. (In Russ.)
 31. Макаров С.С. NF-kappaB as a therapeutic target in chronic inflammation: recent advances. *Mol. Med. Today*, 2000; 11 (6): 441–448.
 32. Корякина Л.Б., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е., Сергеева А.С., Бабушкина И.В. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии

- и ишемической болезни сердца (обзор литературы). *Acta Biomed. Sci.*, 2013; 2 (1): 165–170. Koryakina L.B., Pivovarov Yu.I., Kuril'skaya T.E., Sergeeva A.S., Babushkina I.V. Disfunkciya sosudistogo endotelija pri arterial'noj gipertonii i ishemičeskoj bolezni serdca (obzor literatury). *Acta Biomedica Scientifica*. 2013; 2 (1): 165–170. (In Russ.)
32. Hadi H.A., Carr C.S., Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc. Health. Risk Manag.*, 2005; 1 (3): 183–98. PMID: 17319104; PMCID: PMC1993955.
 33. Bornfeldt K.E., Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metab.*, 2011 Nov 2; 14 (5): 575–585. doi: 10.1016/j.cmet.2011.07.015. PMID: 22055501; PMCID: PMC3217209.
 34. Gimbrone M.A.Jr., Garcia-Cardena G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol.*, 2013 Jan-Feb; 22 (1): 9–15. doi: 10.1016/j.carpath.2012.06.006. Epub 2012 Jul 18. PMID: 22818581; PMCID: PMC4564111.
 35. Tabas I., Williams K.J., Borjén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*, 2007 Oct 16; 116 (16): 1832–1844. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676890. PMID: 17938300.
 36. Charo I.F., Ransohoff R.M. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N. Engl. J. Med.*, 2006 Feb 9; 354 (6): 610–621. doi: 10.1056/NEJMra052723. PMID: 16467548.
 37. Mestas J., Ley K. Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2008 Aug; 18 (6): 228–232. doi: 10.1016/j.tcm.2008.11.004. PMID: 19185814; PMCID: PMC2650852.3.
 38. Арабидзе Г.Г. Клиническая иммунология атеросклероза от теории к практике. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2013; 1 (10): 4–19. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-immunologiya-ateroskleroza-ot-teorii-k-praktike>
Arabidze G.G. Klinicheskaya immunologiya ateroskleroza ot teorii k praktike. *Aterosklerozi i dislipidemii*, 2013; 1 (10): 4–19. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-immunologiya-ateroskleroza-ot-teorii-k-praktike>. (In Russ.)
 39. Galkina E., Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (*). *Annu Rev. Immunol.*, 2009; 27: 165–197. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132620. PMID: 19302038; PMCID: PMC2734407.
 40. Rossaint J., Herter J.M., van Aken H., Napirei M., Düring Y., Weber C., Soehnlein O., Zarbock A. Synchronized integrin engagement and chemokine activation is crucial in neutrophil extracellular trap-mediated sterile inflammation. *Blood.*, 2014 Apr 17; 123 (16): 2573–2584. doi: 10.1182/blood-2013-07-516484. Epub 2013 Dec 12. PMID: 24335230.
 41. Koenen R.R., von Hundelshausen P., Nesselmeier I.V., Zerneck A., Liehn E.A., Sarabi A., Kramp B.K., Piccinini A.M., Paludan S.R., Kowalska M.A., Kungl A.J., Hackeng T.M., Mayo K.H., Weber C. Disrupting functional interactions between platelet chemokines inhibits atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *Nat. Med.*, 2009 Jan; 15 (1): 97–103. doi: 10.1038/nm.1898. Epub 2009 Jan 4. PMID: 19122657.
 42. Strömman T., Tillmann S., Wirtz T., Bucala R., von Hundelshausen P., Bernhagen J. Platelets are a previously unrecognized source of MIF. *Thromb. Haemost.*, 2013 Nov; 110 (5): 1004–1013. doi: 10.1160/TH13-01-0049. Epub 2013 Jul 11. PMID: 23846621.
 43. Daub K., Seizer P., Stellos K., Koldner B.F., Bigalke B., Schaller M., Fateh-Moghadam S., Gawaz M., Lindemann S. Oxidized LDL-activated platelets induce vascular inflammation. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2010 Mar; 36 (2): 146–156. doi: 10.1055/s-0030-1251498. Epub 2010 Apr 22. PMID: 20414829.
 44. Burger P.C., Wagner D.D. Platelet P-selectin facilitates atherosclerotic lesion development. *Blood.*, 2003 Apr 1; 101 (7): 2661–2666. doi: 10.1182/blood-2002-07-2209. Epub 2002 Dec 12. PMID: 12480714.
 45. Lievens D., Zerneck A., Seijkens T., Soehnlein O., Beckers L., Munnix I.C., Wijnands E., Goossens P., van Kruchten R., Thevissen L., Boon L., Flavell R.A., Noelle R.J., Gerdes N., Biessen E.A., Daemen M.J., Heemskerk J.W., Weber C., Lutgens E. Platelet CD40L mediates thrombotic and inflammatory processes in atherosclerosis. *Blood.*, 2010 Nov 18; 116 (20): 4317–4327. doi: 10.1182/blood-2010-01-261206. Epub 2010 Aug 12. PMID: 20705757; PMCID: PMC2993630.
 46. Mause S.F., Weber C. Microparticles: protagonists of a novel communication network for intercellular information exchange. *Circ Res.* 2010 Oct 29; 107 (9): 1047–1057. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.226456. PMID: 21030722.
 47. Gawaz M., Brand K., Dickfeld T., Pogatsa-Murray G., Page S., Bogner C., Koch W., Schumig A., Neumann F. Platelets induce alterations of chemotactic and adhesive properties of endothelial cells mediated through an interleukin-1-dependent mechanism. Implications for atherogenesis. *Atherosclerosis*, 2000 Jan; 148 (1): 75–85. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00241-5. PMID: 10580173.
 48. Lindemann S., Tolley N.D., Dixon D.A., McIntyre T.M., Prescott S.M., Zimmerman G.A., Weyrich A.S. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1beta synthesis. *J. Cell Biol.*, 2001 Aug 6; 154 (3): 485–490. doi: 10.1083/jcb.200105058. PMID: 11489912; PMCID: PMC2196422.
 49. Gawaz M., Langer H., May A.E. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J. Clin. Invest.*, 2005 Dec; 115 (12): 3378–3384. doi: 10.1172/JCI27196. PMID: 16322783; PMCID: PMC1297269.
 50. Lievens D., von Hundelshausen P. Platelets in atherosclerosis. *Thromb. Haemost.*, 2011 Nov; 106 (5): 827–838. doi: 10.1160/TH11-08-0592. Epub 2011 Oct 20. PMID: 22012554.
 51. Willoughby S., Holmes A., Loscalzo J. Platelets and cardiovascular disease. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.*, 2002; 1 (4): 273–288. doi: 10.1016/s1474-5151(02)00038-5
 52. Korporaal S.J., Akkerman J.W. Platelet activation by low density lipoprotein and high density lipoprotein. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.*, 2006; 35 (3-4): 270–280. doi: 10.1159/000093220
 53. Israels S.J., McNicol A., Dean H.J., Cognasse F., Sellers E.A. Markers of platelet activation are increased in adolescents with type 2 diabetes. *Diabetes Care.*, 2014; 37 (8): 2400–2403. doi: 10.2337/dc13-2718

54. van Gils J.M., Zwaginga J.J., Hordijk P.L. Molecular and functional interactions among monocytes, platelets, and endothelial cells and their relevance for cardiovascular diseases. *J. Leukoc. Biol.*, 2009; 85 (2): 195–204. doi: 10.1189/jlb.0708400
55. Kanthi Y., Human M.C., Liao H. et al. Flow-dependent expression of ectonucleotide tri(di)phosphohydrolase-1 and suppression of atherosclerosis. *J. Clin. Invest.*, 2015; 125 (8): 3027–3036. doi: 10.1172/JCI79514
56. Davignon J., Ganz P.. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.*, 2004; 109 (23 suppl 1): III27–III32. doi: 10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8
57. Rondina M.T., Weyrich A.S., Zimmerman G.A. Platelets as cellular effectors of inflammation in vascular diseases. *Circ Res.*, 2013; 112 (11): 1506–1519. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300512
58. van Gils J.M., da Costa Martins P.A., Mol A., Hordijk P.L., Zwaginga J.J. Transendothelial migration drives dissociation of platelet-monocyte complexes. *Thromb. Haemost.*, 2008; 100 (2): 271–279. PMID: 18690347.
59. Shim C.Y., Liu Y.N., Atkinson T. et al. Molecular imaging of platelet-endothelial interactions and endothelial von willebrand factor in early and mid-stage atherosclerosis. *Circ. Cardiovasc. Imaging.*, 2015; 8 (7): e002765. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002765
60. de Boer H.C., Verseyden C., Ulfman L.H. et al. Fibrin and activated platelets cooperatively guide stem cells to a vascular injury and promote differentiation towards an endothelial cell phenotype. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006; 26: 1653–1659.
61. Langer H., May A.E., Daub K. et al. Adherent platelets recruit and induce differentiation of murine embryonic endothelial progenitor cells to mature endothelial cells in vitro. *Circ. Res.*, 2006; 98: e2–10.
62. Lev E.I., Estrov Z., Aboufatova K. et al. Potential role of activated platelets in homing of human endothelial progenitor cells to subendothelial matrix. *Thromb. Haemost.*, 2006; 96: 498–504.
63. Семенова А.Е., Сергиенко И.В., Домбровский А.Л., Рвачева А.В. Роль эндотелиальных прогениторных клеток при атеросклерозе. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2012; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-endotelialnyh-progenitornyh-kletok-pri-ateroskleroze> (дата обращения: 25.07.2021).
Semenova A.E., Sergienko I.V., Dombrovskij A.L., Rvacheva A.V. Rol' endotelial'nyh progenitornyh kletok pri ateroskleroze. *Aterosklerozi i dislipidemii*, 2012; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-endotelialnyh-progenitornyh-kletok-pri-ateroskleroze> (дата обращения: 25.07.2021). (In Russ.)
64. Придова С.П., Сомонова О.В., Кашия Ш.Р., Обухова О.А., Сотников А.В. Роль тромбоцитов в воспалении и иммунитете. *Res. Pract. Med. J.*, 2018; 3 (5): 40–52. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-trombotsitov-v-vospalenii-i-immunitete> (дата обращения: 07.03.2021). doi: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-4
Pridova S.P., Somonova O.V., Kashiya Sh.R., Obuhova O.A., Sotnikov A.V. Rol' trombocitov v vospalenii i immunitete. *Research'n Practical Medicine Journal*, 2018; 3 (5): 40–52. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-trombotsitov-v-vospalenii-i-immunitete> (data obrashcheniya: 07.03.2021). DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-4. (In Russ.)
65. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Ч. 1. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток. *Мед. иммунология*, 2018; 6 (20): 785–796. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsity-kak-aktivatory-i-regulyatory-vospalitelnyh-i-immunnyh-reaktsiy-chast-1-osnovnye-harakteristiki-trombotsitov-kak> (дата обращения: 29.11.2020). doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796
Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakuceni P.P. Trombocytov kak aktivatory i regulatory vospalitel'nyh i immunnyh reakcij. CHast' 1. Osnovnye karakteristiki trombocitov kak vospalitel'nyh kletok. *Medicinskaya immunologiya*, 2018; 6 (20): 785–796. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsity-kak-aktivatory-i-regulyatory-vospalitelnyh-i-immunnyh-reaktsiy-chast-1-osnovnye-harakteristiki-trombotsitov-kak> (data obrashcheniya: 29.11.2020). doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796. (In Russ.)
66. Wang Z.T., Wang Z., Hu Y.W. Possible roles of platelet-derived microparticles in atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2016 May; 248: 10–16. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.004. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26978582.
67. Suades R., Padry T., Alonso R., Mata P., Badimon L. High levels of TSP1+CD142+ platelet-derived microparticles characterise young patients with high cardiovascular risk and subclinical atherosclerosis. *Thromb. Haemost.*, 2015; 114 (6): 1310–1321. doi: 10.1160/TH15-04-0325
68. Xiang B., Zhang G., Ye Sh. et al. Characterization of a novel integrin binding protein, VPS33B, which is important for platelet activation and *in vivo*. *Circulation*, 2015; 132: 2334–2344. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018361
69. Ruggeri Z.M. The role of von Willebrand factor in thrombus formation. *Thromb. Res.*, 2007; 120 (suppl 1): S5–S9. doi: 10.1016/j.thromres.2007.03.011
70. Spiel A.O., Gilbert J.C., Jilma B. von Willebrand factor in cardiovascular disease: focus on acute coronary syndromes. *Circulation*, 2008; 117 (11): 1449–1459. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.722827
71. Sonneveld M.A., Kavousi M., Ikram M.A. et al. Low ADAMTS-13 activity and the risk of coronary heart disease: a prospective cohort study: the Rotterdam study. *J. Thromb. Haemost.*, 2016; 14 (11): 2114–2120. doi: 10.1111/jth.13479
72. Theilmeyer G., Michiels C., Spaepen E., Vreys I., Collen D., Vermylen J., Hoylaerts M.F. Endothelial von Willebrand factor recruits platelets to atherosclerosis-prone sites in response to hypercholesterolemia. *Blood.*, 2002 Jun 15; 99 (12): 4486–4493. doi: 10.1182/blood.v99.12.4486. PMID: 12036879
73. Chung D.W., Chen J., Ling M. et al. High-density lipoprotein modulates thrombosis by preventing von Willebrand factor self-association and subsequent platelet adhesion. *Blood.*, 2016; 127 (5): 637–645. doi: 10.1182/blood-2014-09-599530
74. Kuijper P.H., Gallardo Torres H.I., Houben L.A., Lammers J.W., Zwaginga J.J., Koenderman L. P-selectin and MAC-1 mediate monocyte rolling

- and adhesion to ECM-bound platelets under flow conditions. *J. Leukoc. Biol.*, 1998; 64 (4): 467–473. doi: 10.1002/jlb.64.4.467
75. Свиридова С.П., Сомонова О.В., Кашия Ш.Р., Обухова О.А., Сотников А.В. Роль тромбоцитов в воспалении и иммунитете. *Исследования и практика в медицине*. 2018; 5 (3): 40–52. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-3-4>
 - Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakuseni P.P. Trombocytosis kak aktivatory i regulatory vospalitel'nyh i immunnyh reakcij. CHast' 1. Osnovnye harakteristiki trombocitov kak vospalitel'nyh kletok. *Medicinskaya immunologiya*, 2018; 6 (20): 785–796. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsity-kak-aktivatory-i-regulatory-vospalitelnyh-i-immunnyh-reaktsiy-chast-1-osnovnye-harakteristiki-trombotsitov-kak> (data obrashcheniya: 29.11.2020). doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796. (In Russ.)
 76. Ahn K.C., Jun A.J., Pawar P. et al. Preferential binding of platelets to monocytes over neutrophils under flow. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005; 329 (1): 345–355. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.01.146
 77. Henn V., Slupsky J.R., Grdfe M., Anagnostopoulos I., Furrer R., Myller-Berghaus G., Kroczeck R.A. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*, 1998 Feb 5; 391 (6667): 591–594. doi: 10.1038/35393. PMID: 9468137.
 78. Jenne C.N., Urrutia R., Kubes P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity. *Int. J. Lab. Hematol.*, 2013 Jun; 35 (3): 254–261. doi: 10.1111/ijlh.12084. PMID: 23590652.
 79. Lindemann S., Tolley N.D., Dixon D.A. et al. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1 β synthesis. *J. Cell. Biol.*, 2001; 154 (3): 485–490. doi: 10.1083/jcb.200105058
 80. Huo Y., Ley K.F. Role of platelets in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2004; 14 (1): 18–22. doi: 10.1016/j.tcm.2003.09.007
 81. von Hundelshausen P., Schmitt M.M. Platelets and their chemokines in atherosclerosis-clinical applications. *Front Physiol.*, 2014; 5: 294. doi: 10.3389/fphys.2014.00294
 82. Patzelt J., Mueller K., Breuning S., Karathanos A., Schleicher R., Seizer P. et al. Expression of anaphylatoxin receptors on platelets in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis*, 2015; 238 (2): 289–295. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.002
 83. Seno T., Inoue N., Gao D. et al. Involvement of NADH/NADPH oxidase in human platelet ROS production. *Thromb. Res.*, 2001; 103 (5): 399–409. doi: 10.1016/s0049-3848(01)003. Vischer UM, Jornot L., Wollheim C.B., Theler J.M. Reactive oxygen intermediates induce regulated secretion of von Willebrand factor from cultured human vascular endothelial cells. *Blood.*, 1995; 85 (11): 3164–3172. PMID: 7756649.
 84. Мансурова Д.А. Ингибиторы P2Y12 рецепторов тромбоцитов при остром коронарном синдроме: эффективность и безопасность применения, методы оценки. Обзор литературы. *Наука и здравоохранение*, 2018; 3 (20). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ingibitory-p2y12-retseptorov-trombotsitov-pri-ostrom-koronarnom-sindrome-effektivnost-i-bezopasnost-primeneniya-metody-otsenki-obzor> (дата обращения: 25.07.2021).
 - Mansurova D.A. Ingibitory P2Y12 receptorov trombotocitov pri ostrom koronarnom sindrome: effektivnost' i bezopasnost' primeneniya, metody ocenki. Obzor literatury. *Nauka i zdavoohranenie*, 2018; 3 (20). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ingibitory-p2y12-retseptorov-trombotsitov-pri-ostrom-koronarnom-sindrome-effektivnost-i-bezopasnost-primeneniya-metody-otsenki-obzor> (data obrashcheniya: 25.07.2021). (In Russ.)
 85. Терешенко С.Н., Джаиани Н.А. Анти тромботическая терапия как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Фокус на ацетилсалициловую кислоту. *Трудный пациент*, 2008; 11: 25–32. Tereshchenko S.N., Dzhaiani N.A. Antithrombotic therapy as a basis for prevention of cardiovascular complications. Focus on acetylsalicylic acid. *Trudnyy patsient*, 2008; 11: 25–32. (In Russ.)
 86. Лупанов В.П. Применение ацетилсалициловой кислоты с целью вторичной профилактики коронарной болезни сердца. *Рус. мед. журн.*, 2005; 13 (15): 1053–1056. Lupanov V.P. The use of aspirin for secondary prevention of coronary heart disease. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*, 2005; 13 (15): 1053–1056. (In Russ.)
 87. Ogawa H., Nakayama M., Morimoto T. et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008; 300 (18): 2134–2141.
 88. Belch J., MacCuish A., Campbell I. et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*, 2008; 337: a1840.
 89. de Berardis G., Sacco M., Strippoli G.F. et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2009; 339: b4531.
 90. McFadyen J.D., Schaff M., Peter K. Current and future antiplatelet therapies: emphasis on preserving haemostasis. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2018 Mar; 15 (3): 181–191. doi: 10.1038/nrcardio.2017.206. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29297508.
 91. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R., Buring J., Hennekens C., Kearney P., Meade T., Patrono C., Roncaglioni M.C., Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009 May 30; 373 (9678): 1849–1860. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1. PMID: 19482214; PMCID: PMC2715005.
 92. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002 Jan 12; 324 (7329): 71–86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71. Erratum in: *BMJ*, 2002 Jan 19; 324 (7330): 141. PMID: 11786451; PMCID: PMC64503.
 93. Knuuti J., Wijnjs W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F.,

- Deaton C., Cuisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardson T., Escaned J., Gersh B.J., Svitil P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J.J.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.*, 2020 Jan 14; 41 (3): 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur. Heart J.* 2020 Nov 21; 41 (44): 4242. PMID: 31504439.
94. Zheng S.L., Roddick A.J. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 2019 Jan 22; 321 (3): 277–287. doi: 10.1001/jama.2018.20578. Erratum in: *JAMA*, 2019 Jun 11; 321 (22): 2245. PMID: 30667501; PMCID: PMC6439678.
95. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L., Mafham M., Wallendszus K., Stevens W., Buck G., Barton J., Murphy K., Aung T., Haynes R., Cox J., Murawska A., Young A., Lay M., Chen F., Sammons E., Waters E., Adler A., Bodansky J., Farmer A., McPherson R., Neil A., Simpson D., Peto R., Baigent C., Collins R., Parish S., Armitage J. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 2018 Oct 18; 379 (16): 1529–1539. doi: 10.1056/NEJMoa1804988. Epub 2018 Aug 26. PMID: 30146931.
96. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R., Cricelli C., Darius H., Gorelick P.B., Howard G., Pearson T.A., Rothwell P.M., Ruilope L.M., Tendera M., Tognoni G; ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2018 Sep 22; 392 (10152): 1036–1046. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X. Epub 2018 Aug 26. PMID: 30158069; PMCID: PMC7255888.
97. McNeil J.J., Wolfe R., Woods R.L., Tonkin A.M., Donnan G.A., Nelson M.R., Reid C.M., Lockery J.E., Kirpach B., Storey E., Shah R.C., Williamson J.D., Margolis K.L., Ernst M.E., Abhayaratna W.P., Stocks N., Fitzgerald S.M., Orchard S.G., Trevaks R.E., Beilin L.J., Johnston C.I., Ryan J, Radziszewska B., Jelinek M., Malik M., Eaton C.B., Brauer D., Cloud G., Wood E.M., Mahady S.E., Satterfield S., Grimm R., Murray A.M.; ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N. Engl. J. Med.*, 2018 Oct 18; 379 (16): 1509–1518. doi: 10.1056/NEJMoa1805819. Epub 2018 Sep 16. PMID: 30221597; PMCID: PMC6289056.
98. Cyrus T., Sung S., Zhao L., Funk C.D., Tang S., Praticr D. Effect of low-dose aspirin on vascular inflammation, plaque stability, and atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation*, 2002 Sep 3; 106 (10): 1282–1287. doi: 10.1161/01.cir.0000027816.54430.96. PMID: 12208806.
99. Tous M., Ferrü N., Vilella E., Riu F., Camps J., Joven J. Aspirin attenuates the initiation but not the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice fed a high-fat, high-cholesterol diet. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2004 Jul; 95 (1): 15–19. doi: 10.1111/j.1742-7843.2004.pto950104.x. PMID: 15245571.
100. Afek A., Kogan E., Maysel-Auslender S., Mor A., Regev E., Rubinstein A., Keren G., George J. Clopidogrel attenuates atheroma formation and induces a stable plaque phenotype in apolipoprotein E knockout mice. *Microvasc. Res.*, 2009 May; 77 (3): 364–369. doi: 10.1016/j.mvr.2009.01.009. Epub 2009 Jan 31. PMID: 19323972.
101. Li M., Zhang Y., Ren H., Zhang Y., Zhu X. Effect of clopidogrel on the inflammatory progression of early atherosclerosis in rabbits model. *Atherosclerosis*, 2007 Oct; 194 (2): 348–356. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.006. Epub 2006 Dec 6. PMID: 17156785.
102. Yamamoto Y., Yamashita T., Kitagawa F., Sakamoto K., Giddings J.C., Yamamoto J. The effect of the long term aspirin administration on the progress of atherosclerosis in apoE^{-/-} LDLR^{-/-} double knockout mouse. *Thromb. Res.*, 2010 Mar; 125 (3): 246–252. doi: 10.1016/j.thromres.2009.11.008. Epub 2009 Dec 16. PMID: 20005558.
103. Heim C., Gebhardt J., Ramsperger-Gleixner M., Jacobi J., Weyand M., Ensminger S.M. Clopidogrel significantly lowers the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice *in vivo*. *Heart Vessels.*, 2016 May; 31 (5): 783–794. doi: 10.1007/s00380-015-0696-7. Epub 2015 Jun 11. PMID: 26062773.

Сведения об авторе:

Татьяна Олеговна Николаева, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, доцент по специальности «Кардиология», ORCID iD: 0000-0002-1103-5001, e-mail: tabo51610@gmail.com

Information about the author:

Tatyana O. Nikolaeva, associate professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Associate Professor in the specialty «Cardiology», candidate of medical sciences, ORCID iD: 0000-0002-1103-5001, e-mail: tabo51610@gmail.com

Поступила в редакцию 25.07.2021
Принята к печати 26.09.2021

Received 25.07.2021
Accepted 26.09.2021

