

## КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

DOCTOR.RU CARDIOLOGY INTERNAL MEDICINE

### Авторы номера

Барбараш О.Л.  
Карпов Ю.А.  
Котовская Ю.В.  
Ткачёва О.Н.  
Елисеев М.С.  
Белобородова Е.В.  
Рунихина Н.К.  
Шарашкина Н.В.  
Баев В.М.  
Булкина О.С.  
Лопухова В.В.  
Бернс С.А.  
Лунева С.Н.  
Сазонова Н.В.  
Бойчук С.П.  
Бурковская В.А.  
Матвеева Е.Л.  
Останко В.Л.  
Сотникова Л.С.  
Боровкова Н.Ю.  
и другие

### Ольга Николаевна Ткачёва

Интервью с профессором, главным внештатным специалистом-гериатром Минздрава России, директором Российского геронтологического научно-клинического центра читайте на с. 4–5

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# Доктор.Ру

№ 2 (157), 2019

Научно-практический медицинский рецензируемый журнал «Доктор.Ру» Кардиология Терапия № 2 (157), 2019

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Индексируется импакт-фактор РИНЦ: 5-летний 2017 — 0,402

Главный редактор «Доктор.Ру» Кардиология Терапия Карпов Ю.А., д. м. н., профессор

Научные редакторы  
Барбараш О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор  
Брагина А.Е., д. м. н., профессор  
Каретникова В.Н., д. м. н., профессор  
Кушнаренко Н.Н., д. м. н., доцент  
Ларина В.Н., д. м. н., профессор  
Мельникова Е.А., д. м. н.  
Недошвин А.О., д. м. н., профессор  
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор  
Явелов И.С., д. м. н., профессор  
Ястребцева И.П., д. м. н.

Директор журнала  
Антониади Е.Г.

Медицинский советник  
Шутов Д.В., д. м. н.

Реклама  
sales@journaldoctor.ru

Шеф-редактор  
Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция  
Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото  
на первой обложке, с. 4 из архива НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Адрес редакции  
107078, г. Москва,  
ул. Новая Басманная,  
д. 23, стр. 1а, а/я 52.  
Тел.: +7 (495) 580-09-96  
E-mail: redactor@journaldoctor.ru

■ — на правах рекламы

Учредитель Некоммерческое партнерство содействия развитию системы здравоохранения и медицины «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Издание зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций (ПИ № 77-13286 от 05 августа 2002 г.), зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия (ПИ № ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.)

При перепечатке текстов и фотографий, а также при цитировании материалов журнала ссылка обязательна

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов

За точность сведений об авторах, правильность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы

Отпечатано в ООО «Юнион Принт»  
Периодичность: 12 номеров в год  
Тираж Print-версии: 5 000 экз.  
Digital-распространение: ~ 10 000 адр.

На сайте <https://journaldoctor.ru> и в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU доступны полные тексты статей. Каждой статье присваивается DOI

Подписной индекс журнала в каталоге Агентства «Роспечать»:  
на полугодие — 18413;  
на год — 80366

# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Доктор.Ру

КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ  
№ 2 (157), 2019

## ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 Профессор О.Н. Ткачёва: «...нам важно как можно дольше сохранить высокое качество жизни пожилого человека...»

## КАРДИОЛОГИЯ

- 6–11 Новые европейские рекомендации по миокардиальной реваскуляризации: позиции ЧКВ при стабильной ИБС  
Козловская И.Л., Лопухова В.В., Булкина О.С., Карпов Ю.А.
- 12–18 Возможности шкалы GRACE в долгосрочной оценке риска у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST  
Бернс С.А., Шмидт Е.А., Клименкова А.В., Туманова С.А., Барбараш О.Л.
- 19–22 Физические нагрузки как средство профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых пациентов  
Котовская Ю.В., Ткачёва О.Н., Рунихина Н.К., Лузина А.В.
- 23–26 Антигипертензивная терапия у пациентки с синдромом старческой астении. Клинический случай  
Лузина А.В., Ткачёва О.Н., Рунихина Н.К.
- 27–30 Влияние ортостатической артериальной гипотензии на показатели функционального статуса у лиц пожилого и старческого возраста  
Шарашкина Н.В., Рунихина Н.К., Ткачёва О.Н.
- 31–36 Анемия при хронической сердечной недостаточности: взгляд на патогенез и пути коррекции  
Ткаченко Е.И., Боровкова Н.Ю., Буянова М.В.
- 37–40 Особенности структурно-функциональных параметров глубоких вен нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией  
Баев В.М., Вагапов Т.Ф., Летягина С.В.

## ТЕРАПИЯ

- 41–46 Особенности метаболического синдрома на фоне жировой болезни печени у женщин в перименопаузе  
Костякова И.В., Сотникова Л.С., Белобородова Е.В., Бурковская В.А., Останко В.Л., Аспембитова А.Т.

## РЕВМАТОЛОГИЯ

- 47–54 Значение гиперурикемии в развитии заболеваний человека и методы ее коррекции  
Елисеева М.Е., Елисеев М.С.
- 55–60 Роль кальция и витамина D<sub>3</sub> в восстановлении целостности костей после переломов  
Лунева С.Н., Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г., Бойчук С.П., Сазонова Н.В.

## 61 СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Анонс

## ЧИТАЙТЕ В СЛЕДУЮЩЕМ НОМЕРЕ:

- статью о роли питания в профилактике ишемической болезни сердца
- материал о новых методах детекции антифосфолипидных антител
- публикацию по результатам исследования хронических неинфекционных заболеваний у пациентов после трансплантации печени

## INTERVIEW

- 4–5 **Prof. O.N. Tkacheva:** "...it is important for us to maintain a good quality of life for older patients as long as possible..."

## CARDIOLOGY

- 6–11 **The New European Guidelines on Myocardial Revascularization: PCI in Patients with Stable CAD**  
I.L. Kozlovskaya, V.V. Lopukhova, O.S. Bulkina, Yu.A. Karpov
- 12–18 **Using the GRACE Score to Assess Long-term Risk in Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome**  
S.A. Berns, E.A. Schmidt, A.V. Klimenkova, S.A. Tumanova, O.L. Barbarash
- 19–22 **Physical Activity As a Preventive Measure against Cardiovascular Disease in Elderly Patients**  
Yu.V. Kotovskaya, O.N. Tkacheva, N.K. Runikhina, A.V. Luzina
- 23–26 **Antihypertensive Treatment for a Female Patient with Frailty Syndrome: a Case Report**  
A.V. Luzina, O.N. Tkacheva, N.K. Runikhina
- 27–30 **The Effects of Orthostatic Hypotension on Functional Status Parameters in Elderly and Very Elderly People**  
N.V. Sharashkina, N.K. Runikhina, O.N. Tkacheva
- 31–36 **Anemia in Patients with Chronic Heart Failure: A View of Pathogenesis and Treatment Options**  
E.I. Tkachenko, N.Yu. Borovkova, M.V. Buyanova
- 37–40 **Structural and Functional Parameters of Lower-Limb Deep Veins in Hypertensive Male Patients**  
V.M. Baev, T.F. Vagapov, S.V. Letyagina

## INTERNAL MEDICINE

- 41–46 **Characteristics of Metabolic Syndrome in Perimenopausal Women with Fatty Liver Disease**  
I.V. Kostyakova, L.S. Sotnikova, E.V. Beloborodova, V.A. Burkovskaya, V.L. Ostanko, A.T. Aspembitova

## RHEUMATOLOGY

- 47–54 **The Role of Hyperuricemia in Human Morbidity, and Treatment Options**  
M.E. Eliseeva, M.S. Eliseev
- 55–60 **The Role of Calcium and Vitamin D<sub>3</sub> in the Repair of Fractured Bones**  
S.N. Luneva, E.L. Matveeva, A.G. Gasanova, S.P. Boichuk, N.V. Sazonova

## 61 LIST OF ABBREVIATIONS

### Announcement

### IN NEXT ISSUE:

- The role of diet in prevention of coronary artery disease
- New methods for detecting antiphospholipid antibodies
- A study of chronic non-infectious diseases in liver transplant recipients

Academic and Practical  
Peer-Reviewed Medical Journal  
Doctor.Ru Cardiology Internal Medicine  
No. 2 (157), 2019

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index  
5-year impact factor (2017): 0.402

**Editor-in-Chief**  
Doctor.Ru Cardiology Internal Medicine  
Yu.A. Karpov, Professor, Doctor of Medical Sciences

**Science Editors:**  
O.L. Barbarash, Professor, Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences  
A.E. Bragina, Professor, Doctor of Medical Sciences  
V.N. Karetnikova, Professor, Doctor of Medical Sciences  
N.N. Kushnarenko, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences  
V.N. Larina, Professor, Doctor of Medical Sciences  
E.A. Melnikova, Doctor of Medical Sciences  
A.O. Nedoshivin, Professor, Doctor of Medical Sciences  
N.E. Chernenkovskaya, Professor, Doctor of Medical Sciences  
I.S. Yavelov, Professor, Doctor of Medical Sciences  
I.P. Yastrebsteva, Doctor of Medical Sciences

**Journal Director**  
E.G. Antoniadi

**Medical Counselor**  
D.V. Shutov, Doctor of Medical Sciences

For advertising inquiries please contact us at:  
sales@journaldoctor.ru

**Managing Editor**  
E.B. Sergeeva, eb.sergeeva@journaldoctor.ru

**Journal layout and color scheme**  
E.A. Beleseva, e.beleseva@journaldoctor.ru

**Photos**  
Front cover and page 4: Archive of the nonprofit partnership RUSMEDICAL GROUP

**Journal Central Office:**  
23 Novaya Basmannay St., bld. 1a, Moscow, 107078  
or P.O. Box 52, Moscow, 107078  
Tel.: +7 (495) 580-09-96  
E-mail: redactor@journaldoctor.ru

■ This is paid promotional information

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems

Doctor.Ru was registered by the Russian Federation Ministry of the Press, Broadcasting and Mass Communications (PI 77-13286 issued August 5, 2002) and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 issued April 23, 2008)

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials. The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Printed by: Union Print LLC  
Frequency: 12 issues a year  
Circulation of the printed version: 5,000 copies  
Digital distribution: approx. 10,000 emails

Full texts of our articles are available at <https://journaldoctor.ru> and at the scientific electronic library eLIBRARY.RU. Every article is assigned a DOI number.

Subscription codes in the Rospetchat catalogue:  
18413 (6-month subscription)  
80366 (12-month subscription)

# РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ»

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель: **Краснов В.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва

**Антиониади Е.Г.**, г. Москва; **Геппе Н.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Карпов Ю.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Лусс Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Малыгин А.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Пасечник И.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Разумов А.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва; **Хамошина М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Шмелёв Е.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Щербаков П.Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

### ■ АЛЛЕРГОЛОГИЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ

**Боровик Т.Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Ильина Н.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Короткий Н.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Петров Р.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Ревякина В.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Сизякина Л.П.**, д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону

### ■ АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

**Арьков В.В.**, д. м. н., профессор РАН, г. Москва  
**Губайдуллин Р.Р.**, д. м. н., г. Москва  
**Кочетков А.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Овечкин А.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Проценко Д.Н.**, к. м. н., г. Москва  
**Рассулова М.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Турова Е.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва

### ■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

**Бакулин И.Г.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Бордин Д.С.**, д. м. н., г. Москва  
**Веселов В.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Нечипай А.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Осипенко М.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск  
**Старков Ю.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Цуканов В.В.**, д. м. н., профессор, г. Красноярск  
**Шептулин А.А.**, д. м. н., г. Москва  
**Kantsevov Sergey V.**, MD, Prof., USA  
**Malfertheiner Peter**, MD, Prof., Germany  
**Megraud Francis**, Prof., France  
**O'Morain Colm**, MSc, MD, Prof., Ireland  
**Tohru Iton**, MD, Prof., Japan

### ■ ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

**Андреева Е.Н.**, д. м. н., г. Москва  
**Анциферов М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Дедов И.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Петунина Н.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Прилепская В.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Радзинский В.Е.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Савельева Г.М.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Серов В.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Сутурина Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Иркутск  
**Фаткуллин И.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Казань  
**Шестакова М.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

### ■ КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

**Авдеев С.Н.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Аксёнова В.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Боева О.И.**, д. м. н., доцент, г. Ставрополь  
**Бокерия О.Л.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Васильева Е.Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Вёрткин А.Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Генс Г.П.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Илькович М.М.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Калинкин А.Л.**, к. м. н., г. Москва  
**Карпова Е.П.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Маев И.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Мазуров В.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Мартынов А.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

**Мисникова И.В.**, д. м. н., г. Москва  
**Степанян И.Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Фитце И.**, д. м. н., профессор, Германия  
**Чазова И.Е.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Чернеховская Н.Е.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Школьникова М.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Шульженко Л.В.**, д. м. н., г. Краснодар

### ■ НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

**Гусев Е.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Одинак М.М.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Тиганов А.С.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Турбина Л.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Шамрей В.К.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Яхно Н.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

### ■ ПЕДИАТРИЯ

**Бельмер С.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Горелов А.В.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Дронов И.А.**, к. м. н., г. Москва  
**Заболотских Т.В.**, д. м. н., профессор, г. Благовещенск  
**Козлова Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Смоленск  
**Кондюрина Е.Г.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск  
**Конь И.Я.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Лукушкина Е.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород  
**Малахов А.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Подчерняева Н.С.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Ревякина В.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Студеникин В.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Таточенко В.К.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Щербакова М.Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва

## MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD JOURNAL DOCTOR.RU

### MANAGING EDITORIAL BOARD

Chairman: V.N. Krasnov

E.G. Antoniadis, N.A. Gepppe, Yu.A. Karpov, L.V. Luss, A.G. Malyavin, I.N. Pasechnik, A.N. Razumov, M.B. Khamoshina, E.I. Shmelev, P.L. Shcherbakov

### ADVISORY EDITORIAL BOARD

#### Allergology and Dermatology

T.E. Borovik, N.I. Il'ina, N.G. Korotky, R.V. Petrov, V.A. Revyagina, L.P. Sizyagina

#### Anesthesiology and Critical Care Medicine

**Medical Rehabilitation**  
V.V. Arkov, R.R. Gubaidullin, A.V. Kochetkov, A.M. Ovechkin, D.N. Protsenko, M.A. Rassulova, E.A. Turova

#### Gastroenterology

I.G. Bakulin, D.S. Bordin, V.V. Veselov, A.M. Nechipai, M.F. Osipenko, Yu.G. Starikov,

V.V. Tsukanov, A.A. Sheptulin, Kantsevov Sergey V., Malfertheiner Peter, Megraud Francis, O'Morain Colm, Tohru Iton

#### Gynecology and Endocrinology

E.N. Andreeva, M.B. Antsiferov, I.I. Dedov, N.A. Petunina, V.N. Prilepskaya, V.E. Radzinsky, G.M. Savelyeva, V.N. Serov, L.V. Suturina, I.F. Fatkullin, M.V. Shestakova

#### Cardiology Internal Medicine

S.N. Avdееv, V.A. Aksyonova, O.I. Boeva, O.L. Bokeria, E.Yu. Vasilieva, A.L. Vyorkin, G.P. Guens, M.M. Il'kovich, A.L. Kalinkin, E.P. Karpova, I.V. Maev, V.I. Mazurov,

A.I. Martynov, I.V. Misnikova, I.E. Stepanyan, I. Fietze, I.E. Chazova, N.E. Tchernehovskaya, M.A. Shkolnikova, L.V. Shulzhenko

#### Neurology and Psychiatry

E.I. Gusev, M.M. Oadinak, A.S. Tiganov, L.G. Turbina, V.K. Shamrey, N.N. Yakhno

#### Pediatrics

S.V. Belmer, A.V. Gorelov, I.A. Dronov, T.V. Zabolotskih, L.V. Kozlova, E.G. Kondyurina, I.Ya. Kon', E.F. Lukushkina, A.B. Malakhov, N.S. Podtchernyaeva, V.A. Revyagina, V.M. Studenikin, V.K. Tatochenko, M.Yu. Shcherbakova

## «...нам важно как можно дольше сохранить высокое качество жизни пожилого человека...»



*Ткачёва Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист-гериатр Минздрава России, директор Российского геронтологического научно-клинического центра. Автор более 300 научных работ, 11 монографий, национальных рекомендаций, имеет авторское свидетельство на изобретение, три патента на изобретения. Под ее руководством защищены 20 кандидатских и 5 докторских диссертаций.*

*Президент Общероссийской общественной организации «Российская ассоциация геронтологов и гериатров», член Общероссийской общественной организации «Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний», Общероссийской общественной организации «Российское кардиологическое общество», Общероссийской организации «Российское медицинское общество по артериальной гипертензии», Национального медицинского общества профилактической кардиологии, Европейского общества кардиологов, Европейского общества гериатрической медицины.*

— **Уважаемая Ольга Николаевна, расскажите, как у нас в стране развивается медицина для пожилых?**

— В России сейчас активно создается и развивается гериатрическая служба. В 2016 г. принят Порядок оказания медицинской помощи по профилю «гериатрия». В соответствии с ним формируется трехуровневая система оказания гериатрической помощи.

Первый уровень — поликлиники, где работают кабинеты врачей-гериатров с квалифицированными медсестрами и специалистами по социальной работе. Второй уровень — стационары с гериатрическими отделениями и консультационно-гериатрическими бригадами. Третий — региональные гериатрические центры.

К нам в Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ им. Н.И. Пирогова нередко обращаются врачи амбулаторного звена с просьбой скорректировать лечение наблюдаемых ими 90–100 летних пациентов. В связи с этим мы решили проводить дистанционное консультирование терапевтов, которые ведут пациентов-долгожителей и супердолгожителей.

— **Какие мишени геропротекции уже выявлены? В каком направлении идут исследования в этой области?**

— Мы считаем, что, работая во многих направлениях, сможем продвинуться в понимании процессов старения. Сейчас геронтология сконцентрировалась на таких факторах, как изменение образа жизни, снижение калорийности

питания и потребления простых углеводов, увеличение физических нагрузок. Хотелось бы подчеркнуть, что современная медицина — медицина профилактическая. В нашей стране создана система диспансеризации и профилактического консультирования. Прежде всего, нужно более серьезно подходить к информированию населения об их важности и доступности. Еще одна задача — сделать модным здоровый образ жизни.

Нельзя не упомянуть и об интенсивно развивающихся технологиях создания биопрепаратов, которые вносят весомый вклад в повышение продолжительности и качества жизни при многих заболеваниях. Уже получены интересные данные о том, что замедлять процессы старения могут инсулиносенситайзеры, некоторые молекулы статинов, ингибиторы АПФ.

— **Чем отличаются алгоритмы обследования людей пожилого возраста от привычного осмотра терапевта?**

— Задача гериатра — провести специализированную комплексную оценку пациента, чтобы определить, есть ли у него сугубо гериатрические проблемы. Затем нужно выяснить, как гериатрические синдромы могут повлиять на течение его хронических терапевтических заболеваний и на тактику ведения. Вот почему прием у гериатра занимает гораздо больше времени, чем у терапевта.

Не секрет, что врачи общей практики не слишком хорошо знакомы

с проблемами пожилых людей. Речь идет не только о болезнях, которые у пожилых лечатся совершенно иначе, чем у лиц молодого и среднего возраста, но и о других проблемах, связанных со старением: о потере физической и функциональной активности, снижении когнитивных функций. Гериатр стремится обеспечить пожилому человеку комфортную среду, чтобы он как можно дольше сохранял свою независимость от окружающих.

— **Расскажите, пожалуйста, о современных подходах к диагностике старческой астении.**

— Диагностика синдрома старческой астении основывается на данных комплексной гериатрической оценки. С помощью специальных опросников выявляют риск падений, переломов, оценивают наличие и выраженность когнитивных нарушений, депрессии, также оценивают качество жизни пожилого человека, социальные условия, в которых он находится, его физическую активность, способность к самообслуживанию и т. д. Проводят специальные тесты для оценки физического функционирования, базовой и инструментальной активности больного. Все это необходимо для разработки индивидуального плана ведения пациента с учетом его особенностей и выявленных гериатрических синдромов, а также для того, чтобы вовремя подключить социальные службы и при необходимости обучить родственников уходу за человеком со старческой астенией.

**— Каковы особенности хронической сердечной недостаточности у пожилых людей?**

— Наиболее частая особенность сердечной недостаточности у лиц пожилого возраста — сохранная фракция сердечного выброса. Однако это обстоятельство вовсе не предполагает благоприятный прогноз. В 2018 г. опубликовано согласительное мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Европейской ассоциации терапевтов по проблеме сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Один из важнейших выводов документа — необходимость составления индивидуального плана ведения пожилого пациента, причем его должна выполнять мультидисциплинарная команда специалистов-медиков.

**— В чем особенность лечения болевого синдрома у пожилых людей?**

— Боль — одна из самых распространенных проблем. Как правило, ее купируют приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Однако их побочные эффекты довольно опасны для людей пожилого возраста. И даже если сам пациент имеет представление о риске возникновения у него язвенной болезни желудка, он зачастую все равно самостоятельно и бесконтрольно принимает «защитающие» слизистую желудка препараты. Это обстоятельство еще больше ухудшает общий гериатрический статус. В задачи гериатра входит подбор безопасной и эффективной терапии боли.

**— Как реализуется индивидуализированный подход к ведению пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом и артериальной гипертензией (АГ)?**

— В обоих случаях действует четкий принцип — выше, меньше, дольше. Имеется в виду, что целевые уровни глюкозы в крови и артериального давления (АД) у пожилых несколько выше, чем у более молодых людей. Поэтому начинать лечение диабета и АГ предпочтительно с малых доз и монотерапии. А «дольше» означает, что мы наращиваем дозы сахароснижающего или антигипертензивного препарата в несколько раз дольше, чем у более молодых больных.

В 2018 г. Европейским обществом кардиологов и Европейским обществом по артериальной гипертензии выпущена новая версия рекомендаций по АГ.

Согласно им, тактика ведения пациентов стала больше ориентироваться на раннее лечение АГ с достижением более жестких целевых уровней АД. Хочу обратить внимание на то, что в новой версии рекомендаций четко сформулировано, что даже очень пожилой возраст не является критерием, ограничивающим применение антигипертензивной терапии.

Главными факторами, усложняющими лечение АГ у пациентов старших возрастных групп, становятся полиморбидность, прием большого количества других препаратов, ортостатическая гипотония, старческая астения и отсутствие однозначных данных о пользе/вреде лечения АГ.

Для скрининга на наличие синдрома старческой астении используют валидированный опросник «Возраст не помеха». При высоковероятной старческой астении для дальнейшей диагностики синдрома выполняется комплексная гериатрическая оценка в условиях гериатрического кабинета или отделения. Это многомерный междисциплинарный диагностический процесс, включающий определение физического и психоэмоционального статуса, функциональных возможностей и социальных проблем пожилого человека для разработки плана лечения и наблюдения, направленного на восстановление или поддержание его функциональной активности.

В новой версии рекомендаций по лечению АГ у пациентов старших возрастных групп следует отметить следующие практически важные позиции. Дифференцирован в зависимости от возраста уровень САД для начала антигипертензивной терапии: у пациентов 65–79 лет  $\geq 140$  мм рт. ст., 80 лет и старше  $\geq 160$  мм рт. ст. Целевой диапазон САД для всех пациентов 65 лет и старше составляет 130–139 мм рт. ст. Более того, рекомендовано избегать снижения САД менее 130 мм рт. ст.

Для пациентов со старческой астенией целевое АД не установлено. Уровень АД на фоне антигипертензивной терапии у таких больных можно считать приемлемым, если его достижение не приводит к ухудшению функционального и когнитивного статуса или утрате автономности. Несмотря на приоритет стартовой комбинированной терапии для большинства пациентов, у лиц 80 лет и старше и больных со старческой астенией рекомендовано начинать с монотерапии АГ и использовать комбинации минимальных возможных доз препаратов.

У пациентов старших возрастных групп должна проводиться тщатель-

ная оценка ортостатической гипотонии (симптомной и бессимптомной) перед началом антигипертензивной терапии, после ее назначения и при любом изменении ее режима. Следует избегать применения препаратов, повышающих риск ортостатической гипотонии. Нужно также тщательно мониторировать безопасность снижения АД.

**— Что можно сказать об особенностях назначения статинов пациентам старше 75 лет?**

— В настоящее время нет убедительных данных о пользе статинов для пациентов 75 лет и старше. Для первичной профилактики назначение этих препаратов не рекомендовано, поскольку риски побочных эффектов и непредвиденных лекарственных сочетаний гораздо выше, чем реальная польза. То же самое можно сказать и о применении для первичной профилактики ацетилсалициловой кислоты у больных этой возрастной группы.

Если речь идет о вторичной профилактике, то назначение статинов обосновано, но в этом случае возможно использование менее интенсивной статинотерапии, чем у пациентов более молодого возраста.

**— В связи со старением населения как должна измениться подготовка врачей амбулаторного звена?**

— Гериатрия — новая для России специальность. Она активно развивается всего лишь с 2015 г. За такой короткий срок невозможно подготовить достаточное количество специалистов. В РНИМУ им. Н.И. Пирогова на базе Российского геронтологического научно-клинического центра проводятся циклы для врачей разных специальностей, для преподавателей вузов, которые уже обучают гериатров на местах, для медсестер.

Специфика нашей специальности в том, что в задачи гериатров не входит лечение конкретных болезней — нам важно как можно дольше сохранить высокое качество жизни пожилого человека, его способность к самообслуживанию.

**— Каково Ваше жизненное кредо? Что бы Вы пожелали читателям нашего журнала?**

— Мое кредо — здоровый образ жизни без компромиссов и поблажек самой себе. Всем желаю активного долголетия!

Специально для *Доктор.Ру*  
Шутов Д.В.



# Новые европейские рекомендации по миокардиальной реваскуляризации: позиции ЧКВ при стабильной ИБС

И.Л. Козловская, В.В. Лопухова, О.С. Булкина, Ю.А. Карпов

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

**Цель обзора:** освещение основных положений обновленных рекомендаций Европейского кардиологического общества по реваскуляризации миокарда, касающихся чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС).

**Основные положения.** Показана тенденция к расширению возможностей ЧКВ в плане улучшения прогноза у пациентов с ИБС, однако в случае реваскуляризации миокарда при поражении ствола левой коронарной артерии и многососудистом стенозировании у пациентов с сахарным диабетом и сложной коронарной анатомией методом выбора остается операция аортокоронарного шунтирования. Исключено применение биodeградируемых каркасов, в любых клинических ситуациях рекомендуется имплантация стентов с лекарственным покрытием.

**Заключение.** Совершенствование технологии ЧКВ и появление новых фармакологических средств способствуют улучшению результатов эндоваскулярного лечения и прогноза у пациентов с ИБС.

**Ключевые слова:** чрескожное коронарное вмешательство, ишемическая болезнь сердца, клинические рекомендации.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Козловская И.Л., Лопухова В.В., Булкина О.С., Карпов Ю.А. Новые европейские рекомендации по миокардиальной реваскуляризации: позиции ЧКВ при стабильной ИБС // Доктор.Ру. 2019. № 2 (157). С. 6–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-6-11



## The New European Guidelines on Myocardial Revascularization: PCI in Patients with Stable CAD

I.L. Kozlovskaya, V.V. Lopukhova, O.S. Bulkina, Yu.A. Karpov

National Medical Research Center for Cardiology (a Federal Government-funded Institution), Russian Ministry of Health; 15a Tretiyaya Cherepkovskaya St., Moscow, Russian Federation 121552

**Objective of the Review:** To describe the key messages of the updated European Society of Cardiology Guidelines on Myocardial Revascularization, related to percutaneous coronary intervention (PCI) in stable coronary artery disease (CAD).

**Key Points:** These guidelines highlight a tendency towards an increased potential of PCI in terms of improving the prognosis for CAD patients. In patients with diabetes mellitus and/or with anatomically complex CAD, however, coronary artery bypass graft remains the technique of choice for myocardial revascularization if they have left main coronary artery disease or multivessel stenosis. The use of biodegradable stents is discouraged, and implantation of drug-eluting stents is recommended in all clinical situations.

**Conclusion:** Advances in PCI techniques and the introduction of new pharmaceutical agents have resulted in better outcomes of endovascular procedures and an improved prognosis for CAD patients.

**Keywords:** percutaneous coronary intervention, coronary artery disease, clinical guidelines.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For reference:** Kozlovskaya I.L., Lopukhova V.V., Bulkina O.S., Karpov Yu.A. The New European Guidelines on Myocardial Revascularization: PCI in Patients with Stable CAD. Doctor.Ru. 2019; 2(157): 6–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-6-11

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является главной причиной преждевременной смерти и утраты трудоспособности в экономически развитых странах, в том числе в Российской Федерации (Росстат, 2017) [1]. Основными задачами при лечении ИБС являются устранение симптомов заболевания (эпизодов ишемии миокарда в виде приступов стенокардии или ее эквивалентов) и замедление прогрессирования атеросклеротического процесса с целью профилактики грозных осложнений — инфаркта миокарда

(ИМ), недостаточности кровообращения и внезапной сердечной смерти [2–4].

Эффективность и необходимость комбинированной медикаментозной терапии (МТ) в решении этих задач не вызывают сомнений. Для профилактики прогрессирования атеросклероза и снижения риска осложнений назначают антиагреганты (ацетилсалициловую кислоту или клопидогрел, в ряде случаев комбинацию антиагрегантов), статины, при необходимости с присоединением эзетимиба или ингибиторов проконверта-

Булкина Ольга Самуиловна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: olgabulkina@mail.ru

Карпов Юрий Александрович — д. м. н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: yuri\_karpov@inbox.ru

Козловская Ирина Леонидовна — к. м. н., научный сотрудник отдела новых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. eLIBRARY.RU SPIN: 2913-4765. E-mail: ilkozlovskaya@yandex.ru

Лопухова Вероника Викторовна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. eLIBRARY.RU SPIN: 4703-1879. E-mail: trialvvl@mail.ru

зы 9, для достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, а также препараты, блокирующие активность ренин-ангиотензинной системы, — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, а при их непереносимости блокаторы ангиотензиновых рецепторов [2, 3]. Терапия, направленная на устранение ишемических проявлений заболевания (стенокардии и/или безболевой ишемии миокарда), включает применение бета-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов, пролонгированных нитратов, ингибитора I<sub>f</sub>-каналов клеток синусового узла (ивабрадин), цитопропективных препаратов (триметазидин), ингибитора позднего натриевого тока (ранолазин) и активатора калиевых каналов (никорандил), в том числе в различных комбинациях.

При недостаточной эффективности антиангинальной терапии рекомендуются инвазивные методы лечения. Представления о роли чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и подход к отбору пациентов для интервенционного лечения изменяются по мере совершенствования техники вмешательства и появления новых данных. Современное понимание вопросов, связанных с эндоваскулярным лечением ИБС, отражено в обновленных клинических рекомендациях по реваскуляризации миокарда (КРМ-2018) Европейского кардиологического общества (англ. European Society of Cardiology, ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии (англ. European Association for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS) [5].

**Целью** обзора является освещение основных положений обновленных клинических рекомендаций по реваскуляризации миокарда, касающихся чрескожных коронарных вмешательств при стабильной ишемической болезни сердца.

Важной позицией КРМ-2018 является расширение показаний к выполнению ЧКВ: в соответствии с современными представлениями эндоваскулярное лечение способно улучшить прогноз у большего числа пациентов со стабильной ИБС, чем

предполагалось ранее (рис. и раздел «Показания к чрескожному коронарному вмешательству: улучшение прогноза»).

Выбор тактики ведения должен осуществляться кардиокомандой и учитывать мнение пациента. Основными ориентирами в определении способа лечения являются полнота достигнутой реваскуляризации и расчетный индекс по шкале SYNTAX.

Другие изменения затрагивают аспекты, связанные с подготовкой пациента к ЧКВ, с МТ после процедуры, техникой вмешательства: при проведении коронарной ангиографии и ЧКВ рекомендуется использовать радиальный доступ, при бифуркационном поражении предпочтительным признается провизорное стентирование (метод бифуркационного стентирования с имплантацией одного стента) и пр.

### ПОКАЗАНИЯ К ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ: УЛУЧШЕНИЕ ПРОГНОЗА

В ранних (до 2010 г.) исследованиях по изучению влияния инвазивного лечения на прогноз при стабильной ИБС (COURAGE, MASS, MASS II, RITA 2, BARI-2D, OAT и др.) улучшение прогноза в результате реваскуляризации было показано у пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии; при трехсосудистом поражении коронарного русла, особенно со снижением глобальной сократимости миокарда; при двухсосудистом поражении коронарного русла, если одно из поражений включает проксимальный отдел передней нисходящей артерии (ПНА); при проксимальном поражении ПНА; при значительной зоне ишемизированного миокарда, выявляемой в ходе нагрузочного тестирования (> 10% миокарда). В соответствии с КРМ-2018 в случаях однососудистого поражения, а также двух- и трехсосудистого поражения коронарного русла при риске по шкале SYNTAX в пределах 22 баллов выполнение ЧКВ сохраняет класс рекомендаций I.

В остальных случаях до недавнего времени достоверных прогностических преимуществ устранения преходящей ише-

Рис. Новые позиции в рекомендациях по реваскуляризации миокарда по классам доказательности [5].

*Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЛКА — левая коронарная артерия; ОКС — острый коронарный синдром; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство*

Если планируется реваскуляризация на стволе ЛКА либо многососудистое вмешательство, для выбора метода оперативного лечения (коронарное шунтирование или ЧКВ) необходимо ориентироваться на индекс SYNTAX.

У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, состояние которых стабилизировано, стратегия реваскуляризации может быть выбрана так же, как у пациентов со стабильной ИБС.

При проведении коронароангиографии и ЧКВ предпочтительно использовать радиальный доступ.

Предпочтительно имплантировать стенты с лекарственным покрытием в любой клинической ситуации.

При высокой степени стенозирования коронарных артерий предпочтительно использовать в качестве шунтов лучевые артерии.

После проведения процедуры реваскуляризации миокарда пациент должен проходить регулярные осмотры кардиологом.

У пациентов с ИБС и хронической сердечной недостаточностью, ФВ ЛЖ ≤ 35% предпочтительным методом реваскуляризации является коронарное шунтирование.

ЧКВ может быть рассмотрено в качестве альтернативного способа реваскуляризации.

При прочих равных условиях отдавать предпочтение стоит тому вмешательству, которое обеспечит наиболее полную реваскуляризацию миокарда.

Опыт рентгенэндоваскулярного хирурга, выполняющего ЧКВ на стволе ЛКА, должен составлять не менее 25 вмешательств в год.

Если ожидаемый объем введения контрастного вещества превышает 100 мл, пациентам с умеренным и тяжелым снижением функции почек следует до и после ЧКВ проводить регидратацию изотоническим раствором NaCl со скоростью 100 мл в час.

Если пациентам после реваскуляризации показана тройная антитромботическая терапия (в связи с сопутствующей неклапанной фибрилляцией предсердий), предпочтение стоит отдавать не варфарину, а прямым пероральным антикоагулянтам.

При использовании в качестве шунтов подкожных вен предпочтительно применять щадящую технику no-touch.

	Class I		Class IIa
	Class IIb		Class IIIa

При бифуркационном стентировании ствола ЛКА следует отдавать предпочтение технике двойного придавливающего кинсинга (double kissing crush technique), а не провизорному T-стентированию<sup>1</sup>.

Пациентам с ОКС, которые не получали ингибиторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, перед ЧКВ возможно назначение кангрелора или ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa.

Если у пациентов с фибрилляцией предсердий после ЧКВ применяется двойная терапия — антиагрегант и антикоагулянт дабигатран, последний должен использоваться в дозе 150 мг, а не 110 мг.

Через некоторое время после ЧКВ у пациентов с ОКС может быть проведена «деэскалация» терапии ингибиторами рецепторов P2Y<sub>12</sub> (переход на более слабый препарат — клопидогрел). Подобная «деэскалация» должна проводиться с использованием функциональных тестов, определяющих антиагрегантную активность препаратов.

У пациентов высокого риска через 6 месяцев после реваскуляризации целесообразно проведение неинвазивной визуализации коронарного русла.

В рутинной практике не рекомендуется использовать биодеградируемые каркасы (за рамками клинических испытаний).

Не следует проводить реваскуляризацию не связанной с инфарктом артерии у пациентов с ОКС и кардиогенным шоком.

<sup>1</sup> Техника бифуркационного стентирования с имплантацией одного стента (в основную ветвь).

мии при стабильной ИБС выявлено не было. Подобные результаты объяснялись тем, что ЧКВ не оказывает непосредственного влияния на субстрат острого коронарного синдрома (ОКС): точка приложения ЧКВ при стабильной ИБС — гемодинамически значимая, преимущественно стабильная атеросклеротическая бляшка, а морфологический субстрат развития ОКС — нестабильная атеросклеротическая бляшка, в значительном числе случаев не имеющая гемодинамической значимости и не способная вызывать ишемию миокарда, стенокардию.

Однако некоторые предпосылки для отрицательного результата могут быть обнаружены в особенностях методологии этих исследований. Так, в аналитическом обзоре 10 рандомизированных клинических исследований (ACME 1, ACME 2, RITA 1, RITA 2, MASS I, MASS II, AVERT, ACIP, COURAGE, FAME 2), проводившихся до 2011 г. (196 433 пациента), показано, что 30% больных с верифицированной ишемией миокарда были исключены по ангиографическим критериям, у 20% включенных пациентов с гемодинамически значимыми стенозами коронарной артерии не было подтвержденной преходящей ишемии [6]. Вместе с тем в КРМ-2018 подчеркивается значимость инструментально подтвержденной преходящей ишемии миокарда и полной реваскуляризации (при многососудистом поражении коронарного русла) для улучшения клинической симптоматики и прогноза при проведении ЧКВ.

Связь полной реваскуляризации с улучшением прогноза показана в ряде исследований последних лет. По данным ретроспективного анализа результатов исследования SYNTAX (2647 пациентов после эндоваскулярного и хирургического лечения ИБС), через 5 лет наблюдения в группе пациентов с полной реваскуляризацией констатировано статистически значимо меньше осложнений, чем у больных, у которых не были скорректированы все имевшиеся на момент включения ангиографически выявленные стенозы (> 50% поперечного сечения в любой проекции) коронарных артерий (> 1,5 мм) [7]. Наличие резидуальных стенозов, оценивавшихся по шкале SYNTAX от 0 до 8 баллов, приводило к увеличению числа повторных ЧКВ; превышение 8 баллов по SYNTAX ассоциировалось также со статистически значимым увеличением смертности и количества сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений.

В метаанализе результатов рандомизированных и обсервационных клинических исследований (89 883 пациента) отмечено уменьшение риска отдаленных неблагоприятных исходов: смерти (ОР = 0,71; 95%-й ДИ [0,65–0,77];  $p < 0,001$ ), ИМ (ОР = 0,78; 95%-й ДИ [0,68–0,90];  $p = 0,001$ ), повторных ЧКВ (ОР = 0,74; 95%-й ДИ [0,65–0,83];  $p < 0,001$ ) — среди больных, у которых была достигнута полная реваскуляризация [8].

Более того, в метаанализе 2015 г., включившем 25 наблюдательных исследований, показано, что реваскуляризация хронических тотальных окклюзий может приводить к улучшению не только клинической симптоматики, но и прогноза при наблюдении в течение 3 лет [9].

В отсутствие верификации ишемии миокарда при проведении неинвазивной нагрузочной пробы для определения показаний к ЧКВ могут быть применены методы оценки функциональной значимости стеноза коронарных артерий, измерение фракционного резерва кровотока (ФРК), моментального резерва кровотока, а также неинвазивно определяемого КТ-ФРК (класс рекомендаций I при ангиографически пограничном стенозе и IIa при многососудистом поражении коронарного русла) [5].

В исследовании FAME 2 пациенты с однососудистым поражением коронарного русла и стенокардией напряжения ( $n = 888$ )

были рандомизированы в группы МТ и МТ + ЧКВ с имплантацией стента с лекарственным покрытием (СЛП) при ФРК  $\leq 0,80$ . Улучшение клинических исходов (уменьшение количества неотложных ЧКВ, смертности, числа ИМ, событий комбинированной конечной точки) в группе ЧКВ было показано на различных сроках наблюдения — от 7 месяцев (4,3% против 12,7%; ОР = 0,32; 95%-й ДИ [0,19–0,53];  $p < 0,001$ ) до 5 лет (13,9% против 27,0%; ОР = 0,46; 95%-й ДИ [0,34–0,63];  $p < 0,001$ ) [10].

Выполнение ЧКВ при стабильной ИБС с однососудистым поражением коронарного русла при ФРК  $\leq 0,80$  с целью улучшения прогноза имеет в КРМ-2018 класс рекомендаций I.

Большое значение в дальнейшей судьбе пациента после ЧКВ имеет тип имплантированного стента. В течение последнего десятилетия широко применяются СЛП, значительно повысилась эффективность МТ, сопровождающей ЧКВ, а также направленной на коррекцию факторов риска (появились новые антиагрегантные препараты, мощные статины, к которым при необходимости могут быть присоединены эзетимиб или ингибиторы проконвертазы 9), пересмотрены целевые значения показателей артериального давления, липидного профиля и т. д. Совершенствование технологии эндоваскулярного лечения и прогресс в лечении ИБС в целом способствуют повышению эффективности ЧКВ не только в устранении стенокардии, но и в улучшении прогноза у пациентов.

По результатам метаанализа S. Windecker и соавт. (2014), включившего 95 исследований (93 553 пациента, 262 090 пациенто-лет), ЧКВ в дополнение к МТ с применением СЛП второго поколения при стабильной ИБС способствует достоверному улучшению показателей выживаемости по сравнению с МТ (эверолимус: ОШ = 0,75; 95%-й ДИ [0,59–0,96]; зотаролимус: ОШ = 0,65; 95%-й ДИ [0,42–1,00]) [11].

Кроме того, с целью снижения риска осложнений, связанных с имплантацией СЛП, в долгосрочном прогнозе предпринимались попытки создания биодegradуемых каркасов (БДК). Существует два типа БДК: с биоразлагаемым полимером (период растворения до 3–4 лет) и с биоразлагаемым металлическим (магниевым) остовом без полимера (растворение в течение 1 года). В рандомизированных исследованиях изучен только стент с биоразлагаемым полимером Absorb (Abbott Vascular), уступающий современным СЛП в отношении как эффективности, так и безопасности. Показано, что в сравнении с СЛП имплантация стента Absorb сопровождается увеличением риска повторной реваскуляризации и тромбоза (последний происходит у каждого 40–60-го пациента) [12, 13]. Применение стентов Absorb было остановлено в 2017 г. Результаты использования магневых БДК, полученные в небольших обсервационных исследованиях, представляются обнадеживающими; необходимо их дальнейшее изучение на большем массиве данных.

В соответствии с КРМ-2018 БДК не должны применяться вне контролируемых клинических исследований; у пациентов, которым БДК были установлены ранее, может быть обоснованым назначение двойной антиагрегантной терапии в течение 3 и более лет. СЛП имеют приоритет в любых клинических ситуациях, включая необходимость сокращения сроков двойной антитромботической терапии.

### ПОКАЗАНИЯ К ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ: УСТРАНЕНИЕ СИМПТОМОВ

Согласно КРМ-2018 лимитирующая стенокардия напряжения на фоне оптимальной антиангинальной МТ остается в числе основных показаний к проведению ЧКВ при стабильной ИБС [2, 3].

Преимущество МТ в сочетании с ЧКВ перед МТ в устранении преходящей ишемии миокарда (стенокардии) показано в большинстве исследований, как в самых ранних, когда в качестве основного метода эндоваскулярного лечения применялась транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика с имплантацией голометаллических стентов (RITA 2, TIME, SWISSI II, ACIP, BARI, MASS II, COURAGE и др.), так и в относительно недавних, проведенных во время, когда

широкое распространение получили СЛП (FAME 2, SYNTAX, FREEDOM, EXCEL). Большая эффективность ЧКВ в сравнении с консервативной тактикой в отношении устранения или значительного уменьшения частоты ангинозных приступов отмечалась при разной продолжительности наблюдения (до 10–15 лет), различных локализации стенозов, распространенности поражения коронарного русла, а также степени реваскуляризации (табл.) [3].

Таблица

**Исследования по сравнению эффективности чрескожного коронарного вмешательства и медикаментозной терапии [3]**

Год публикации	Исследование	Число пациентов, абс.	Исходные характеристики					Первичная конечная точка				Максимальная длительность наблюдения			
			средний возраст, годы	женщины, %	сахарный диабет, %	многосудное поражение, %	ФВ ЛЖ, %	определение	годы	результаты, %	годы	смертность, %	ИМ, %	реваскуляризация, %	
<b>ТБКА против МТ</b>															
1997	RITA 2	1018	–	18	9	40	–	смерть или ИМ	2,7	6,3 vs 3,3	7	8,5 vs 8,4	6,3 vs 4,5	27,2 vs 35,4	
1999	AVERT	341	58	16	16	43	61	кардиальная смерть, ВСС, ИМ, цереброваскулярные осложнения, реваскуляризация или госпитализация по причине стенокардии	1,5	20,9 vs 13,4	1,5	0,6 vs 0,6	2,8 vs 2,4	16 vs 12	
2003	ALKK	300	58	13	16	0	–	ИМ, реваскуляризация, регоспитализация или стенокардия высокого ФК	1	10 vs 18	4,7	4,0 vs 11,2	6,7 vs 7,9	17 vs 24	
2007	SWISSI II	201	55	12	11	–	57	кардиальная смерть, ИМ или реваскуляризация	10,2	28,1 vs 63,8	10,2	6,3 vs 21,0	11,5 vs 38,1	27,1 vs 43,8	
<b>ГМС/АКШ vs МТ</b>															
2001	TIME	305	80	43	23	79	53	смерть, ИМ, госпитализация или ОКС	0,5	19,0 vs 49,3	1	11,1 vs 8,1	–	–	
2007	MASS II	611	60	31	29	100	67	кардиальная смерть, ИМ или реваскуляризация	1	6,4 (АКШ) vs 24,4 (ГМС) vs 14,3 (МТ)	10	25,1 (АКШ) vs 24,9 (ГМС) vs 31 (МТ)	10,3 (АКШ) vs 13,3 (ГМС) vs 20,7 (МТ)	7,4 (АКШ) vs 41,9 (ГМС) vs 39,4 (МТ)	
<b>ГМС vs МТ</b>															
2006	OAT	2166	59	22	21	18	48	смерть, ИМ или НК IV ФК NYHA	4	17,2 vs 15,6	4	9,1 vs 9,4	6,9 vs 5,0	18,4 vs 22,0	
2007	COURAGE	2287	62	15	33	69	61	смерть или ИМ	4,6	19,0 vs 18,5	4,6	7,6 vs 8,3	13,2 vs 12,3	21,1 vs 32,6	
2008	JSAP	384	64	26	40	32	65	смерть, ОКС, цереброваскулярные осложнения или неотложная госпитализация	3,3	22,0 vs 33,2	3,3	2,9 vs 3,9	1,6 vs 3,8	21,4 vs 36,5	
<b>СЛП vs МТ</b>															
2012, 2014	FAME 2	888	64	22	27	42	–	смерть, ИМ или экстренная реваскуляризация	1	4,3 vs 12,7	1	1,3 vs 1,8	5,8 vs 6,8	8,1 vs 40,6	

Примечание. АКШ — аортокоронарное шунтирование; ВСС — внезапная сердечная смерть; ГМС — голометаллические стенты; ИМ — инфаркт миокарда; МТ — медикаментозная терапия; НК — недостаточность кровообращения; ОКС — острый коронарный синдром; СЛП — стенты с лекарственным покрытием; ТБКА — транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ФК — функциональный класс; NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация).

Вместе с тем степень антиангинальной эффективности ЧКВ при стабильной ИБС была предметом дискуссий.

В 2017 г. были опубликованы результаты многоцентрового (5 центров в Великобритании) исследования ORBITA, включившего 230 больных стабильной стенокардией с однососудистым поражением коронарного русла [14]. Важной особенностью этого первого в истории ЧКВ плацебо-контролируемого исследования стала рандомизация в группы ЧКВ и имитации процедуры для исключения возможного плацебо-эффекта эндоваскулярного лечения ИБС. Оценивались (клинически и инструментально) преимущества процедуры ЧКВ на фоне оптимальной МТ (в среднем каждому пациенту были назначены два антиангинальных препарата), коррекция МТ проводилась в течение 6 недель до вмешательства. Перед рандомизацией во всех случаях выполнялось определение ФРК, однако этот показатель не был учтен при распределении в группы инвазивного и консервативного лечения. Через 6 недель после вмешательства (или его имитации) статистически значимые различия между группами эндоваскулярного лечения и плацебо были отмечены только при проведении добутаминовой стресс-Эхо-КГ: после ЧКВ индекс сократимости миокарда улучшился в статистически значимо большей степени, чем при плацебо-вмешательстве, разница в изменении функционального класса, а также показателей тредмил-теста носила характер выраженной тенденции.

Ценность данного исследования заключается в том, что его авторами впервые обсуждается необходимость рандомизированных исследований с помощью двойного слепого метода для оценки эффективности ЧКВ. Эта концепция получила развитие в недавнем обзоре плацебо-контролируемых исследований по изучению различных вмешательств при стабильной стенокардии напряжения (лигирование внутренней грудной артерии, трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация при хронической окклюзии, перкутанная миокардиальная лазерная реваскуляризация, имплантация устройств в коронарный синус с целью повышения коронарной перфузии) [15]. Кроме того, из результатов исследования ORBITA может быть сделан вывод о целесообразности не только ангиографической, но и функциональной оценки значимости стенозов.

### ВЫБОР СПОСОБА РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ, ИЛИ РОЛЬ КАРДИОКОМАНДЫ

Выбор способа реваскуляризации должен осуществляться кардиокомандой, или консилиумом в составе кардиолога, эндоваскулярного хирурга и кардиохирурга, с учетом мнения пациента и основываться на оценке соотношения потенциальной пользы и риска возможных осложнений.

Польза от реваскуляризации напрямую зависит от ее полноты и, в меньшей степени, от способа реваскуляризации. Так, анализ данных Нью-Йоркского регистра (9223 сопоставимых пары пациентов, подвергавшихся либо хирургическому лечению, либо ЧКВ с имплантацией СЛП нового поколения) не показал статистически значимых различий по влиянию на прогноз ЧКВ и аортокоронарного шунтирования (АКШ) при полной реваскуляризации [16]. Сходные результаты получены в метаанализе исследований SYNTAX, BEST и PRECOMBAT (3212 пациентов в общей сложности) [17].

Вместе с тем при анализе исходов у пациентов по критерию наличия сахарного диабета ( $n = 7040$ ; период наблюдения — 5 лет) показатели общей смертности в группе АКШ оказались ниже, чем при выполнении ЧКВ (10,0% против 15,5%;  $OR = 1,48$ ; 95%-й ДИ [1,19–1,84];  $p = 0,0004$ ;  $p$  для взаимодейст-

вия = 0,045) [18]. В метаанализе исследований SYNTAX и BEST (1275 пациентов, период наблюдения — 5 лет) более благоприятный отдаленный прогноз в отношении смертности, ИМ, повторных реваскуляризаций при хирургической тактике, чем при ЧКВ (7,1% vs 11,6%;  $p = 0,02$ ), отмечен и у пациентов со сложным поражением коронарного русла при суммарном балле по шкале SYNTAX более 22–23 [19].

Риск хирургического лечения может быть оценен с помощью STS — Шкалы оценки хирургического риска, связанного с АКШ (класс I), и EuroSCORE II — Шкалы оценки риска при кардиохирургических вмешательствах (класс IIb), однако существенное их ограничение заключается в отсутствии установленных значений, превышение которых соответствует низкой смертности. Риск осложнений при проведении ЧКВ для всех пациентов, подвергаемых коронарной ангиографии, в KPM-2018 предлагается оценивать по шкале SYNTAX.

Шкала SYNTAX (<http://www.syntaxscore.com>) создана в ходе проспективного наблюдения за пациентами одноименного исследования для оценки анатомической сложности поражения коронарного русла у больных с вовлечением ствола или многососудистым стенозированием коронарных артерий. В исследовании SYNTAX, а также других валидирующих исследованиях суммарный балл по шкале SYNTAX являлся независимым предиктором развития серьезных кардиальных и цереброваскулярных осложнений и смерти у пациентов в группе ЧКВ при длительном наблюдении [20].

В исследовании SYNTAX нижний и средний терцили распределения баллов соответствовали пациентам с сопоставимыми результатами ЧКВ и АКШ, верхний терциль — пациентам, для которых прогностически более благоприятно выполнение АКШ [21]. В последующих рандомизированных клинических исследованиях эти результаты не имели статически значимого характера. Однако в недавнем метаанализе, включившем 11 518 пациентов, уровень значимости различий ( $p$ ) составил 0,0011 [22]. Необходимо учитывать и ограничения шкалы SYNTAX: значительную вариабельность экспертных заключений (ситуация может быть улучшена при регулярном применении шкалы), а также снижение предсказующей ценности в отношении риска смерти и других сосудистых осложнений у пациентов промежуточного и низкого риска и при выборе тактики лечения у пациентов с сахарным диабетом.

В соответствии с KPM-2018 аргументами в пользу проведения ЧКВ являются пожилой возраст пациента, низкая ожидаемая продолжительность жизни, наличие коморбидных заболеваний, которые не учитываются в шкалах для оценки риска хирургических осложнений, но ухудшают прогноз или осложняют процесс реабилитации, а также повышают сложность и риск АКШ («фарфоровая аорта», состояние после облучения грудной клетки).

Преимущество АКШ показано у пациентов с сахарным диабетом, а также при высоком риске эндоваскулярного лечения ( $SYNTAX > 23$  баллов, выраженный кальциноз); выбор хирургического лечения может быть обоснован наличием противопоказаний к приему двойной антиагрегантной терапии, необходимостью одномоментного выполнения кардиохирургической операции, выраженным снижением насосной функции сердца (фракция выброса  $< 35\%$ ).

В целом проведение ЧКВ сопровождается более быстрым восстановлением и меньшим риском осложнений (в том числе острого нарушения мозгового кровообращения) на ранних сроках; АКШ ассоциируется с улучшением долгосрочного прогноза, уменьшением риска ИМ и повторных реваскуляризаций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обновленных клинических рекомендациях по реваскуляризации миокарда Европейского кардиологического общества и Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии сформулированы основные критерии отбора пациентов для инвазивного лечения. Совершенствование техники эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца (ИБС) и расширение арсенала средств медикаментозной терапии

способствуют повышению эффективности чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и расширению показаний к нему. Все шире применяются методы оценки функциональной значимости стеноза, методы внутрисосудистой визуализации. При стентировании рекомендовано применение только стентов с лекарственным покрытием. Показано, что с помощью ЧКВ можно не только устранять приступы стенокардии, но и улучшать прогноз у многих пациентов со стабильной ИБС.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Здравоохранение в России. 2017: Стат. сборник. М.: Росстат; 2017. 170 с. [Zdravookhranenie v Rossii. 2017: Stat. sbornik. M.: Rosstat; 2017. 170 s. (in Russian)]*
2. *Стабильная ишемическая болезнь сердца: Клинические рекомендации. М.: МЗ РФ; 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/133> (дата обращения — 01.02.2019). [Stabil'naya ishemiceskaya bolezni' serdtsa: Klinicheskie rekomendatsii. M.: MZ RF; 2016. (in Russian)]*
3. *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2013; 34(38): 2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd296*
4. *Российское научное общество специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению. Клинические рекомендации по чрескожным коронарным вмешательствам у пациентов с ИБС. М.; 2017. <http://endovascular.ru/page/pci> (дата обращения — 01.02.2019). [Rossiiskoe nauchnoe obshchestvo spetsialistov po rentgenendovaskulyarnoi diagnostike i lecheniyu. Klinicheskie rekomendatsii po chreskozhnym koronarnym vmeshatel'stvam u patsientov s KhIBS. M.; 2017. (in Russian)]*
5. *Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur. Heart J. 2019; 40(2): 87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394*
6. *Morrone D., Marzilli M., Panico R.A., Kolm P., Weintraub W.S. A narrative overview: Have clinical trials of PCI vs medical therapy addressed the right question? Int. J. Cardiol. 2018; 267: 35–40. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.125*
7. *Farooq V., Serruys P.W., Bourantas C.V., Zhang Y., Muramatsu T., Feldman T. et al. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. Circulation. 2013; 128(2): 141–51. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001803*
8. *Garcia S., Sandoval Y., Roukoz H., Adabag S., Canoniero M., Yannopoulos D. et al. Outcomes after complete versus incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease: A meta-analysis of 89,883 patients enrolled in randomized clinical trials and observational studies. J. Am. Coll. Cardiol. 2013; 62(16): 1421–31. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.033*
9. *Christakopoulos G.E., Christopoulos G., Carlino M., Jeroudi O.M., Roesle M., Rangan B.V. et al. Meta-analysis of clinical outcomes of patients who underwent percutaneous coronary interventions for chronic total occlusions. Am. J. Cardiol. 2015; 115(10): 1367–75. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.02.038*
10. *Xaplanteris P., Fournier S., Pijls N.H.J., Fearon W.F., Barbato E., Tonino P.A.L. et al.; FAME 2 Investigators. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. N. Engl. J. Med. 2018; 379(3): 250–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1803538*
11. *Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur. Heart J. 2014; 35(37): 2541–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278*
12. *Sorrentino S., Giustino G., Mehran R., Kini A.S., Sharma S.K., Faggioni M. et al. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents. J. Am. Coll. Cardiol. 2017; 69(25): 3055–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.011*
13. *Montone R.A., Niccoli G., De Marco F., Minelli S., D'Ascenzo F., Testa L. et al. Temporal trends in adverse events after everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold versus everolimus-eluting metallic stent implantation: A meta-analysis of randomized controlled trials. Circulation. 2017; 135(22): 2145–54. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028479*
14. *Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H.M., Sen S., Tang K., Davies J. et al.; ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): A double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2018; 391(10115): 31–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9*
15. *Al-Lamee R.K., Nowbar A.N., Francis D.P. Percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease. Heart. 2019; 105(1): 11–9. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312755*
16. *Bangalore S., Guo Y., Samadashvili Z., Blecker S., Xu J., Hannan E.L. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for multivessel coronary disease. N. Engl. J. Med. 2015; 372(13): 1213–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1412168*
17. *Ahn J.M., Park D.W., Lee C.W., Chang M., Cavalcante R., Sotomi Y. et al. Comparison of stenting versus bypass surgery according to the completeness of revascularization in severe coronary artery disease: Patient-level pooled analysis of the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST trials. JACC Cardiovasc. Interv. 2017; 10(14): 1415–24. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.04.037*
18. *Head S.J., Milojevic M., Daemen J., Ahn J.M., Boersma E., Christiansen E.H. et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: A pooled analysis of individual patient data. Lancet. 2018; 391(10124): 939–48. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30423-9*
19. *Chang M., Ahn J.M., Lee C.W., Cavalcante R., Sotomi Y., Onuma Y. et al. Long-term mortality after coronary revascularization in nondiabetic patients with multivessel disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2016; 68(1): 29–36. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.04.034*
20. *Mohr F.W., Morice M.C., Kappetein A.P., Feldman T.E., Stähle E., Colombo A. et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. Lancet. 2013; 381(9867): 629–38. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5*
21. *Morice M.C., Serruys P.W., Kappetein A.P., Feldman T.E., Stähle E., Colombo A. et al. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. Circulation. 2014; 129(23): 2388–94. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006689*
22. *Head S.J., Milojevic M., Daemen J., Ahn J.M., Boersma E., Christiansen E.H. et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. Lancet. 2018; 391(10124): 939–48. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30423-9* 



# Возможности шкалы GRACE в долгосрочной оценке риска у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

С.А. Бернс<sup>1,2</sup>, Е.А. Шмидт<sup>1</sup>, А.В. Клименкова<sup>3</sup>, С.А. Туманова<sup>3</sup>, О.Л. Барбараш<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

<sup>3</sup> ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша»

**Цель исследования:** изучить возможность прогнозирования неблагоприятных исходов в отдаленном периоде наблюдения у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) с помощью шкалы Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE).  
**Дизайн:** сплошное проспективное регистровое исследование.

**Материалы и методы.** В регистр ОКСбпST вошли 415 пациентов. Они были разделены на три группы 6-месячного риска по шкале GRACE: низкий (< 89 баллов), средний/промежуточный (89–118 баллов) и высокий (> 118 баллов). Период наблюдения составил 68 ± 4 месяца, за это время получена информация об исходах у 396 больных ОКСбпST. Оценивались частота жесткой конечной точки через год и в течение 6 лет наблюдения — наступление смерти и нефатального инфаркта миокарда (ИМ), а также частота комбинированной конечной точки, к которой относились все госпитализации с диагнозами ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения, нестабильной стенокардии и смерть пациента.

**Результаты.** Высокий риск смерти и ИМ в течение 6 месяцев после перенесенного ОКСбпST по шкале GRACE был преимущественно у женщин старшего возраста с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом. Смерть/ИМ в течение всего периода наблюдения чаще наступали у пациентов с высоким 6-месячным риском неблагоприятных исходов по шкале GRACE. В результате многофакторного анализа установлено, что высокий риск по шкале GRACE (<sup>6 месяцев</sup> > 120 баллов) наряду с низкой фракцией выброса левого желудочка (< 47%) и мультифокальным атеросклерозом являются наиболее значимыми предикторами смерти/ИМ в течение 6 лет после перенесенного эпизода ОКСбпST.

**Заключение.** Оценка 6-месячного риска по шкале GRACE эффективно стратифицирует пациентов в группу высокого риска развития неблагоприятных событий в течение 68 месяцев наблюдения после ОКС. Пациенты этой категории имеют отягощенный сердечно-сосудистый анамнез и нуждаются в активном лечении с целью реваскуляризации миокарда.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, шкала Global Registry of Acute Coronary Events, оценка риска.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Бернс С.А., Шмидт Е.А., Клименкова А.В., Туманова С.А., Барбараш О.Л. Возможности шкалы GRACE в долгосрочной оценке риска у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST // Доктор.Ру. 2019. № 2 (157). С. 12–18. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-12-18



## Using the GRACE Score to Assess Long-term Risk in Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome

S.A. Berns<sup>1,2</sup>, E.A. Shmidt<sup>1</sup>, A.V. Klimentkova<sup>3</sup>, S.A. Tumanova<sup>3</sup>, O.L. Barbarash<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease (a Federal Government-funded Scientific Institution); 6 Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation 650002

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 20/1 Delegatskaya St., Moscow, Russian Federation 127473

<sup>3</sup> Academician L.S. Barbarash Kemerovo Regional Cardiology Clinic (a Government-funded Healthcare Institution of the Kemerovo Region); 6 Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation 650002

**Objective of the Study:** To assess the possibility of predicting long-term unfavorable outcomes in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS), using the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE).

**Study Design:** It was a general-population prospective registry study.

**Materials and Methods:** A registry of NSTEMI-ACS patients was established, containing 415 patients. The patients were divided into the following three groups, based on their six-month risk as assessed by GRACE score: low risk (<89 points), moderate/intermediate risk (89–118 points), and high risk (>118 points). The observation period was 68 ± 4 months. During this period, information about outcomes was collected from 396 patients with NSTEMI-ACS. The following parameters were assessed: the frequency of a hard endpoint (death or a non-fatal myocardial infarction [MI]) at one year and during a six-year observation period and the frequency of a composite endpoint (all hospitalizations for MI, cerebrovascular accidents, unstable angina, and death).

**Study Results:** The study showed that high risk of death and MI within the first six months after NSTEMI-ACS was present mainly in older women with a history of cardiovascular disorders. During the entire observation period, death/MI occurred more often in patients with high

Барбараш Ольга Леонидовна — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБНУ НИИ КПСС. 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 5373-7620. E-mail: olb61@mail.ru

Бернс Светлана Александровна — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ КПСС; профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20 стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4283-3303. E-mail: e.a.shmidt@mail.ru  
(Окончание на с. 13.)

six-month risk of unfavorable outcomes as assessed by GRACE score. Multivariate analysis showed that high six-month GRACE risk score (>120 points), low left ventricular ejection fraction (<47%), and multifocal atherosclerosis were the most significant predictors of death/MI within the first six years after NSTEMI-ACS.

**Conclusion:** The six-month GRACE risk score is a good risk stratification tool, which helps effectively identify patients with high risk of adverse events within 68 months after NSTEMI-ACS. Such patients have a history of cardiovascular disorders and need active treatment to promote myocardial revascularization.

**Keywords:** non-ST elevation acute coronary syndrome, Global Registry of Acute Coronary Events, risk assessment.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For reference:** Berns S.A., Shmidt E.A., Klimenkova A.V., Tumanova S.A., Barbarash O.L. Using the GRACE Score to Assess Long-term Risk in Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. Doctor.Ru. 2019; 2(157): 12–18. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-12-18

**П**рогнозирование долгосрочных исходов у больных с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) является важной задачей современной кардиологии, поскольку течение заболевания у данной категории пациентов существенно отличается от такового у больных ОКС с элевацией сегмента ST ввиду объективных различий в клинической картине, коморбидном фоне и тактике лечения больных с разными типами ОКС [1]. При этом неблагоприятные исходы в отдаленном периоде у больных ОКС с элевацией сегмента ST развиваются реже, в то время как госпитальный период сопровождается высокой летальностью. Летальность за 3 года наблюдения пациентов с ОКСбпST, по данным разных регистров, составляет от 20% до 42% [2–4].

Согласно исследованиям ESSENCE и TIMI IIB, у 32% больных инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) возникает повторная ишемия, требующая срочной реваскуляризации или приводящая к повторному ИМ [5]. К настоящему времени имеются данные длительного наблюдения пациентов с ОКСбпST в европейской популяции, по результатам которого смертность больных на госпитальном этапе составила 10%, через год — 27%, через 5 лет — 56%, при этом следует отметить, что в регистр включались пациенты только с ИМбпST [6].

О лицах с нестабильной стенокардией (НС) существуют данные, показывающие, что, несмотря на проведение современной медикаментозной терапии, на госпитальном этапе трансформация НС в ИМ происходит у 8% пациентов, в течение 12 месяцев — у 14%, а в отдаленном периоде наблюдения ИМ развивается у 22–39% [7].

Пациенты с ОКСбпST представляют неоднородную группу, которая характеризуется вариабельностью течения как госпитального, так и отдаленного периода, в связи с чем для выбора оптимальной стратегии лечения имеет значение ранняя стратификация риска.

За последние десятилетия создано множество различных шкал стратификации риска, на показатели которых можно опереться при выборе тактики лечения. Так, для больных с ОКСбпST наиболее известна шкала Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) для оценки риска госпитальной, а также 6-месячной летальности и развития ИМ [8]. Однако вызывает интерес возможность прогнозировать с использованием этой шкалы отдаленные неблагоприятные исходы (5 и более лет наблюдения).

**Цель исследования:** изучить возможность прогнозирования неблагоприятных исходов в отдаленном периоде наблюдения у больных ОКСбпST с помощью шкалы GRACE.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2009–2010 гг. в регистр ОКСбпST вошли 415 пациентов, из которых 330 (79,5%) была выполнена диагностическая коронароангиография (КАГ) во время исходной госпитализации. Протокол научного исследования одобрен локальным Этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово). Диагноз ОКСбпST устанавливался, согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов (2007) и Европейского общества кардиологов (2007), на основании клинических, электрокардиографических и биохимических характеристик заболевания.

Критерии включения: болевой ангинальный синдром в грудной клетке более 20 минут с изменениями по ЭКГ в виде депрессии сегмента ST более 1 мм и/или инверсии зубца T; диагноз ИМбпST (при повышении уровня тропонина T более 99-й перцентили эталонной контрольной группы при поступлении либо в динамике в отсутствие элевации сегмента ST) или НС (если уровни кардиоспецифических ферментов не повышены); возраст от 40 до 85 лет; письменное согласие пациента на участие в исследовании.

К критериям исключения относились ОКСбпST, осложнившийся реваскуляризирующие процедуры; элевация сегмента ST в момент госпитализации либо при динамическом мониторинге ЭКГ.

**Дизайн:** сплошное проспективное регистровое исследование с длительным (68 месяцев) наблюдением для изучения исходов заболевания и факторов, с ними ассоциированных.

Обследование пациентов на этапе включения в регистр проводилось по стандартной диагностической схеме, принятой в приемном отделении ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша»: сбор анамнеза и жалоб, осмотр, запись ЭКГ в 16 отведениях, определение уровней в крови ферментов некроза миокарда (тропонина T, МВ-фракции креатинкиназы) и показателей общего и биохимического анализов крови; выполнение ЭхоКГ с определением зон гипо- и акинезии, фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Для диагностики мультифокального атеросклероза (МФА) выполнялось цветное дуплексное

Климёнок Алла Владиславовна — заведующая приемным отделением ГБУЗ КО «КОККД им. акад. Л.С. Барбараша». 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. E-mail: e.a.shmidt@mail.ru

Туманова Светлана Алексеевна — кардиолог ГБУЗ КО «КОККД им. акад. Л.С. Барбараша». 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. E-mail: e.a.shmidt@mail.ru

Шмидт Евгения Александровна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 6955-8913. E-mail: e.a.shmidt@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 12.)

**Сравнительный анализ клинических признаков в группах пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с различной степенью 6-месячного риска неблагоприятного исхода по шкале GRACE**

сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей. Селективная КАГ производилась после подписания информированного согласия.

Среди участников исследования было 58,6% мужчин, их средний возраст — 61 год. Диагноз ИМбпST при выписке поставили 51,5% больных, НС — 48,5%. Отягощенный анамнез по АГ был у 90,0%, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) — у 36,9%, СД 2 типа — у 19,3%, ОНМК — у 12,0% пациентов, клиника стенокардии ранее отмечена у 78,3% больных. ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup> зафиксирован у 73,4% пациентов, курили 169 (40,7%) человек. Следует отметить, что у участников исследования были низкий расчетный балл по шкале GRACE (в среднем 99 баллов) и сниженная скорость клубочковой фильтрации (67,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Для оценки дополнительных клинических факторов, ассоциированных с различной степенью риска по шкале GRACE, пациенты были разделены на три группы 6-месячного риска: низкий (< 89 баллов), средний/промежуточный (89–118 баллов) и высокий (> 118 баллов).

Период наблюдения составил 68 ± 4 месяца, за это время получена информация об исходах у 396 пациентов с ОКСбпST. В данном исследовании оценивались частота жесткой конечной точки через год и в течение 6 лет наблюдения — наступление смерти и нефатального ИМ, а также частота комбинированной конечной точки (ККТ), к которой относились все госпитализации с диагнозами ИМ, ОНМК, НС и смерть пациента.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 8.0 for Windows фирмы StatSoft (США), MedCalc Version 16.2.1 фирмы Softwa (Бельгия). Качественные показатели представлены в виде частот и процентов, количественные — в виде медианы с указанием квартильного размаха в скобках (25-й и 75-й процентиля).

Сравнение двух групп по количественному признаку проводилось с помощью U-критерия Манна — Уитни, сравнение трех и более групп по количественному признаку — с помощью рангового анализа Краскела — Уоллиса с использованием поправки Бонферрони при оценке критерия p, с последующим попарным сравнением методом Манна — Уитни. При сравнении групп по качественному показателю применялось построение таблиц сопряженности 2 × 2 и 2 × 3 с последующим расчетом  $\chi^2$  Пирсона и ОШ с расчетом 95%-ного ДИ.

Пороговое значение для лабораторных показателей определяли с помощью ROC-анализа, для показателя оценивались оптимальные значения чувствительности и специфичности. Модель считалась достоверной при p < 0,05 и площади под ROC-кривой > 0,7. Многофакторный анализ проводился посредством бинарной логистической регрессии, оценка модели и поиск оптимального порога отсеечения — с помощью ROC-анализа по принципам, описанным выше для количественного показателя. Кривые дожития строились по методу Каплана — Мейера. Значимыми различия считались при p < 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Сравнительный анализ участников с разной степенью риска по шкале GRACE по основным клиническим параметрам представлен в *таблице 1*. Установлено, что пациенты с высоким риском смерти/ИМ в течение 6 месяцев после перенесенного ОКСбпST отличались от больных низкого и промежуточного риска по следующим клинико-анамнестическим

Показатели	Низкий риск (n = 137) <sub>1</sub>	Средний риск (n = 163) <sub>2</sub>	Высокий риск (n = 115) <sub>3</sub>	P
Мужской пол, n (%)	97 (70,8)	92 (56,4)	54 (47,0)	P = 0,0001 p <sub>1-2</sub> = 0,0140 p <sub>1-3</sub> = 0,0020 p <sub>2-3</sub> = 0,1500
Возраст, годы, Me (Q25; Q75)	53 (49; 57)	62 (58; 68)	71 (64; 76)	P < 0,0001 p <sub>1-2</sub> < 0,0001 p <sub>1-3</sub> < 0,0001 p <sub>2-3</sub> < 0,0001
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	24 (17,5)	52 (31,9)	77 (67,0)	P < 0,0001 p <sub>1-2</sub> = 0,0060 p <sub>1-3</sub> < 0,0001 p <sub>2-3</sub> < 0,0001
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	5 (3,6)	23 (14,1)	22 (19,1)	P = 0,0001 p <sub>1-2</sub> = 0,0030 p <sub>1-3</sub> = 0,0002 p <sub>2-3</sub> = 0,3420
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	16 (11,6)	36 (22,1)	28 (24,3)	P = 0,009 p <sub>1-2</sub> = 0,026 p <sub>1-3</sub> = 0,013 p <sub>2-3</sub> = 0,766
Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе, n (%)	0	15 (9,2)	52 (45,2)	P < 0,0001 p <sub>2-3</sub> < 0,0001
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	116 (84,7)	149 (91,4)	108 (93,9)	P = 0,013 p <sub>1-2</sub> = 0,102 p <sub>1-3</sub> = 0,033 p <sub>2-3</sub> = 0,548
Стенокардия в анамнезе, n (%)	89 (65,0)	126 (77,3)	110 (95,6)	P < 0,0001 p <sub>1-2</sub> = 0,0250 p <sub>1-3</sub> < 0,0001 p <sub>2-3</sub> = 0,0001
Курение, n (%)	78 (56,9)	58 (35,6)	33 (28,7)	p <sub>1-2</sub> = 0,0003 p <sub>1-3</sub> < 0,0001 p <sub>2-3</sub> = 0,2820
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Me (Q25; Q75)	28,5 (25,2; 31,9)	29,4 (26,0; 32,9)	27,6 (25,0; 31,9)	P = 0,065
Депрессия сегмента ST на электрокардиограмме, n (%)	58 (42,3)	100 (61,3)	80 (69,6)	P < 0,0001 p <sub>1-2</sub> = 0,0010 p <sub>1-3</sub> < 0,0001 p <sub>2-3</sub> = 0,1980
Фракция выброса, %, Me (Q25; Q75)	61 (54; 65)	61 (53; 65)	49 (39; 60)	P < 0,0001 p <sub>1-2</sub> = 0,4533 p <sub>1-3</sub> < 0,0001 p <sub>2-3</sub> < 0,0001

Сравнительный анализ по признакам мультифокального атеросклероза, состоянию коронарного русла и тактике лечения в группах пациентов с различной степенью 6-месячного риска по шкале GRACE

Показатели	Низкий риск <sub>1</sub>	Средний риск <sub>2</sub>	Высокий риск <sub>3</sub>	P
Коронароангиография, n (%)	122 (89,1/137)	134 (82,2/163)	74 (64,3/115)	P = 0,0001 p <sub>1-2</sub> = 0,1320 p <sub>1-3</sub> < 0,0001 p <sub>2-3</sub> = 0,0010
Наличие стенозов в коронарных артериях, n (%)	107 (87,7/122)	119 (88,8/134)	70 (94,5/74)	P = 0,147
Трехсосудистое поражение коронарных артерий, n (%)	20 (18,7/107)	49 (41,2/119)	35 (50,0/70)	P < 0,0001 p <sub>1-2</sub> = 0,0005 p <sub>1-3</sub> = 0,0160 p <sub>2-3</sub> = 0,1730
Поражение ствола левой коронарной артерии > 50%, n (%)	3 (2,8/107)	15 (12,6/119)	12 (17,1/70)	P = 0,0007 p <sub>1-2</sub> = 0,0060 p <sub>1-3</sub> < 0,0001 p <sub>2-3</sub> = 0,3880
Чрескожное коронарное вмешательство госпитально, n (%)	73 (68,2/107)	57 (47,8/119)	22 (31,4/70)	P < 0,0001 p <sub>1-2</sub> = 0,0080 p <sub>1-3</sub> = 0,0001 p <sub>2-3</sub> = 0,0940
Рекомендовано коронарное шунтирование, n (%)	15 (14,0/107)	28 (23,5/119)	17 (24,3/70)	P = 0,352
SYNTAX Score, баллы, Me (Q25; Q75)	11 (5; 17)	12 (4; 21)	18 (8; 26)	P = 0,0005 p <sub>1-2</sub> = 0,1670 p <sub>1-3</sub> = 0,0001 p <sub>2-3</sub> = 0,0060
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	24 (24,5/98*)	57 (51,3/111*)	36 (63,2/57*)	P < 0,0001 p <sub>1-2</sub> = 0,0001 p <sub>1-3</sub> < 0,0001 p <sub>2-3</sub> = 0,0480

\* Проценты отсчитаны от количества пациентов, обследованных по трем сосудистым бассейнам (n = 266).

факторам (помимо, тех, которые входят в шкалу): в анамнезе чаще встречались ПИКС, ОНМК, они чаще страдали АГ, ХСН, СД 2 типа, в этой группе пациентов отмечалась значимо более низкая ФВ ЛЖ. По таким факторам, как наличие АГ, ОНМК и СД 2 типа, группы пациентов промежуточного и высокого риска были сопоставимы.

При этом мужчины чаще имели низкий риск по шкале GRACE, в связи с этим в группе низкого риска было наибольшее количество курящих. Согласно полученным данным, высокий 6-месячный риск неблагоприятных исходов по шкале GRACE выявлен преимущественно у женщин старшего возраста с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом.

Проведен также анализ состояния коронарного русла и признаков МФА у пациентов с различным риском по шкале GRACE (табл. 2).

Анализ количества неблагоприятных исходов в течение 6 лет наблюдения у лиц с различным риском по шкале GRACE показал, что в группах высокого и промежуточного 6-месячного риска чаще развивались ККТ, а смерть/ИМ в течение всего периода наблюдения наступали у пациентов с высоким 6-месячным риском (табл. 3).

Эти данные были подтверждены анализом вероятности дожития до неблагоприятного исхода в течение длительного

Таблица 3

Сравнительный анализ неблагоприятных исходов в течение 6 лет наблюдения в группах пациентов с различной степенью 6-месячного риска по шкале GRACE, n (%)

Показатели	Низкий риск (n = 133) <sub>1</sub>	Средний риск (n = 156) <sub>2</sub>	Высокий риск (n = 107) <sub>3</sub>	P
Комбинированная конечная точка	69 (51,9)	99 (63,5)	72 (67,3)	P = 0,033 p <sub>1-2</sub> = 0,061 p <sub>1-3</sub> = 0,022 p <sub>2-3</sub> = 0,611
Нефатальный инфаркт миокарда	9 (6,8)	9 (5,8)	5 (4,7)	P = 0,788
Нестабильная стенокардия	54 (40,6)	76 (48,7)	42 (39,2)	P = 0,226
Смерть + инфаркт миокарда	20 (15,0)	29 (18,6)	44 (41,1)	P < 0,0001 p <sub>1-2</sub> = 0,5250 p <sub>1-3</sub> < 0,0001 p <sub>2-3</sub> = 0,0001

времени. Так, анализ Каплана — Мейера показал, что ККТ в течение 6 лет наблюдения отмечается у пациентов как высокого, так и промежуточного 6-месячного риска по шкале GRACE (рис. 1).

В то же время риск жесткой конечной точки (смерть/ИМ) значимо выше у пациентов с высоким риском по шкале GRACE (рис. 2).

В течение всего периода наблюдения ( $68 \pm 4$  месяца) после выписки из стационара выполнены 49 операций коронарного шунтирования (КШ) и 64 процедуры ЧКВ. При анализе количества выполненных вмешательств в зависимости от исходов за 6 лет наблюдения выявлено, что пациентам с наличием ККТ значимо ( $p = 0,029$ ) чаще выполнялась реваскуляризация миокарда в экстренном порядке, в момент госпитализации с повторным эпизодом ОКС. По количеству плановых операций КШ (11,2% больных с ККТ против 14,5% с благоприятным

исходом,  $p = 0,35$ ) и ЧКВ (10,1% против 12,0% соответственно) группы пациентов не различались.

Во время 6-летнего наблюдения из 102 человек, пришедших в клинику для динамического обследования, только 34 (33,3%) смогли назвать группы принимаемых препаратов. Статистически значимых различий по приему коронароактивных групп препаратов и статинов между группами пациентов с различными исходами не было.

В связи с полученными данными принято решение провести многофакторный регрессионный анализ для определения значимости шкалы GRACE для прогнозирования смерти/ИМ в отдаленном периоде наблюдения в сравнении с другими клиническими факторами риска, ассоциированными с высоким риском по шкале GRACE, обозначенными выше. С помощью ROC-анализа найдены пороговые значения для количественных факторов риска: ФВ ЛЖ  $< 47\%$  ( $AUC = 0,734$ ;  $p = 0,03$ ), шкала GRACE<sub>6 месяцев</sub>  $> 120$  баллов ( $AUC = 0,771$ ;  $p = 0,0002$ ).

Однофакторный и многофакторный анализы клинических предикторов смерти/ИМ в течение 6 лет наблюдения представлены в таблице 4.

Полученная прогностическая модель (ФВ ЛЖ  $< 47\%$  + МФА + GRACE  $> 120$  баллов) имеет хорошие классификационные характеристики: чувствительность — 88,2%, специфичность — 68,7%,  $AUC = 0,824$ ,  $p < 0,0001$ .

Рис. 1. Вероятность развития комбинированной конечной точки в течение 6 лет наблюдения у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от расчетного 6-месячного риска по шкале GRACE (Long-rank test  $p = 0,03$ )

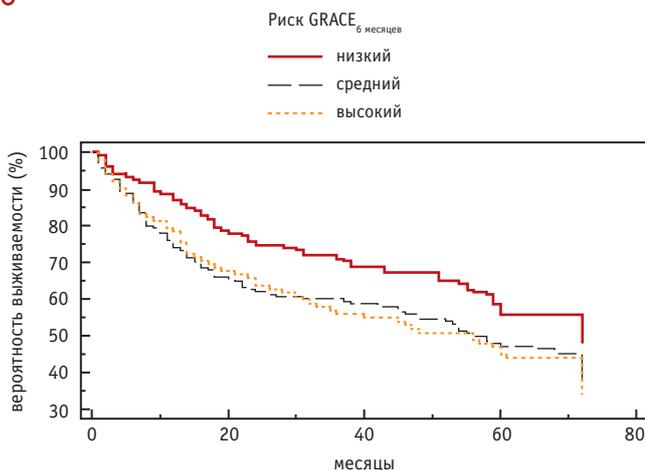


Рис. 2. Вероятность смерти/инфаркта миокарда в течение 6 лет наблюдения у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от расчетного 6-месячного риска по шкале GRACE (анализ Каплана — Мейера, Long-rank test  $p = 0,0001$ )

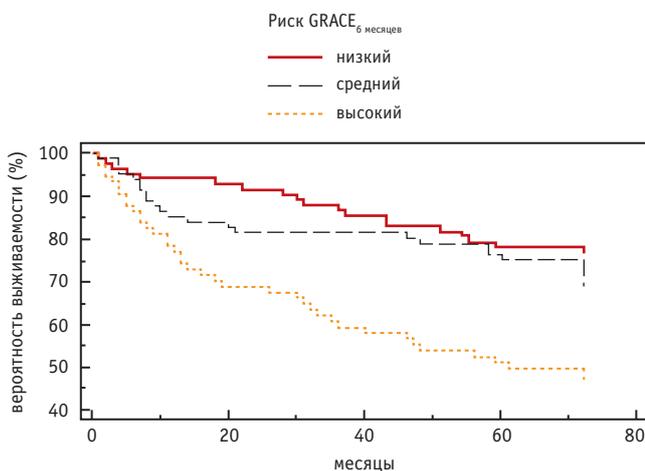


Таблица 4

**Анализ клинических предикторов смерти/инфаркта миокарда в течение 6 лет наблюдения после острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (представлены только факторы с  $p < 0,05$ )**

Факторы	Отношение шансов	95%-ный доверительный интервал
<i>Однофакторный анализ</i>		
Шкала GRACE $> 120$ баллов	7,55	3,71–15,36
Фракция выброса левого желудочка $< 47\%$	6,24	3,11–12,53
Постинфарктный кардиосклероз	3,83	1,91–7,68
Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе	3,56	1,72–7,38
Мультифокальный атеросклероз	2,62	1,32–5,17
Непроведение коронароангиографии	1,73	1,06–3,14
Непроведение чрескожного коронарного вмешательства госпитально	2,34	1,07–5,65
<i>Многофакторный анализ</i>		
Шкала GRACE $> 120$ баллов	3,04	1,32–7,00
Фракция выброса левого желудочка $< 47\%$	4,03	1,85–8,78
Мультифокальный атеросклероз	3,16	1,72–8,72

## ОБСУЖДЕНИЕ

С целью определения вероятности неблагоприятных исходов создаются прогностические шкалы и калькуляторы, призванные облегчить работу врача и помочь использовать научные разработки в практической медицине [9]. В настоящее время создана отечественная программа «КардиоЭксперт» для мобильных устройств, помогающая кардиологу применять наиболее популярные клинические шкалы для оценки риска у пациентов с ИБС и ОКС [10]. Проведено также сравнение эффективности прогностических шкал в реальной клинической практике, и освещены вопросы недостаточной валидации высокоэффективных шкал на независимых выборках пациентов [11].

Наиболее известна шкала GRACE для больных с ОКСбпST, основанная на исследовании Global Registry of Acute Coronary Events [8]. С помощью этой шкалы оценивается риск госпитальной, а также 6-месячной летальности и развития ИМ. Шкала учитывает такие факторы, как возраст, класс острой сердечной недостаточности по Killip, повышенный уровень САД, изменение сегмента ST, остановка сердца, увеличение концентрации креатинина сыворотки крови, положительные кардиальные биомаркеры.

Нами установлено, что среди пациентов с высоким риском смерти/ИМ в течение 6 месяцев по шкале GRACE после индексного ОКСбпST чаще, чем среди больных низкого и промежуточного риска, встречались лица женского пола, с ПИКС, ХСН в анамнезе и низкой ФВ ЛЖ, они также были старше по возрасту. Кроме того, именно у участников с высоким риском по шкале GRACE наиболее часто находили признаки МФА, который является известным неблагоприятным прогностическим фактором [12, 13]. Наряду с этим, несмотря на высокий риск смерти/ИМ в течение первых 6 месяцев после ОКСбпST, эти пациенты значимо реже проходили КАГ. В случае же проведения визуализации коронарного русла у пациентов высокого риска фиксировали более тяжелое поражение коронарных артерий (КА).

Подобные данные были получены L. Feldman и соавт. (2017) в когорте больных ОКСбпST, которые показали, что, несмотря на высокий средний балл по шкале GRACE (160 баллов), КАГ выполняется только 52,4% пациентов. При этом смертность в группе больных без инвазивной диагностики и лечения оказалась значимо выше и составила 77,4% против 36,7% среди тех, кому провели КАГ и последующую реваскуляризацию миокарда [6].

Данный факт, с нашей точки зрения, обусловлен в первую очередь значимо старшим возрастом больных (более 70 лет), имеющих высокий риск неблагоприятных исходов по шкале GRACE, а также наличием тяжелой коморбидной патологии, ограничивающей проведение хирургических вмешательств. В то же время в исследовании по оценке госпитальных

и отдаленных результатов лечения пациентов с ОКСбпST в зависимости от стратегии реваскуляризации показано, что поэтапное ЧКВ наиболее приемлемо у пациентов, имеющих высокие показатели GRACE, которым требуется реваскуляризация в кратчайшие сроки [14].

При анализе неблагоприятных исходов в течение отдаленного периода после индексного ОКСбпST (6 лет наблюдения) нами продемонстрировано, что и в последующем в группе пациентов высокого риска по шкале GRACE значимо чаще наблюдалась жесткая конечная точка (смерть/ИМ), чем в группах с низким и промежуточным риском. В ходе регрессионного анализа установлено, что наряду с такими факторами риска неблагоприятного течения заболевания, как низкая ФВ ЛЖ и наличие МФА, количество баллов по шкале GRACE<sub>6 месяцев</sub> более 120 является независимым предиктором смерти/ИМ в отдаленном периоде после перенесенного ОКС. Данный факт обуславливает эффективность шкалы GRACE в оценке риска отдаленного неблагоприятного исхода, при этом необходимо использовать все возможности для визуализации коронарного русла у пациентов с высоким риском по шкале GRACE.

Доказано, что многососудистое поражение коронарного русла значимо ухудшает прогноз после ОКС. Так, в исследовании R. Veigel и соавт. (2014) установлено, что многососудистое поражение КА — сильный предиктор неблагоприятного исхода в течение года (OR = 2,32, p < 0,001) наряду с высоким риском по шкале GRACE<sub>госпитальный риск</sub> (> 140 баллов) (OR = 6,86, p = 0,007) [15]. В нашем исследовании около 26% больных имели трехсосудистое поражение КА в группах с различными исходами, как в годовом, так и в отдаленном периоде наблюдения, при этом самый высокий расчетный балл по шкале GRACE<sub>6 месяцев</sub> имели пациенты с наступлением смертельных исходов в течение всего периода наблюдения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка 6-месячного риска по шкале Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) эффективно стратифицирует пациентов в группу высокого риска развития неблагоприятных событий в течение 68 месяцев наблюдения после ОКС. Необходимо учитывать, что больные с высоким риском смерти/инфаркта миокарда (ИМ) в течение 6 месяцев по шкале GRACE имеют отягощенный сердечно-сосудистый анамнез и коморбидный фон и нуждаются в активном лечении с целью реваскуляризации миокарда. Отсутствие данных визуализации коронарного русла и ранней реваскуляризации миокарда в сочетании со снижением сократительной функции миокарда ЛЖ и наличием мультифокального атеросклероза у пациентов с высоким риском по шкале GRACE ассоциированы с наступлением смерти и повторных ИМ в течение последующих 6 лет наблюдения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Roffi M., Patrono C., Collet J.-Ph., Mueller Ch., Valgimigli M., Andreotti F. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation — Web Addenda. Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016; 7: 267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
2. Vagnarelli F., Taglieri N., Ortolani P., Norscini G., Cinti L., Bacchi Reggiani M.L. et al. Long-term outcomes and causes of death after acute coronary syndrome in patients in the Bologna, Italy, area. *Am. J. Cardiol.* 2015; 115(2): 171–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.10.019

3. Zhang B., Shen D.P., Zhou X.C., Liu J., Huang R.C., Wang Y.E. et al. Long-term prognosis of patients with acute non-ST-segment elevation myocardial infarction undergoing different treatment strategies. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2015; 128(8): 1026–31. DOI: 10.4103/0366-6999.155071
4. Brandão R.M., Samesima N., Pastore C.A., Staniak H.L., Lotufo P.A., Bensenor I.M. et al. ST-segment abnormalities are associated with long-term prognosis in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ERICO-ECG study. *J. Electrocardiol.* 2016; 49(3): 411–16. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2016.01.005
5. Гриффин Б., Тополь Э., ред. Кардиология (Manual of Cardiovascular Medicine). М.: Практика; 2008. 1248 с. [Griffin B., Topol E., red. *Kardiologiya (Manual of Cardiovascular Medicine)*. М.: Praktika; 2008. 1248 s. (in Russian)]

6. Feldman L., Steg P.G., Amsallem M., Puymirat E., Sorbets E., Elbaz M. et al. Editor's Choice-Medically managed patients with non-ST-elevation acute myocardial infarction have heterogeneous outcomes, based on performance of angiography and extent of coronary artery disease. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2017; 6(3): 262–71. DOI: 10.1177/2048872615626354
7. Maddox T.M., Reid K.J., Rumsfeld J.S., Spertus J.A. One-year health status outcomes of unstable angina versus myocardial infarction: a prospective, observational cohort study of ACS survivors. *BMC Cardiovasc. Dis.* 2007; 7: 28. DOI: 10.1186/1471-2261-7-28
8. Fox K.A.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J., Pieper K.S., Eagle K.A., Van de Werf F. et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six month after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006; 333(7578): 1091. DOI: 10.1136/bmj.38985.646481.55
9. Суспицына И.Н., Сукманова И.А. Факторы риска и прогнозирование развития инфаркта миокарда у мужчин различных возрастных групп. *Рос. кардиол. журн.* 2016; 8(136): 58–63. [Suspicyna I.N., Sukmanova I.A. Faktory riska i prognozirovanie razvitiya infarkta miokarda u muzhchin razlichnykh vozrastnykh grupp. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2016; 8(136): 58–63. (in Russian)]
10. Белялов Ф. И. Использование шкал в клинической практике. Часть I. Ишемическая болезнь сердца. *Клин. медицина.* 2016; 11: 861–4. [Belyalov F.I. Ispol'zovanie shkal v klinicheskoy praktike. Chast' I. Ishemicheskaya bolezni' serdca. *Klin. medicina.* 2016; 11: 861–4. (in Russian)]
11. Белялов Ф.И. Прогнозирование заболеваний с помощью шкал. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7(1): 84–93. [Belyalov F.I. Prognozirovanie zabolevaniy s pomoshch'yu shkal. Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy. 2018; 7(1): 84–93. (in Russian)]
12. Бернс С.А., Зыкова Д.С., Шмидт Е.А., Юхно Е.С., Чувичкина О.В., Зыков М.В. и др. Клиническая и прогностическая значимость мультифокального атеросклероза у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Кардиология.* 2012; 52(7): 4–8. [Berns S.A., Zyкова D.S., Shmidt E.A., Yuhno E.S., Chuvichkina O.V., Zykov M.V. i dr. Klinicheskaya i prognosticheskaya znachimost' mul'tifokal'nogo ateroskleroza u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom bez pod"ema segmenta ST. *Kardiologiya.* 2012; 52(7): 4–8. (in Russian)]
13. Безденежных А.В., Сумин А.Н., Казачек Я.В., Осокина А.В., Байракова Ю.В., Иванов С.В. и др. Мультифокальность и прогрессирование некоронарного атеросклероза у пациентов, перенесших коронарное шунтирование. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2016; 3(24): 95–106. [Bezdenezhnykh A.V., Sumin A.N., Kazachek Ya.V., Osokina A.V., Bajrakova Yu.V., Ivanov S.V. i dr. Mul'tifokal'nost' i progressirovanie nekoronarnogo ateroskleroza u pacientov, perenessih koronarnoe shuntirovanie. *Aterosklerozi i distlipidemii.* 2016; 3(24): 95–106. (in Russian)]
14. Тарасов Р.С., Кочергина А.М., Ганюков В.И., Кашталал В.В., Кочергин Н.А., Барбараш О.Л. Результаты различных стратегий чрескожной реваскуляризации у пожилых больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при многососудистом коронарном атеросклерозе. *Кардиология.* 2017; 57(4): 27–32. [Tarasov R.S., Kochergina A.M., Ganyukov V.I., Kashtalap V.V., Kochergin N.A., Barbarash O.L. Rezul'taty razlichnykh strategiy chreskoznoy revaskulyarizatsii u pozhilykh bol'nykh infarktomiokarda s pod"emom segmenta ST pri mnogososudistom koronarnom ateroskleroze. *Kardiologiya.* 2017; 57(4): 27–32 (in Russian)]
15. Beigel R., Matetzky S., Gavrielov-Yusim N., Fefer P., Gottlieb S., Zahger D. et al. Predictors of high-risk angiographic findings in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2014; 83(5): 677–83. DOI: 10.1002/ccd.25081 

# Физические нагрузки как средство профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых пациентов

Ю.В. Котовская, О.Н. Ткачёва, Н.К. Рунихина, А.В. Лузина

Российский геронтологический научно-клинический центр — ОСП ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

**Цель обзора:** оценка возможностей физических нагрузок как средства профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых пациентов.

**Основные положения.** Регулярные физические упражнения полезны, и повышение уровня физической активности должно быть главной задачей сохранения здоровья. Физические нагрузки доступны в каждом возрасте, более экономичны в сравнении с лекарственной терапией и имеют минимум побочных эффектов.

**Заключение.** Оценка адаптации организма к физическим нагрузкам помогает улучшить понимание патофизиологии хронических заболеваний, меняет старые взгляды и способствует исследованию новых терапевтических подходов.

**Ключевые слова:** физическая активность, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, пожилой возраст.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Котовская Ю.В., Ткачёва О.Н., Рунихина Н.К., Лузина А.В. Физические нагрузки как средство профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых пациентов // Доктор.Ру. 2019. № 2 (157). С. 19–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-19-22

## Physical Activity As a Preventive Measure against Cardiovascular Disease in Elderly Patients

Yu.V. Kotovskaya, O.N. Tkacheva, N.K. Runikhina, A.V. Luzina

Russian Clinical Research Center for Gerontology (a Standalone Unit of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 16 Pervaya Leonova St., Moscow, Russian Federation 129226

**Objective of the Review:** To assess the potential of physical activity as a preventive measure against cardiovascular disease in elderly patients.

**Key Points:** Regular physical activity is important for overall good health, and increasing physical activity should be a healthcare priority. It is possible to exercise at every age, and exercise is more cost-effective than treatment with medications, and has minimal side effects.

**Conclusion:** Assessing the degree of adjustment to physical exertion helps in understanding the pathophysiology of chronic diseases, changes previously accepted views, and promotes research into new therapeutic approaches.

**Keywords:** physical activity, cardiovascular risk factors, old age.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For reference:** Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Luzina A.V. Physical Activity As a Preventive Measure against Cardiovascular Disease in Elderly Patients. Doctor.Ru. 2019; 2(157): 19–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-19-22

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смерти пациентов пожилого возраста. Треть взрослых во всем мире не уделяет время физической активности (ФА), и эта глобальная тенденция начинается еще в трудоспособном возрасте [1].

Факторы риска ССЗ подразделяются на модифицируемые и немодифицируемые. Из факторов риска, на которые можно воздействовать (уровень АД, гликемия крови, наличие дислипидемии, курение, ожирение, низкая ФА и др.),

наименьшее внимание уделяется низкой ФА, отличающейся тем, что она требует большего участия со стороны пациента, нежели врача.

Нарушения метаболизма, которые возникают в результате отсутствия ФА в условиях среды, способствующей ожирению, приводят к хроническим заболеваниям, что является актуальной проблемой общественного здравоохранения. Регулярная ФА оказывает выраженное влияние на механизмы, которые отвечают за аэробный метаболизм, сохраняя

Котовская Юлия Викторовна — д. м. н., заместитель директора по научной работе РГНКЦ — ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 5698-8983. E-mail: kotovskaya\_yv@rgnkc.ru

Лузина Александра Вячеславовна — младший научный сотрудник лаборатории сердечно-сосудистого старения, врач-кардиолог РГНКЦ — ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 9575-3119. E-mail: alexalav@mail.ru

Рунихина Надежда Константиновна — д. м. н., заместитель директора по гериатрической работе РГНКЦ — ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 7127-1801. E-mail: runishi@rambler.ru

Ткачёва Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, директор РГНКЦ — ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 6129-5809. E-mail: tkacheva@rambler.ru



Обзор



Review

щий энергию в условиях недостатка еды. Аэробный метаболизм способствует снижению риска возникновения хронических заболеваний за счет улучшения адаптации организма.

**Целью** обзора явилась оценка возможностей физических нагрузок как средства профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых пациентов.

### ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ И РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Известно, что регулярная ФА снижает риск преждевременной смерти, заболеваний сердечно-сосудистой системы, гипертонической болезни, сахарного диабета 2 типа, рака груди и толстого кишечника, а также депрессии и падений в пожилом возрасте [2]. При этом главный ее эффект — снижение риска возникновения сердечно-сосудистых событий.

Проспективное когортное исследование PURE с участием 168 916 человек показало, что бóльшая ФА связана с меньшим риском ССЗ и преждевременной смерти в странах с высоким, средним и низким уровнем доходов. ФА классифицировалась как низкая при менее 600 MET-минут (< 150 минут ФА умеренной интенсивности в неделю), как средняя при 600–3000 MET-минут (150–750 минут ФА в неделю) и как высокая активность при более 3000 MET-минут (> 750 минут ФА в неделю). В течение 6,9 года произошло 5334 летальных исхода (1294 смерти от ССЗ и 4040 смертей, не связанных с ССЗ). При стратификации по ФА с ростом активности от низкой до средней и высокой для всех исходов, кроме смерти по причине сердечной недостаточности, выявлено постепенное снижение частоты событий с учетом возраста и пола. Участники, соблюдавшие указания по ФА, имели более низкие показатели по всем исходам с учетом возраста и пола [3].

Доказана непосредственная взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией и развитием факторов риска ССЗ. Улучшение параметров эндотелиальной функции, окислительного стресса и вегетативной функции может быть объяснением благотворного эффекта физических упражнений [4].

### ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Известно, что сердечно-сосудистые риски увеличиваются по мере роста АД. Однако в наблюдении G.S. Tajeu и соавт., проводившемся в течение 7,7 года, 63% сердечно-сосудистых событий произошли в группе с АД менее 140/90 мм рт. ст. независимо от приема лекарственных препаратов [5].

В исследовании C.J. Lee и соавт., опубликованном в Korean Circulation Journal, выявлено положительное влияние изменения образа жизни на АД у лиц с предгипертензией или умеренной гипертензией [6]. Исследование включало 85 пациентов с легким и умеренным повышением АД, целью работы было оценить воздействие на АД изменения образа жизни — введения физической нагрузки и рекомендованной диеты. Всех участников случайным образом распределили на три группы: контроля (только консультации), диеты и диеты наряду с физическими упражнениями.

Через 8 недель дневные цифры САД и ДАД были значительно ниже в группе пациентов, применявших диету и физические упражнения, чем в группе контроля (с поправкой на возраст, пол и исходное амбулаторное АД в дневное время). Кроме того, в группе диеты в сочетании с ФА в сравнении с группой контроля уменьшение дневного амбулаторного САД было статистически значимым, а дневное амбулаторное ДАД имело тенденцию к снижению. Для первоначальной

стратегии снижения АД возможно и рекомендовано использование изменения образа жизни [7, 8].

Преимущества в снижении АД посредством модификации образа жизни очень важны. Артериальную гипертензию I степени по рекомендациям [9] можно начинать лечить медикаментозно либо путем коррекции факторов риска. Все немедикаментозные меры несут минимальное количество побочных эффектов и, помимо снижения АД, оказывают благоприятное действие на сердечно-сосудистую и другие системы. Если целевые цифры АД достигаются немедикаментозно, то можно отсрочить начало приема лекарственной терапии.

Степень снижения давления вследствие модификации образа жизни обратно пропорциональна изначальному АД. ФА играет важную роль в профилактике прогрессирования гипертонической болезни.

### ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Главный вопрос, на который хотелось бы ответить: можно ли рассматривать ЧСС как независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений или же это маркер детренированности сердечно-сосудистой системы?

ЧСС определяется активностью вегетативной нервной системы, содержанием циркулирующих в крови гормонов и тренированностью сердечно-сосудистой системы, которая напрямую зависит от уровня ФА [10, 11].

Учитывая известную взаимосвязь между высоким уровнем физической подготовленности и низкой ЧСС [12], низкая ФА может быть важным отягчающим фактором в отношении риска развития сердечно-сосудистых событий.

Это подтверждается в проспективном когортном исследовании, проведенном в Копенгагене [13]. В работу по изучению значимости повышенного пульса в состоянии покоя включались мужчины среднего возраста. Оценку ФА выполняли с помощью велоэргометрии. Результатом этого исследования стал вывод о том, что ЧСС является фактором риска смерти независимо от физической подготовленности и других потенциальных факторов риска. Высокий уровень физической подготовленности служит сильным предиктором долголетия [12], что обусловлено также положительным влиянием на минеральную плотность кости [14].

В Парижском исследовании ЧСС в состоянии покоя являлась предиктором смерти, и особенно внезапной смерти, с учетом продолжительности физических нагрузок [15]. Однако основная часть исследования включала субъективную оценку уровня ФА, а в некоторых случаях данная информация не была оценена.

В Копенгагенском исследовании всем участникам выполнялись определение оксигенации и оценка ФА в свободное время. Было обнаружено, что у людей с низким уровнем ФА при высокой ЧСС в покое прогноз хуже, нежели при низкой ЧСС. Можно предположить, что высокая ЧСС покоя — это не маркер низкой ФА, а дополнительный риск сердечно-сосудистых осложнений [13].

### СКЕЛЕТНАЯ МУСКУЛАТУРА КАК ИСТОЧНИК «ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ»

Скелетно-мышечные волокна могут выступать в качестве источника многих веществ, в том числе белков, факторов роста, цитокинов и металлопептидазы. Секреторная способность возрастает во время физических нагрузок, когда идет активное сокращение мышечных волокон.

### Основные миокины и их роль в профилактике развития заболеваний

Миостатин — мощный ингибитор мышечного роста, действующий через SMAD-белок или ингибирование мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR). Продолжительные силовые нагрузки и регулярные физические упражнения снижают секрецию миостатина. Повышение уровня миостатина может привести к инсулинорезистентности, ожирению, атрофии мышц, или саркопении, а при снижении его уровня уменьшается процент подкожного жира, белая жировая ткань преобразуется в бурую, снижается мышечная слабость [16].

ИЛ-6, вероятно, является прототипом миокина. Повышение секреции ИЛ-6 увеличивается с ростом интенсивности и длительности упражнений, набором мышечной массы, при низком уровне запасов мышечного гликогена, повреждении мышц или употреблении углеводов [17]. Этот миокин действует локально (в пределах мышц) или периферически (по типу гормонов), оказывая метаболическое, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. ИЛ-6 обладает «лептиноподобными» свойствами: через активацию АМФ-активируемой киназы как в скелетной, так и в жировой ткани увеличивает поглощение глюкозы и окисление липидов.

ИЛ-15 — миокин, секреция которого стимулируется сокращением мышц. В дополнение к местным анаболическим/антикатаболическим эффектам ИЛ-15 способствует снижению ожирения, главным образом путем ингибирования накопления липидов. Таким образом, ИЛ-15 выступает в качестве одного из медиаторов, благодаря чему снижает избыточный вес при ФА [18].

Миокины ИЛ-7 и ИЛ-8, секретируемые при сокращении мышц, также работают в основном на местном уровне, где они модулируют развитие мышц и стимулируют ангиогенез через CXCR2-сигнальные рецепторы.

При силовых тренировках повышается уровень циркулирующих и производимых мышцами комплексов S100A8/S100A9 (кальпротектин). Потенциальный положительный эффект производимого мышцами кальпротектина может заключаться в его способности индуцировать апоптоз в определенных видах опухолей, в том числе в случае рака толстой кишки, или ингибировать матриксные металлопротеиназы, влияющие на инвазию и метастазирование раковых клеток.

Уменьшение силы скелетных мышц приводит к снижению скорости ходьбы, функционального статуса, что сказывается на качестве жизни человека и в конечном счете к таким последствиям неподвижности, как тромбоз, пневмония, дыхательная недостаточность [19, 20].

### АУТОФАГИЯ И СТАРЕНИЕ ОРГАНИЗМА

Аутофагия — это лизосомопосредованный путь деградации потенциально токсичных белковых компонентов и поврежденных органелл внутри клетки [21]. В зависимости от транспортировки молекул в лизосомы процесс аутофагии разделяют на три различных типа: макроаутофагию, микроаутофагию и шаперонопосредованный тип [22]. Процессы макро- и микроаутофагии являются наиболее изученными и играют решающую роль в поддержании гомеостаза кардиомиоцитов.

Во время стресса аутофагия активизируется, что позволяет клеткам адаптироваться к изменяющимся энергетическим потребностям за счет катаболизма белков [23]. Активные

физические нагрузки можно рассматривать как стрессовую ситуацию для организма, запускающую процесс аутофагии.

Недостаточность аутофагии провоцирует накопление метаболитов, связанных со старением, дегенеративными процессами. На животных моделях показано, что аутофагия защищает от рака, нейродегенеративных заболеваний, инфекций, воспалительных болезней, инсулинорезистентности и замедляет старение организма [24].

Старение является независимым фактором риска для развития болезней сердца. Возрастные изменения наблюдаются во всех клетках, в том числе в кардиомиоцитах. В процессе старения происходят снижение диастолической функции сердца в покое и систолической функции во время тренировки, нарушение кальциевого гомеостаза, индукция активных форм кислорода, что сопровождается структурным ремоделированием миокарда. Это приводит к негативной регуляции аутофагии в сердце в процессе старения. Стимуляция аутофагии у взрослых мышей уменьшает гипертрофию миокарда, снижает повреждения, вызванные белковыми структурами, и улучшает сократительную функцию сердца [25]. Кардиоспецифичный фермент ГСК-3 $\alpha$  — важнейший регулятор, подавляющий аутофагию, что в экспериментах на мышах приводило к ускоренному развитию сердечного старения [26, 27]. Кроме того, выявлена ассоциация белка ATG4C с аутофагией 4C, отвечающей за клеточное старение и связь с повышенным риском смерти у пожилых пациентов. Это говорит о том, что аутофагия необходима для нормальной функции сердца во время старения и что нарушение этого процесса в стареющем сердце может способствовать развитию и прогрессированию сердечных заболеваний.

Аутофагия принимает непосредственное участие в регуляции продолжительности жизни и старения [29]. С возрастом аутофагия в сердце снижается, что способствует развитию и прогрессированию патологии. Активация аутофагии может быть использована для того, чтобы замедлить этот процесс. Путем стимуляции аутофагии возможно увеличить продолжительность жизни и уменьшить возрастные изменения в сердечной мышце.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существуют убедительные эпидемиологические данные о благотворном влиянии регулярных упражнений, которое выходит далеко за рамки снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, физические упражнения сочетают в себе профилактическое, мультисистемное действие, высокую доступность и низкую цену. Физическая активность, а особенно силовые тренировки, — это источник веществ с терапевтическим действием, которые вырабатывает сам организм. Регулярная физическая активность благоприятно влияет на гомеостаз, функцию и взаимодействие тканей.

В отличие от физических упражнений, ни одно лекарственное вмешательство не доказало свою эффективность для поддержания физической формы мышц — ключевого фактора высокого качества жизни на всех ее этапах.

Оценка адаптации организма к физическим нагрузкам помогает улучшить понимание патофизиологии хронических заболеваний, меняет старые взгляды и способствует исследованию новых терапевтических подходов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Molanorouzi K., Khoo S., Morris T. Motives for adult participation in physical activity: type of activity, age, and gender. *BMC Public Health*. 2015;15: 66. DOI: 10.1186/s12889-015-1429-7
2. Nocon M., Hiemann T., Müller-Riemenschneider F., Thalau F., Roll S., Willich S.N. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil*. 2008; 15(3): 239–46. DOI: 10.1097/HJR.0b013e3282f55e09
3. Lear S.A., Hu W., Rangarajan S., Gasevic D., Leong D., Iqbal R. et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. *Lancet*. 2017; 390(10113): 2643–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31634-3
4. Millar P.J., McGowan C.L., Cornelissen V.A., Araujo C.G., Swaine I.L. Evidence for the role of isometric exercise training in reducing blood pressure: potential mechanisms and future directions. *Sports Med*. 2014; 44(3): 345–56. DOI: 10.1007/s40279-013-0118-x
5. Tajew G.S., Booth J.N. 3rd, Colantonio L.D., Gottesman R.F., Howard G., Lackland D.T. et al. Incident cardiovascular disease among adults with blood pressure < 140/90 mm Hg. *Circulation*. 2017; 136(9): 798–812. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027362
6. Lee C.J., Kim J.Y., Shim E., Hong S.H., Lee M., Jeon J.Y. et al. The effects of diet alone or in combination with exercise in patients with prehypertension and hypertension: a randomized controlled trial. *Korean Circ. J*. 2018; 8(7): 637–51. DOI: 10.4070/kcj.2017.0349
7. Pyun W.B. Lifestyle modification, the effective but neglected strategy in lowering blood pressure. *Korean Circ. J*. 2018; 48(7): 652–4. DOI: 10.4070/kcj.2018.0194
8. Sharman J.E., La Gerche A., Coombes J.S. Exercise and cardiovascular risk in patients with hypertension. *Am. J. Hypertens*. 2015; 28(2): 147–58. DOI: 10.1093/ajh/hpu191. Epub 2014 Oct 10
9. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2018; 39(33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
10. Verrier R.L., Tan A. Heart rate, autonomic markers, and cardiac mortality. *Heart Rhythm*. 2009; 6(11; suppl.): S68–75. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.07.017
11. Jensen M.T., Marott J.L., Lange P., Vestbo J., Schnohr P., Nielsen O.W. et al. Resting heart rate is a predictor of mortality in COPD. *Eur. Respir. J*. 2013; 42(2): 341–9. DOI: 10.1183/09031936.00072212
12. Millar P.J., Levy A.S., McGowan C.L., McCartney N., MacDonald M.J. Isometric handgrip training lowers blood pressure and increases heart rate complexity in medicated hypertensive patients. *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 2013; 23(5): 620–6. DOI: 10.1111/j.1600-0838.2011.01435.x
13. Jensen M.T., Suadicani P., Hein H.O., Gyntelberg F. Elevated resting heart rate, physical fitness and all-cause mortality: a 16-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Heart*. 2013; 99(12): 882–7. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-303375
14. Herbert A.J., Williams A.G., Hennis P.J., Erskine R.M., Sale C., Day S.H. et al. The interactions of physical activity, exercise and genetics and their associations with bone mineral density: implications for injury risk in elite athletes. *Eur. J. Appl. Physiol*. 2019; 119(1): 29–47. DOI: 10.1007/s00421-018-4007-8
15. Jouven X., Empana J.P., Schwartz P.J., Desnos M., Courbon D., Ducimetière P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N. Engl. J. Med*. 2005; 352(19): 1951–8. DOI: 10.1056/NEJMoa043012
16. Benny Klimek M.E., Aydogdu T., Link M.J., Pons M., Koniaris L.G., Zimmers T.A. Acute inhibition of myostatin-family proteins preserves skeletal muscle in mouse models of cancer cachexia. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2010; 391(3): 1548–54. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.12.123
17. Ostrowski K., Schjerling P., Pedersen B.K. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans — effect of intensity of exercise. *Eur. J. Appl. Physiol*. 2000; 83(6): 512–5. DOI: 10.1007/s004210000312
18. Yang H., Chang J., Chen W., Zhao L., Qu B., Tang C. et al. Treadmill exercise promotes interleukin 15 expression in skeletal muscle and interleukin 15 receptor alpha expression in adipose tissue of high-fat diet rats. *Endocrine*. 2013; 43(3): 579–85. DOI: 10.1007/s12020-012-9809-6
19. Tan B.H., Fearon K.C. Cachexia: prevalence and impact in medicine. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2008; 11(4): 400–7. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328300ecc1
20. Tisdale M.J. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol. Rev*. 2009; 89(2): 381–410. DOI: 10.1152/physrev.00016.2008
21. Woodall B.P., Gustafsson Å.B. Autophagy-A key pathway for cardiac health and longevity. *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2018; 223(4): e13074. DOI: 10.1111/apha.13074
22. Riquelme J.A., Chavez M.N., Mondaca-Ruff D., Bustamante M., Vicencio J.M., Quest A.F. et al. Therapeutic targeting of autophagy in myocardial infarction and heart failure. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2016; 14(9): 1007–19. DOI: 10.1080/14779072.2016.1202760
23. Kuma A., Mizushima N. Physiological role of autophagy as an intracellular recycling system: with an emphasis on nutrient metabolism. *Semin. Cell Dev. Biol*. 2010; 21(7): 683–90. DOI: 10.1016/j.semcdb.2010.03.002
24. Levine B., Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*. 2008; 132(1): 27–42. DOI: 10.1016/j.cell.2007.12.018
25. Taneike M., Yamaguchi O., Nakai A., Hikoso S., Takeda T., Mizote I. et al. Inhibition of autophagy in the heart induces age-related cardiomyopathy. *Autophagy*. 2010; 6(5): 600–6. DOI: 10.4161/auto.6.5.11947
26. Zhou J., Force T. Focusing the spotlight on GSK-3 in aging. *Aging (Albany NY)*. 2013; 5(6): 388–9. DOI: 10.18632/aging.100568
27. Zhou J., Freeman T.A., Ahmad F., Shang X., Mangano E., Gao E. et al. GSK-3 $\alpha$  is a central regulator of age-related pathologies in mice. *J. Clin. Invest*. 2013; 123(4): 1821–32. DOI: 10.1172/JCI64398
28. Walter S., Atzmon G., Demerath E.W., Garcia M.E., Kaplan R.C., Kumari M. et al. A genome-wide association study of aging. *Neurobiol. Aging*. 2011; 32(11): 15–28. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.05.026
29. Madeo F., Zimmermann A., Maiuri M.C., Kroemer G. Essential role for autophagy in life span extension. *J. Clin. Invest*. 2015; 125(1): 85–93. DOI: 10.1172/JCI73946 

# Антигипертензивная терапия у пациентки с синдромом старческой астении. Клинический случай

А.В. Лузина, О.Н. Ткачёва, Н.К. Рунихина

Российский геронтологический научно-клинический центр — ОСП ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

**Цель статьи:** рассмотреть ведение пациентки старческого возраста с артериальной гипертензией (АГ) и синдромом старческой астении (ССА) в практике кардиолога.

**Основные положения.** АГ является основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний и смерти у пациентов старше 65 лет. Снижение артериального давления (АД) эффективно в предотвращении инсульта и других сердечно-сосудистых событий. Однако при развитии ССА высокие цифры АД могут рассматриваться как компенсаторный механизм для поддержания перфузии головного мозга, а низкие уровни АД — как индикатор старения сердечно-сосудистой системы.

Тактика ведения пациентов старшего возраста зависит от функционального статуса, определяемого в ходе комплексной гериатрической оценки (КГО), что иллюстрируется описанием клинического случая.

**Заключение.** Тактика ведения пациентов с АГ и ССА основывается на определении функционального статуса по данным КГО.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ортостатическая гипотония, старшие возрастные группы, синдром старческой астении, функциональный статус.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Лузина А.В., Ткачёва О.Н., Рунихина Н.К. Антигипертензивная терапия у пациентки с синдромом старческой астении. Клинический случай // Доктор.Ру. 2019. № 2 (157). С. 23–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-23-26

## Antihypertensive Treatment for a Female Patient with Frailty Syndrome: a Case Report

A.V. Luzina, O.N. Tkacheva, N.K. Runikhina

Russian Clinical Research Center for Gerontology (a Standalone Unit of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 16 Pervaya Leonova St., Moscow, Russian Federation 129226

**Objective of the Paper:** To describe the management strategy used by a cardiologist for a hypertensive female geriatric patient with frailty syndrome.

**Key Points:** Hypertension is the leading cause of cardiovascular morbidity and mortality in patients older than 65 years. Reducing blood pressure is an effective measure for preventing stroke and other cardiovascular events. In patients with frailty syndrome, however, high blood pressure can be viewed as a compensatory mechanism to maintain brain perfusion, while low blood pressure is an indicator of ageing of the cardiovascular system.

Management strategies for older patients depend on the patients' functional status, which is assessed during a comprehensive geriatric examination. Such an approach is well illustrated by this clinical case.

**Conclusion:** Management strategies for patients with hypertension and frailty syndrome are based on functional status parameters, which are determined during a comprehensive geriatric examination.

**Keywords:** hypertension, orthostatic hypotension, older age groups, frailty syndrome, functional status.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For reference:** Luzina A.V., Tkacheva O.N., Runikhina N.K. Antihypertensive Treatment for a Female Patient with Frailty Syndrome: a Case Report. Doctor.Ru. 2019; 2(157): 23–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-23-26

Артериальная гипертензия (АГ) — основная причина сердечно-сосудистых заболеваний и смерти у пациентов старше 65 лет [1]. Снижение АД эффективно в предотвращении инсульта и других сердечно-сосудистых событий [2]. Однако у лиц 80 лет и старше значение АГ

как фактора риска сердечно-сосудистых событий неоднозначно, что обусловлено частым развитием синдрома старческой астении (ССА). У лиц старших возрастных групп высокие цифры АД могут рассматриваться как компенсаторный механизм для поддержания перфузии головного мозга, а низкие

Лузина Александра Вячеславовна — младший научный сотрудник лаборатории сердечно-сосудистого старения, врач-кардиолог РГНКЦ — ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 9575-3119. E-mail: alexalav@mail.ru

Рунихина Надежда Константиновна — д. м. н., заместитель директора по гериатрической работе РГНКЦ — ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 7127-1801. E-mail: runishi@rambler.ru

Ткачёва Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, директор РГНКЦ — ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 6129-5809. E-mail: tkacheva@rambler.ru



уровни АД — как индикатор старения сердечно-сосудистой системы. Тактика ведения пациентов старшего возраста меняется в зависимости от возрастной категории и наличия ССА.

**Целью** статьи является рассмотрение ведения пациентки пожилого возраста с артериальной гипертензией и синдромом старческой астении в практике кардиолога.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Пациентка Ш.*, 85 лет, поступила в кардиологическое отделение Российского геронтологического научно-клинического центра 06.09.2018 в плановом порядке с жалобами на головокружение, головные боли в затылочной области, общую слабость, выраженное ухудшение зрения, снижение памяти на текущие события.

Со слов сына, пациентка в последние 2–3 недели стала отказываться от приема пищи, выросла общая слабость, появились эпизоды нестабильных цифр АД (максимум — 220/120 мм рт. ст.).

Из анамнеза известно, что повышение АД у пациентки отмечается в течение 30 лет с максимальным подъемом до 220/120 мм рт. ст. При самоконтроле АД бывают эпизоды снижения до 112/70 мм рт. ст. Острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, падения, потери сознания в прошлом отрицает. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2 типа (диагностирован с 2009 г.); атеросклероз артерий нижних конечностей, брахиоцефальных артерий (БЦА); гипотиреоз (?); оба глаза: начальная катаракта, возрастная макулодистрофия (влажная форма); левый глаз: периферическая витреохориоретинальная дистрофия, оперирована лазером.

Социальный статус: образование среднеспециальное, инвалид II группы (по общему заболеванию), проживает с сыном, уровень дохода средний, этаж проживания — 2-й, лифта нет.

Амбулаторно принимала: ацетилсалициловую кислоту (100 мг вечером), бисопролол (2,5 мг утром), эплеренон (25 мг утром), торасемид (10 мг утром), эналаприл (10 мг утром), моксонидин (0,4 мг вечером), вилдаглиптин (50 мг 2 раза в день), гликлазид (60 мг 1 раз в день); самостоятельно прекратила прием амлодипина (5 мг) 3 недели назад и прием левотироксина натрия 2–3 месяца назад. На фоне терапии пациентка отмечала неконтролируемое течение АГ на протяжении последних 2–3 месяцев, нарастание вышеописанных жалоб.

Следует отметить большое количество необоснованно назначенных лекарственных препаратов у пациентки старше 80 лет.

По результатам объективных исследований, состояние удовлетворительное. Повышенного питания, рост — 162 см, вес — 82 кг, ИМТ — 31,2 кг/м<sup>2</sup>. Передвигается с опорой на трость. Кожные покровы физиологичны, периферических отеков нет. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Над легкими дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются, ЧДД — 18/мин, SpO<sub>2</sub> — 96%. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД — 180/100 мм рт. ст. на обеих руках, ЧСС — 60 уд/мин. Аппетит сохранен. Язык влажный, обложен беловатым налетом. Живот увеличен за счет избытка подкожно-жировой клетчатки, участвует в акте дыхания всеми отделами, при пальпации мягкий, безболезненный. Симптом раздражения брюшины отсутствуют. Печень, селезенка не пальпируются. Стул оформленный, регулярный. Мочеиспускание свободное, безболезненное, учащенное — до 2 раз за ночь. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Оценивался психоэмоциональный статус. На момент осмотра сон не нарушен, аппетит снижен. Контакт доступен, эмоционально лабильна. Ориентируется в месте, во времени, в собственной личности, адекватно реагирует на обращенную речь. Внимание неустойчивое, память на текущие события снижена. Речь не нарушена, мимика ослаблена. Уровень общения не изменен. Настроение в момент беседы снижено, оценка по Герiatric Depression Scale, GDS (англ. Geriatric Depression Scale, GDS) — 7 баллов. Острой и продуктивной психической патологии не выявлено.

При поступлении пациентке была проведена комплексная гериатрическая оценка (КГО), по результатам которой выявлены следующие гериатрические синдромы: ССА (скрининг «Возраст не помеха» — 5 баллов), умеренная зависимость в повседневной жизни (индекс Бартел — 80 баллов), снижение инструментальной активности (шкала Лоутона — 4 балла), опасность недоедания (Краткая шкала оценки питания — 19 баллов), высокий риск падений и переломов (скорость ходьбы — 0,3 м/с; тест «Встань и иди» — 18 секунд), риск развития депрессии (GDS-15 — 7 баллов), ортостатическая гипотензия, выраженные когнитивные нарушения (Монреальская шкала оценки когнитивных функций — 16 баллов; Краткая оценка психического статуса — 22 балла).

При анализе жалоб, анамнеза пациентки, данных объективного осмотра и результатов КГО обращали на себя внимание неконтролируемое течение АГ, коморбидность и полипрагмазия; такие жалобы, как общая слабость и отсутствие аппетита, могли быть связаны с нарастанием депрессии, что подтверждалось результатами GDS-15.

КГО дает более полную картину в отношении функционального и когнитивного статуса пациентки, а также позволяет контролировать состояние на фоне назначенной терапии.

При детальном расспросе пациентки выяснилось, что она путается в лекарственных препаратах из-за выраженного снижения зрения, нередко принимает двойную дозу либо пропускает назначенную терапию ввиду забывчивости. Основной проблемой, тревожившей пациентку, было резкое снижение АД, сопровождавшееся выраженной общей слабостью.

Неконтролируемое течение АГ и наличие ортостатической гипотонии ассоциированы с нарушением равновесия в первые несколько секунд после вставания из-за невозможности поддержать адекватную перфузию головного мозга, что повышает риск травматизации и смерти [3, 4]. Снижение АД также может повлиять на риск развития деменции у пациентов без цереброваскулярных заболеваний [5, 6].

Согласно рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии (англ. European Society of Hypertension, ESH) и Европейского общества кардиологов (англ. European Society of Cardiology, ESC), опубликованным в 2018 г. [7], в базовую антигипертензивную терапию входят пять классов препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы бета-адренорецепторов (ББ), антагонисты кальция и диуретики (тиазидные и тиазидоподобные) (уровень доказательности — IA). При этом в рекомендациях ESH/ESC (2018) обозначены некоторые изменения в позиции по ББ: они могут быть назначены в качестве антигипертензивных препаратов при специфических клинических ситуациях, таких как сердечная недостаточность, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, необходимость контроля ритма сердца.

При анализе медикаментозной терапии пациентке было рекомендовано отменить диуретики (торасемид, эплере-

нон) и моксонидин, а также была снижена дозировка ББ с последующей отменой препарата (в связи с отсутствием показаний к его применению). Решено возобновить прием антагонистов кальция (лерканидипин в дозе 20 мг/сут) в комбинации с иАПФ (эналаприл в дозе 10 мг/сут) с контролем скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровня калия крови. Предписано продолжить сахароснижающую терапию гликлазидом (60 мг/сут) и вилдаглиптином (50 мг 2 раза в день) под контролем гликемии, а также, учитывая атеросклероз артерий нижних конечностей и БЦА, — прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг/сут.

Для пациентов в возрасте старше 80 лет рекомендованы целевые цифры САД в пределах 130–139 мм рт. ст. при условии хорошей переносимости терапии, ДАД — менее 80 мм рт. ст. во всех случаях АГ независимо от степени риска и сопутствующих заболеваний [7].

В ходе лабораторных исследований у пациентки выявлены: неконтролируемое течение сахарного диабета (гликемический профиль: 10,0–8,9–15,4–11,3–9,8 ммоль/л), дефицит витамина Д, креатинин сыворотки крови — 66 мкмоль/л, СКФ (СКД-ЕРІ [8]) — 73 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что соответствует начальному снижению СКФ.

*УЗИ щитовидной железы.* Ультразвуковые признаки умеренных диффузных изменений паренхимы с уменьшением в объеме щитовидной железы (по типу гипотиреоза либо инволютивные изменения).

*Эхо-КГ.* Аорта уплотнена, не расширена. Умеренная концентрическая гипертрофия левого желудочка. Небольшая недостаточность митрального, аортального, трикуспидального клапанов и клапана легочной артерии. Незначительный краевой кальциноз створок митрального и аортального клапанов. Признаки легочной гипертензии не выявлены. Нарушение диастолической функции левого желудочка по 2-му типу.

*УЗДГ вен нижних конечностей.* Ультразвуковые признаки атеросклероза артерий нижних конечностей с признаками стенозирования общей бедренной артерии, передней бедренной артерии с обеих сторон, подколенной артерии справа до 20% и слева до 55–60%, гемодинамически значимого стенозирования задней (ЗББА) и передней большеберцовой артерии справа, окклюзии ЗББА слева.

*УЗДГ БЦА.* Атеросклероз внечерепных отделов БЦА с признаками стенозирования каротидной бифуркации общей сонной артерии (ОСА), устья внутренней сонной артерии (ВСА) с обеих сторон до 50%. Признаки гипертонической макроангиопатии: S-образная извитость обеих частей ОСА, С-образная извитость ВСА с обеих сторон, эктазия внутренней яремной вены с обеих сторон. Непрямолинейность хода позвоночных артерий между поперечными отростками шейных позвонков, что, очевидно, обусловлено наличием остеохондроза шейного отдела позвоночника. Правая позвоночная артерия малого диаметра.

*Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.* Семиотика возрастных изменений.

*ЭКГ.* Ритм синусовый, с ЧСС 75 уд/мин. Электрическая ось сердца отклонена резко влево. Блокада правой ножки пучка Гиса. Гипертрофия левого желудочка.

Пациентка консультирована эндокринологом. Рекомендованы увеличение дозировки гликлазида до 90 мг утром, продолжение приема вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в день. Самоконтроль гликемии 2–3 раза в сутки (натощак и через 2 часа после еды), при повышении уровня гликемии выше 14 ммоль/л дополнительная инъекция инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) в дозе

4–6 ЕД п/к. Колекальциферол по 14 капель ежедневно в течение 2 месяцев, далее по 28 капель в неделю. Левотироксин натрия по 50 мкг/сут утром (под контролем уровня тиреотропного гормона 1 раз в 6 месяцев). Аторвастатин по 20 мг с вечерним приемом пищи (под контролем уровней АСТ, АЛТ, креатинфосфокиназы, липидного спектра через 1 месяц).

Повторная КГО, проведенная перед выпиской, показала стабильность функционального и когнитивного статуса на фоне проводившейся антигипертензивной терапии. Ортостатической гипотонии не отмечено. Произошла нормализация уровня гликемии (гликемический профиль перед выпиской: 10,0–8,9–10,4–10,3–9,8 ммоль/л). Цифры АД перед выпиской составили 140/80 мм рт. ст.

*Диагноз при выписке.* Гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, риск IV. Синдром старческой астении. Умеренная зависимость в повседневной жизни (индекс Бартел — 80 баллов), снижение инструментальной активности, опасность недоедания, наличие высокого риска падений и переломов. Риск развития депрессии. Выраженные когнитивные нарушения. Сенсорные дефициты. Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек стадии С2. Диабетическая дистальная полинейропатия с выраженными сенсомоторными нарушениями. Диабетическая макроангиопатия: атеросклероз брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей с признаками стенозирования общей бедренной артерии, передней бедренной артерии с обеих сторон, подколенной артерии справа до 20% и слева до 55–60%, гемодинамически значимого стенозирования задней и передней большеберцовых артерий справа. Целевой гликированный гемоглобин менее 8,0%. Экзогенно-конституциональное ожирение 1-й степени. Аутоиммунный тиреоидит, первичный гипотиреоз в стадии компенсации. Дефицит витамина Д. Оба глаза: начальная катаракта, возрастная макулодистрофия (влажная форма). Левый глаз: периферическая витреохориоретинальная дистрофия, оперирована лазером.

Рекомендации по медикаментозной терапии:

- эналаприл 10 мг по 1 табл. утром;
- лерканидипин 20 мг по 1 табл. вечером;
- гликлазид 90 мг по 1 табл. утром;
- вилдаглиптин 50 мг по 1 табл. утром, вечером;
- ацетилсалициловая кислота 100 мг по 1 табл. вечером;
- левотироксин натрия 50 мкг/сут утром (под контролем уровня тиреотропного гормона 1 раз в 6 месяцев);
- колекальциферол по 14 капель ежедневно в течение 2 месяцев, далее по 28 капель в неделю;
- мемантин 5 мг/сут.

Рекомендовано наблюдение врача-гериатра, эндокринолога по месту жительства.

## ОБСУЖДЕНИЕ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациенты 80 лет и старше нуждаются в особой индивидуальной тактике ведения АГ. При обследовании больных АГ пожилого и старческого возраста необходимо делать акцент на выявлении ССА с использованием скринингового опросника «Возраст не помеха» [9]. Положительные результаты опросника служат основанием для ведения таких пациентов врачом-гериатром с разработкой индивидуального плана ведения больного ССА. Индивидуальная тактика ведения пациентов с АГ и ССА подразумевает осуществление контроля за эффективностью и безопасностью лечения с применением КГО.

Состояние функционального и когнитивного статуса — это критерий безопасности антигипертензивной терапии

у пациентов старших возрастных групп. Особое внимание необходимо уделять профилактике падений и переломов, ортостатическим реакциям.

При наличии множества гериатрических синдромов, в частности сенсорных дефицитов и выраженных когнитивных нарушений, как в описанном клиническом случае, рекомендован контроль медикаментозной терапии со стороны ухаживающего лица.

**Рекомендации по приему пищи.** Ежедневный рацион должен включать не менее 50 г белка (птица, нежирные сорта мяса и рыбы, свежий творог, кисломолочные продукты, яйца, бобовые), крупы, овощи, фрукты. Следует ограничивать употребление легкоусвояемых углеводов, принимать пищу до 5 раз в сутки, соблюдать водный режим — не менее 1,5 л жидкости в сутки.

**Рекомендации по физической активности** предусматривают силовые упражнения и упражнения на тренировку баланса по 5–10 минут 2–3 раза в день или ходьбу длительностью не менее 30–45 минут 2–3 раза в неделю при условии стабильных цифр АД.

Меры профилактики падений:

- убрать с пола посторонние предметы; кабели и провода должны проходить вдоль стен, чтобы не споткнуться о них;
- следить за тем, чтобы ковры не загибались и не скользили, коврики следует убрать или прочно приклеить к полу двусторонним скотчем;

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Parekh N., Page A., Ali K., Davies K., Rajkumar C. A practical approach to the pharmacological management of hypertension in older people. *Ther. Adv. Drug. Saf.* 2017; 8(4): 117–32. DOI: 10.1177/2042098616682721
2. Lawes C.M., Bennett D.A., Feigin V.L., Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke.* 2004; 35(4): 1024.
3. Benvenuto L.J., Krakoff L.R. Morbidity and mortality of orthostatic hypotension: implications for management of cardiovascular disease. *Am. J. Hypertens.* 2011; 24(2): 135–44. DOI: 10.1038/ajh.2010.146
4. Shen S., He T., Chu J., He J., Chen X. Uncontrolled hypertension and orthostatic hypotension in relation to standing balance in elderly hypertensive patients. *Clin. Interv. Aging.* 2015; 10: 897–906. DOI: 10.2147/CIA.S81283
5. McGuinness B., Todd S., Passmore P., Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane*

- стараться хранить необходимые вещи на достаточно низком уровне, но не на полу;
- положить нескользящий резиновый или силиконовый коврик на дно ванны или в душе;
- оборудовать пространство рядом с ванной и туалетом поручнями;
- установить лампу в спальне возле кровати таким образом, чтобы до нее можно было легко дотянуться, и позаботиться о наличии хорошего освещения от кровати до санузла на случай, если потребуются встать ночью в туалет; исключить передвижение по дому в темноте;
- ходить в обуви с задниками, которая хорошо фиксирована на ноге;
- пользоваться ходунками при ходьбе.

Телефон должен находиться близко к полу, чтобы при падении до него можно было легко дотянуться.

Рекомендовано проконсультироваться у медицинского психолога, выполнять когнитивные тренинги, а также избегать социальной изоляции (в частности, посещать территориальный центр социального обслуживания, записаться в его кружки, бывать на мероприятиях).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У лиц пожилого возраста с артериальной гипертензией и синдромом старческой астении необходимо определять функциональный статус пациента по данным комплексной гериатрической оценки с дальнейшим выбором тактики ведения.

*Database Syst. Rev.* 2009; 4: CD004034. DOI: 10.1002/14651858.CD004034.pub3

6. Hughes T.M., Sink K.M. Hypertension and Its Role in Cognitive Function: Current Evidence and Challenges for the Future. *Am. J. Hypertens.* 2016; 29(2): 149–57. DOI: 10.1093/ajh/hpv180
7. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018; 39(33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
8. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.L., Castro A.F. 3<sup>rd</sup>, Feldman H.I. et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150(9): 604–12.
9. Остапенко В.С., Рунихина Н.К., Ткачёва О.Н., Шарашкина Н.В. Инструменты скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. *Успехи геронтологии.* 2016; 29(2): 306–12. [Ostapenko V.S., Runikhina N.K., Tkacheva O.N., Sharashkina N.V. Instrumenty skrininga sindroma starchyeskoj astenii v ambulatornoi praktike. *Uspekhi gerontologii.* 2016; 29(2): 306–12. (in Russian)] 

# Влияние ортостатической артериальной гипотензии на показатели функционального статуса у лиц пожилого и старческого возраста

Н.В. Шарашкина, Н.К. Рунихина, О.Н. Ткачёва

Российский геронтологический научно-клинический центр — ОСП ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва



Оригинальная  
статья



Original  
Paper

**Цель исследования:** оценить влияние ортостатической артериальной гипотензии (ОАГ) на показатели функционального статуса у лиц пожилого и старческого возраста.

**Дизайн:** открытое нерандомизированное одномоментное (поперечное) исследование.

**Материалы и методы.** Обследован 251 пациент в возрасте  $74,9 \pm 6,1$  года (от 65 до 93 лет). Больным выполнялась комплексная гериатрическая оценка с проведением активной ортостатической пробы и специальных тестов для определения показателей функционального статуса.

**Результаты.** У пациентов с ОАГ, в сравнении с лицами без ОАГ, отмечено статистически значимое снижение мобильности: уменьшение скорости ходьбы ( $0,94 \pm 0,24$  против  $1,01 \pm 0,23$  м/сек;  $p < 0,05$ ), увеличение времени выполнения теста «Встань и иди» ( $13,1 \pm 5,2$  против  $11,5 \pm 3,8$  сек;  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о влиянии ОАГ на показатели функционального статуса у лиц пожилого и старческого возраста.

**Ключевые слова:** функциональный статус, ортостатическая артериальная гипотензия.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Шарашкина Н.В., Рунихина Н.К., Ткачёва О.Н. Влияние ортостатической артериальной гипотензии на показатели функционального статуса у лиц пожилого и старческого возраста // Доктор.Ру. 2019. № 2 (157). С. 27–30. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-27-30

## The Effects of Orthostatic Hypotension on Functional Status Parameters in Elderly and Very Elderly People

N.V. Sharashkina, N.K. Runikhina, O.N. Tkacheva

Russian Clinical Research Center for Gerontology (a Standalone Unit of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 16 Pervaya Leonova St., Moscow, Russian Federation 129226

**Objective of the Study:** To assess the effects of orthostatic hypotension (OH) on functional status parameters in elderly and very elderly people.

**Study Design:** This was an open-label, non-randomized, one-stage (cross-sectional) study.

**Materials and Methods:** Two hundred and fifty-one patients, aged 65 to 93 (mean age  $74.9 \pm 6.1$ ), were examined. The subjects underwent a comprehensive geriatric examination, including an active orthostatic test and special tests to assess functional status.

**Study Results:** The study showed statistically significant reduction in mobility in subjects with OH compared to those without it: reduced walking speed ( $0.94 \pm 0.24$  vs.  $1.01 \pm 0.23$  m/s;  $p < 0.05$ ) and increased time required to complete the stand-and-go test ( $13.1 \pm 5.2$  vs.  $11.5 \pm 3.8$  s;  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** This study showed that OH affects functional status parameters in elderly and very elderly people.

**Keywords:** functional status, orthostatic hypotension.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For reference:** Sharashkina N.V., Runikhina N.K., Tkacheva O.N. The Effects of Orthostatic Hypotension on Functional Status Parameters in Elderly and Very Elderly People. Doctor.Ru. 2019; 2(157): 27–30. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-27-30

Ортостатическая артериальная гипотензия (ОАГ) особенно опасна у пациентов старших возрастных групп, так как она часто приводит к обморокам, падениям и, как следствие, к травмам и переломам. Это состояние не является самостоятельным заболеванием, но в гериатрии ОАГ относится к наиболее распространенным гериатрическим синдромам.

Гериатрический синдром — многофакторное возраст-ассоциированное клиническое состояние, ухудшающее качество жизни, повышающее риск неблагоприятных исходов и функциональных нарушений. В отличие от традиционного клинического синдрома, гериатрический синдром не является проявлением патологии одного органа или системы

Рунихина Надежда Константиновна — д. м. н., заместитель директора по гериатрической работе РГНКЦ — ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 7127-1801. E-mail: runishi@rambler.ru

Ткачёва Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, директор РГНКЦ — ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 6129-5809. E-mail: tkacheva@rambler.ru

Шарашкина Наталья Викторовна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории общей гериатрии и нейрогериатрии РГНКЦ — ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 7695-0360. E-mail: sharashkina@inbox.ru

организма, а отражает комплекс изменений в нескольких системах. Возникновение одного гериатрического синдрома повышает риск развития других таких синдромов [1]. Известно, что гериатрические синдромы не только снижают качество жизни пожилых людей, но и повышают риск формирования зависимости от помощи окружающих, риск госпитализаций и смерти [2, 3].

Характерные симптомы ОАГ включают головокружение, пресинкопе и синкопе в ответ на резкое изменение положения тела в пространстве. Однако симптоматика может отсутствовать или быть неспецифической, например, ОАГ может проявляться общей слабостью, усталостью, тошнотой, когнитивным торможением, слабостью в ногах («ноги сами подгибаются») или головной болью. Может возникать нечеткость (расплывчатость) зрения, по-видимому вследствие ишемии сетчатки или затылочной доли. Возможны боли в области шеи (в типичных случаях субокципитальные, задние шейные, плечевые), что, вероятнее всего, является следствием ишемии трапециевидной мышцы и мышц шеи [4].

Под ОАГ следует понимать устойчивое снижение САД по меньшей мере на 20 мм рт. ст. и (или) ДАД по меньшей мере на 10 мм рт. ст. в течение 3 минут пребывания в положении стоя или лежа на столе-вертикализаторе под углом 60° (так называемый тест с пассивным изменением уровня головы) [5, 6]. Необходимо отметить, что у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) для констатации ОАГ корректнее использовать пороговое значение снижения САД на 30 мм рт. ст. У обследуемого субъекта важно также регистрировать ЧСС — это позволяет выявить возможный нейрогенный характер ОАГ (разновидность ОАГ, которая обусловлена поражением центрального или периферического отдела нервной системы с нарушением вегетативной регуляции и при которой отсутствует компенсаторное увеличение ЧСС в ответ на перемену положения тела).

ОАГ неблагоприятно влияет на прогноз выживаемости. Так, низкое АД признано предиктором повышения смертности в ходе 5-летнего проспективного исследования, проведенного в Швеции [7]. Не только перманентное снижение АД, но и ОАГ рассматривается как фактор риска развития когнитивных нарушений и прогрессирования старческой астении.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение влияния ортостатической артериальной гипотензии у пациентов пожилого и старческого возраста с показателями функционального статуса, а также с другими гериатрическими синдромами.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одномоментное (поперечное) исследование проведено среди пациентов в возрасте 65 лет и старше, обратившихся в поликлинику, вне зависимости от повода обращения. Все больные находились на амбулаторном обследовании в Российском геронтологическом научно-клиническом центре, а также на базе четырех амбулаторно-поликлинических учреждений трех административных округов г. Москвы в 2017–2018 гг.

От всех участников были получены информированные согласия, протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

В исследование включили 251 пациента, прошедшего комплексную гериатрическую оценку (КГО), возраст этих больных составил  $74,9 \pm 6,1$  года (от 65 до 93 лет).

Критерии включения в исследование: возраст 65 лет и старше; добровольное информированное согласие.

Критерии исключения: наличие острых или обострение хронических заболеваний на момент проведения исследования; деменция тяжелой степени; тяжелые нейродегенеративные заболевания, сопровождавшиеся нейрогенной гипотензией (болезнь Паркинсона, мультисистемная атрофия и др.); онкологические заболевания на терминальной стадии; тяжелые сенсорные нарушения (глухота и слепота), препятствовавшие проведению КГО.

КГО включала в себя оценку по следующим пунктам:

1) анамнестические данные: наличие хронических неинфекционных заболеваний (АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), перенесенные инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), заболевания суставов, сахарный диабет (СД), онкологические заболевания); падения в течение последнего года; остеопоротические переломы; инвалидность; уровень образования; семейное положение;

2) состояние питания по шкале MNA (англ. Mini Nutritional Assessment): менее 17 баллов — мальнутриция; 17–23,5 балла — риск развития мальнутриции; более 23,5 балла — нет мальнутриции;

3) качество жизни по визуальной аналоговой шкале EQ-VAS. Обследуемый делал отметку на том уровне шкалы, который отражал его состояние на момент заполнения анкеты: 0 означал самое низкое, а 100 — самое высокое качество жизни.

4) функциональная активность в повседневной жизни. Базовую активность определяли по индексу Бартел, инструментальную активность — по шкале IADL (англ. Instrumental Activities of Daily Living);

5) мобильность. Для оценки показателя проводили тест «Встань и иди» и рассчитывали скорость ходьбы на расстоянии 6 метров. Пациента просили максимально быстро пройти расстояние, равное 10 метрам (первые и последние 2 метра использовались для разгона и торможения). Скорость ходьбы устанавливали по формуле: 6 метров / время в секундах, за которое пациент прошел 6 метров;

6) кистевая мышечная сила. С помощью медицинского кистевого динамометра «ДМЭР-120» (Россия) проводили по 2 измерения на каждой руке и фиксировали лучший результат;

7) когнитивные функции по данным теста MMSE (англ. Mini-Mental State Examination): менее 24 баллов — деменция; 24–27 баллов — преддементные когнитивные расстройства; 28–30 баллов — нет когнитивных расстройств.

При проведении активной ортостатической пробы компрессионная манжета оставалась на плече пациента до конца исследования. АД измеряли после 7 минут покоя в положении лежа, затем больной садился, и с 1-й и 3-й минуты вновь измеряли АД — в вертикальном положении обследуемого. Согласно консенсусу Американского общества по изучению вегетативной нервной системы и Американской академии неврологии критерием наличия ОАГ считали снижение САД в ортостатической пробе на 20 мм рт. ст. и более и (или) ДАД на 10 мм рт. ст. и более при компенсаторном увеличении ЧСС [6]. С учетом результатов была выделена группа больных пожилого и старческого возраста с положительной ортостатической пробой.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Statistica version 10 (StatSoft, США). Для количественных переменных результаты представляли как  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее значение,  $SD$  — стандартное отклонение; для порядковых — как  $Me$  (25%; 75%), где  $Me$  — медиана, 25% и 75% — 25-й и 75-й проценти.

При межгрупповых сравнениях использовали t-критерий Стьюдента или U-тест Манна — Уитни (для количественных и порядковых переменных) и двусторонний точный тест Фишера (для бинарных переменных). Различия считали статистически значимыми при двустороннем значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

КГО прошел 251 участник исследования. Средний возраст пациентов —  $74,9 \pm 6,1$  года, большинство составляли женщины ( $n = 202$ ; 80,5%). Около половины группы ( $n = 119$ ; 47,4%) были вдовами или вдовцами, а 82 пациента (32,7%) — одиноко проживающими. Высшее образование имели 137 участников (54,6%), продолжали работать 23 человека (9,2%). Инвалидность I, II и III групп была у 11 (4,34%), 50 (19,9%) и 109 (43,4%) пациентов соответственно.

Распространенность ОАГ составила 23,5% ( $n = 59$ ). В работе изучалась взаимосвязь ОАГ у пациентов пожилого и старческого возраста с такими хроническими неинфекционными заболеваниями, как АГ, ИБС, ХСН, перенесенные ИМ и инсульт, СД, заболевания суставов, ХОБЛ и онкологические заболевания, а также с другими гериатрическими синдромами, включая снижение базовой и инструментальной функциональной активности, уменьшение мобильности, падения, остеопоротические переломы, снижение нутриционного статуса, когнитивные нарушения.

Общая распространенность хронических неинфекционных заболеваний у обследованных ( $n = 251$ ) представлена в таблице 1. Между группами с наличием и отсутствием ОАГ не было выявлено статистически значимой разницы в распро-

странности АГ, ИБС, инсульта в анамнезе, СД, заболеваний суставов, ХОБЛ, онкологических заболеваний. Однако статистически значимо чаще отмечалась взаимосвязь между ОАГ и наличием ХСН (54,2% против 35,9%;  $p < 0,05$ ), а также перенесенного ИМ (25,4% против 14,1%;  $p < 0,05$ ) (см. табл. 1).

Изучение особенностей распространенности и выраженности гериатрических синдромов в зависимости от наличия или отсутствия ОАГ у пациентов пожилого и старческого возраста не выявило статистически значимых различий в отношении снижения базовой и инструментальной повседневной активности по индексу Бартел и шкале IADL, нутриционного статуса по шкале MNA, когнитивных функций по шкале MMSE. Не было обнаружено статистически значимой разницы в распространенности падений и остеопоротических переломов. Однако отмечалась взаимосвязь между ОАГ и снижением скорости ходьбы ( $0,94 \pm 0,24$  против  $1,01 \pm 0,23$  м/сек;  $p < 0,05$ ). Результаты теста «Встань и иди» также продемонстрировали более низкую мобильность пациентов с ОАГ ( $13,1 \pm 5,2$  против  $11,5 \pm 3,8$  сек;  $p < 0,05$ ) (табл. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

ОАГ является распространенным клиническим синдромом у пожилых пациентов, независимым фактором риска развития синдрома старческой астении, падений, сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Пожилой возраст считается фактором, ассоциированным с повышением частоты ОАГ [8, 9]. В нашем исследовании распространенность ОАГ среди лиц пожилого и старческого возраста составила 23,5%,

Таблица 1

### Хронические неинфекционные заболевания, ассоциирующиеся с ортостатической артериальной гипотензией у пациентов пожилого и старческого возраста

Заболевание	Всего (n = 251)		Есть ОАГ (n = 59) [1]		Нет ОАГ (n = 192) [2]		P <sub>1-2</sub>
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Артериальная гипертензия	231	92,0	51	86,4	180	93,8	0,40
Ишемическая болезнь сердца	147	58,6	41	69,5	106	55,2	0,06
Хроническая сердечная недостаточность	101	40,2	32	54,2	69	35,9	<b>0,01</b>
Инфаркт миокарда в анамнезе	42	16,7	15	25,4	27	14,1	<b>0,04</b>
Инсульт в анамнезе	33	13,1	10	16,9	23	12,0	0,37
Сахарный диабет	67	26,7	14	23,7	53	27,6	0,62
Заболевания суставов	188	74,9	40	67,8	148	77	0,39
Хроническая обструктивная болезнь легких	10	4,0	2	3,4	8	4,2	0,90
Онкологические заболевания	41	16,3	9	15,2	32	16,7	0,90

Примечание. В таблицах 1, 2 ОАГ — ортостатическая артериальная гипотензия.

Таблица 2

### Гериатрические синдромы и параметры функционального статуса, ассоциирующиеся с ортостатической артериальной гипотензией у пациентов пожилого и старческого возраста

Показатель	Есть ОАГ (n = 59)	Нет ОАГ (n = 192)	P
Падения за последний год, n (%)	23 (39,0)	71 (37,0)	0,65
Остеопоротические переломы, n (%)	26 (44,1)	65 (33,8)	0,22
Индекс Бартел, баллы*	$99,6 \pm 1,6$	$99,8 \pm 0,9$	0,56
Шкала IADL, баллы*	$26,3 \pm 1,2$	$25,9 \pm 1,8$	0,06
Скорость ходьбы, м/сек*	$0,94 \pm 0,24$	$1,01 \pm 0,23$	<b>0,04</b>
Тест «Встань и иди», сек*	$13,1 \pm 5,2$	$11,5 \pm 3,8$	<b>0,02</b>
Шкала MNA, баллы*	$25,1 \pm 2,5$	$25,2 \pm 2,1$	0,81
Визуально-аналоговая шкала, %*	$58,1 \pm 16,2$	$58,3 \pm 15,3$	0,69
MMSE, баллы*	$27,3 \pm 2,0$	$27,1 \pm 2,1$	0,64
Число лекарств*	$4,5 \pm 2,5$	$4,6 \pm 2,2$	0,83
Число антигипертензивных лекарств*	$3,1 \pm 1,5$	$2,6 \pm 2,2$	0,06
Сила сжатия обеих кистей, кг*	$22,8 \pm 7,5$	$24,9 \pm 8,8$	0,09

\* Данные представлены в формате  $M \pm SD$ , где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение.

Примечание. IADL — Instrumental Activities of Daily Living (Шкала инструментальной активности в повседневной жизни); MMSE — Mini-Mental State Examination (Краткая шкала оценки психического статуса); MNA — Mini Nutritional Assessment (Краткий опросник для оценки нутриционного статуса).

что согласуется с литературными данными. Так, по результатам исследования TILDA частота ОАГ в общей популяции составила 6,9%, тогда как среди лиц старше 80 лет это явление встречалось почти в 3 раза чаще (18,5%) [10]. Для оценки ортостатической реакции АД у пожилых пациентов рекомендуется выполнять измерение АД и ЧСС после нахождения в положении лежа не менее 7 минут и через 1 и 3 минуты после перехода в вертикальное положение.

Известно также, что ОАГ сопровождается более высокой смертностью и большей частотой сердечной сосудистой событий [10–14]. В целом результаты нашего исследования соответствуют имеющимся литературным данным и подтверждают, что наличие тяжелых соматических заболеваний, а именно ИМ в анамнезе и ХСН, ассоциировано с риском развития ОАГ.

АГ, особенно неконтролируемая, повышает частоту ОАГ. В Бостонском исследовании (722 человека в возрасте 70 лет и старше) показано, что распространенность ОАГ у пациентов с контролируемой АГ ниже, чем с неконтролируемой АГ; при неконтролируемой АГ, сочетавшейся с ОАГ, риск падений в течение последующего года увеличивался в 2,5 раза в сравнении с таковым при контролируемой АГ [8]. Пожилые пациенты с неконтролируемой АГ и ОАГ подвержены более высокому риску падений, чем пациенты, принимающие антигипертензивную терапию с достижением целевого АД. Риск падений при выявлении ОАГ увеличивается в 3 раза и ассоциируется с нарушением равновесия у пациентов с АГ [2, 5]. Неконтролируемая АГ у пациентов с ОАГ связана с ухудшением равновесия при вставании в первые несколько секунд из-за невозможности поддержать адекватную перфузию головного мозга, с увеличением риска падений, травм и даже смерти [9].

Долгое время считалось, что снижение АД при применении антигипертензивных препаратов может усугубить ОАГ и уве-

личить риск падений у пожилых людей, но существующие в настоящее время данные не подтверждают эту точку зрения. Анализ приема лекарственных препаратов, в том числе антигипертензивных средств, в нашем исследовании показал отсутствие статистически значимых различий между группами с ОАГ и без ОАГ, что согласуется с литературными данными [15–17].

Средняя скорость ходьбы и результаты теста «Встань и иди» при наличии и отсутствии ОАГ в нашем исследовании статистически значимо различались:  $0,94 \pm 0,24$  против  $1,01 \pm 0,23$  м/сек и  $13,1 \pm 5,2$  против  $11,5 \pm 3,8$  сек соответственно; в обоих случаях  $p < 0,05$ . Эти показатели ассоциированы с уровнем функциональной активности, мобильностью и мышечной силой. Снижение мобильности является предиктором формирования зависимости от помощи окружающих, инвалидизации, когнитивного снижения, падений, госпитализаций, повышает риск смерти [18]. Выявлена ассоциация между низкой скоростью ходьбы по данным самоотчета пациентов и низким качеством жизни, а также наличием симптомов депрессии [19]. Снижение мобильности может служить чувствительным предиктором состояния здоровья пожилых людей и важным параметром при определении объема необходимого ухода.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие ортостатической артериальной гипотензии, развивающейся в пожилом возрасте, и ассоциированного с ней ограничения мобильности может быть связано с многими сопутствующими заболеваниями и сопряжено с риском развития неблагоприятных исходов. Мероприятия по коррекции и профилактике прогрессирования таких состояний позволят продлить способность пациента к выполнению повседневных задач, необходимых для независимой жизни.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Heuberger R.A. The frailty syndrome: a comprehensive review. *J. Nutr. Gerontol. Geriatr.* 2011; 30(4): 315–68. DOI: 10.1080/21551197.2011.623931
2. Angelousi A., Girerd N., Benetos A., Frimat L., Gautier S., Weryha G. et al. Association between orthostatic hypotension and cardiovascular risk, cerebrovascular risk, cognitive decline and falls as well as overall mortality: a systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.* 2014; 32(8): 1562–71. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000235
3. Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S., Sharashkina N.V., Mkhitarian E.A., Onuchina J.S. et al. Prevalence of geriatric syndromes among people aged 65 years and older at four community clinics in Moscow. *Clin. Interv. Aging.* 2018; 13: 251–9. DOI: 10.2147/CIA.S153389
4. Low P.A. Neurogenic orthostatic hypotension: pathophysiology and diagnosis. *Am. J. Manag. Care.* 2015; 21(13; suppl.): S248–57.
5. Biaggioni I. New developments in the management of neurogenic orthostatic hypotension. *Curr. Cardiol. Rep.* 2014; 16(11): 542. DOI: 10.1007/s11886-014-0542-z
6. Freeman R., Wieling W., Axelrod F.B., Benditt D.G., Benarroch E., Biaggioni I. et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin. Auton. Res.* 2011; 21(2): 69–72. DOI: 10.1007/s10286-011-0119-5
7. Fedorowski A., Stavenow L., Hedblad B., Berglund G., Nilsson P.M., Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur. Heart J.* 2010; 31(1): 85–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp329
8. Gangavati A., Hajar I., Quach L., Jones R.N., Kiely D.K., Gagnon P. et al. Hypertension, orthostatic hypotension, and the risk of falls in a community-dwelling elderly population: the maintenance of balance, independent living, intellect, and zest in the elderly of Boston study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011; 59(3): 383–9. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03317.x
9. Shen S., He T., Chu J., He J., Chen X. Uncontrolled hypertension and orthostatic hypotension in relation to standing balance in elderly hypertensive patients. *Clin. Interv. Aging.* 2015; 10: 897–906. DOI: 10.2147/CIA.S81283
10. Verwoert G.C., Mattace-Raso F.U., Hofman A., Heeringa J., Stricker B.H., Breteler M.M. et al. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2008; 56(10): 1816–20. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01946.x
11. Juraschek S.P., Daya N., Appel L.J., Miller E.R. 3rd, McEvoy J.W., Matsushita K. et al. Orthostatic Hypotension and Risk of Clinical and Subclinical Cardiovascular Disease in Middle-Aged Adults. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7(10). DOI: 10.1161/JAHA.118.008884
12. Torres R.V., Elias M.F., Crichton G.E., Dore G.A., Davey A. Systolic orthostatic hypotension is related to lowered cognitive function: Findings from the Maine-Syracuse Longitudinal Study. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2017; 19(12): 1357–65. DOI: 10.1111/jch.13095
13. Zhou Y., Ke S.J., Qiu X.P., Liu L.B. Prevalence, risk factors, and prognosis of orthostatic hypotension in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(36). DOI: 10.1097/MD.00000000000008004
14. Yasa E., Ricci F., Magnusson M., Sutton R., Gallina S., Caterina R. et al. Cardiovascular risk after hospitalisation for unexplained syncope and orthostatic hypotension. *Heart.* 2018; 104(6): 487–93. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311857
15. Press Y., Punchik B., Freud T. Orthostatic hypotension and drug therapy in patients at an outpatient comprehensive geriatric assessment unit. *J. Hypertens.* 2016; 34(2): 351–8. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000781
16. Luukkainen A., Tiihonen M., Rissanen T., Hartikainen S., Nykänen I. Orthostatic Hypotension and Associated Factors among Home Care Clients Aged 75 Years or Older — A Population-Based Study. *J. Nutr. Health Aging.* 2018; 22(1): 154–8. DOI: 10.1007/s12603-017-0953-9
17. Isik A.T., Soysal P., Usarel C. Effects of Acetylcholinesterase Inhibitors on Balance and Gait Functions and Orthostatic Hypotension in Elderly Patients With Alzheimer Disease. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* 2016; 31(7): 580–4. DOI: 10.1177/1533317516666195
18. Shinkai S., Watanabe S., Kumagai S., Fujiwara Y., Amano H., Yoshida H. et al. Walking speed as a good predictor for the onset of functional dependence in a Japanese rural community population. *Age Ageing.* 2000; 29(5): 441–6.
19. Shanbhag A., Awai H., Rej S., Thomas A.J., Puka K., Vasudev A. Orthostatic hypotension in patients with late-life depression: Prevalence and validation of a new screening tool. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2018; 33(10): 1397–402. DOI: 10.1002/gps.4951

# Анемия при хронической сердечной недостаточности: взгляд на патогенез и пути коррекции

Е.И. Ткаченко, Н.Ю. Боровкова, М.В. Буянова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород

**Цель обзора:** анализ современных взглядов на проблему анемии при хронической сердечной недостаточности (ХСН), на основные патогенетические механизмы ее формирования и возможности медикаментозной коррекции.

**Основные положения.** Проблема ХСН имеет ряд междисциплинарных аспектов. Одна из патологий, нередко встречающихся при ХСН, — анемия, которая отягощает гемодинамические нарушения и ухудшает прогноз у пациентов. Понимание механизмов развития анемии при ХСН имеет большое значение для выбора тактики лечения. В обзоре обсуждаются взгляды на патогенетические механизмы формирования анемического синдрома у больных ХСН. Рассматриваются подходы к его лечению с позиций патогенеза.

**Заключение.** Анемия при ХСН ассоциирована с увеличением риска смерти, ухудшением течения сопутствующих заболеваний и ростом функционального класса сердечной недостаточности, но является потенциально обратимым состоянием.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, анемия, кардиоренальный анемический синдром.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Ткаченко Е.И., Боровкова Н.Ю., Буянова М.В. Анемия при хронической сердечной недостаточности: взгляд на патогенез и пути коррекции // Доктор.Ру. 2019. № 2 (157). С. 31–36. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-31-36

## Anemia in Patients with Chronic Heart Failure: A View of Pathogenesis and Treatment Options

E.I. Tkachenko, N.Yu. Borovkova, M.V. Buyanova

Volga Area Medical Research University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, Russian Federation 603950

**Objective of the Review:** To analyze current views on the comorbidity of anemia and chronic heart failure (CHF), its key pathogenic pathways, and possibilities for its treatment with medication.

**Key Points:** CHF is a problem with several multidisciplinary aspects. One of the most common concomitant disorders in CHF patients is anemia, which exacerbates hemodynamic problems and worsens the prognosis. Understanding the mechanisms leading to anemia in CHF patients is crucial for choosing treatment strategies. This review looks at the pathogenic mechanisms underlying anemia in CHF patients and pathogenesis-based treatment approaches.

**Conclusion:** Anemia in CHF patients is associated with higher risk of death and worsening of concomitant disorders and NYHA class, but it is a potentially reversible condition.

**Keywords:** chronic heart failure, anemia, cardio-renal anemia syndrome.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For reference:** Tkachenko E.I., Borovkova N.Yu., Buyanova M.V. Anemia in Patients with Chronic Heart Failure: A View of Pathogenesis and Treatment Options. Doctor.Ru. 2019; 2(157): 31–36. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-31-36

В последние десятилетия отмечается непрерывный рост числа лиц, имеющих хроническую сердечную недостаточность (ХСН) [1]. Это связано с увеличением доли старших возрастных групп среди населения, а также повышением выживаемости пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в результате совершенствования оказания медицинской помощи [1].

ХСН не является исключительно кардиологической проблемой, заболевание имеет ряд междисциплинарных аспектов. Поэтому важную задачу в лечении таких больных представляют своевременная диагностика и коррекция состо-

яний, усугубляющих тяжесть сердечной недостаточности. Одним из них является анемия.

**Цель** данного обзора — анализ современных взглядов на проблему анемии при хронической сердечной недостаточности, на основные патогенетические механизмы ее формирования и возможности медикаментозной коррекции.

Анемический синдром довольно широко распространен у пациентов с ХСН. По данным многочисленных клинических исследований (SOLVD, ELITE II, ValHeFT, COPERNICUS, COMET), анемия встречается у 7–79% лиц с сердечной недостаточностью [2]. Значительный разброс показателей ее распро-

Боровкова Наталья Юрьевна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Возгралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. eLIBRARY.RU SPIN: 4662-4940. E-mail: rector@pimunn.ru

Буянова Марина Вадимовна — аспирант кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Возгралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: rector@pimunn.ru

Ткаченко Екатерина Игоревна — аспирант кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Возгралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. eLIBRARY.RU SPIN: 1159-6847. E-mail: rector@pimunn.ru



Обзор



Review

странности объясняется отсутствием единого подхода к диагностике анемий, неоднородностью их причин, различиями в степени тяжести ХСН, в демографических данных пациентов, а также коморбидности у исследуемых. Замечено, что распространенность анемии увеличивается с утяжелением сердечной недостаточности [3, 4]. Ее чаще выявляли у пожилых больных [5]. Есть данные о большей встречаемости анемии у женщин с ХСН [6]. При этом замечено, что среди людей молодого возраста она чаще развивается у женщин, тогда как в возрасте старше 85 лет — у мужчин. Так, в возрастной категории старше 85 лет у мужчин анемию регистрировали в 27–40% случаев, а среди женщин — лишь в 16–21% [7].

Исследователи признают негативный вклад анемии в клиническую картину, течение, скорость прогрессирования ХСН и даже считают ее независимым предиктором смерти. Есть данные, что клиническая картина у пациентов с ХСН, имеющих анемию, характеризуется усугублением систолической и диастолической дисфункции сердца, утяжелением функционального класса (ФК) ХСН, быстрым темпом снижения функции почек, ухудшением качества жизни и низким ИМТ [8, 9]. При этом некоторые авторы все же не находят достоверной связи анемии с состоянием фракции сердечного выброса [10].

Фремингемское исследование одним из первых продемонстрировало, что анемия является важным фактором риска у лиц с ХСН [11]. А результаты исследования SOLVD показали отрицательную обратную связь уровня гематокрита со смертностью при ХСН. Так, за 33 месяца наблюдения смертность больных составила 22%, 27% и 34% для гематокрита 40–44%, 35–39% и менее 35% соответственно [12].

В работе D. Silverberg отмечено, что при снижении гематокрита на 1% риск смерти у пациентов с ХСН III–IV ФК возрастает на 11% [13]. А по данным 3-летнего наблюдения итальянских исследователей, смертность от кардиальных причин среди лиц с ХСН и анемией превышала таковую у больных без анемии и чаще приводила к развитию тяжелых коронарных событий (39% и 27% соответственно) [14]. Найдена зависимость между наличием анемии у пациентов с ХСН, частотой госпитализаций по поводу ее декомпенсации и стоимостью лечения. По результатам анализа 91 316 историй болезни лиц, госпитализированных в связи с декомпенсацией ХСН, анемия оказалась более сильным предиктором необходимости ранней повторной госпитализации, чем ишемическая болезнь сердца с хирургической пластикой коронарных артерий или артериальная гипертензия [15].

Для большинства больных ХСН характерно легкое течение анемии. С учетом единства некоторых патогенетических механизмов анемии и ХСН целесообразно предполагать прогрессирование анемии с увеличением степени декомпенсации ХСН. Такая закономерность показана в ряде исследований. При этом редко отмечается, что анемия достигает средней или тяжелой степени, чаще речь идет о большей встречаемости анемии легкой степени при нарастании степени тяжести и ФК ХСН [16].

Судя по данным литературы, негативное влияние на течение сердечной недостаточности оказывает именно патогенетически связанная, возникшая как ее следствие анемия. Исследование P.R. Carla, включавшее пациентов с недавно возникшей сердечной недостаточностью, которая еще не могла привести к анемии (n = 552), показало, что прогноз заболевания не зависит от наличия снижения гемоглобина [17].

На сегодняшний день патогенез анемического синдрома у пациентов с ХСН до конца не ясен. Среди механизмов,

лежащих в основе развития анемии, рассматриваются нарушение функции почек, гемодилюция, ятрогенные факторы (применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторов (БАБ), ацетилсалициловой кислоты), влияние провоспалительных цитокинов и синдром мальабсорбции. Кроме того, имеет место непосредственное угнетение работы костного мозга вследствие его гипоперфузии при нарушении насосной функции сердца [10].

Механизмы снижения уровня гемоглобина у пациентов с ХСН условно можно разделить на две категории: ведущие к анемии хронического заболевания (АХЗ) (кардиоренальный анемический синдром, влияние провоспалительных цитокинов) и способствующие развитию дефицита железа (воздействие лекарственных препаратов, синдром мальабсорбции, сердечная кахексия). Удельный вес этих механизмов у пациентов с ХСН неодинаков.

При рассмотрении причин анемического синдрома среди больных ХСН авторы отмечают различную структуру анемий. Крупное канадское исследование, посвященное эпидемиологии анемического синдрома при ХСН (n = 12 065), показало превалирование железодефицитной анемии (ЖДА) — 58%. В 27% случаев была выявлена  $V_{12}$ -дефицитная анемия, в 8% — фолиеводефицитная, и лишь в 7% наблюдений имелись признаки АХЗ без дефицита железа [18].

J. Ezekowitz и соавт. описывают дефицит железа как причину анемии у 21% пациентов, дефицит других гемопозитических факторов — у 8%; АХЗ и иные уточненные формы анемии фигурировали в диагнозе у 58% и 13% пациентов соответственно [18].

По данным отечественных и украинских ученых, у 24–40% пациентов анемия расценивалась как железодефицитная, у 4–7% — как  $V_{12}$ -дефицитная, у 4–11% больных имелись другие уточненные причины анемии. У 46–69% пациентов анемия не была уточнена, однако соответствовала критериям АХЗ [5, 19]. Согласно Г.П. Арутюнову при ХСН около 50% анемий могут расцениваться как АХЗ [20].

АХЗ чаще всего имеет нормохромный нормоцитарный характер, реже может быть умеренно гипохромной или гипохромно-нормоцитарной. Уровень ретикулоцитов при этом нормальный или сниженный. Костный мозг характеризуется нормальным или сниженным количеством эритрокариоцитов, макрофагами с гемосидериновыми включениями и высоким содержанием сидеробластов. Отмечаются также умеренное снижение уровня сывороточного железа или нормальное его содержание (10–18 мг/л), снижение значений общей железосвязывающей способности сыворотки, трансферрина, насыщения трансферрина железом (< 20%) и повышение или нормальный уровень ферритина (40–300 мкг/л), т. е. имеет место перераспределительный (функциональный) дефицит железа. Другими словами, показатели обмена железа при АХЗ могут варьировать в довольно широком интервале [21].

Согласно данным литературы, у пациентов с АХЗ в большинстве случаев повышен уровень гепсидина [21]. Гепсидин — острофазовый белок со свойствами универсального гуморального отрицательного регулятора метаболизма железа в организме, блокирующий экспрессию белка ферропортина на мембране клеток-депо железа (энтероцитов, гепатоцитов, макрофагов) [22]. Ферропортин отвечает за транспорт железа из клетки в кровь — уменьшение его содержания способствует снижению высвобождения железа из депо и развитию гипоферремии. Синтез гепсидина усиливается при воспалении и в условиях перегрузки железом.

Таким образом, при АХЗ суммарные биологические эффекты гепсидина направлены на уменьшение количества железа за счет снижения всасывания железа в тонкой кишке и вследствие его секвестрации в макрофагах, гепатоцитах [23].

ЖДА имеет микроцитарный гипохромный характер, показатели метаболитов железа снижены (железо сыворотки крови  $\leq 10$  мкмоль/л, ферритин сыворотки  $\leq 14$  мкг/л), уровень трансферрина повышен, отмечаются сниженный процент насыщения трансферрина железом и повышенные концентрации растворимых трансферриновых сывороточных рецепторов. Содержание гепсидина при ЖДА в большинстве случаев снижено — 20–25 пг/мл [24].

У пациентов с ХСН часто имеет место сочетание АХЗ и ЖДА. У таких больных наблюдается умеренное снижение уровней железа сыворотки крови, трансферрина и насыщения трансферрина железом, содержание сывороточного ферритина умеренно снижено или в пределах нормы, концентрации растворимых рецепторов умеренно повышены или в норме. Дифференциальная диагностика этих состояний имеет принципиальное практическое значение: она определяет адекватную терапевтическую тактику и позволяет избежать назначения препаратов железа пациентам с возможной перегрузкой им и риском развития вторичного гемосидероза [25].

По данным разных источников, дефицит железа определяется у 5–42% больных ХСН [2–7]. Патологическими предпосылками для этого являются синдром мальабсорбции, сердечная кахексия, связанная с компенсаторной гиподинамией и неполноценным питанием, а также скрытые желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), вызванные приемом ацетилсалициловой кислоты, и даже протеинурия [16].

Среди пациентов с ХСН при анемии встречается как абсолютный, так и относительный (функциональный, перераспределительный) дефицит железа. При функциональном дефиците железо становится недоступным для эритропоэза даже при нормальном его уровне, так как находится в макрофагальном депо; такое состояние характерно для АХЗ [2]. По мере прогрессирования заболевания клетки в костном мозге продолжают расходовать железо на свои нужды. В результате плазменный пул железа истощается, что на фоне нарушения его всасывания в энтероцитах вызывает гипоферремию [26]. Этим объясняется то, что по мере нарастания степени тяжести анемии при ХСН чаще встречается сочетание АХЗ и ЖДА, а также появляется категория пациентов с изолированной ЖДА [3, 27].

Кроме того, есть группа больных ХСН со сниженным содержанием железа сыворотки крови, но с нормальным уровнем гемоглобина (латентный дефицит железа). По данным литературы, эта группа составляет около 32% [28]. В многопараметрических регрессионных исследованиях доказано, что у пациентов с нормальным уровнем гемоглобина, но сниженным содержанием железа сыворотки крови качество жизни по шкале HRQoL (англ. Health-Related Quality of Life — Шкала качества жизни, связанного со здоровьем) ниже, чем у сопоставимой группы пациентов без железодефицита [29]. Сниженное содержание железа сыворотки крови при отсутствии анемии является независимым фактором, определяющим уровень субмаксимальной нагрузки у пациентов с ХСН [30]. Таким образом, нормальный уровень гемоглобина не исключает дефицита железа, такое состояние следует выявлять у всех больных ХСН для своевременной медикаментозной коррекции.

Известно, что при ХСН нередко развивается почечная дисфункция. В настоящее время большое внимание уделяют

возможному вкладу поражения почек как органа-мишени при ХСН в развитие анемии [31]. Понимание прочной взаимосвязи между ХСН, почечной недостаточностью и анемией позволяет объединить все три состояния в понятие кардиоренального анемического синдрома, предложенное D.S. Silverberg и соавт. в 2003 г. [13, 31]. Сердечная недостаточность способствует развитию дисфункции почек, в первую очередь в связи со снижением фракции выброса и ухудшением перфузии ткани почек, с последующим развитием анемии [32]. Нарастающая ишемия эндотелиоцитов перитубулярных капилляров и фибробластов, локализуемых в тубулоинтерстиции, приводит к их фиброзу и снижению синтеза ими эритропоэтина (ЭПО) [3, 33]. В то же время представлены данные, что у пациентов с ХСН имеет место повышенный синтез ЭПО как реакция почек на гипоксию, при этом существующий анемический синдром рассматривается как проявление резистентности к ЭПО [20].

У пациентов с ХСН функциональный резерв почек снижается задолго до уменьшения сократительной функции сердца. На начальных этапах формирования сердечной недостаточности почки становятся неспособными поддерживать адекватный натриевый баланс при его избытке поступления. Затем уменьшаются перфузия почек и скорость клубочковой фильтрации, а далее параллельно прогрессированию сердечной недостаточности формируется тяжелая почечная дисфункция [34]. На сегодняшний день сложилось мнение, что состояние почек может быть чувствительным маркером сердечной функции, а анемия — показателем работы почек у больных ХСН [2, 34].

Одной из возможных причин анемии является синтез большого количества патологических провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и -6, фактора некроза опухоли, С-реактивного белка, фибриногена) при ХСН, что приводит к АХЗ [35].

АХЗ при ХСН рассматривается рядом авторов как воспалительный аутоиммунный процесс с иммунологическими нарушениями, являющийся одним из пусковых механизмов заболевания либо возникающий на фоне выраженного атероматозного деструктивного поражения эндотелия сосудов. Предполагается роль инфекции (цитомегаловируса, вируса простого герпеса, *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*) в развитии атеросклероза и формировании ХСН [36]. В целом воспаление и возникающий при этом цитокиновый каскад могут играть значимую роль в возникновении анемического синдрома при ХСН, но пока изучены недостаточно. Еще предстоит оценить реальный вклад провоспалительных цитокинов и гепсидина в развитие АХЗ у пациентов с ХСН. Отсутствуют исследования о роли цитокиновой агрессии и гепсидина в патогенезе кардиоренального анемического синдрома. Возможно, именно гепсидин может стать маркером, определяющим тактику ведения и лечения этих пациентов.

Особую роль играет угнетение эритропоэза на фоне приема препаратов для лечения ХСН: иАПФ и БРА. Известно, что ренин-ангиотензиновая система играет важную роль в регуляции числа эритроцитов и объема плазмы [37]. Увеличение концентрации ангиотензина II (АТ-II) в плазме крови приводит к снижению перитубулярного парциального давления кислорода в фибробластах коркового вещества почек. Это способствует возрастанию концентрации активных форм кислорода внутри клетки, которые активируют фактор гипоксии HIF-1 (англ. hypoxia-inducible factor), увеличивая экспрессию гена ЭПО. Замечено и прямое стимулирующее воздействие АТ-II на эритроидный росток костного

мозга [38]. Вклад иАПФ в развитие анемии продемонстрирован в исследовании A. Ishani и соавт. Оно подтвердило, что на фоне приема эналаприла в течение года у больных ХСН с изначально нормальными показателями гематокрита увеличивается частота выявления анемии. Однако выживаемость пациентов, которые получали эналаприл, была выше даже при развитии анемии, поэтому, несмотря на способность вызывать анемию, иАПФ остаются препаратами первого ряда в терапии ХСН [39].

Профилактическое применение ацетилсалициловой кислоты является одной из патофизиологических предпосылок для формирования дефицита железа и последующего развития анемии у больных ХСН. Заболевания желудочно-кишечного тракта, способные вызвать ЖКК, имеются у 18,5–62% больных ХСН, причем развитие ЖКК при ХСН тесно связано с наличием хронической патологии желудочно-кишечного тракта и декомпенсацией в результате сахарного диабета или перенесенного инфаркта миокарда [40].

Нельзя не указать на данные о влиянии БАБ на эритропоэз. Как отмечено в работе В.Ю. Ахматова и соавт. [41], продемонстрированное в исследовании COMET (англ. Carvedilol Or Metoprolol eUropean Trial) достоверное снижение уровня гемоглобина при применении карведилола объяснялось блокадой  $\beta_2$ -адренорецепторов клеток эритроидного ряда и  $\beta_2$ -адренорецепторов клеток юстагломерулярного аппарата, приводившей к снижению выработки ЭПО.

Кроме сокращения количества эритроцитов (истинная анемия), у пациентов с ХСН нередко имеет место гемодилюционная (относительная) анемия, при которой снижение показателей гемоглобина и гематокрита возникает в связи с ростом объема плазмы. Есть данные, что объем плазмы повышен у всех пациентов с систолической ХСН и у 71% — с диастолической ХСН. При этом истинный дефицит эритроцитов при систолической и диастолической ХСН имел место у 59% и 88% пациентов с анемией соответственно, у остальных больных наблюдалась гемодилюционная анемия [42]. В исследованиях A.S. Androne и соавт. истинная анемия была выявлена только у 54% больных ХСН. Немаловажно, что группа пациентов с гемодилюцией отличалась худшей выживаемостью. Интересно также отметить, что уровень гематокрита при истинной анемии был достоверно ниже, чем при относительной [43].

Известно, что у многих пациентов с ХСН существенно нарушено всасывание пищевых веществ (белков, жиров, углеводов и микронутриентов, в том числе витаминов и железа) в кишечнике вследствие серьезных гемодинамических сдвигов, ведущих к снижению секреторной и абсорбционной активности пищеварительного тракта. Поэтому при эквивалентной энергетической ценности и физической нагрузке у пациентов с ХСН, в сравнении с лицами без ХСН, значительно (на 40% и более) снижена «биодоступность» пищевых калорий, что приводит к отрицательному энергетическому и азотистому балансу [44]. Дефицит железа и белка, возникающий в связи с мальабсорбцией, также усугубляет анемию.

Доказано, что у больных ХСН и хронической болезнью почек имеет место нарушение трофологического статуса, проявляющееся в виде снижения уровней маркеров белкового обмена, которое коррелирует с тяжестью анемии. В исследованиях обнаружена закономерность: чем больше удельный вес потерь белка в тонкой кишке, тем ниже уровень гемоглобина. Так, у пациентов с гемоглобином менее 100 г/л потери белка были в 2 раза выше, чем у лиц

с гемоглобином 120–130 г/л, что также свидетельствует о существенной роли мальабсорбции в формировании анемического синдрома [7].

Учитывая значимость описанного в данном обзоре негативного вклада анемии в прогноз при ХСН, необходимость ее коррекции не вызывает сомнений. Но единая стратегия лечения анемии у пациентов с ХСН на сегодняшний день отсутствует. Многообразие этиопатогенетических механизмов формирования анемического синдрома у этих больных затрудняет выбор тактики лечения. Существующие подходы к терапии анемического синдрома при ХСН больше связаны с АХЗ и ЖДА, а также с их сочетанием.

Задачами медикаментозной коррекции анемического синдрома у пациентов с ХСН являются снижение риска фатальных событий, улучшение прогноза, уменьшение потребности в диуретиках, снижение частоты госпитализаций и улучшение качества жизни [20].

В настоящее время в качестве возможных методов лечения анемии у пациентов с ХСН рассматриваются препараты железа (преимущественно внутривенно), препараты ЭПО и их сочетания [45]. Необходимо помнить также о стандартной терапии ХСН, в результате которой в разной степени нивелируется гемодилюция и повышается гематокрит [5].

При применении препаратов железа требуется контролировать уровень гемоглобина и показатели феррокинетики, чтобы избежать перегрузки железом и ятрогенного гемосидероза. Дозы препаратов и длительность их назначения индивидуальны и зависят от степени дефицита железа и тяжести анемии. В целом получен положительный опыт при лечении анемического синдрома препаратами железа в комплексной терапии ХСН. У таких пациентов повышался уровень гемоглобина, улучшались показатели насосной деятельности сердца, увеличивались переносимость физических нагрузок и выживаемость [29, 46].

Эффективность лечения препаратами ЭПО подтверждена достаточно большим клиническим опытом. Кроме того, известно, что ЭПО не только стимулирует гемопоэз, но и оказывает прямое кардиопротекторное действие, приводя к уменьшению перекисного апоптоза, объема некроза сердечной мышцы и способствуя защите кардиомиоцитов от ишемического повреждения [47]. Однако в рутинной клинической практике использование ЭПО у больных ХСН крайне ограничено. Это связано, в первую очередь, с повышением риска острых сердечно-сосудистых событий и смерти у пациентов с терминальной стадией ХСН при увеличении гематокрита более 35% [48]. Сдерживающими факторами являются также высокая стоимость и большая длительность лечения (12 месяцев и более). Как правило, средства этой группы назначают пациентам с III–IV ФК ХСН при наличии резистентности к терапии препаратами железа и с преимущественным нормохромным и нормоцитарным характером анемического синдрома, т. е. при АХЗ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая вышеизложенное, можно констатировать, что анемия при хронической сердечной недостаточности (ХСН) встречается часто и имеет важное клиническое и прогностическое значение. Вместе с тем патогенетические механизмы ее развития многообразны и до конца не изучены, до настоящего времени четко не определены пути медикаментозной коррекции анемического синдрома при ХСН. Все это определяет актуальность исследований в данном направлении.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. Рекомендации ESK по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Рос. кардиол. журн. 2017; 1(141): 7–81. [Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. Rekomendatsii ESK po diagnostike i lecheniyu ostroi i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti 2016. Ros. kardiolog. zhurn. 2017; 1(141): 7–81. (in Russian)]
- Соломахина Н.И., Находнова Е.С., Ершов В.И. Анемия при хронической сердечной недостаточности: роль гепсидина как универсального регулятора метаболизма железа. Журн. Сердеч. Недостаточность. 2014; 85(4): 254–60. [Solomakhina N.I., Nakhodnova E.S., Ershov V.I. Anemiya pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti: rol' gepsidina kak universal'nogo regul'yatora metabolizma zheleza. Zhurn. Serdech. Nedostatochnost'. 2014; 85(4): 254–60. (in Russian)]
- Marazia S., Loderini S., Magliari F., Sarullo F.M., Di Mauro M. Sucrosomial iron supplementation can be a useful support treatment in patients with heart failure and anemia. In: Materials of 5<sup>th</sup> International Multidisciplinary Course on Iron Anemia. Florence, Italy. March 31 — April 1, 2017.
- Захидова К.Х. Выбор оптимальной терапии при коррекции анемического синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2018; 58(1): 25–31. [Zakhidova K.Kh. Vybór optimal'noi terapii pri korrektsii anemicheskogo sindroma u bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu. Kardiologiya. 2018; 58(1): 25–31. (in Russian)]
- Стуклов Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13(5): 651–60. [Stuklov N.I. Defitsit zheleza i anemiya u bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu. Ratsion. farmakoterapiya v kardiologii. 2017; 13(5): 651–60. (in Russian)]
- Рудакова Л.Е., Беляева Ю.Б., Фаткабрарова А.М., Козина Л.Е. Анемия при хронической сердечной недостаточности (по данным кардиологического отделения). Теорет. и приклад. аспекты соврем. науки. 2014; 6(2): 128–30. [Rudakova L.E., Belyaeva Yu.B., Fatkabrarova A.M., Kozina L.E. Anemiya pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti (po dannym kardiologicheskogo otdeleniya). Teoret. i priklad. aspekty sovrem. nauki. 2014; 6(2): 128–30. (in Russian)]
- Андреичев Л.А., Балеева Л.В. Анемия хронических заболеваний. Рус. мед. журн. 2014; 2: 50–5. [Andreichev L.A., Baleeva L.V. Anemiya khronicheskikh zabolevaniy. Rus. med. zhurn. 2014; 2: 50–5. (in Russian)]
- Ebner N., Jankowska E.A., Ponikowski P., Lainscak M., Elsner S., Slizuk V. et al. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure. Int. J. Cardiol. 2016; 205: 6–12. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.11.178
- Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции. Онкогематология. 2016; 11(1): 37–46. [Rukavitsyn O.A. Anemiya khronicheskikh zabolevaniy: otdel'nye aspekty patogeneza i puti korrektsii. Onkogematologiya. 2016; 11(1): 37–46. (in Russian)]
- Caughey M.C., Avery C.L., Ni H., Solomon S.D., Matsushita K., Wruck L.M. et al. Outcomes of patients with anemia and acute decompensated heart failure with preserved versus reduced ejection fraction (from the ARIC study community surveillance). Am. J. Cardiol. 2014; 114(12): 1850–4. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.09.024
- Шарова Е.К., Бабаева Л.А., Падарян С.С., Соселия Н.Н., Лукина О.И., Мильто А.С. Хроническая сердечная недостаточность: рекомендации и реальная клиническая практика. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12(6): 631–7. [Sharova E.K., Babaeva L.A., Padaryan S.S., Soseliya N.N., Lukina O.I., Mil'to A.S. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost': rekomendatsii i real'naya klinicheskaya praktika. Ratsion. farmakoterapiya v kardiologii. 2016; 12(6): 631–7. (in Russian)]
- Yusuf S., Pitt B., Davis C.E., Hood W.B., Cohn J.N. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N. Engl. J. Med. 1991; 325(5): 293–302. DOI: 10.1056/NEJM199108013250501
- Silverberg D.S., Wexler D., Blum M., Tchebiner J.Z., Sheps D., Keren G. et al. The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. Nephrol. Dial. Transplant. 2003; 18(1): 141–6.
- Мартыросян Н.В., Таженова Н.Н., Демидов А.А. Динамика клинических показателей у больных хронической сердечной недостаточностью пожилого возраста с анемией в зависимости от лечения. Междунар. журн. приклад. и фундаментал. исследований. 2015; 12: 827–9. [Martirosyan N.V., Tazhenova N.N., Demidov A.A. Dinamika klinicheskikh pokazatelei u bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu pozhilogo vozrasta s anemiey v zavisimosti ot lecheniya. Mezhdunar. zhurn. priklad. i fundamental. issledovaniy. 2015; 12: 827–9. (in Russian)]
- Alexander M., Grumbach K., Remy L., Rowell R., Massie B.M. Congestive heart failure hospitalizations and survival in California: patterns according to race/ethnicity. Am. Heart J. 1999; 137(5): 919–27.
- Акимова А.В., Невская А.В., Милащенко А.И., Кондрашова Е.В. Особенности анемии хронических заболеваний в терапевтическом стационаре. Вестн. урал. мед. акад. науки. 2018; 15(1): 5–11. [Akimova A.V., Nevskaya A.V., Milashchenko A.I., Kondrashova E.V. Osobennosti anemii khronicheskikh zabolevaniy v terapevticheskom statsionare. Vestn. uрал. мед. акад. науки. 2018; 15(1): 5–11. (in Russian)]
- Katra P.R., Collier T., Cowie M.R., Fox K.F., Wood D.A., Poole-Wilson P.A. et al. Haemoglobin concentration and prognosis in new cases of heart failure. Lancet. 2003; 362(9379): 211–2. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13912-8
- Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. Circulation. 2003; 107(2): 223–5.
- Иванов В.П., Колесник М.О., Колесник О.М., Иванова Е.И. Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності з коморбідним залізодєфіцитом, клініко-прогностичне значення корекції залізодєфіциту Кардіологія: от науки к практиці. 2015; 3(16): 61–85. [Ivanov V.P., Kolesnik M.O., Kolesnik O.M., Ivanova E.I. Osoblivosti perebigu khronichnoi sertsevoi nedostatnosti z komorbidnim zalizodefitsitom, kliniko-prognostichne znachennya korektsii zalizodefitsitu Kardiologiya: ot nauki k praktiki. 2015; 3(16): 61–85. (in Ukrainian)]
- Арутюнов Г.П. Анемия у больных с ХСН. Журн. Сердеч. Недостаточность. 2003; 5: 224–8. [Arutyunov G.P. Anemiya u bol'nykh s KhSN. Zhurn. Serdech. Nedostatochnost'. 2003; 5: 224–8. (in Russian)]
- Nemeth E., Preza G.C., Jung C.L., Kaplan J., Waring A.J., Ganz T. The N-terminus of hepcidin is essential for its interaction with ferroportin: structure-function study. Blood. 2006; 107(1): 328–33. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2049
- Щербинина С.П., Левина А.А., Лисовская И.Л., Атамуллаханов Ф.И. Действие экзогенных антиоксидантов на антиокислительный статус эритроцитов и уровень гепсидина в крови больных с нарушениями регуляции метаболизма железа. Биомед. химия. 2013; 6: 710–8. [Shcherbinina S.P., Levina A.A., Lisovskaya I.L., Attaullakhanov F.I. Deistvie ekzogennykh antioksidantov na antiokislitel'nyi status erytrotsitov i uroven' gepsidina v krovi bol'nykh s narusheniyami regul'yatsii metabolizma zheleza. Biomed. khimiya. 2013; 6: 710–8. (in Russian)]
- Ganz T. Hepcidin in iron metabolism. Curr. Opin. Hematol. 2004; 11(4): 251–4.
- Мещерякова Л.М., Левина М.М., Цыбульская А.А., Третьяков А.А., Суворова Н.Н. Особенности показателей обмена железа (гепсидина, ферритина, HIF) при смешанных анемиях. В сб. науч. трудов: Тенденции развития науки и образования. По материалам XXVII междунар. науч.-практ. конференции. Самара, 30 июня 2017 г. Самара: Л-Журнал; 2017. Часть 1. [Meshcheryakova L.M., Levina M.M., Tsybul'skaya A.A., Tretyakov A.A., Suvorova N.N.

- Osobennosti pokazatelei obmena zheleza (gepsidina, ferritina, HIF) pri smeshannykh anemiyakh. V sb. nauch. trudov: Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya. Po materialam XXVII mezhdunar. nauch.-prakt. konferentsii. Samara, 30 iyunya 2017 g. Samara: L-Zhurnal; 2017. Chast' 1. (in Russian)]
25. Хруцкая М.С. Клинико-патогенетические аспекты анемического синдрома у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. В помощь практич. врачу. 2014; 3: 134–8. [Khurtskaya M.S. Kliniko-patogeneticheskie aspekty anemicheskogo sindroma u patsientov s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu. V pomoshch' praktikh. vrachu. 2014; 3: 134–8. (in Russian)]
  26. Бугрова И.А., Калюта Т.Ю., Корсунова Е.Н., Шварц Ю.Г. Отклонения показателей красной крови у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями — эпидемиология, прогноз и подходы к лечению. Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2014; 13(6): 62–7. [Bugrova I.A., Kalyuta T.Yu., Korsunova E.N., Shvarts Yu.G. Otkloneniya pokazatelei krasnoi krovi u patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami — epidemiologiya, prognoz i podkhody k lecheniyu. Kardiovaskulyar. terapiya i profilaktika. 2014; 13(6): 62–7. (in Russian)]
  27. Кравчун П.Г., Ефремова О.А., Рындина Н.Г., Титова А.Ю. Структура анемического синдрома и особенности трофологического статуса у больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек. Науч. ведомости БелГУ. 2013; 11(154): 102–6. [Kravchun P.G., Efremova O.A., Ryndina N.G., Titova A.Yu. Struktura anemicheskogo sindroma i osobennosti trofologicheskogo statusa u bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu i khronicheskoi boleznyu pochek. Nauch. vedomosti BelGU. 2013; 11(154): 102–6. (in Russian)]
  28. Matsumoto M., Tsujino T., Lee-Kawabata M., Naito Y., Akahori H., Sakoda T. et al. Iron regulatory hormone hepcidin decreases in chronic heart failure patients with anemia. *Circ. J.* 2010; 74(2): 301–6.
  29. Enjuanes C., Klip I.T., Bruguera J., Cladellas M., Ponikowski P., Banasiak W. et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int. J. Cardiol.* 2014; 174(2): 268–75. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.03.169
  30. Enjuanes C., Bruguera J., Grau M., Cladellas M., Gonzalez G., Meroño O. et al. Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. ed.)*. 2016; 69(3): 247–55. DOI: 10.1016/j.rec.2015.08.018
  31. Artunc F., Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22(10): 2900–8. DOI: 10.1093/ndt/gfm316
  32. Сумароков А.Б., Бурячковская Л.И., Учитель И.А. Кровотечения у больных с ишемической болезнью сердца при проведении терапии антиагрегантами. Кардиосоматика. 2011; 3: 29–35. [Sumarokov A.B., Buryachkovskaya L.I., Uchitel' I.A. Krovotecheniya u bol'nykh s ishemicheskoi boleznyu serdca pri provedenii terapii antiagregantami. Kardiosomatika. 2011; 3: 29–35. (in Russian)]
  33. Эттингер О.А., Зеновка И.К., Гендлин Г.Е. Анемия при хронической болезни почек: роль препаратов железа. Рекомендации по ведению больных. Лечеб. дело. 2014; 4: 38–46. [Ettinger O.A., Zenovko I.K., Gendlin G.E. Anemiya pri khronicheskoi bolezni pochek: rol' preparatov zheleza. Rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh. Lecheb. delo. 2014; 4: 38–46. (in Russian)]
  34. Элмуратов Ф.Х., Разиков А.А., Рахимова М.Э., Салихова М.Ф., Гадаев А.Г. Риск нарушения почечной функции при хронической сердечной недостаточности. В сб.: Материалы III Междунар. науч.-практ. конференций. Улан-Удэ: Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления; 2015: 348–51. [Elmuradov F.Kh., Razikov A.A., Rakhimova M.E., Salikhova M.F., Gadaev A.G. Risk narusheniya pochechnoi funktsii pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. V sb.: Materialy III Mezhdunar. nauch.-prakt. konferentsii. Ulan-Ude: Vostochno-Sibirskii gosudarstvennyi universitet tekhnologii i upravleniya; 2015: 348–51. (in Russian)]
  35. Зарудский А.А., Шкилева И.Ю., Шелякина Е.В., Перуцкий Д.Н., Перуцкая Е.А. Изменение уровня гемоглобина у больных с систолической хронической сердечной недостаточностью. Журн. науч. статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2018; 20(1): 165–9. [Zarudskii A.A., Shkileva I.Yu., Shelyakina E.V., Perutskii D.N., Perutskaya E.A. Izmenenie urovnya gemoglobina u bol'nykh s sistolicheskoi khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu. Zhurn. nauch. statei "Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke". 2018; 20(1): 165–9. (in Russian)]
  36. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340(2): 115–26. DOI: 10.1056/NEJM199901143400207
  37. Costa E., Lima M., Alves J.M., Rocha S., Rocha-Pereira P., Castro E. et al. Inflammation, T-cell phenotype, and inflammatory cytokines in chronic kidney disease patients under hemodialysis and its relationship to resistance to recombinant human erythropoietin therapy. *J. Clin. Immunol.* 2008; 28(3): 268–75. DOI: 10.1007/s10875-007-9168-x
  38. Mrug M., Stopka T., Julian B.A., Prchal J.F., Prchal J.T. Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J. Clin. Invest.* 1997; 100(9): 2310–4. DOI: 10.1172/JCI119769
  39. Ishani A., Weinhandl E., Zhao Z., Gilbertson D.T., Collins A.J., Yusuf S. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45(3): 391–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.10.038
  40. Русская Л.В. Желудочно-кишечные кровотечения у больных с хронической сердечной недостаточностью и сочетанной патологией. Рос. кардиол. журн. 2008; 5(73): 31–6. [Russkaya L.V. Zheludochno-kishechnye krvotecheniya u bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu i sochetannoi patologiei. Ros. kardiolog. zhurn. 2008; 5(73): 31–6. (in Russian)]
  41. Ахматов В.Ю., Печенкина М.В., Носов С.В. Особенности лабораторных показателей у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на программном гемодиализе. 2016; 1(31): 6–8. [Akhmatov V.Yu., Pechenkina M.V., Nosov S.V. Osobennosti laboratornykh pokazatelei u patsientov s khronicheskoi boleznyu pochek, nakhodyashchiesya na programnom gemodialize. 2016; 1(31): 6–8. (in Russian)]
  42. Abramov D., Cohen R.S., Katz S.D., Mancini D., Maurer M.S. Comparison of blood volume characteristics in anemic patients with low versus preserved left ventricular ejection fractions. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102(8): 1069–72. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.05.058
  43. Androne A.S., Katz S.D., Lund L., LaManca J., Hudaihed A., Hryniewicz K. et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 2003; 107(2): 226–9.
  44. Aquilani R., Opasich C., Verri M., Boschi F., Febo O., Pasini E. et al. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42(7): 1218–23.
  45. Амосова Е.Н., Сидорова Л.Л., Царалунга В.Н. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью коронарного генеза с сопутствующей железодефицитной анемией. Сердце и сосуды. 2017; 3: 71–80. [Amosova E.N., Sidorova L.L., Tsaralunga V.N. Funktsional'noe sostoyanie serdechno-sosudistoi sistemy u bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu koronarnogo geneza s soputstvuyushchei zhelezodefitsitnoi anemiey. Serdtse i sosudy. 2017; 3: 71–80. (in Russian)]
  46. Silverberg D.S., Wexler D., Sheps D., Blum M., Keren G., Baruch R. et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37(7): 1775–80.
  47. Захидова К.Х., Кулиев Ф.А. Анемия при хронической сердечной недостаточности: нерешенные проблемы лечения. Світ медицини та біології. 2013; 3: 107–12. [Zakhidova K.Kh., Kuliev F.A. Anemiya pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti: nereshennyye problemy lecheniya. Svit meditsini ta biologii. 2013; 3: 107–12. (in Russian)]
  48. Eckardt K.U.; Cardiovascular risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta (CREATE) Trial. The CREATE trial — building the evidence. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16 (suppl. 2): S16–8. **D**

# Особенности структурно-функциональных параметров глубоких вен нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией

В.М. Баев<sup>1</sup>, Т.Ф. Вагапов<sup>2</sup>, С.В. Летягина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

<sup>2</sup> ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Пермскому краю», г. Пермь

**Цель исследования:** оценка структурно-функциональных параметров глубоких вен нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией (АГ).

**Дизайн:** поперечное нерандомизированное исследование.

**Материалы и методы.** Выполнен сравнительный анализ параметров ультразвукового исследования симметричных глубоких вен нижних конечностей 60 мужчин с АГ и 27 мужчин с нормальным артериальным давлением. Возраст участников исследования — 30–50 лет.

**Результаты.** У пациентов с АГ в большинстве вен зафиксировали ускоренный кровоток, но в общей бедренной вене его скорость оказалась сниженной. При гипертензии выявили признаки венозной недостаточности (увеличенную площадь просвета вен; наличие рефлюксов у 3,3–33,3% пациентов). Варикоз отмечен в 3,3–10,0% случаев.

**Заключение.** Для мужчин с АГ характерны признаки хронической венозной недостаточности и варикозного поражения вен, которые необходимо учитывать при стратификации риска и выборе лечения АГ при хронических заболеваниях вен.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, вены нижних конечностей, мужчины.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Баев В.М., Вагапов Т.Ф., Летягина С.В. Особенности структурно-функциональных параметров глубоких вен нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией // Доктор.Ру. 2019. № 2 (157). С. 37–40. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-37-40

## Structural and Functional Parameters of Lower-Limb Deep Veins in Hypertensive Male Patients

V.M. Baev<sup>1</sup>, T.F. Vagapov<sup>2</sup>, S.V. Letyagina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Academician Ye. A. Vagner Perm State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 26 Petropavlovskaya St., Perm, Russian Federation 614990

<sup>2</sup> Occupational Health Facility of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for Perm Territory (a Federal Government Healthcare Institution); 47A Geroyev Khasana St., Perm, Russian Federation 614064

**Study Objective:** To evaluate structural and functional parameters of lower-limb deep veins in hypertensive male patients.

**Study Design:** This was a cross-sectional, non-randomized study.

**Materials and Methods:** The study included a comparative analysis of ultrasound parameters of symmetrical lower-limb deep veins in 60 hypertensive male patients and 27 men with normal blood pressure. The study participants ranged in age from 30 through 50.

**Study Results:** In the hypertensive patients, blood-flow velocity was higher in most of the veins, but lower in the common femoral vein. Patients with elevated blood pressure also had signs of venous insufficiency (increased venous luminal area and various types of venous reflux in 3.3 to 33.3% of the patients). Varices were observed in 3.3 to 10.0% of the cases.

**Conclusion:** Hypertensive male patients often have changes indicative of chronic venous insufficiency and varices, which should be taken into consideration during risk stratification and at the time of choosing treatment for hypertension accompanied by chronic venous disease.

**Keywords:** hypertension, lower-limb veins, males.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For reference:** Baev V.M., Vagapov T.F., Letyagina S.V. Structural and Functional Parameters of Lower-Limb Deep Veins in Hypertensive Male Patients. Doctor.Ru. 2019; 2(157): 37–40. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-37-40

Несмотря на достигнутые успехи в лечении АГ, проблемы оценки рисков и эффективного лечения остаются не до конца решенными [1]. Выявляемая у пациентов с АГ коморбидность с хроническими сосудистыми забо-

леваниями, в частности с хроническими заболеваниями вен (ХЗВ) нижних конечностей, влечет за собой дополнительные риски неблагоприятного прогноза, проблемы неэффективной гипотензивной терапии и дополнительные

Баев Валерий Михайлович — д. м. н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614990, г. Пермь, ул. Петropавловская, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 8609-1960. E-mail: VMbaev@hotmail.com

Вагапов Тимур Фаритович — заместитель главного врача госпиталя МСЧ ФКУЗ «МСЧ МВД России по Пермскому краю». 614064, г. Пермь, ул. Героев Хасана, д. 47А. E-mail: Timur.vagapov-perm@yandex.ru

Летягина Светлана Витальевна — врач ультразвуковой диагностики госпиталя МСЧ ФКУЗ «МСЧ МВД России по Пермскому краю». 614064, г. Пермь, ул. Героев Хасана, д. 47А. E-mail: Sveet.L@yandex.ru



Оригинальная  
статья



Original  
Paper

финансовые расходы [2]. Результаты немногочисленных исследований показали, что АГ и венозный кровоток нижних конечностей связаны между собой в области регулирования тонуса и емкости артерий и вен [3, 4]. Имеются данные о том, что АГ способствует развитию ХЗВ и тяжелых трофических расстройств нижних конечностей [5, 6]. Нарушения венозного кровообращения нижних конечностей при АГ могут влиять на развитие осложнений, например при ортостазе, особенно при гипотензивной терапии [2].

**Цель исследования:** оценка структурно-функциональных параметров глубоких вен нижних конечностей у мужчин с АГ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследованы 60 мужчин с АГ (сотрудников органов внутренних дел), они составили тестовую группу. В контрольную группу вошли 27 мужчин с нормальным АД. Критерии включения: мужской пол, возраст 30–50 лет; для тестовой группы — наличие АГ, для контрольной — нормальное АД. Критерии исключения:

- употребление наркотиков;
- онкологические заболевания;
- эндокринные заболевания (СД, гипотиреоз, патология надпочечников);
- острые и хронические заболевания дыхательной системы;
- перенесенные ОРВИ в течение последних 2 недель;
- острые инфекционные заболевания; острые и хронические заболевания почек (пиелонефрит, гломерулонефрит);
- дифференцированные дисплазии соединительной ткани;
- анемии;
- гепатиты, цирроз печени, панкреатиты, язва желудка и двенадцатиперстной кишки;
- профессиональные занятия спортом;
- переломы костей ног и операции на нижних конечностях;
- травмы позвоночника и головного мозга;
- органические заболевания ЦНС и спинного мозга.

Наличие критериев включения и отсутствие критериев исключения из исследования подтверждены результатами медицинского обследования в госпитале ФКУЗ «МСЧ МВД России по Пермскому краю» (главный врач — М.Г. Нечаева).

Участники контрольной группы обследованы во время ежегодного диспансерного осмотра.

В тестовой группе у 7 пациентов АГ была установлена впервые, 53 пациента поступили в стационар с неконтролируемой гипертензией. Стаж заболевания составил 6 (3–8) лет, 18 (29,5%) больных тестовой группы сообщили о постоянном приеме гипотензивных препаратов. Характеристика участников обеих групп представлена в таблице 1.

АГ диагностировали при САД 140 мм рт. ст. и выше и/или ДАД 90 мм рт. ст. и выше; нормальным считали САД 120–129 мм рт. ст. и/или ДАД 80–84 мм рт. ст. [7].

Нами были исследованы структура и функция глубоких вен нижних конечностей. Ангиосканирование вен нижних конечностей выполняли с помощью цветного ультразвукового сканера iU22 xMatrix (Phillips, США) и линейного датчика 3–9 МГц. Изучали симметричные глубокие вены: общую бедренную (ОБВ), заднюю большеберцовую (ЗББВ), мышечные (суральные) вены голени (МСВ) и перфорантные вены голени Коккета (ПВК). Оценивали качественные параметры венозного кровообращения: факт локации вены, частоту отсутствия усиления скорости кровотока при пробе

### Характеристика тестовой и контрольной групп, Me (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>)

Параметры	Тестовая группа (n = 60)	Контрольная группа (n = 27)
Возраст, годы	43 (38–46)	40 (39–43)
Рост, см	176 (173–181)	177 (174–181)
Масса тела, кг	99 (89–102)*	80 (75–87)
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	148 (144–155)*	124 (121–125)
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	101 (92–108)*	82 (81–84)
Частота сердечных сокращений в мин	76 (68–78)*	66 (64–72)

\* P < 0,001.

с дистальной компрессией, наличие ретроградного кровотока при пробе с проксимальной компрессией [8, 9].

Регистрировали наличие рефлюксов (ретроградного кровотока) при пробе Вальсальвы любой продолжительности и частоту рефлюксов продолжительностью более 0,5 с, частоту встречаемости тромботических масс, неравномерно расширенных и извитости вены [9–11].

Исследовали также количественные параметры: диаметр и площадь просвета вены; толщину венозной стенки; пиковую скорость венозного кровотока; продолжительность и скорость ретроградного рефлюкса [12].

УЗИ сосудов выполняли на 2-й день госпитализации, утром, до приема пищи и лекарств, в покое, в положении лежа.

Тип исследования — поперечный, нерандомизированный. Дизайн, протокол исследования и информированные согласия пациентов на участие были утверждены Этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера (протокол № 6 от 28 июня 2017 г.). Все добровольцы дали письменное согласие на обследование. Период исследования: сентябрь 2017 г. — май 2018 г.

Статистический анализ выполнен в программе Statistica 6.1 с помощью методов непараметрической статистики, так как анализ основных изучаемых показателей на нормальность распределения с помощью критерия Н. Lilliefors выявил их асимметрию (p < 0,05). Результаты описательной статистики представлены как медиана (Me) со значениями первого (Q<sub>1</sub>) и третьего (Q<sub>3</sub>) квартилей. Сравнение вариационных рядов двух независимых групп выполняли с применением критерия Манна — Уитни (U-test), сравнение долей — с помощью критерия χ<sup>2</sup>. Различия статистически значимыми считали при p < 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами получена 100% локация всех изучаемых вен, кроме ПВК, которые удалось в тестовой группе лоцировать справа у 34 пациентов, слева — у 24 (в контрольной — справа и слева у 4 участников). Результаты исследования показали, что у пациентов с АГ чаще диагностируются признаки венозной недостаточности и варикозного поражения вен (в ПВК слева частота рефлюксов при проксимальной компрессии

была значимо выше, чем в контрольной группе,  $p = 0,016$ ). Распространенность нарушений венозного кровотока представлена в *таблице 2*. В контрольной группе аналогичные признаки не зафиксированы.

В обеих группах не было случаев отсутствия усиления скорости кровотока при дистальной компрессии (указывающих на окклюзию кровотока), не выявлены тромботические массы в изучаемых венах и признаки посттромботического поражения вен.

При изучении структурно-функциональных параметров вен установлено, что в тестовой группе были больше диаметры ЗББВ и МСВ, площадь внутреннего сечения ЗББВ, МСВ и ПВК, увеличена толщина стенки на уровне ЗББВ по сравнению с таковыми у участников контрольной группы. В тестовой группе диагностирован рост скорости кровотока в ЗББВ и ПВК при сравнении с параметрами контрольной группы, а его снижение — только в ОБВ (*табл. 3*).

В тестовой группе продолжительность и скорость венозных рефлюксов при пробе Вальсальвы в некоторых сосудах не удалось измерить по причине их малочисленности и невозможности статической обработки. В контрольной группе не были зарегистрированы случаи варикоза и венозных рефлюксов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на отсутствие статистической значимости преобладания большинства случаев рефлюксов и варикоза в тестовой группе за счет малой численности наблюдений (кроме ПВК), мы не можем их игнорировать, так как они являются диагностическими признаками ХЗВ. Их частота среди пациентов с АГ оказалась очень высокой: рефлюксы фиксировали у 3,3–33,3%, варикозное поражение — у 3,3–10,0%.

У пациентов с АГ в большинстве вен удалось зафиксировать ускоренный кровоток, но в основном глубоком венозном русле — ОБВ — скорость его оказалась сниженной, что стало важным аргументом, доказывающим наличие хронической венозной недостаточности у мужчин с АГ [11].

Таблица 2

### Частота нарушений венозного кровотока нижних конечностей у пациентов с артериальной гипертензией (n = 60), n (%)

Параметры	Частота встречаемости
<i>Рефлюкс при проксимальной компрессии</i>	
МСВ (справа)	2 (3,3)
ПВК (справа, n = 34)	2 (5,9)
ПВК (слева, n = 24)	8 (33,3)
<i>Рефлюкс при пробе Вальсальвы</i>	
МСВ (справа)	2 (3,3)
ПВК (слева)	8 (13,3)
<i>Патологический рефлюкс (продолжительностью более 0,5 с) при пробе Вальсальвы</i>	
ПВК (слева)	8 (13,3)
<i>Неравномерное расширение и/или извитость вен</i>	
МСВ (справа)	6 (10,0)
МСВ (слева)	2 (3,3)

Примечание. Здесь и в *таблице 3*: МСВ — мышечные (суральные) вены голени, ПВК — перфорантные вены голени Коккета.

Дополнительным аргументом мы считаем выявленные многочисленные рефлюксы в МСВ и ПВК как при проксимальной компрессии, так и при пробе Вальсальвы. Не исключаем, что рефлюксы в данном случае обусловлены относительной несостоятельностью клапанов за счет расширения просвета вен в МСВ, ПВК и ЗББВ [4, 11, 12].

Нами обнаружено также утолщение стенки ЗББВ, что некоторые исследователи связывают с варикозом, посттромботическим поражением вен или флебитом [13]. Прямых доказательств посттромботического поражения глубоких вен при АГ мы не выявили, хотя этот признак может указывать на вероятность наличия варикоза. Прямые признаки варикозного поражения при АГ мы зафиксировали только в МСВ.

Согласно современной классификации заболеваний вен, все морфологические и функциональные нарушения венозной системы принято объединять в понятие «хронические заболевания вен» [11]. Основными нозологическими формами ХЗВ являются хроническая венозная недостаточность, варикозная болезнь нижних конечностей, посттромботическая болезнь нижних конечностей, ангиодисплазии (флебодисплазии), телеангиэктазии и ретикулярный варикоз, флебопатии.

Ранее было показано, что риск развития ХЗВ связан с уровнем АД [14]. В нашем исследовании АГ у мужчин сочетается со следующими формами ХЗВ — хронической венозной недостаточностью и варикозной болезнью нижних конечностей. Нами диагностированы те формы ХЗВ, которые относятся к сосудистой патологии с неблагоприятным прогнозом для здоровья и жизни пациентов. Вполне вероятно, что у наблюдаемых больных наличие АГ способствует развитию ХЗВ. Однако следует отметить, что и масса тела пациентов тестовой группы была на 19 кг больше, чем участников

Таблица 3

### Результаты сравнительного анализа структурно-функциональных параметров венозного кровотока нижних конечностей в тестовой и контрольной группах, Me (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>)

Параметры	Тестовая группа (n = 60)	Контрольная группа (n = 27)	P
<i>Диаметр вен, мм</i>			
ЗББВ (слева)	2,8 (2,2–3,2)	2,4 (2,1–2,8)	0,040
МСВ (справа)	3,9 (2,8–4,8)	3,0 (2,4–3,8)	0,020
МСВ (слева)	2,3 (1,9–2,7)	1,6 (1,5–1,7)	0,005
<i>Площадь внутреннего сечения вен, мм<sup>2</sup></i>			
ЗББВ (слева)	13,9 (8,6–18,2)	10,3 (7,7–13,5)	0,047
МСВ (справа)	21,4 (14,2–39,9)	15,8 (10,4–24,8)	0,021
ПВК (справа)	7,1 (4,0–12,9)	6,1 (5,5–6,7)	0,027
ПВК (слева)	7,4 (6,0–12,9)	4,6 (4,0–5,2)	0,001
<i>Толщина венозной стенки, мм</i>			
ЗББВ (слева)	0,7 (0,5–0,8)	0,6 (0,4–0,6)	0,048
<i>Скорость кровотока, см/с</i>			
ОБВ (справа)	26,3 (21,4–30,1)	30,0 (25,1–35,6)	0,010
ЗББВ (справа)	12,4 (11,0–18,0)	11,0 (9,8–12,5)	0,030
ЗББВ (слева)	12,4 (11,0–18,0)	11,2 (9,0–15,0)	0,013
ПВК (справа)	10,0 (8,0–12,0)	5,2 (4,9–7,2)	0,048

Примечание: ОБВ — общая бедренная вена, ЗББВ — задняя большеберцовая вена.

контрольной, а это тоже можно считать дополнительным фактором риска развития ХЗВ [12].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очень важно осознавать, что независимо от причины хронических заболеваний вен (ХЗВ) при стратификации риска и лечении АГ у мужчин с ХЗВ необходимо учитывать

характер венозных нарушений в нижних конечностях [2]. Нет сомнений, что сочетанная патология артериального и венозного кровотока, особенно с возрастом, имеет самые неблагоприятные прогностические последствия в виде возникновения хронической сердечно-сосудистой недостаточности, тромбозов и нарушения микроциркуляции органов и систем [15].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E. Jr., Collins K.J., Dennison Himmelfarb C. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018; 71(6): 1269–324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000065
- Хлынова О.В. Взаимосвязи структурно-функциональных параметров сердца, артериальной и венозной систем у больных артериальной гипертензией и их прогностическая значимость для оптимизации гипотензивной терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь; 2003. 37 с. [Хлынова О.В. Vzaimosvyazi strukturno-funkcional'nykh parametrov serdca, arterial'noj i venoznoj sistem u bol'nykh arterial'noj gipertoniej i ih prognosticheskaya znachimost' dlya optimizacii gipotenzivnoj terapii: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Perm'; 2003. 37 s. (in Russian)]
- Тувев А.В., Хлынова О.В. Состояние венозной гемодинамики у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах. *Рос. кардиол. журн.* 2003; 5: 39–41. [Tuev A.V., Hlynova O.V. Sostoyanie venoznoj gemodinamiki u bol'nykh arterial'noj gipertenziej v razlichnykh vozrastnykh gruppah. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2003; 5: 39–41. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2003-5-39-41
- Федорович А.А., Рогоза А.Н., Гориева Ш.Б., Павлова Т.С. Взаимосвязь функции веноулярного отдела сосудистого русла с суточным ритмом артериального давления в норме и при артериальной гипертензии. *Кардиол. вестн.* 2008; 2: 21–31. [Fedorovich A.A., Rogoza A.N., Gorieva S.H.B., Pavlova T.S. Vzaimosvyaz' funkcii venulyarnogo otdela sosudistogo rusla s sutochnym ritmom arterial'nogo davleniya v norme i pri arterial'noj gipertonii. *Kardiolog. vestn.* 2008; 2: 21–31. (in Russian)]
- Clark A., Harvey I., Fowkes F.G. Epidemiology and risk factors for varicose veins among older people: cross-sectional population study in the UK. *Phlebology*. 2010; 25(5): 236–40. DOI: 10.1258/phleb.2009.009045
- Mäkivaara L.A., Ahti T.M., Luukkaala T., Hakama M., Laurikka J.O. Arterial disease but not hypertension predisposes to varicose veins. *Phlebology*. 2008; 23(3): 142–6. DOI: 10.1258/phleb.2007.007058
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2013; 34(28): 2159–219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz151
- Куликов В.П. Основы ультразвукового исследования сосудов. М.: Вудар; 2015. 392 с. [Kulikov V.P. Osnovy ul'trazvukovogo issledovaniya sosudov. M.: Vidar; 2015. 392 s. (in Russian)]
- Куликова А.Н., Гафурова Д.Р. Современный взгляд на ультразвуковую диагностику варикозной болезни нижних конечностей и ее рецидивов. *Фундаментальные исследования*. 2012; 2: 161–6. [Kulikova A.N., Gafurova D.R. Sovremennyy vzglyad na ul'trazvukovuyu diagnostiku varikoznoj bolezni nizhnykh konechnostej i ee recidivov. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012; 2: 161–6. (in Russian)]
- Ма О.Дж., Матиэр Дж.Р., Блэйвес М. Ультразвуковое исследование в неотложной медицине. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2012. 558 с. [Ma O.Dzh., Matier Dzh.R., Bleives M. Ul'trazvukovoe issledovanie v neotlozhnoi meditsine. M.: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2012. 558 s. (in Russian)]
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2013; 2: 1–48. [Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu hronicheskikh zabolevanij ven. *Flebologiya*. 2013; 2: 1–48. (in Russian)]
- Raffetto J.D. Pathophysiology of chronic venous disease and venous ulcers. *Surg. Clin. North Am.* 2018; 98(2): 337–47. DOI: 10.1016/j.suc.2017.11.002
- Атьков О.Ю., ред. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов. М.: Эксмо; 2015. 456 с. [At'kov O.Yu., red. Ul'trazvukovoe issledovanie serdca i sosudov. M.: Ehksmo; 2015. 456 s. (in Russian)]
- Баев В.М., Самсонова О.А., Агафонова Т.Ю., Дусакова Р.Ш. Клинические и гемодинамические особенности венозного кровообращения нижних конечностей у молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией. *Рос. кардиол. журн.* 2017; 9: 50–4. [Baev V.M., Samsonova O.A., Agafonova T.Yu., Dusakova R.Sh. Klinicheskie i gemodinamicheskie osobennosti venoznogo krovoobrashcheniya nizhnykh konechnostej u molodykh zhenshchin s idiopaticheskoj arterial'noj gipotenziej. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2017; 9: 50–4. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-9-50-54
- Chaar C. *Current management of venous diseases*. New York: Springer; 2018. 571 p. 

# Особенности метаболического синдрома на фоне жировой болезни печени у женщин в перименопаузе

И.В. Костякова<sup>1</sup>, Л.С. Сотникова<sup>2,3</sup>, Е.В. Белобородова<sup>3</sup>, В.А. Бурковская<sup>3</sup>, В.Л. Останко<sup>3</sup>, А.Т. Аспембитова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ОГАУЗ «Поликлиника № 4», г. Томск

<sup>2</sup> ООО «ПрофМед», г. Томск

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск



**Цель исследования:** изучить критерии метаболического синдрома (МС) и толщину эпикардального жира (ТЭЖ) при наличии жировой болезни печени (ЖБП) у женщин в перименопаузе.

**Дизайн:** сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** Из 59 женщин в перименопаузе, имевших обязательный критерий МС (окружность талии (ОТ) более 80 см), составлены группы 1 и 2 с наличием и отсутствием ЖБП (n = 25 и n = 34 соответственно). Группу контроля представляли 10 женщин с ОТ ≤ 80 см без ЖБП.

Оценивали критерии МС, выявляли наличие синдрома инсулинорезистентности, с помощью магнитно-резонансной томографии определяли ТЭЖ.

**Результаты.** Установлено, что наличие ЖБП у женщин в перименопаузе с ОТ более 80 см усиливает инсулинорезистентность (гликозированный гемоглобин — 5,90 [5,62–6,17]%,  $p_{1-2} = 0,003$ ; инсулин — 19,2 [16,2–33,5] мкЕД/мл,  $p_{1-2} = 0,003$ ; индекс НОМА — 6,16 [3,95–9,79],  $p_{1-2} = 0,001$ ) и сочетается с увеличением ТЭЖ до 0,5 [0,4–0,5] см ( $p_{1-2} < 0,001$ ).

**Заключение.** У женщин в перименопаузе с ОТ более 80 см при наличии ЖБП развиваются более выраженные углеводные нарушения и ТЭЖ увеличивается до значений, которые, по мнению ряда авторов, служат маркером сердечно-сосудистых катастроф.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, жировая болезнь печени, эпикардальный жир, перименопауза.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Костякова И.В., Сотникова Л.С., Белобородова Е.В., Бурковская В.А., Останко В.Л., Аспембитова А.Т. Особенности метаболического синдрома на фоне жировой болезни печени у женщин в перименопаузе // Доктор.Ру. 2019. № 2 (157). С. 41–46. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-41-46

## Characteristics of Metabolic Syndrome in Perimenopausal Women with Fatty Liver Disease

I.V. Kostyakova<sup>1</sup>, L.S. Sotnikova<sup>2,3</sup>, E.V. Beloborodova<sup>2</sup>, V.A. Burkovskaya<sup>2</sup>, V.L. Ostanko<sup>2</sup>, A.T. Aspembitova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Outpatient Clinic No. 4 (a Regional State Autonomous Healthcare Institution); 3/2 Semdesyat Devyatoi Gvardeyskoy Divizii St., Tomsk, Tomsk Region, Russian Federation 634006

<sup>2</sup> ООО ProfMed, Tomsk; 6 Pervaya Rabochaya St., Tomsk, Russian Federation 634049

<sup>3</sup> Siberian State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 2 Moscow Highway, Tomsk, Russian Federation 634050

**Study Objective:** To evaluate metabolic syndrome criteria and epicardial adipose tissue (EAT) thickness in perimenopausal women with fatty liver disease (FLD).

**Study Design:** This was a comparative study.

**Materials and Methods:** Fifty-nine perimenopausal women with waist circumference (WC) of greater than 80 cm (mandatory parameter for the diagnosis of metabolic syndrome) were divided into two groups: with and without FLD (n = 25 and n = 34, respectively). The control group consisted of 10 women with WC of ≤ 80 cm who did not have FLD.

The study included an assessment of metabolic syndrome criteria, tests for insulin resistance, and measurement of EAT thickness by magnetic resonance imaging.

**Study Results:** The study showed that in perimenopausal women with WC of greater than 80 cm FLD worsens insulin resistance (glycosylated hemoglobin 5.90 [5.62–6.17] %,  $p_{1-2} = 0.003$ ; insulin 19.2 [16.2–33.5] μU/mL,  $p_{1-2} = 0.003$ ; HOMA index 6.16 [3.95–9.79],  $p_{1-2} = 0.001$ ) and is associated with elevation in EAT thickness up to 0.5 [0.4–0.5] cm ( $p_{1-2} < 0.001$ ).

**Conclusion:** Perimenopausal women with WC of greater than 80 cm and FLD have more marked alterations in carbohydrate metabolism. In this patient population, EAT thickness increases to values that are, according to a number of authors, markers for risk of cardiovascular accidents.

**Keywords:** metabolic syndrome, fatty liver disease, epicardial adipose tissue, perimenopause.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For reference:** Kostyakova I.V., Sotnikova L.S., Beloborodova E.V., Burkovskaya V.A., Ostanko V.I., Aspembitova A.T. Characteristics of Metabolic Syndrome in Perimenopausal Women with Fatty Liver Disease. Doctor.Ru. 2019; 2(157): 41–46. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-41-46

Аспембитова Асель Тлеукабыловна — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. 634050, г. Томск, ул. Московский Тракт, д. 2. E-mail: AspemAsel@mail.ru (Окончание на с. 42.)

**Ш**ирокое распространение метаболического синдрома (МС) является серьезной медико-социальной проблемой в настоящее время в связи с неуклонным ростом распространенности ожирения среди населения, влиянием МС на кардиоваскулярные факторы риска и риск развития сахарного диабета (СД) 2 типа, а также с высокой частотой инвалидизации и преждевременной смерти при МС [1, 2]. В 2013 г. от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умерло 17,3 млн человек во всем мире. К 2030 г. прогнозируется рост числа смертельных исходов ССЗ до 23,6 млн в год [3].

Международная федерация диабета в 2005 г. определила два причинно-значимых фактора развития МС: инсулинорезистентность (ИР) и абдоминальное ожирение. У женщин в перименопаузе (ПМ), помимо избыточного калорийного питания и гиподинамии, неизбежным дополнительным фактором формирования абдоминального ожирения и последующей ИР становится эстрогенодефицит, который способствует перераспределению жира в верхнюю половину туловища, особенно в висцеральное депо. Показано, что висцеральный жир, обладающий высокой чувствительностью к липолитическому действию катехоламинов, высвобождает большое количество свободных жирных кислот, которые по воротной вене достигают паренхимы печени с формированием ее жировой дистрофии [4]. Свободные жирные кислоты являются субстратом для формирования атерогенных фракций холестерина (Хс), конкурируют с инсулином за связь с рецепторами на поверхности гепатоцита и приводят к усилению ИР на печеночном уровне. Поэтому сегодня жировая болезнь печени (ЖБП) рассматривается в рамках синдрома ИР [5] и ее наличие у пациентов с ИР оценивается фактор, повышающий риск развития ССЗ и СД 2 типа [6]. Формирование ЖБП при абдоминальном ожирении у женщин в ПМ — это всего лишь вопрос времени.

В последние годы огромный интерес вызывает изучение влияния толщины эпикардиального жира (ТЭЖ) на кардиометаболические процессы в организме. По мнению ряда авторов, ТЭЖ более 5 мм ассоциируется с ИР и ростом риска сердечно-сосудистых катастроф [7]. Это связано с тем, что эпикардиальный жир по типу адипоцитов относится к висцеральному, обладает эндокринной активностью, участвует в формировании ИР, дислипотеинемии [8]. Определение ТЭЖ у женщин в ПМ перспективно для своевременного выявления у них риска развития кардиометаболических нарушений.

Обязательным критерием МС у женщин служит окружность талии (ОТ) более 80 см — критерий EGIR (англ. European

Group for the Study of Insulin Resistance) и Российского МС III («Проект рекомендаций экспертов Российского кардиологического общества по диагностике и лечению метаболического синдрома, III пересмотр, 2013 г.»). Измерение ОТ не позволяет оценить вероятность наличия ЖБП, величина ОТ не отражает ТЭЖ. У некоторых людей с абдоминальным ожирением кардиометаболические изменения отсутствуют, для определения этой группы пациентов предложен термин «метаболически здоровое ожирение» [9]. Поэтому особый интерес представляет изучение наличия и выраженности кардиометаболических процессов у женщин в начальный период эстрогенодефицита при формировании абдоминального ожирения, особенно во взаимосвязи с наличием ЖБП и величиной ТЭЖ.

Достоверным, неинвазивным и относительно безопасным методом диагностирования жира в паренхиме печени и определения ТЭЖ является МРТ. МРТ служит альтернативой биопсии, имеющей множество противопоказаний и постпункционных осложнений, и позволяет диагностировать стеатоз уже при 3%-м содержании жира в печени [10]. Определение наличия ЖБП и величины ТЭЖ методом МРТ во взаимосвязи с оценкой критериев МС позволит изучить особенности течения МС у женщин в ПМ и разработать эффективные методы профилактики и лечения кардиометаболических процессов до момента развития клинически значимых событий.

**Цель исследования:** изучение критериев метаболического синдрома и толщины эпикардиального жира при наличии жировой болезни печени у женщин в перименопаузе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в течение 2017 г. на базе Томской областной клинической больницы (главный врач — врач высшей категории Лукашов М.А.).

Обследованы 69 женщин периода ПМ. Пациентки с ОТ более 80 см (n = 59) были разделены на группы сравнения исходя из наличия или отсутствия у них ЖБП: в *первую группу* вошли 25 женщин с ОТ более 80 см и ЖБП, во *вторую* — 34 женщины с ОТ более 80 см без ЖБП. *Третью (контрольную) группу* составили 10 женщин с ОТ ≤ 80 см, не страдавших ЖБП.

Критерии включения в исследование: возраст пациенток от 48 до 53 лет; отсутствие регулярных менструаций в течение последних двух лет или полное прекращение менструаций (не более двух лет от момента последней менструации); нормальные (референсные) значения эстрадиола в крови или

Белобородова Екатерина Витальевна — д. м. н., профессор, член президиума Российской гастроэнтерологической ассоциации, главный гастроэнтеролог Томской области, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. 634050, г. Томск, ул. Московский Тракт, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 3905-2439. E-mail: belobekaterina@yandex.ru

Бурковская Вера Антоновна — к. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. 634050, г. Томск, ул. Московский Тракт, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 9087-7878. E-mail: vera\_burkovskaya@mail.ru

Костякова Ирина Владимировна — врач-терапевт ОГАУЗ «Поликлиника № 4». 634006, г. Томск, ул. 79-й Гвардейской Дивизии, д. 3/2. E-mail: kostjakova@yandex.ru

Останко Валентина Леонидовна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. 634050, г. Томск, ул. Московский Тракт, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 8963-0924. E-mail: valentina209@yandex.ru

Сотникова Лариса Степановна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, президент РОО «Союз независимых экспертов», врач высшей категории — акушер-гинеколог, эндокринолог, маммолог, репродуктолог, детский гинеколог, клинический фармаколог, директор ООО «ПрофМед». 634049, г. Томск, ул. 1-я Рабочая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 5495-6697. E-mail: sotnikova-larisa@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 41.)

снижение его уровня ниже 73 пмоль/л; повышение концентрации фолликулостимулирующего гормона более 19,3 мЕд/л.

Критерии исключения: отсутствие самостоятельной менструации более двух лет; злоупотребление алкоголем; курение; заболевания щитовидной железы; семейный анамнез, отягощенный по ранним сердечно-сосудистым осложнениям; наличие ишемической болезни сердца и СД 2 типа; артериальная гипертензия, диагностированная до периода ПМ; поражение печени вирусного, аутоиммунного происхождения; полипрагмазия.

Все женщины подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета.

У всех женщин проводили антропометрические измерения: определение роста (см) и веса (кг), измерение ОТ (см) по точке, соответствующей середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер, и расчет ИМТ по формуле:

$$\text{вес (кг)}/\text{рост (м)}^2.$$

Для изучения критериев МС у исследуемой группы женщин применяли рекомендации Российского МС III. Основным критерием МС у женщин в ПМ являлась ОТ более 80 см.

Дополнительные критерии:

- артериальная гипертензия (АД  $\geq$  140/90 мм рт. ст.);
- триглицериды  $\geq$  1,7 ммоль/л;
- Хс ЛПВП менее 1,2 ммоль/л;
- Хс ЛПНП более 3,0 ммоль/л;
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак  $\geq$  6,1 ммоль/л).

Оценку артериальной гипертензии проводили с помощью данных объективного статуса и собранного анамнеза, за основу брали зафиксированные максимальные значения САД и ДАД.

Для выявления синдрома ИР исследовали уровни инсулина и гликированного гемоглобина в крови натощак, рассчитывали индекс НОМА по формуле:

$$\frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкМЕ/мл)}}{22,5}.$$

Наличие ЖБП и ТЭЖ определяли посредством МРТ органов брюшной полости и органов средостения на аппарате Magnetom Symphony 1.5 Тесла (Siemens, Германия) с использованием поверхностной катушки Body Array Coil (Siemens, Германия), получением импульсных последовательностей T2-, T1-ВИ, выполнением протоколов T1 Dual-Echo MRI. Жировой гепатоз диагностировали с применением диффузионно-взвешенных магнитно-резонансных изображений и коэффициента кажущейся диффузии (англ. apparent diffusion coefficient, ADC). Карты ADC формировались автоматически с помощью программных областей МРТ (области интереса — англ. regions of interest, ROI) диаметром приблизительно 1–1,5 см и располагались в четырех местах в печени с оценкой значения b в отдельности и в совокупности. ADC измерялись в латеральном и медиальном сегментах левой доли и переднем и заднем сегментах правой доли, исключая места расположения желчного пузыря и сосудистой сети печени. Конечный ADC был средним из четырех ROI [11].

Статистическая обработка результатов исследования проведена при помощи пакета программ IBM SPSS Statistics 23. Количественные данные, не согласующиеся с нормальным распределением, представлены медианой (Me) и межквартильным размахом [Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>]. При межгрупповом сравнении трех независимых выборок количественных показателей использовали критерий Краскела — Уоллиса, при внутригрупповом сравнении двух независимых выборок — непараметрический U-критерий Манна — Уитни с поправкой Бонферрони. Результаты считали статистически значимыми при p < 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из *таблицы 1*, у женщин с ОТ более 80 см и ЖБП (первая группа) показатель массы тела приближен к медианному значению такого у пациенток с ОТ более 80 см без ЖБП (вторая группа) (p > 0,05).

По данным литературы, в ПМ частота встречаемости ССЗ возрастает по мере увеличения ИМТ: ИМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup> — 24,0%; ИМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup> — 44,4% [1]. В нашем исследовании в первой группе ИМТ составил 32,0 [27,5–35,5] кг/м<sup>2</sup>, что было статистически выше, чем во второй группе (p < 0,05), и, согласно приведенным данным, соответствовало частоте встречаемости ССЗ 44,4%. У женщин с ОТ  $\leq$  80 см без ЖБП

Таблица 1

### Антропометрические показатели, Me [Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>]

Показатели	Группы			P	
	1 (n = 25)	2 (n = 34)	контроль (n = 10)	критерий Краскела — Уоллиса	критерий Манна — Уитни
Масса тела, кг	80 [76–93]	80 [76–84]	69 [66–70]	< 0,001	p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,121
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	32,0 [27,5–35,5]	29,4 [26,1–31,6]	24,1 [23,8–24,8]	< 0,001	p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,039
Окружность талии, см	102 [96–112]	96 [88–101]	78 [77–79]	< 0,001	p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,030

Примечание. В таблицах 1–4: группа 1 — женщины с окружностью талии (ОТ) более 80 см и жировой болезнью печени (ЖБП); группа 2 — женщины с ОТ более 80 см без ЖБП; контроль — женщины с ОТ  $\leq$  80 см без ЖБП.

(контрольная группа) ИМТ находился в пределах нормы (см. табл. 1).

ОТ пропорционально уменьшалась от первой группы женщин ко второй и контрольной группам (в обоих случаях изменения были статистически значимыми:  $p < 0,05$  и  $p < 0,001$  соответственно) (см. табл. 1).

Из оценки антропометрических показателей следует, что при сходных значениях массы тела в группах сравнения у женщин с ЖБП наблюдалось статистически значимое увеличение ИМТ и ОТ.

На сегодняшний день доказано, что существует взаимосвязь между артериальной гипертензией и стеатозом печени [6]. ЖБП также независимо ассоциирована с повышением САД [6]. В нашем исследовании уровни САД в обеих группах женщин с ОТ более 80 см были выше нормальных значений и статистически значимо превышали контрольные показатели ( $p_{1-3} < 0,001$ ;  $p_{2-3} < 0,01$ ). Различия по уровню САД между исследуемыми группами не выявлено ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

J. Jensen и соавт. утверждают, что через 6 месяцев после прекращения менструации наблюдаются нарушения в липидном спектре в виде повышения уровней общего Хс и Хс ЛПНП [12]. В нашем исследовании значения данных показателей в первой и второй группах женщин тоже превышали рекомендуемые пределы для взрослых (общий Хс — 3,63–5,2 ммоль/л, Хс ЛПНП < 3,4 ммоль/л) и были статистически выше, чем в группе контроля (во всех случаях  $p < 0,001$ ) (см. табл. 2).

Уровень триацилглицеридов в исследуемых группах не превышал нормальных значений (0,5–2,1 ммоль/л). Статистически значимых различий между пациентками первой и второй групп не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Превышение контрольного уровня выявлено в группе женщин с ОТ более

80 см и ЖБП ( $p < 0,001$ ) и в группе женщин с ОТ более 80 см без ЖБП ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 2).

Статистически значимых различий между группами исследования по показателям липидного спектра не обнаружено. У женщин в ПМ величина ОТ более 80 см как при наличии ЖБП, так и без нее имеет взаимосвязь с повышением САД и нарушениями в липидном обмене. Поэтому всем женщинам в ПМ с ОТ более 80 см важно измерять АД и периодически проводить оценку липидного спектра крови с целью диагностирования артериальной гипертензии и доклинического выявления дислипидотеинемии, а также для своевременного назначения профилактических (диета) и, при необходимости, лечебных мероприятий.

В настоящее время появилось много доказательств того, что ЖБП предшествует развитию СД 2 типа. Опубликованный анализ, посвященный многонациональному изучению атеросклероза, включивший более 3000 американцев, не страдающих СД, подтвердил, что ЖБП независимо ассоциируется с двукратно повышенным риском формирования СД 2 типа. Сегодня ЖБП рассматривается как ранний предиктор и решающий фактор развития диабета [13]. В нашем исследовании также подтверждена взаимосвязь выраженности углеводных нарушений с наличием ЖБП у женщин в ПМ. В группе женщин с ОТ более 80 см и ЖБП наблюдались превышение нормальных величин и самые высокие показатели по гликированному гемоглобину, инсулину, индексу НОМА: различия с группами женщин с ТО более 80 см без ЖБП и с ТО ≤ 80 см без ЖБП статистически значимы ( $p < 0,01$ – $0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно) (табл. 3).

По данным исследования E. Selvin и соавт. с участием лиц среднего возраста из четырех регионов США ( $n = 11\ 092$ ), при уровне гликированного гемоглобина в диапазонах 5–5,5%, 5,5–6% и 6–6,5% риск развития СД в течение

Таблица 2

Показатели сердечно-сосудистой системы, Ме [Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>]

Показатели	Группы			P	
	1 (n = 25)	2 (n = 34)	контроль (n = 10)	критерий Краскела — Уоллиса	критерий Манна — Уитни
САД макс., мм рт. ст.	160 [145–180]	150 [136–160]	123 [119–140]	<b>&lt; 0,001</b>	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,006$ $p_{1-2} = 0,111$
ДАД макс., мм рт. ст.	90 [80–105]	85 [80–100]	80 [78–80]	<b>0,003</b>	$p_{1-3} = 0,003$ $p_{2-3} = 0,024$ $p_{1-2} = 0,154$
Общий холестерин, ммоль/л	6,46 [5,72–7,77]	6,35 [5,42–7,19]	4,91 [4,35–5,30]	<b>&lt; 0,001</b>	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,338$
Триацилглицериды, ммоль/л	1,42 [1,35–1,90]	1,46 [1,05–1,68]	1,03 [0,70–1,15]	<b>0,003</b>	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,039$ $p_{1-2} = 0,348$
Хс ЛПВП, ммоль/л	1,42 [1,29–1,59]	1,45 [1,20–1,82]	1,40 [1,18–1,82]	0,767	–
Хс ЛПНП, ммоль/л	3,80 [3,72–4,80]	3,99 [3,28–4,53]	2,40 [1,90–3,33]	<b>&lt; 0,001</b>	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,313$

Примечание. ДАД — диастолическое артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; Хс ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; Хс ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Показатели углеводного обмена, Ме [Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>]

Показатели	Группы			P	
	1 (n = 25)	2 (n = 34)	контроль (n = 10)	критерий Краскела — Уоллиса	критерий Манна — Уитни
Глюкоза крови, ммоль/л	5,75 [5,28–6,35]	5,54 [5,15–5,97]	5,35 [4,95–5,50]	0,109	–
Гликированный гемоглобин, %	5,90 [5,62–6,17]	5,52 [5,27–5,78]	5,15 [4,90–5,30]	< 0,001	p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,003
Инсулин, мкЕД/мл	19,2 [16,2–33,5]	12,6 [10,6–17,0]	10,0 [8,0–13,3]	< 0,001	p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,093 p <sub>1-2</sub> = 0,003
Индекс НОМА	6,16 [3,95–9,79]	3,10 [2,76–4,57]	2,42 [1,87–3,11]	< 0,001	p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,021 p <sub>1-2</sub> = 0,001

Таблица 4

Толщина эпикардиального жира, Ме [Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>]

Показатель	Группы			P	
	1 (n = 25)	2 (n = 34)	контроль (n = 10)	критерий Краскела — Уоллиса	критерий Манна — Уитни
Толщина эпикардиального жира, см	0,5 [0,4–0,5]	0,3 [0,2–0,4]	0,2 [0,2–0,3]	< 0,001	p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,027 p <sub>1-2</sub> < 0,001

ближайших 15 лет возрастает с 12% до 21% и 44% соответственно [14]. В нашем исследовании у женщин с ОТ более 80 см и ЖБП значения гликированного гемоглобина составили 5,90 [5,62; 6,17]%, что согласно приведенным данным соответствует 21–44%-му риску развития СД в течение ближайших 15 лет, тогда как в группе контроля этот риск находился на уровне 12% (гликированный гемоглобин — 5,15 [4,9–5,3]%) (см. табл. 3).

Таким образом, ЖБП определяет выраженность углеводных нарушений у женщин в ПМ. Поэтому всем женщинам данного периода при наличии ЖБП важно определять уровень глюкозы натощак, а при нормальных ее значениях в крови оценивать показатели инсулина и гликированного гемоглобина.

По данным литературы, имеется взаимосвязь ТЭЖ со стеатозом печени: в исследовании G. Iacobellis и соавт. ТЭЖ у пациентов с тяжелым стеатозом составила 9,7 ± 0,2 мм, с умеренным стеатозом — 8,0 ± 0,7 мм [15]. Нами не проводилась оценка ЖБП по степени тяжести стеатоза, однако показано, что наличие ЖБП у пациенток с ОТ более 80 см связано с увеличением ТЭЖ с 0,3 до 0,5 см (p < 0,001) (табл. 4). По мнению ряда авторов, это ассоциируется с ИР и ростом риска сердечно-сосудистых катастроф [7].

### Выводы

1. Особенностью МС у женщин в ПМ при наличии ЖБП являются статистически значимо более выраженные нарушения показателей углеводного обмена (инсулина и гликированного гемоглобина).

2. Наличие ЖБП у женщин с ОТ более 80 см сочетается с увеличением ТЭЖ до значений, которые, по мнению ряда авторов, служат маркером сердечно-сосудистых осложнений.

3. При одинаковой массе тела у женщин в перименопаузе показатель ОТ выше при наличии ЖБП.

4. ОТ более 80 см у женщин в ПМ сочетается с превышением нормальных (референсных) значений САД, общего Хс, Хс ЛПНП.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о важности оценки критериев метаболического синдрома, диагностирования и лечения жировой болезни печени, определения толщины эпикардиального жира у женщин в перименопаузе с целью своевременного выявления кардиометаболических нарушений и их коррекции до момента развития клинически значимых событий.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шишкин А.Н., Худякова Н.В., Смирнов В.В., Никитина Е.А. Метаболический синдром у женщин в перименопаузе. Вестн. СПбГУ. 2013; 11(3): 39–56. [Shishkin A.N., Khudyakova N.V., Smirnov V.V., Nikitina E.A. Metabolicheskii sindrom u zhenshchin v perimenopauze. Vestn. SPbGU. 2013; 11(3): 39–56. (in Russian)]
2. Учампринна В.А., Романцова Т.И., Калашникова М.Ф. Комплексный подход в лечении метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2014; 1: 32–7. [Uchamprina V.A., Romantsova T.I., Kalashnikova M.F. Kompleksnyi podkhod v lechenii

metabolicheskogo sindroma. Ozhirenie i metabolizm. 2014; 1: 32–7. (in Russian)]

3. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., Cushman M., Das S.R., Deo R. et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2017 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2017; 135(10): e146–603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485
4. Комшилова К.А., Трошина Е.А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция. Ожирение и метаболизм. 2015; 12(2): 35–9. [Komshilova K.A.,

- Troshina E.A. Ozhirenie i nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: metabolicheskie riski i ikh korrektsiya. Ozhirenie i metabolizm. 2015; 12(2): 35–9. (in Russian)]
5. Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О., Мацевич М.В., Кокина К.Ю., Боголюбова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? Сахарный диабет. 2017; 20(5): 335–42. [Mishina E.E., Maïorov A.Yu., Bogomolov P.O., Matsievich M.V., Kokina K.Yu., Bogolyubova A.V. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: prichina ili sledstvie insulinorezistentnosti? Sakharnyi diabet. 2017; 20(5): 335–42. (in Russian)]
  6. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12(4): 424–9. [Drapkina O.M., Korneeva O.N. Kontinuum nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni: ot steatoza pecheni do serdechno-sosudistogo riska. Ratsion. farmakoterapiya v kardiologii. 2016; 12(4): 424–9. (in Russian)]
  7. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Драпкина Ю.С. Эпикардальный жир: нападающий или запасной? Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9(3): 287–91. [Drapkina O.M., Korneeva O.N., Drapkina Yu.S. Epikardial'nyi zhir: napadayushchii ili zapasnoi? Ratsion. farmakoterapiya v kardiologii. 2013; 9(3): 287–91. (in Russian)]
  8. Nakanishi K., Fukuda S., Tanaka A., Otsuka K., Taguchi H., Shimada K. Relationships between periventricular epicardial adipose tissue accumulation, coronary microcirculation, and left ventricular diastolic dysfunction. Can. J. Cardiol. 2017; 33(11): 1489–97. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.08.001
  9. Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость. Альманах клин. медицины. 2015; 1(1): 75–86. [Romantsova T.I., Ostrovskaya E.V. Metabolicheski zdorovoe ozhirenie: definityi, protektivnye faktory, klinicheskaya znachimost'. Al'manakh klin. meditsiny. 2015; 1(1): 75–86. (in Russian)]
  10. Турикова О.В., Козлова Н.М., Елисеев С.М., Гумеров Р.Р., Венцак Е.В. Проблемы диагностики неалкогольной жировой болезни печени. Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2015; 7: 33–9. [Tirikova O.V., Kozlova N.M., Eliseev S.M., Gumerov R.R., Ventsak E.V. Problemy diagnostiki nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni. Sib. med. zhurn. (Irkutsk). 2015; 7: 33–9. (in Russian)]
  11. Cheng Y., Zhang K., Chen Y., Li Yan., Li Yuz., Fu K., Feng R. Associations between dietary nutrient intakes and hepatic lipid contents in NAFLD patients quantified by 1H-MRS and Dual-Echo MRI. Nutrients. 2016; 8(9): e527. DOI: 10.3390/nu8090527
  12. Jensen J., Nilas L., Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. Maturitas. 1990; 12(4): 321–31.
  13. Shah R.V., Allison M.A., Lima J.A., Bluemke D.A., Abbasi S.A., Ouyang P. et al. Liver fat, statin use, and incident diabetes: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Atherosclerosis. 2015; 242(1): 211–7. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.018
  14. Selvin E., Steffes M.W., Zhu H., Matsushita K., Wagenknecht L., Pankow J. et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. N. Engl. J. Med. 2010; 362(9): 800–11. DOI: 10.1056/NEJMoa0908359
  15. Iacobellis G., Barbarini G., Letizia C., Barbaro G. Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects. Obesity (Silver Spring). 2014; 22(2): 332–6. DOI: 10.1002/oby.20624 

# Значение гиперурикемии в развитии заболеваний человека и методы ее коррекции

М.Е. Елисеева<sup>1</sup>, М.С. Елисеев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУ г. Москвы «Пансионат для ветеранов труда № 1 Департамента труда и социальной защиты населения города Москвы»

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», г. Москва



Обзор



Review

**Цель обзора:** анализ современных данных о гиперурикемии (ГУ).

**Основные положения.** ГУ является следствием снижения экскреции мочевой кислоты (МК), повышения ее продукции и сочетания данных факторов. Развитию ГУ способствует ряд патологических состояний: ожирение, метаболический синдром, снижение функции почек, злоупотребление алкоголем, прием ацетилсалициловой кислоты и диуретиков. В свою очередь, ГУ является маркером ряда обменных нарушений, атеросклероза, заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек.

Нормализация уровня МК — перспективный метод снижения риска кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений, прогрессирования почечной недостаточности.

**Заключение.** ГУ может рассматриваться как новая мишень терапии, направленной на профилактику заболеваний почек, сердца, сосудов. Ее коррекция способна улучшить качество и увеличить продолжительность жизни пациентов.

**Ключевые слова:** мочевая кислота, гиперурикемия, подагра, аллопуринол.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Елисеева М.Е., Елисеев М.С. Значение гиперурикемии в развитии заболеваний человека и методы ее коррекции // Доктор.Ру. 2019. № 2 (157). С. 47–54. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-47-54

## The Role of Hyperuricemia in Human Morbidity, and Treatment Options

M.E. Eliseeva<sup>1</sup>, M.S. Eliseev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Nursing Home No. 1 for Veterans of Labor (a Moscow Government-funded Institution), Moscow Department of Labor and Welfare; 4 Pravoberezhnaya, Moscow, Russian Federation 125445

<sup>2</sup> V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (a Federal Government-funded Scientific Institution); 34a Kashirskoye Highway, Moscow, Russian Federation, 115522

**Objective of the Review:** To analyze up-to-date information about hyperuricemia (HU).

**Key Points:** Hyperuricemia is caused by reduced excretion of uric acid (UA), its increased production, or a combination of these factors. A number of disorders also contribute to HU, including obesity, metabolic syndrome, reduced renal function, alcohol abuse, and intake of acetyl salicylic acid or diuretics. HU, in turn, is a marker of several metabolic disorders, atherosclerosis, and cardiovascular and kidney diseases.

Normalization of UA levels is a promising way to reduce risk of cardiovascular and cerebrovascular events and worsening of renal insufficiency.

**Conclusion:** Hyperuricemia may be viewed as a new target of preventive therapy for renal, cardiac, and vascular disorders. Its treatment can improve quality of life and increase survival.

**Keywords:** uric acid, hyperuricemia, gout, allopurinol.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For reference:** Eliseeva M.E., Eliseev M.S. The Role of Hyperuricemia in Human Morbidity, and Treatment Options. Doctor.Ru. 2019; 2(157): 47–54. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-47-54

**П**овышение уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови пациента вызывает обоснованную настороженность клинициста, являясь маркером ряда патологических процессов в организме человека.

МК — продукт метаболизма пуриносодержащих соединений, образующихся в результате распада клеточных структур организма (большая часть) и поступающих извне (меньшая часть). Нуклеиновые кислоты и свободные нуклеотиды катаболизируются в организме до гипоксантина и ксантина, последний окисляется до МК посредством фермента ксантиноксидазы.

Выведение МК из организма происходит через почки (две трети общего объема, из них 99% реабсорбируется в проксимальных почечных канальцах) и кишечник, в кото-

ром кишечные бактерии метаболизируют оставшуюся треть общего объема.

При концентрации выше 404 мкмоль/л осаждаются ионы МК и формируются ее кристаллы, которые могут откладываться в различных тканях [1–3]. Уровень МК более 360 мкмоль/л (> 6 мг/дл), при котором возможен процесс ее кристаллизации в физиологических условиях, рассматривается как гиперурикемия (ГУ), причем независимо от пола [4].

При отсутствии клинических симптомов подагры ГУ называют асимптоматической, ее разделяют на асимптоматическую ГУ с наличием и отсутствием кристаллов уратов [5]. Последние могут обнаруживаться и в отсутствие приступов подагры [6].

Елисеев Максим Сергеевич — к. м. н., старший научный сотрудник, руководитель лаборатории микрокристаллических артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а. eLIBRARY.RU SPIN: 2524-7320. E-mail: elicmax@rambler.ru  
Елисеева Мария Евгеньевна — к. м. н., заведующая отделением милосердия, врач-терапевт ГБУ г. Москвы ПБТ № 1. 125445, г. Москва, ул. Правобережная, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 7787-6943. E-mail: mariel78e@gmail.com

Распространенность ГУ в мире варьирует от 6,4% до 24,3% [7–10]. В Российской Федерации, по данным, полученным в рамках исследования ЭССЕ-РФ, она составляет 16,8% (25,3% среди мужчин и 11,3% среди женщин) [11]. Частота ГУ увеличивается после 30 лет у мужчин и после 50 лет у женщин [12, 13]. Половые различия в концентрации МК обусловлены урикозурическим действием эстрогенов, генетическими и внешними факторами (например, меньшим количеством потребляемого алкоголя) [14–16].

**Цель обзора** — анализ современных данных о причинах развития гиперурикемии, ее влиянии на формирование заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек, обменных расстройств, а также о возможности их лечения и профилактики посредством контроля уровня мочевой кислоты.

### ПРИЧИНЫ ГИПЕРУРИКЕМИИ

В основе ГУ лежат снижение экскреции МК, повышение ее продукции и сочетание данных факторов. С возрастом ведущие позиции в развитии ГУ начинают занимать приобретенные факторы: артериальная гипертензия (АГ), метаболический синдром (МС), хроническая болезнь почек (ХБП), прием диуретиков и аспирина, ожирение, злоупотребление алкоголем, менопауза у женщин, — тогда как воздействие наследственных факторов (врожденные ферментопатии) реализуется обычно в первой половине жизни [17, 18].

МК, являясь возможным компонентом МС, увеличивается пропорционально росту ИМТ и окружности талии [19, 20].

Избыточный вес часто ассоциирован с инсулинорезистентностью (ИР) и повышением продукции лептина, снижающего выведение МК. Сопряженная с ИР гиперинсулинемия уменьшает почечную экскрецию МК, приводя к ГУ [21].

Триглицериды, чья повышенная концентрация является компонентом МС, могут стимулировать синтез пуринов *de novo*, увеличивая продукцию МК [22, 23].

Развитие ГУ при злоупотреблении алкоголем связано со стимуляцией продукции пуринов, а также снижением экскреции МК за счет содержащегося в крепких напитках свинца [24].

Факт повышения уровня МК при длительном лечении диуретиками, прежде всего тиазидными, известен уже около полувека [25]. Их действие на уратный обмен реализуется посредством как увеличения реабсорбции, так и уменьшения канальцевой секреции МК [26].

Провоцирует ГУ прием низких доз ацетилсалициловой кислоты (75–100 мг), нарушающий экскрецию МК, особенно в пожилом возрасте [27, 28].

Уровень МК коррелирует с распространенностью ХБП [29]. Развитие ГУ потенцируется нарушениями работы уратных транспортеров в почках, как генетическими, так и приобретенными [30].

### ВЛИЯНИЕ ГИПЕРУРИКЕМИИ НА РАЗВИТИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Наиболее изучено значение ГУ при **подагре** как единственного фактора ее формирования. Хотя наличие ГУ имеет облигатное значение для образования кристаллов, подагра развивается только у 18,8% больных ГУ за 5-летний период [31], что показывает влияние на ее развитие дополнительных, пока недостаточно изученных факторов.

Определенное время ГУ может протекать бессимптомно, но часто ассоциируется с субклиническим воспалением и эрозией костей [6]. Даже на стадии бессимптомной ГУ более чем в 20% случаев кристаллы МК обнаруживаются

в различных органах и тканях [5, 32], чаще в суставах нижних конечностей.

Типичное проявление подагры — подагрическая атака. Это острый приступ воспаления сустава, возникающий внезапно, чаще в ночные и ранние утренние часы, сопровождающийся интенсивной болью, гиперемией, отеком и гипертермией. Дебютным суставом примерно в 70% случаев выступает 1-й плюснефаланговый сустав, реже — другие суставы нижних конечностей, еще реже — суставы верхних конечностей (более характерны для женщин, страдающих остеоартритом, и соответствуют топике их поражения [33]).

При отсутствии адекватного лечения заболевание прогрессирует, сохраняющееся образование кристаллов приводит к его хроническому течению, в том числе постоянному воспалению, увеличению числа приступов, развитию тофусов, структурному повреждению суставов и нарушению их функции.

Помимо подагры, ГУ ассоциирована с сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологией, метаболическими нарушениями, снижением функции почек — состояниями, актуальность которых обусловлена широкой распространенностью и высоким уровнем затрат на лечение [34–36].

### Гиперурикемия и хроническая болезнь почек

В исследованиях *in vivo* показано нефротоксичное действие ГУ, проявляющееся снижением почечной функции, развитием АГ, протеинурии, сосудистых заболеваний, повреждением почечной паренхимы с формированием гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза. ГУ усугубляет сопутствующую сердечно-сосудистую патологию за счет участия в активации систем ренин-ангиотензина и циклооксигеназы 2 при прогрессирующей ХБП [37, 38]. Снижение функции почек ускоряется пропорционально росту концентрации МК сыворотки крови [39–41].

### Гиперурикемия и артериальная гипертензия

Известна роль ГУ как предиктора АГ [42]. МК нарушает гломерулярную гемодинамику, блокирует выделение эндотелиальными клетками оксида азота, провоцируя вазоконстрикцию и артериосклероз [43, 44].

По результатам метаанализа 18 проспективных когортных исследований [45] и одного из последних популяционных исследований (39 233 участников) [46] ГУ ассоциируется с повышенным риском развития АГ: скорректированный ОР = 1,41; 95%-й ДИ [1,23–1,58] [46]. К аналогичным выводам пришли также другие авторы [47–49].

Обнаружена корреляция между повышением концентрации МК в сыворотке крови и последующим развитием АГ даже при умеренной ГУ (< 404 мкмоль/л, или < 6,8 мг/дл) у 25-летних представителей обоих полов [48].

А.Ф. Сісего и соавт. описали взаимосвязь роста уровня МК с неадекватным медикаментозным контролем АД у пациентов, а также с возможной его причиной — повышенной жесткостью стенок артерий [49].

ГУ является предиктором сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2 типа при АГ, что показано в метаанализе, включавшем 17 исследований и 82 419 участников [50].

### Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания

Бессимптомная ГУ — независимый фактор риска развития ССЗ [51]. Поскольку МК стимулирует производство ангиотензина II, окислительный стресс и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [52], ее концентрация напрямую

коррелирует с выраженностью сердечной недостаточности (СН) [53], являясь маркером неблагоприятного исхода [54], в частности развития острого инфаркта миокарда [55].

ГУ увеличивает риск формирования фибрилляции предсердий (ФП): частота пароксизмов ФП у пациентов с ГУ достоверно выше, чем у лиц без ГУ (10,2% и 2,7% соответственно;  $p = 0,026$ ). Участвуя в процессе ремоделирования предсердий, ГУ является потенциальным механизмом, лежащим в основе повышенного риска ФП у пациентов с подагрой [56, 57].

### Гиперурикемия, ожирение и метаболический синдром

Ассоциация ГУ с ожирением в рамках МС обусловлена влиянием МК на развитие хронического субклинического воспаления в жировой ткани и формированием ИР: МК стимулирует выработку провоспалительных факторов в жировой ткани, таких как MCP-1, снижает выработку адипонектина, активизирующего действие инсулина в скелетных мышцах и печеночной ткани и обратно коррелирующего с факторами сердечно-сосудистого риска [58, 59].

Ассоциация ГУ с МС показана еще в 2007 г. в ходе проспективного наблюдения 1370 детей и подростков в возрасте 12–17 лет [60]. Установлена корреляция ГУ у молодых лиц (18–30 лет) с повышением ИМТ, сывороточного уровня инсулина натощак, концентрации триглицеридов и снижением уровня ЛПВП [61]. МК связана с основными компонентами МС как у мужчин, так и у женщин в возрасте старше 60 лет и является его предиктором [62]. В недавнем исследовании с 402 участниками ГУ в сочетании с АГ в рамках МС была ассоциирована с повышением жесткости артериальной стенки [63].

ГУ — показатель неблагоприятного метаболического фенотипа, развития окислительного стресса, нарушения эндотелиальной функции [64].

В 5-летнем ретроспективном исследовании с включением 9721 японца (представители обоих полов; средний возраст —  $48,5 \pm 10,5$  года) показано сочетание метаболически здорового ожирения и ГУ в качестве предиктора развития гипертензии и сахарного диабета 2 типа [65].

Выявлена корреляция повышения уровня МК с атеросклерозом сонных артерий у детей с ожирением [66].

### Гиперурикемия и ВИЧ-инфекция

ГУ значительно чаще встречается у пациентов с ВИЧ, чем в общей популяции, являясь маркером прогрессирования инфекции [67], а также присоединения оппортунистических инфекций, аутоиммунных и паранеопластических заболеваний, кахексии [68, 69].

### Гиперурикемия и риск смерти

С ГУ ассоциировано увеличение риска общей смерти, более ранней смерти и развития сердечно-сосудистой патологии [70–72]. Повышение уровня МК на каждый 1 мг/дл приводит к возрастанию риска общей смерти на 9% и риска развития ССЗ на 20% [71]. Длительно неконтролируемая ГУ до развития подагры за счет ассоциации с кардиоваскулярными, ренальными и метаболическими расстройствами является одной из ведущих причин высокой смертности при подагре [73].

## ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРУРИКЕМИИ И ПОДАГРЫ

Задачи терапии — снижение концентрации МК в сыворотке крови до целевых значений и ее пожизненное поддержание на данном уровне, позволяющее улучшить качество жизни пациентов, уменьшить частоту приступов артрита вплоть

до полного прекращения, стабилизировать развитие коморбидной патологии и даже риск смертельного исхода [74–76].

Необходимый компонент лечения — коррекция ассоциированных с ГУ АГ, гипергликемии, гиперлипидемии, избыточного веса с ограничением приема богатой пуринами пищи животного происхождения, алкоголя, сахаросодержащих напитков и включением в рацион овощей, молочных продуктов [77]. Однако данные методы имеют значение лишь при длительном комплексном воздействии и часто применяются совместно с лекарственной терапией.

Сразу после установления диагноза подагры уратснижающую терапию (УСТ) необходимо начинать у пациентов моложе 40 лет, при уровне МК более 480 мкмоль/л ( $> 8,0$  мг/дл) и/или наличии сопутствующих заболеваний: почечной недостаточности, АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), СН [75]. В остальных случаях лекарственная терапия подагры инициируется при рецидивах приступов артрита ( $\geq 2$  в год), наличии тофусов, уратной артропатии и уратном нефролитиазе.

Целью являются предотвращение образования кристаллов моноурата натрия и растворение уже сформированных, что обеспечивается стойким снижением сывороточного уровня МК до значений менее 360 мкмоль/л ( $< 6$  мг/дл). При образовании тофусов, подагрической артропатии или частых приступах артрита целевой считается концентрация МК менее 300 мкмоль/л ( $< 5$  мг/дл) [78].

Препарат первой линии терапии — аллопуринол, структурный изомер гипоксантина, ингибитор ксантиноксидазы, снижающий уровень МК за счет уменьшения ее эндогенной продукции (уменьшения окисления гипоксантина до ксантина и ксантина до МК).

Аллопуринол уже более 50 лет занимает лидирующее положение в лечении ГУ при подагре, а также других ассоциированных с ней заболеваний (миелопролиферативный синдром, наследственные ферментопатии — синдром Лёша — Нихена и др.) [79].

Начальная доза препарата составляет 50–100 мг/сут, далее она повышается каждые 2–4 недели до достижения целевого уровня МК [75].

В большинстве случаев доза препарата находится в диапазоне 300–600 мг/сут. Назначение аллопуринола в субтерапевтической дозировке не обеспечивает контроль ГУ, приводя к прогрессированию заболевания и снижая приверженность лечению [80]. В некоторых странах доза препарата лимитируется в зависимости от функции почек. Вместе с тем имеются данные, что увеличение дозировки аллопуринола более 300 мг/сут не влечет за собой нарастание частоты нежелательных лекарственных явлений, в том числе и в случае снижения функции почек [81]. При правильном титровании целевой уровень МК сыворотки крови достигается в среднем в 70% случаев [82–84].

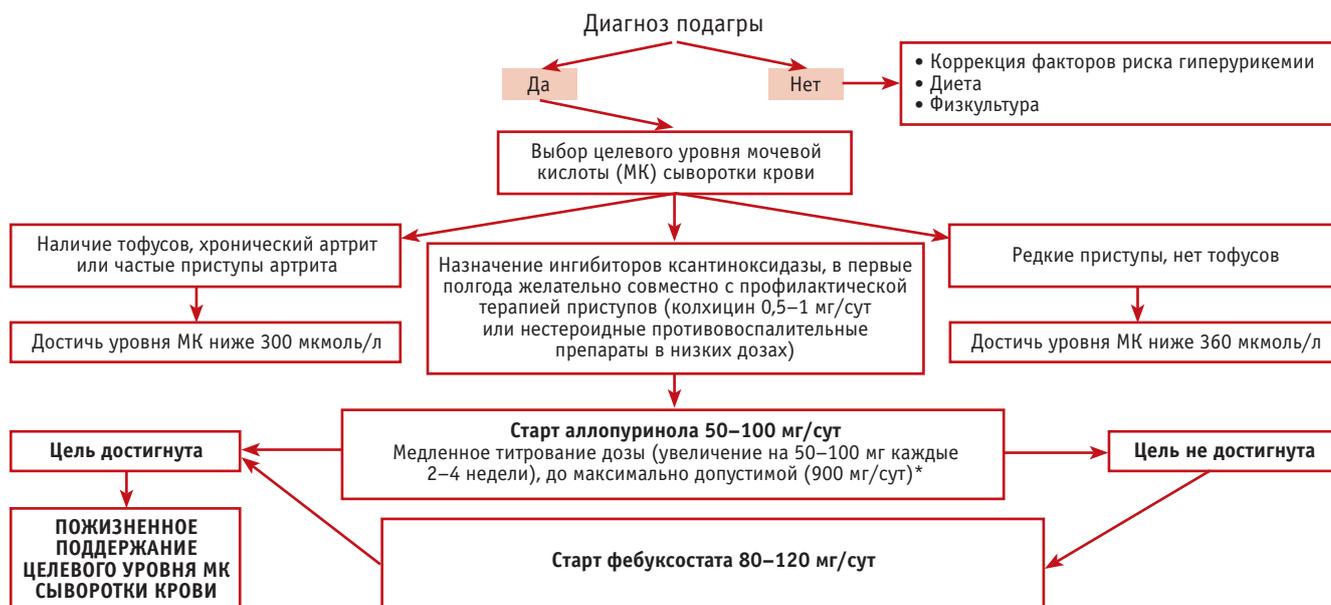
Максимально допустимая суточная доза аллопуринола — 900 мг [85]. Схема проведения УСТ представлена на рисунке.

При неэффективности аллопуринола в максимальных дозировках может назначаться фебуксостат, селективный ингибитор ксантиноксидазы, в суточной дозе от 40 до 120 мг. Препарат может быть эффективен даже в случае недостаточности аллопуринола при сниженной функции почек.

Адекватная УСТ снижает потребность в медицинской помощи, риск обострений артрита и даже смерти у больных подагрой [86]. Напротив, УСТ, не обеспечивающая поддержания должного уровня МК, увеличивает риск приступов артрита, его хронизации и роста тофусов [87, 88].

Рисунок 1. Схема уратснижающей терапии у пациентов с подагрой.

\* Коррекция дозы проводится в зависимости от почечной функции



Например, в НИИ ревматологии только у 23% из 160 больных подагрой мужчин за 7-летний период наблюдения определялось достижение целевого уровня МК на фоне УСТ, а хроническое течение заболевания, являвшееся следствием недостаточного контроля ГУ, ассоциировалось с ростом сопутствующей патологии [89].

В настоящее время обсуждается возможность медикаментозной коррекции бессимптомной ГУ. Вполне вероятно, что именно эффективная УСТ на этапе асимптоматической ГУ позволит выполнить стратегически важную задачу — профилактику коморбидных заболеваний и ассоциированных с ними неблагоприятных исходов.

Так, помимо растворения кристаллов моноурата натрия, ингибиторы ксантиноксидазы обеспечивают профилактику развития атеросклероза, дисфункции эндотелия и ССЗ [90–92].

По данным проспективного когортного исследования с участием 40 623 тайваньцев в возрасте  $\geq 17$  лет, продолжавшегося в течение 6,5 года, у 1189 пациентов с подагрой, не получавших УСТ, имелся повышенный риск сердечно-сосудистой смерти (ОР = 2,43; 95%-й ДИ [1,33–4,45]) и смерти от всех причин (ОР = 1,45; 95%-й ДИ [1,05–2,00]) по сравнению с теми, кто не страдал подагрой и также не получал УСТ. В то же время у 764 пациентов с подагрой, принимавших уратснижающие средства, риск сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин был ниже, чем у больных подагрой, не получавших лекарственной терапии (ОР = 0,29; 95%-й ДИ [0,11–0,80] против ОР = 0,47; 95%-й ДИ [0,29–0,79]) [93].

УСТ может изменить прогноз и при СН. Более чем 30-дневное применение аллопуринола снижало риск декомпенсации СН и смертельного исхода у пациентов с СН [94].

Медикаментозное снижение концентрации МК до значений менее 6 мг/дл позволяет замедлить прогрессирование ХБП [95]. Системный метаанализ рандомизированных контролируемых исследований с участием 992 пациентов выявил коррелировавшее со снижением концентрации МК в сыворотке крови снижение АД, улучшение скорости клубочковой фильтрации и снижение уровня сывороточного креатинина при приеме аллопуринола в течение 3 месяцев и более [96].

У пациентов, в среднем 7 лет принимавших аллопуринол в дозе 100 мг/дл, достоверно реже развивались почечная недостаточность и ССЗ (инфаркт миокарда, реваскуляризация коронарных артерий или стенокардия, застойная СН, цереброваскулярная болезнь и заболевания периферических сосудов) [97].

К. Жоо и соавт. показали, что адекватная УСТ, помимо острого артрита, сокращает частоту АГ и ССЗ [74]. Статистически значимое снижение САД и ДАД при применении аллопуринола показано у подростков с впервые выявленной эссенциальной АГ и уровнем МК  $\geq 6$  мг/дл [98]. Установлены связь приема аллопуринола со снижением САД и ДАД и зависимость гипотензивного эффекта от его дозы у пожилых пациентов ( $p < 0,001$ ) [99]. Наконец, метаанализ 2016 г. показал, что аллопуринол, назначаемый для коррекции ГУ, уменьшает САД и ДАД независимо от приема гипотензивных препаратов и ассоциируется со снижением уровня креатинина сыворотки крови [100].

Назначение аллопуринола перед проведением коронарного шунтирования приводило к улучшению сердечной функции, возможно за счет снижения продукции свободных радикалов [101]. Применение аллопуринола улучшало ишемический порог и электрокардиографические признаки ишемии миокарда у пациентов с ИБС [102]. Прием аллопуринола также ассоциирован с уменьшением риска развития инфаркта миокарда [103, 104].

S. Rekhraj и соавт. в небольшом исследовании с участием 66 пациентов с ИБС и гипертрофией левого желудочка показали, что прием высоких доз аллопуринола (600 мг/сут) улучшает эндотелиальную функцию, приводит к регрессии массы левого желудочка и уменьшает его конечный систолический объем [105].

В 2016 г. в когортном исследовании K.S. Larsen и соавт. продемонстрировали, что прием аллопуринола уменьшает риск развития ССЗ у пациентов с ГУ [106]. Непрерывная терапия аллопуринолом продолжительностью более 3 лет ассоциировалась со снижением риска ишемических атак при цереброваскулярной болезни [107].

В исследовании P. Higgins и соавт., включавшем 80 пациентов с недавним ишемическим инсультом или транзитор-

ной ишемической атакой в анамнезе (средний возраст — 67,8 года), прием аллопуринола статистически значимо снижал АД и приводил к замедлению прогрессирования толщины интима-медиа коронарных артерий в течение года по сравнению с плацебо [108].

Длительный (более 10 лет) прием аллопуринола ассоциирован со статистически значимым снижением риска инсульта (OR = 0,50; 95%-й ДИ [0,32–0,80]) и сердечно-сосудистых

катастроф (OR = 0,61; 95%-й ДИ [0,43–0,87]) у пациентов старше 65 лет [109].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Есть все основания рассматривать гиперурикемию как новую мишень терапии, направленной на профилактику заболеваний почек, сердца, сосудов. Коррекция гиперурикемии может повысить качество и продолжительность жизни пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Loeb J.N. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum.* 1972; 15(2): 189–92.
- Chhana A., Lee G., Dalbeth N. Factors influencing the crystallization of monosodium urate: a systematic literature review. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2015; 16: 296. DOI: 10.1186/s12891-015-0762-4
- Mandal A.K., Mount D.B. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Annu. Rev. Physiol.* 2015; 77: 323–45. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021113-170343
- Bardin T., Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014; 26(2): 186–91. DOI: 10.1097/BOR.000000000000028
- Dalbeth N., House M.E., Aati O., Tan P., Franklin C., Horne A. et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74(5): 908–11. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206397
- Perez-Ruiz F., Dalbeth N., Bardin T. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout. *Adv. Ther.* 2015; 32(1): 31–41. DOI: 10.1007/s12325-014-0175-z
- Liu R., Han C., Wu D., Xia X., Gu J., Guan H. et al. Prevalence of Hyperuricemia and Gout in Mainland China from 2000 to 2014: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res. Int.* 2015; 2015: 762820. 12 p. DOI: 10.1155/2015/762820
- Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(10): 3136–41. DOI: 10.1002/art.30520
- Kumar S., Singh A.R., Takhelayum R., Shrestha P., Sinha J.N. Prevalence of hyperuricemia in Chitwan District of Nepal. *J. Coll. Med. Sci. – Nepal.* 2010; 6(2): 18–23. DOI: https://doi.org/10.3126/jcsm.v6i2.3612
- Conen D., Wietlisbach V., Bovet P., Shamlaye C., Riesen W., Paccaud F. et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health.* 2004; 4: 9. DOI: 10.1186/1471-2458-4-9
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рацион. фармакотерапия в кардиологии.* 2014; 10(2): 153–9. [Shal'nova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V. Giperurikemiya i ee korrelyaty v rossijskoi populyatsii (rezultaty epidemiologicheskogo issledovaniya ESSSE-RF). *Ratsion. farmakoterapiya v kardiologii.* 2014; 10(2): 153–9. (in Russian)]
- Liu B., Wang T., Zhao H.N., Yue W.W., Yu H.P., Liu C.X. et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis. *BMC Public Health.* 2011; 11: 832. DOI: 10.1186/1471-2458-11-832
- Becker M.A., Levinson D. Clinical gout and pathogenesis of hyperuricemia. In: Koopman W.I., ed. *Arthritis and allied conditions.* 13<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996: 2041–72.
- Antón F.M., García Puig J., Ramos T., González P., Ordás J. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E2) on the renal handling of urate. *Metabolism.* 1986; 35(4): 343–8.
- Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Денисов И.С., Барскова В.Г. Факторы риска подагры: половые различия. *Науч.-практ. ревматология.* 2011; 6: 28–31. [Eliseev M.S., Chikalenkova N.A., Denisov I.S., Barskova V.G. Faktory riska podagry: polovyye razlichiya. *Nauch.-prakt. revmatologiya.* 2011; 6: 28–31. (in Russian)]
- Барскова В.Г., Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А. Основные факторы полового диморфизма подагры (эстрогены и диуретики по сравнению с алкоголем и генетикой). *Терапевт. арх.* 2011; 83(5): 57–61. [Barskova V.G., Eliseev M.S., Chikalenkova N.A. Osnovnyye faktory polovogo dimorfizma podagry (estrogeny i diureтики po sravneniyu s alkogolem i genetikoi). *Terapevt. arkh.* 2011; 83(5): 57–61. (in Russian)]
- Насонова В.А., Елисеев М.С., Барскова В.Г. Влияние возраста на частоту и выраженность признаков метаболического синдрома у больных подагрой. *Соврем. ревматология.* 2007; 1(1): 31–6.
- [Nasonova V.A., Eliseev M.S., Barskova V.G. Vliyaniye vozrasta na chastotu i vyrazhennost' priznakov metabolicheskogo sindroma u bol'nykh podagroy. *Sovrem. revmatologiya.* 2007; 1(1): 31–6. (in Russian)]
- Елисеева М.Е., Елисеев М.С., Цурко В.В. Факторы риска подагры в пожилом и старческом возрасте (предварительные данные). *Доктор.Ру.* 2011; 66(7): 42–4. [Eliseeva M.E., Eliseev M.S., Tsurko V.V. Faktory riska podagry v pozhilom i starcheskom vozraste (predvaritel'nyye dannyye). *Doctor.Ru.* 2011; 66(7): 42–4. (in Russian)]
- Ishizaka N., Ishizaka Y., Toda A., Tani M., Koike K., Yamakado M. et al. Changes in waist circumference and body mass index in relation to changes in serum uric acid in Japanese individuals. *J. Rheumatol.* 2010; 37(2): 410–6. DOI: 10.3899/jrheum.090736
- Wang H., Wang L., Xie R., Dai W., Gao C., Shen P. et al. Association of Serum Uric Acid with Body Mass Index: A Cross-Sectional Study from Jiangsu Province, China. *Iran. J. Public Health.* 2014; 43(11): 1503–9.
- Rathmann W., Funkhouser E., Dyer A.R., Roseman J.M. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Ann. Epidemiol.* 1998; 8(4): 250–61.
- de Oliveira E.P., Burini R.C. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2012; 4: 12. DOI: 10.1186/1758-5996-4-12
- Li C., Hsieh M.C., Chang S.J. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2013; 25(2): 210–6. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32835d951e
- Eastmond C.J., Garton M., Robins S., Riddoch S. The effects of alcoholic beverages on urate metabolism in gout sufferers. *Br. J. Rheumatol.* 1995; 34(8): 756–9.
- Steele T.H., Oppenheimer S. Factors affecting urate excretion following diuretic administration in man. *Am. J. Med.* 1969; 47(4): 564–74.
- Елисеев М.С., Барскова В.Г., Якунина И.Я., Насонова В.А. Диагноз подагры — противопоказание для назначения диуретиков. *Фарматека.* 2003; 5: 67–70. [Eliseev M.S., Barskova V.G., Yakunina I.Ya., Nasonova V.A. Diagnostika podagry — protivopokazanie dlya naznacheniya diuretikov. *Farmateka.* 2003; 5: 67–70. (in Russian)]
- Caspi D., Lubart E., Graff E., Habet B., Yaron M., Segal R. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(1): 103–8.
- Segal R., Lubart E., Leibovitz A., Berkovitch M., Habet B., Yaron M. et al. Early and late effects of low-dose aspirin on renal function in elderly patients. *Am. J. Med.* 2003; 115(6): 462–6.
- Satirapoj B., Supasynh O., Chairasert A., Ruangkanhasetr P., Kanjanakul I., Phulsuksombuti D. et al. Relationship between serum uric acid levels with chronic kidney disease in a Southeast Asian population. *Nephrology (Carlton).* 2010; 15(2): 253–8. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2009.01179.x
- Esparza Martín N., García Nieto V. Hypouricemia and tubular transport of uric acid. *Nefrologia.* 2011; 31(1): 44–50. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2010.Oct.10588
- Lin K.C., Lin H.Y., Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J. Rheumatol.* 2000; 27(6): 1501–5.
- Park J.J., Roudier M.P., Soman D., Mokadam N.A., Simkin P.A. Prevalence of birefringent crystals in cardiac and prostatic tissues, an observational study. *BMJ Open.* 2014; 4(7): e005308. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005308
- Елисеев М.С. Алгоритм диагностики и лечения подагры. *Рус. мед. журн.* 2015; 23(7): 410–4. [Eliseev M.S. Algoritm diagnostiki i lecheniya podagry. *Rus. med. zhurn.* 2015; 23(7): 410–4. (in Russian)]
- Mallat S.G., Al Kattar S., Tanios B.Y., Jurjus A. Hyperuricemia, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: an Emerging Association. *Curr. Hypertens. Rep.* 2016; 18(10): 74. DOI: 10.1007/s11906-016-0684-z

35. Воробьев П.А., Цурко В.В., Елисеева М.Е., Краснова Л.С. Концепция маржинальности затрат при моделировании расходов в условиях коморбидности патологии. Пробл. стандартизации в здравоохранении. 2016; 9(10): 26–32. [Vorob'ev P.A., Tsurko V.V., Eliseeva M.E., Krasnova L.S. Kontseptsiya marzhinal'nosti zatrat pri modelirovani raskhodov v usloviyakh komorbidnosti patologii. Probl. standartizatsii v zdoravoohranenii. 2016; 9(10): 26–32. (in Russian)]
36. Essex M.N., Hopps M., Bienen E.J., Udall M., Mardekian J., Makinson G.T. Evaluation of the Relationship Between Serum Uric Acid Levels and Cardiovascular Events in Patients With Gout: A Retrospective Analysis Using Electronic Medical Record Data. *J. Clin. Rheumatol.* 2017; 23(3): 160–6. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000496
37. Kang D.H., Nakagawa T. Uric acid and chronic renal disease: possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease. *Semin. Nephrol.* 2005; 25(1): 43–9.
38. Johnson R.J., Bakris G.L., Borghi C., Chonchol M.B., Feldman D., Lanasa M.A. et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am. J. Kidney Dis.* 2018; 71(6): 851–65. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.12.009
39. Jing J., Kielstein J.T., Schultheiss U.T., Sitter T., Titze S.I., Schaeffner E.S. et al.; GCKD Study Investigators. Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30(4): 613–21. DOI: 10.1093/ndt/gfu352
40. Hsu C.Y., Iribarren C., McCulloch C.E., Darbinian J., Go A.S. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169(4): 342–50. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.605
41. Mok Y., Lee S.J., Kim M.S., Cui W., Moon Y.M., Jee S.H. Serum uric acid and chronic kidney disease: the Severance cohort study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27(5): 1831–5. DOI: 10.1093/ndt/gfr530
42. Kuwabara M., Niwa K., Nishi Y., Mizuno A., Asano T., Masuda K. et al. Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension. *Hypertens. Res.* 2014; 37(8): 785–9. DOI: 10.1038/hr.2014.75
43. Atar A.I., Yilmaz O.C., Akın K., Selçoki Y., Er O., Eryonucu B. Serum uric acid level is an independent risk factor for presence of calcium in coronary arteries: an observational case-controlled study. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2013; 13(2): 139–45. DOI: 10.5152/akd.2013.039
44. Mehta T., Nuccio E., McFann K., Madero M., Samak M.J., Jalal D. Association of Uric Acid With Vascular Stiffness in the Framingham Heart Study. *Am. J. Hypertens.* 2015; 28(7): 877–83. DOI: 10.1093/ajh/hpu253
45. Grayson P.C., Kim S.Y., LaValley M., Choi H.K. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2011; 63(1): 102–10. DOI: 10.1002/acr.20344
46. Cui L.F., Shi H.J., Wu S.L., Shu R., Liu N., Wang G.Y. et al. Association of serum uric acid and risk of hypertension in adults: a prospective study of Kailuan Corporation cohort. *Clin. Rheumatol.* 2017; 36(5): 1103–10. DOI: 10.1007/s10067-017-3548-2
47. Yu F.N., Shi Y.X., Cheng H.Y., Huang X.L., Liu S.S. An observational study on the relationship between serum uric acid and hypertension in a Northern Chinese population aged 45 to 59 years. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(17): e6773. DOI: 10.1097/MD.00000000000006773
48. Gaffo A.L., Jacobs D.R.Jr., Sijtsma F., Lewis C.E., Mikuls T.R., Saag K.G. Serum urate association with hypertension in young adults: analysis from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72(8): 1321–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201916
49. Cicero A.F., Rosticci M., Fogacci F., Grandi E., D'Addato S., Borghi C.; Brisighella Heart Study Group. High serum uric acid is associated to poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects. *Eur. J. Intern. Med.* 2017; 37: 38–42. DOI: 10.1016/j.ijim.2016.07.026
50. Qin T., Zhou X., Wang J., Wu X., Li Y., Wang L. et al. Hyperuricemia and the Prognosis of Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2016; 18(12): 1268–78. DOI: 10.1111/jch.12855
51. Neogi T. Asymptomatic hyperuricemia: cardiovascular and renal complications. In: Terkeltaub R., ed. *Gout and other crystal arthropathies*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012: 226–38.
52. Corry D.B., Eslami P., Yamamoto K., Nyby M.D., Makino H., Tuck M.L. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J. Hypertens.* 2008; 26(2): 269–75. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f240bf
53. Khan A., Shah M.H., Khan S., Shamim U., Arshad S. Serum Uric Acid level in the severity of Congestive Heart Failure (CHF). *Pak. J. Med. Sci.* 2017; 33(2): 330–4. DOI: 10.12669/pjms.332.11779
54. Huang W.M., Hsu P.F., Cheng H.M., Lu D.Y., Cheng Y.L., Guo C.Y. et al. Determinants and Prognostic Impact of Hyperuricemia in Hospitalization for Acute Heart Failure. *Circ. J.* 2016; 80(2): 404–10. DOI: 10.1253/circ.CJ-15-0964
55. Memon A.G., Iqbal S.M., Kumar. Uric Acid Levels Association with Different Risk Factors of Acute MI. *J. Cardiovasc. Dis. Diagn.* 2016; 4: 253.
56. Mantovani A., Rigolon R., Civettini A. Hyperuricemia is associated with an increased prevalence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24h Holter monitoring. *J. Endocrinol. Invest.* 2018; 41(2): 223–31.
57. Kuwabara M., Niwa K., Nishihara S., Nishi Y., Takahashi O., Kario K. et al. Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2017; 231: 137–42. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.268
58. Baldwin W., McRae S., Marek G., Wymer D., Pannu V., Baylis C. et al. Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2011; 60(4): 1258–69. DOI: 10.2337/db10-0916
59. Вербова А.Ф., Осина А.С. Взаимосвязь адипонектина, эндотелина и инсулинорезистентности у больных ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. Ожирение и метаболизм. 2010; 2: 45–8. [Verbova A.F., Osina A.S. Vzaimosvyaz' adiponektina, endotelina i insulinorezistentnosti u bol'nykh ozhireniem i sakharnym diabetom 2-go tipa. Ozhirenie i metabolizm. 2010; 2: 45–8. (in Russian)]
60. Ford E.S., Li C., Cook S., Choi H.K. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation.* 2007; 115(19): 2526–32. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.657627
61. Rathmann W., Funkhouser E., Dyer A.R., Roseman J.M. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Ann. Epidemiol.* 1998; 8(4): 250–61.
62. Cicero A.F.G., Fogacci F., Giovannini M., Grandi E., Rosticci M., D'Addato S. et al. Serum uric acid predicts incident metabolic syndrome in the elderly in an analysis of the Brisighella Heart Study. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 11529. DOI: 10.1038/s41598-018-29955-w
63. Ramirez A.J., Christen A.I., Sanchez R.A. Serum Uric Acid Elevation is Associated to Arterial Stiffness in Hypertensive Patients with Metabolic Disturbances. *Curr. Hypertens. Res.* 2018; 14(2): 154–60. DOI: 10.2174/1573402114666180413143312
64. Ferreira T.D.S., Fernandes J.F.R., Araújo L.D.S., Nogueira L.P., Leal P.M., Antunes V.P. et al. Serum Uric Acid Levels are Associated with Cardiometabolic Risk Factors in Healthy Young and Middle-Aged Adults. *Arq. Bras. Cardiol.* 2018; 111(6): 833–40. DOI: 10.5935/abc.20180197
65. Kuwabara M., Kuwabara R., Hisatome I., Niwa K., Roncal-Jimenez C.A., Bjornstad P. et al. "Metabolically Healthy" Obesity and Hyperuricemia Increase Risk for Hypertension and Diabetes: 5-year Japanese Cohort Study. *Obesity (Silver Spring).* 2017; 25(11): 1997–2008. DOI: 10.1002/oby.22000
66. Pacifico L., Cantisani V., Anania C., Bonaiuto E., Martino F., Pascone R. et al. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 160(1): 45–52. DOI: 10.1530/EJE-08-0618
67. Medina-Rodriguez F., Guzman C., Jara L.J., Hermida C., Alboukrek D., Cervera H. et al. Rheumatic manifestations in human immunodeficiency virus positive and negative individuals: a study of 2 populations with similar risk factors. *J. Rheumatol.* 1993; 20(11): 1880–4.
68. Palella T.D., Fox I.H. Hyperuricemia and gout. In: Scriver C.R., ed. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 1989: 675.
69. Klinenberg J.R. Hyperuricemia and gout. *Med. Clin. North Am.* 1977; 61(2): 299–312.
70. Zuo T., Liu X., Jiang L., Mao S., Yin X., Guo L. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016; 16(1): 207. DOI: 10.1186/s12872-016-0379-z
71. White J., Sofat R., Hemani G., Shah T., Engmann J., Dale C. et al.; UCLEB (University College London-London School of Hygiene & Tropical Medicine-Edinburgh-Bristol Consortium). Plasma urate concentration and risk of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(4): 327–36. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00386-1
72. Juraschek S.P., Tunstall-Pedoe H., Woodward M. Serum uric acid and the risk of mortality during 23 years follow-up in the Scottish Heart Health Extended Cohort Study. *Atherosclerosis.* 2014; 233(2): 623–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.026

73. Kuo C.F., Luo S.F. Gout: Risk of premature death in gout unchanged for years. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017; 13(4): 200–1. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.27
74. Joo K., Kwon S.R., Lim M.J., Jung K.H., Joo H., Park W. Prevention of comorbidity and acute attack of gout by uric acid lowering therapy. *J. Korean Med. Sci.* 2014; 29(5): 657–61. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.5.657
75. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castañeda-Sanabria J. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76(1): 29–42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
76. Aung T., Myung G., FitzGerald J.D. Treatment approaches and adherence to urate-lowering therapy for patients with gout. *Patient Prefer. Adherence.* 2017; 11: 795–800. DOI: 10.2147/PPA.S97927
77. Желябина О.В., Елисеев М.С. Диета при подагре и гиперурикемии. *Науч.-практ. ревматология.* 2017; 55(4): 436–45. [Zhelyabina O.V., Eliseev M.S. Dieta pri podagre i giperurikemii. *Nauch.-prakt. revmatologiya.* 2017; 55(4): 436–45. (in Russian)]
78. Perez-Ruiz F., Moreno-Lledó A., Urionaguena I., Dickson A.J. Treat to target in gout. *Rheumatology (Oxford).* 2018; 57(suppl. 1): i20–6. DOI: 10.1093/rheumatology/kex442
79. Benn C.L., Dua P., Gurrell R., Loudon P., Pike A., Storer R.I. et al. Physiology of Hyperuricemia and Urate-Lowering Treatments. *Front. Med. (Lausanne).* 2018; 5: 160. DOI: 10.3389/fmed.2018.00160
80. Wei L., Mackenzie I.S., Chen Y., Struthers A.D., MacDonald T.M. Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2011; 71(4): 600–7. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03887.x
81. Becker M.A., Fitz-Patrick D., Choi H.K., Dalbeth N., Storgard C., Cravets M. et al. An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: The LASSO study. *Semin. Arthritis Rheum.* 2015; 45(2): 174–83. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.005
82. Stamp L.K., Chapman P.T., Barclay M.L., Horne A., Frampton C., Tan P. et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76(9): 1522–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210872
83. Corbett E.J.M., Pentony P., McGill N.W. Achieving serum urate targets in gout: an audit in a gout-oriented rheumatology practice. *Int. J. Rheum. Dis.* 2017; 20(7): 894–7. DOI: 10.1111/1756-185X.13032
84. Елисеев М.С., Желябина О.В., Мукагова М.В., Насонов Е.Л. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1β канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. *Соврем. ревматология.* 2015; 9(2): 16–22. [Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Mukagova M.V., Nasonov E.L. Klinicheskii opyt primeneniya blokatora interleikina 1β kanakinumaba u bol'nykh khronicheskoi tofusnoi podagroi: kupirovanie artrita i profilaktika obostrenii pri naznachenii allopurinola. *Sovrem. revmatologiya.* 2015; 9(2): 16–22. (in Russian)]
85. Jordan K.M., Cameron J.S., Snaith M., Zhang W., Doherty M., Seckl J. et al.; British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group (SGAWG). British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46(8): 1372–4. DOI: 10.1093/rheumatology/kem056a
86. Perez-Ruiz F., Richette P., Stack A., Gurunath R.K. et al. Failure to Reach Serum Urate Target Is Associated with Elevated Mortality in Gout. *Arth. Rheum.* 2018; 70(9): 954–5.
87. Sarawate C.A., Patel P.A., Schumacher H.R., Yang W., Brewer K.K., Bakst A.W. Serum urate levels and gout flares: analysis from managed care data. *J. Clin. Rheumatol.* 2006; 12(2): 61–5. DOI: 10.1097/01.rhu.0000209882.50228.9f
88. Perez-Ruiz F., Calabozo M., Pijuan J.I., Herrero-Beites A.M., Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum.* 2002; 47(4): 356–60. DOI: 10.1002/art.10511
89. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Денисов И.С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). *Терапевт. арх.* 2015; 87(5): 10–5. [Eliseev M.S., Barskova V.G., Denisov I.S. Dinamika klinicheskikh proyavlenii podagry u muzhchin (dannye 7-letnego retrospektivnogo nablyudeniya). *Terapevt. arkh.* 2015; 87(5): 10–5. (in Russian)]
90. Harrison R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? *Free Radic. Biol. Med.* 2002; 33(6): 774–97.
91. Berry C.E., Hare J.M. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J. Physiol.* 2004; 555(Pt. 3): 589–606. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.055913
92. Gliozzi M., Malara N., Muscoli S., Mollace V. The treatment of hyperuricemia. *Int. J. Cardiol.* 2016; 213: 23–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.087
93. Chen J.H., Lan J.L., Cheng C.F., Liang W.M., Lin H.Y., Tsay G.J. et al. Effect of Urate-lowering Therapy on the Risk of Cardiovascular Disease and All-cause Mortality in Patients with Gout: A Case-matched Cohort Study. *J. Rheumatol.* 2015; 42(9): 1694–701. DOI: 10.3899/jrheum.141542
94. Thanassoulis G., Brophy J.M., Richard H., Pilote L. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170(15): 1358–64. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.198
95. Levy G., Shi J.M., Cheetham T.C., Rashid N. Urate-Lowering Therapy in Moderate to Severe Chronic Kidney Disease. *Perm. J.* 2018; 22: 17–142. DOI: 10.7812/TPP/17-142
96. Kanji T., Gandhi M., Clase C.M., Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2015; 16: 58. DOI: 10.1186/s12882-015-0047-z
97. Goicoechea M., Garcia de Vinuesa S., Verdalles U., Verde E., Macias N., Santos A. et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2015; 65(4): 543–9. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.11.016
98. Feig D.I., Soletsky B., Johnson R.J. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA.* 2008; 300(8): 924–32. DOI: 10.1001/jama.300.8.924
99. Beattie C.J., Fulton R.L., Higgins P., Padmanabhan S., McCallum L., Walters M.R. et al. Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension. *Hypertension.* 2014; 64(5): 1102–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03953
100. Qu L.H., Jiang H., Chen J.H. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Ann. Med.* 2017; 49(2): 142–56. DOI: 10.1080/07853890.2016.1243803
101. Castelli P., Condemi A.M., Brambillasca C., Fundarò P., Botta M., Lemma M. et al. Improvement of cardiac function by allopurinol in patients undergoing cardiac surgery. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995; 25(1): 119–25.
102. Noman A., Ang D.S., Ogston S., Lang C.C., Struthers A.D. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet.* 2010; 375(9732): 2161–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60391-1
103. de Abajo F.J., Gil M.J., Rodriguez A., Garcia-Poza P., Alvarez A., Bryant V. et al. Allopurinol use and risk of non-fatal acute myocardial infarction. *Heart.* 2015; 101(9): 679–85. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306670
104. Grimaldi-Bensouda L., Alperovitch A., Aubrun E., Danchin N., Rossignol M., Abenham L. et al.; PGRx MI Group. Impact of allopurinol on risk of myocardial infarction. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74(5): 836–42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202972
105. Rekhraj S., Gandy S.J., Szejewski B.R., Nadir M.A., Noman A., Houston J.G. et al. High-dose allopurinol reduces left ventricular mass in patients with ischemic heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61(9): 926–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.066
106. Larsen K.S., Pottgård A., Lindgaard H.M., Hallas J. Effect of Allopurinol on Cardiovascular Outcomes in Hyperuricemic Patients: A Cohort Study. *Am. J. Med.* 2016; 129(3): 299–306.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.11.003
107. Lai S.-W., Lin C.-L., Liao K.-F. J. Case-control study examining the association between allopurinol use and ischemic cerebrovascular disease. *Investig. Med.* 2019; 67(1): 48–51. 2018; 0: 1–4.
108. Higgins P., Walters M.R., Murray H.M., McArthur K., McConnachie A., Lees K.R. et al. Allopurinol reduces brachial and central blood pressure, and carotid intima-media thickness progression after ischaemic stroke and transient ischaemic attack: a randomised controlled trial. *Heart.* 2014; 100(14): 1085–92. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305683
109. MacIsaac R.L., Salatzki J., Higgins P., Walters M.R., Padmanabhan S., Dominiczak A.F. et al. Allopurinol and Cardiovascular Outcomes in Adults With Hypertension. *Hypertension.* 2016; 67(3): 535–40. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06344

# Роль кальция и витамина D<sub>3</sub> в восстановлении целостности костей после переломов

С.Н. Лунева, Е.Л. Матвеева, А.Г. Гасанова, С.П. Бойчук, Н.В. Сазонова

ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган



Обзор

**Цель обзора:** систематизация данных литературы о роли кальция и витамина D в восстановлении целостности костей после переломов.

**Основные положения.** Дефицит кальция и витамина D — основной фактор риска развития остеопороза. Кальций требуется для минерализации костной мозоли после перелома, поэтому при остеопорозе часто наблюдается скомпрометированный процесс восстановления кости. Согласно клиническим данным, перелом, особенно остеопоротический, может вызвать посттравматическую потерю костной ткани, повышающую риск вторичных переломов. Однако исследования роли кальция и витамина D в восстановлении костей и посттравматическом обмене после перелома ограничены.

**Заключение.** Достаточное количество кальция и витамина D важно в рационе пациентов с переломами. При переломах у пожилых пациентов, как правило, имеющих дефицит обоих нутриентов, в качестве основной терапии может рассматриваться введение кальция и витамина D в виде добавок или комбинированных лекарственных средств.

**Ключевые слова:** кальций, витамин D, остеопороз, восстановление костей после переломов.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Лунева С.Н., Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г., Бойчук С.П., Сазонова Н.В. Роль кальция и витамина D<sub>3</sub> в восстановлении целостности костей после переломов // Доктор.Ру. 2019. № 2 (157). С. 55–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-55-60

## The Role of Calcium and Vitamin D<sub>3</sub> in the Repair of Fractured Bones

S.N. Luneva, E.L. Matveeva, A.G. Gasanova, S.P. Boichuk, N.V. Sazonova

Academician G.A. Ilizarov Russian Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopedics, Russian Ministry of Health, 6 Marii Ulyanovoy St., Kurgan, Russian Federation 640014



Review

**Objective of the Review:** To provide a systematic overview of the literature on the role of calcium and vitamin D in the repair of fractured bones.

**Key Points:** Calcium and vitamin D deficiencies are the key risk factors for osteoporosis. Because calcium is essential for fracture callus mineralization, bone repair is often compromised in patients with osteoporosis. Clinical data suggest that fractures, especially osteoporotic fractures, may cause post-traumatic loss of bone tissue, resulting in increased risk of secondary fractures. There are only limited studies, however, of the role of calcium and vitamin D in bone repair and post-traumatic metabolism in fractured bones.

**Conclusion:** Consumption of adequate amounts of calcium and vitamin D is important for patients with fractures. Calcium and vitamin D supplements or combination preparations may be considered the main treatment for fractures in older patients, who are usually deficient in both nutrients.

**Keywords:** calcium, vitamin D, osteoporosis, repair of fractured bone.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For reference:** Luneva S.N., Matveeva E.L., Gasanova A.G., Boichuk S.P., Sazonova N.V. The Role of Calcium and Vitamin D<sub>3</sub> in the Repair of Fractured Bones. Doctor.Ru. 2019; 2(157): 55-60. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-55-60

Остеопороз, характеризующийся прогрессирующим снижением костной массы и разрушением микроархитектуры кости, в результате чего повышается риск остеопоротических переломов, во всем мире считается наиболее распространенным возрастным заболеванием скелета. Факторы риска развития остеопороза многочисленны и включают в себя снижение уровня эстрогена во время менопаузы, малую подвижность, старческий возраст и особенности рациона [1].

Кальций — основной минерал костей, который не только обеспечивает механическую прочность скелета, но и служит резервуаром для поддержания уровня кальция в плазме крови в физиологическом диапазоне. Витамин D является ключевым регулятором гомеостаза кальция, регулируя всасывание кальция в кишечнике, реабсорбцию его в почках и ремоделирование костей [2, 3]. И дефицит кальция, и дефицит витамина D способствуют потере костной ткани из-за повышенной резорбции кости с целью поддержания

Бойчук Сергей Петрович — к. м. н., врач высшей категории, заведующий отделением № 1 ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России. 640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6. E-mail: office@rncvto.ru

Гасанова Анна Георгиевна — младший научный сотрудник лаборатории биохимии ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России. 640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4629-2875. E-mail: gasanova.08@mail.ru

Лунева Светлана Николаевна — д. б. н., профессор, заведующая лабораторией биохимии ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России. 640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 9572-2655. E-mail: luneva\_s@mail.ru

Матвеева Елена Леонидовна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России. 640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 8195-5618. E-mail: matveevan@mail.ru

Сазонова Наталья Владимировна — д. м. н., врач — травматолог-ортопед, заведующая консультативно-диагностическим отделением ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России. 640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 6816-2289. E-mail: nv.sazonova@yandex.ru

необходимой концентрации кальция в плазме крови [4, 5]. Недостаток витамина D признан глобальной проблемой здравоохранения, причем ожидается дальнейшее усугубление этой проблемы из-за демографических процессов на планете, отражающих общее старение населения, в первую очередь в экономически развитых странах [6].

Ввиду важности роли кальция и витамина D в обеспечении здоровья костей профилактика остеопороза включает добавку этих элементов в рацион лиц с высоким риском развития заболевания (в том числе женщин в постменопаузе), когда с пищей поступает недостаточно кальция и витамина D [7]. Тем не менее специалисты стационаров редко сталкиваются с лечением остеопороза, потому что его можно назвать «тихим» заболеванием: больные остеопорозом нередко не испытывают никаких неудобств до первого остеопоротического перелома, причем лишь 10–20% пациентов получают адекватное лечение даже после травмы [8, 9].

И кальций, и витамин D играют ключевую роль в минерализации костной мозоли, формирование которой — неотъемлемая часть процесса консолидации кости [10, 11]. Вполне вероятно, что недостаток обоих элементов способствует повторным переломам — осложнению, которое часто наблюдается у пациенток с остеопорозом в постменопаузе [12]. Однако изучению роли кальция и витамина D в заживлении переломов посвящено небольшое число экспериментальных работ и еще меньшее количество клинических исследований.

Постепенно накапливается доказательная база под утверждением, что любой перелом сопровождается системной потерей костной массы на 2–15% по сравнению со значениями непосредственно после перелома или у сопоставимых по возрасту лиц без переломов [13, 14]. Этим феноменом также можно объяснить клинически наблюдаемый повышенный риск вторичных переломов в месте формирования костной мозоли [15, 16]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что дефицит кальция и витамина D может усугубить посттравматическую потерю костной массы [17, 18]. Все эти результаты подразумевают клинически обоснованную терапевтическую потребность в добавочном кальции и витамине D после перелома, особенно на фоне остеопороза.

**Цель обзора:** систематизация данных литературы о роли кальция и витамина D в восстановлении целостности костей после переломов.

## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЗАЖИВЛЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ

Переломы, вызванные остеопорозом, встречаются у каждой третьей женщины и у каждого пятого мужчины старше 50 лет. В мире около 9 миллионов человек с остеопорозом ежегодно страдают от переломов [19]. Вследствие продолжающегося старения населения частота переломов в дальнейшем будет только увеличиваться.

Переломы костей обычно заживают без осложнений и образования рубцов. Однако в определенных условиях, среди которых старческий возраст, ухудшение состояния здоровья, сопутствующие заболевания и серьезные травмы, процесс восстановления может оказаться неудачным [10]. Примерно 5–10% всех переломов сопровождаются теми или иными нарушениями процесса консолидации кости [20].

Заживление переломов костей — динамичный, сложный и строго регламентированный процесс, который включает в себя взаимодействие многих клеток и молекулярных медиаторов, в том числе факторов роста и цитокинов. Этот процесс состоит из трех перекрывающихся фаз: воспаления,

консолидации и ремоделирования. Воспалительная фаза характеризуется повреждением тканей и клеток, разрывом кровеносных сосудов и привлечением иммунокомпетентных клеток к месту перелома. На этапе консолидации внутримембранозное и эндохондральное окостенение стимулирует формирование и развитие костной мозоли. Во время ремоделирования недавно сформированная «мягкая» кость заменяется пластинчатой, то есть происходит полное восстановление первоначальной структуры и стабильности кости [10]. Изменения, которые происходят на фоне остеопороза, могут мешать этому сложному процессу, и, действительно, скомпрометированное восстановление кости часто наблюдается у пациентов с таким диагнозом [12, 20, 21]. Тем не менее патогенетические механизмы неполного или замедленного восстановления костей после переломов все еще недостаточно понятны, необходимы дальнейшие исследования для их детального изучения.

## НЮАНСЫ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ

Остеопоротические переломы чаще связаны с осложнениями, включая инфекции и отторжение имплантата, что приводит к дорогостоящему лечению с длительными сроками госпитализации и увеличением показателей заболеваемости и смертности. Отторжение имплантата встречается примерно в 10–25% случаев переломов на фоне остеопороза [22]. Общая частота осложнений, включая костные и внекостные (такие как различные инфекции, пневмония и анемия), составляет примерно 60% после перелома бедра и 50% после перелома позвонков, увеличиваясь с возрастом [23].

V.S. Nikolaou и соавт. продемонстрировали, что время заживления перелома у пожилых пациентов с остеопорозом значительно увеличивается [12]. Более того, половина больных остеопорозом после травмы бедра полностью не выздоравливает [21]. Эпидемиологический анализ показывает, что риск повторного перелома в месте формирования костной мозоли у таких пациентов также повышен [20]. Следовательно, остеопороз влияет на регенеративную емкость кости, что приводит к замедленному и осложненному заживлению переломов.

В то время как в клинических исследованиях часто фиксируются хирургические осложнения во время лечения остеопоротического перелома, авторы экспериментальных исследований сосредотачиваются на изучении биологической регенерации костей, и здесь результаты более надежны и интересны, в том числе с клинической точки зрения.

В последние годы выполнено несколько экспериментальных исследований на грызунах с овариэктомией, при помощи которой имитировалась клиническая картина истощения эстрогена после менопаузы. В ходе этих работ выявлен сниженный потенциал регенерации в течение всех этапов восстановления кости после травмы, на что указывали сокращение массы вновь образованной костной ткани и уменьшение биомеханической компетентности костной мозоли [24–26], изменения в ангиогенезе [27], формирование хряща [28] и нарушения функций остеобластов и остеокластов в костной мозоли [28, 29].

Так как остеопороз является многофакторным заболеванием, биологические причины нарушения восстановления костей многообразны и включают в том числе нарушенный иммунный ответ после перелома [30], нарушения в остеонаболических сигнальных путях [31–33], изменение концентрации эстрогена в крови и поврежденных тканях [34–36]. Многофакторность также приводит к тому, что особенности

патогенеза остеопоротических переломов и физиологические основы их заживления во многом остаются непонятными и нуждаются в дополнительных исследованиях.

### КАЛЬЦИЙ И ВИТАМИН D В ТЕРАПИИ ПЕРЕЛОМОВ

Кальций и витамин D играют ключевую роль в ремоделировании кости и минерализации костной мозоли, поэтому оба нутриента могут в значительной мере влиять на процесс заживления перелома. Кальций необходим для минерализации костной мозоли: приблизительно 1,7–2,3 г отло-

жений гидроксиапатита на 1 см<sup>3</sup> костной ткани (эта цифра была установлена еще в середине XX века в ходе экспериментов на крысах с использованием радиоактивного кальция-45 [37–39]). Вполне вероятно, что алиментарный недостаток обоих нутриентов негативно влияет на процесс заживления, а его компенсация, в том числе дополнительное введение в виде пищевых добавок и специализированных препаратов, этот процесс нормализует и даже ускоряет. Сводные результаты экспериментальных и клинических исследований по данной теме представлены в *таблице*.

Таблица

**Результаты экспериментальных и клинических исследований влияния кальция и витамина D на консолидацию переломов**

Материал исследования и тип перелома	Лечение	Исход лечения	Авторы, год исследования
<b>Экспериментальные исследования</b>			
Самцы крысы в возрасте 2 недель, перелом задней лапы	диета с дефицитом кальция и/или фосфора	замедление минерализации костной мозоли	W. Doepfner, 1970 [40]
Самцы крысы, круглый дефект после сверла в бедренной кости	п/к инъекция 1,25(OH)2D <sub>3</sub>	ускорение заживления и улучшение биомеханических свойств кости	J.U. Lindgren и соавт., 1981 [41]
Взрослые самцы крысы, перелом бедра, интрамедуллярная фиксация	диета с дефицитом кальция и витамина D <i>или</i> диета с повышенным содержанием кальция и витамина D	обычное заживление в обоих случаях	T.A. Einhorn и соавт., 1986 [42]
Самцы морской свинки, перелом большеберцовой кости	в/м инъекция большой дозы витамина D	ускорение заживления: улучшение кровоснабжения, быстрое формирование костной мозоли и ее минерализация	S. Omeroğlu и соавт., 1997 [43]
Самцы кролика в возрасте 3 месяцев, перелом бедра, интрамедуллярная фиксация	в/м инъекция большой дозы витамина D	ускорение заживления и улучшение биомеханических свойств кости	H. Omeroğlu и соавт., 1997 [44]
Самцы крысы в возрасте 18 месяцев, перелом бедра, интрамедуллярная фиксация	п/к инъекция 1,25(OH)2D <sub>3</sub>	ускорение заживления и улучшение биомеханических свойств кости	A.D. Delgado-Martínez и соавт., 1998 [45]
Самки крысы в возрасте 2 месяцев, овариэктомия, перелом бедра, интрамедуллярная фиксация	диета с дефицитом кальция	замедление минерализации костной мозоли, ухудшение биомеханических свойств кости	H. Namkung-Matthai и соавт., 2001 [25]
Самцы крыс, перелом большеберцовой кости, интрамедуллярная фиксация	в/м инъекции кальция/витамина D	ускорение заживления и улучшение биомеханических свойств кости	B. Aslan и соавт., 2006 [46]
Самки крыс в возрасте 10 недель, овариэктомия, перелом большеберцовой кости, интрамедуллярная фиксация	диета с дефицитом витамина D	обычное заживление	G. Melhus и соавт., 2007 [47]
Самки крыс в возрасте 6 месяцев, овариэктомия, перелом бедра, интрамедуллярная фиксация	пероральные добавки 1,25(OH)2D <sub>3</sub>	ускорение заживления и улучшение биомеханических свойств кости	L. Fu и соавт., 2009 [48]
Крысы в возрасте 1 года, перелом малоберцовой кости	пероральный препарат кальция, витамина D и остеотропных минералов (Кальцецин Адванс)	сокращение в 1,6 раза сроков полной консолидации, обеспечение надежного восстановления коллагенового матрикса костной ткани	O.A. Громова и соавт., 2014 [49]

Материал исследования и тип перелома	Лечение	Исход лечения	Авторы, год исследования
Самки мышей в возрасте 26 недель, перелом бедра, внешняя фиксация	дефицит кальция, смоделированный за счет мальабсорбции, <i>или</i> диета с добавлением кальция	обычное заживление  ускорение заживления и улучшение биомеханических свойств кости	M. Haffner-Luntzer и соавт., 2016 [18]
Самки мышей в возрасте 26 недель, овариэктомия, перелом бедра, внешняя фиксация	диета с дефицитом кальция и витамина D <i>или</i> диета с добавлением кальция и витамина D	обычное заживление  ускорение заживления и улучшение биомеханических свойств кости	V. Fischer и соавт., 2017 [17]
<b>Клинические исследования</b>			
Женщины в постменопаузе, средний возраст — 78 лет, проксимальный перелом плеча. Рандомизированное клиническое исследование	пероральные добавки кальция и витамина D	ускорение заживления, улучшение минерализации костной мозоли	A.M., Doetsch и соавт., 2004 [50]
Мужчины и женщины различного возраста, остеопоротические переломы дистального отдела предплечья	пероральный препарат кальция, витамина D и остеотропных минералов (Кальцемин Адванс)	сокращение срока формирования костной мозоли, увеличение плотности костной ткани	M.A. Гаркуша, 2006 [51]
Мужчины и женщины, средний возраст — 46 лет, переломы различной локализации	пероральный препарат кальция, витамина D и остеотропных минералов (Кальцемин Адванс)	сокращение срока консолидации переломов	C.H. Лунева и соавт., 2006 [52]

Рацион современного пожилого человека можно считать дефицитным по кальцию. По итогам исследования, проведенного в девяти европейских странах, женщины в постменопаузе получают в среднем 744 мг алиментарного кальция в сутки, норма (1300 мг) отмечена лишь у 6% обследованных [53]. Сходные данные получены в США, где 90% женщин в постменопаузе потребляют менее 1200 мг кальция в сутки [54], и в России: в исследовании, проведенном в шести регионах страны, показано, что женщины старше 50 лет с пищей получают в среднем 683 мг кальция в сутки, мужчины того же возраста — 635 мг, то есть 70% обследованных потребляли менее половины рекомендованной возрастной нормы [55].

Дефицит витамина D может быть связан как с недостаточной инсоляцией, так и с недостатком в пище. Недостаточность витамина D широко распространена в мире, при этом в солнечных странах, расположенных в Южной Европе (Италия, Испания) и на Ближнем Востоке (Турция, Иран, Ливан и др.), частота гиповитаминоза даже выше, чем в странах Северной Европы [56]. Обследование когорты женщин в постменопаузе, проживающих в Москве, показало, что около 65% из них имеют дефицит и гиповитаминоз D, при этом отмечены статистически значимые колебания уровня витамина D в зависимости от сезона взятия крови [57].

Таким образом, в большинстве случаев переломы в пожилом возрасте можно считать происходящими на фоне дефицита как кальция, так и витамина D, а терапия таких травм должна проводиться с обязательной коррекцией рациона и/или введением нутриентов в виде добавок или лекарственных препаратов.

С точки зрения фармакологии препараты, предназначенные для работы в подобных условиях, должны создаваться с учетом того, что сочетание витамина D и кальция [51]:

- обеспечивает патогенетический подход к профилактике и лечению остеопороза, в отличие от монотерапии солями кальция;

- позволяет достичь двойного эффекта в отношении процессов костного ремоделирования: угнетения остеокластической резорбции и стимуляции остеобластической активности;
- обеспечивает оптимальный уровень абсорбции кальция в тонкой кишке;
- обуславливает системное воздействие на организм за счет повышения уровня остеокальцина и снижения уровня паратгормона.

Одним из препаратов, отвечающих всем перечисленным требованиям, является Кальцемин® Адванс. Помимо кальция и витамина D, он содержит остеотропные минералы — цинк, медь, марганец, бор и магний, — которые участвуют в синтезе коллагена костного матрикса и позволяют улучшить качество костной ткани при их совместном приеме с кальцием [58].

Эффективность препарата подтверждена в экспериментальных исследованиях. Так, О.А. Громова и соавт. (2014), изучая регенерацию костной ткани у крыс с переломом малоберцовой кости, установили, что Кальцемин Адванс с остеотропными минералами способствует синтезу коллагенов 1-го и 3-го типа и, как следствие, синтезу полноценного костного матрикса [49, 59]. При этом в сравнении с контрольной группой, не получавшей данный препарат, сроки полной консолидации кости сокращались в 1,6 раза.

В клинических исследованиях оценена динамика маркеров костного обмена в группах лечения препаратом Кальцемин Адванс и контроля. В работе О.А. Никитинской и соавт. выявлен антирезорбтивный эффект исследуемого препарата, который снизил повышение содержания маркера костной резорбции (уровень С-телопептида коллагена 1-го типа повысился в 2 раза меньше, чем в контрольной группе) и позволил улучшить синтез и костное формирование (уровень костной щелочной фосфатазы снизился в 1,6 раза меньше, чем в контрольной группе) [60].

В другом исследовании Кальцеин Адванс сокращал срок формирования костной мозоли у пациентов с остеопоротическим переломом на 25% — с 2 до 1,5 месяца. У пациентов, применявших этот препарат, отмечалось также статистически значимое увеличение интегрального кортикального индекса относительно данных, полученных до начала лечения: у женщин на здоровой конечности на 9,3%, на пораженной — на 6,0%; у мужчин на здоровой конечности на 11,5%, на пораженной — на 8,3%. Разница показателей между здоровой и пораженной конечностями была обусловлена появлением иммобилизационного остеопороза [51].

В ходе исследования С.Н. Луновой и соавт. (2006) у ревматологических пациентов, применявших Кальцеин Адванс, наблюдался положительный кальциевый баланс с одновременным снижением катаболических процессов в соединительной ткани, что положительно влияло на динамику остеопаративных процессов [52]. Клинически это проявлялось в различиях сроков фиксации отломков в аппарате Илизарова у пациентов экспериментальной группы и сроков костной

консолидации у больных контрольной группы. Так, при переломах хирургической шейки плеча сращение было достигнуто за 27 и 28 дней соответственно, при чрезмыщелковом переломе плеча — за 42 дня, при переломе костей предплечья — за 51 и 57 дней, при чрезвертельном переломе бедра — за 76 дней. У всех пациентов отмечено сращение костных отломков с хорошим анатомо-функциональным результатом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные экспериментальных и клинических исследований на сегодняшний момент позволяют однозначно утверждать, что достаточное количество кальция и витамина D важно в рационе пациентов как с обычными, так и, в особенности, с остеопоротическими переломами. У пожилых пациентов большинство переломов протекает на фоне дефицита обоих нутриентов и в качестве основного терапевтического вмешательства может рассматриваться дополнительное введение кальция и витамина D в виде добавок или комбинированных лекарственных средств.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rachner T.D., Khosla S., Hofbauer L.C. Osteoporosis: now and the future. *Lancet*. 2011; 377(9773): 1276–87. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62349-5
- Amling M., Priemel M., Holzmann T., Chapin K., Rueger J.M., Baron R. et al. Rescue of the skeletal phenotype of vitamin D receptor-ablated mice in the setting of normal mineral ion homeostasis: formal histomorphometric and biomechanical analyses. *Endocrinology*. 1999; 140(11): 4982–7. DOI: 10.1210/endo.140.11.7110
- Li Y.C., Pirro A.E., Amling M., Dellling G., Baron R., Bronson R. et al. Targeted ablation of the vitamin D receptor: an animal model of vitamin D-dependent rickets type II with alopecia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997; 94(18): 9831–5.
- Lips P., van Schoor N.M. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 25(4): 585–91. DOI: 10.1016/j.beem.2011.05.002
- Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5(Suppl. 1): S23–30. DOI: 10.2215/CJN.05910809
- Hosseini-nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin. Proc.* 2013; 88(7): 720–55. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011
- Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S., Lewiecki E.M., Tanner B., Randall S. et al.; National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2014; 25(10): 2359–81. DOI: 10.1007/s00198-014-2794-2
- Bellantonia S., Fortinsky R., Prestwood K. How well are community-living women treated for osteoporosis after hip fracture? *J. Am. Geriatr. Soc.* 2001; 49(9): 1197–204.
- Follin S.L., Black J.N., McDermott M.T. Lack of diagnosis and treatment of osteoporosis in men and women after hip fracture. *Pharmacotherapy*. 2003; 23(2): 190–8.
- Claes L., Recknagel S., Ignatius A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012; 8(3): 133–43. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.1
- Einhorn T.A., Gerstenfeld L.C. Fracture healing: mechanisms and interventions. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015; 11(1): 45–54. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.164
- Nikolaou V.S., Efstathiopoulos N., Kontakis G., Kanakaris N.K., Giannoudis P.V. The influence of osteoporosis in femoral fracture healing time. *Injury*. 2009; 40(6): 663–8. DOI: 10.1016/j.injury.2008.10.035
- Fox K.M., Magaziner J., Hawkes W.G., Yu-Yahiro J., Hebel J.R., Zimmerman S.I. et al. Loss of bone density and lean body mass after hip fracture. *Osteoporos. Int.* 2000; 11(1): 31–5. DOI: 10.1007/s001980050003
- Karlsson M.K., Josefsson P.O., Nordkvist A., Akesson K., Seeman E., Obrant K.J. Bone loss following tibial osteotomy: a model for evaluating posttraumatic osteopenia. *Osteoporos. Int.* 2000; 11: 261–4.
- Ahmed L.A., Center J.R., Björnerem A., Bluic D., Joakimsen R.M., Jørgensen L. et al. Progressively increasing fracture risk with advancing age after initial incident fragility fracture: the Tromsø study. *J. Bone Miner. Res.* 2013; 28(10): 2214–21. DOI: 10.1002/jbmr.1952
- Lyles K.W., Schenck A.P., Colón-Emeric C.S. Hip and other osteoporotic fractures increase the risk of subsequent fractures in nursing home residents. *Osteoporos. Int.* 2008; 19(8): 1225–33. DOI: 10.1007/s00198-008-0569-3
- Fischer V., Haffner-Luntzer M., Prystaz K., Vom Scheidt A., Busse B., Schinke T. et al. Calcium and vitamin-D deficiency marginally impairs fracture healing but aggravates posttraumatic bone loss in osteoporotic mice. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 7223. DOI: 10.1038/s41598-017-07511-2
- Haffner-Luntzer M., Heilmann A., Heidert V., Liedert A., Schinke T., Amling M. et al. Hypochlorhydria-induced calcium malabsorption does not affect fracture healing but increases post-traumatic bone loss in the intact skeleton. *J. Orthop. Res.* 2016; 34(11): 1914–21. DOI: 10.1002/jor.23221
- Johnell O., Kanis J.A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos. Int.* 2006; 17(12): 1726–33. DOI: 10.1007/s00198-006-0172-4
- Zura R., Xiong Z., Einhorn T., Watson J.T., Ostrum R.F., Prayson M.J. et al. Epidemiology of fracture nonunion in 18 human bones. *JAMA Surg.* 2016; 151(11): e162775. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.2775
- Cornell C.N., Lane J.M., Poynton A.R. Orthopedic management of vertebral and long bone fractures in patients with osteoporosis. *Clin. Geriatr. Med.* 2003; 19(2): 433–55.
- von Rügen C., Augat P. Failure of fracture fixation in osteoporotic bone. *Injury*. 2016; 47(Suppl. 2): S3–10. DOI: 10.1016/S0020-1383(16)47002-6
- Lehmann G., Pfeil A., Weiß M., Kunz J., Wolf G. Incidence of osteoporotic fractures and fracture associated complications in Jena/Thuringia. *Osteologie*. 2016; 25: 7–11.
- Meyer R.A., Tsahakis P.J., Martin D.F., Banks D.M., Harrow M.E., Kiebzak G.M. Age and ovariectomy impair both the normalization of mechanical properties and the accretion of mineral by the fracture callus in rats. *J. Orthop. Res.* 2001; 19(3): 428–35. DOI: 10.1016/S0736-0266(00)90034-2
- Namkung-Matthai H., Appleyard R., Jansen J., Hao Lin J., Maastricht S., Swain M. et al. Osteoporosis influences the early period of fracture healing in a rat osteoporotic model. *Bone*. 2001; 28(1): 80–6.
- Wang J.W., Li W., Xu S.W., Yang D.S., Wang Y., Lin M. et al. Osteoporosis influences the middle and late periods of fracture healing in a rat osteoporotic model. *Chin. J. Traumatol.* 2005; 8(2): 111–6.
- Sun M.H., Leung K.S., Zheng Y.P., Huang Y.P., Wang L.K., Qin L. et al. Three-dimensional high frequency power Doppler ultrasonography for the assessment of microvasculature during fracture healing in a rat model. *J. Orthop. Res.* 2012; 30(1): 137–43. DOI: 10.1002/jor.21490
- Islam A.A., Rasubala L., Yoshikawa H., Shiratsuchi Y., Ohishi M. Healing of fractures in osteoporotic rat mandible shown by

- the expression of bone morphogenetic protein-2 and tumour necrosis factor-alpha. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2005; 43(5): 383–91. DOI: 10.1016/j.bjoms.2004.10.018
29. Xu S.W., Wang J.W., Li W., Wang Y., Zhao G.F. Osteoporosis impairs fracture healing of tibia in a rat osteoporotic model. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2004; 84(14): 1205–9.
  30. Haffner-Luntzer M., Fischer V., Prystaz K., Liedert A., Ignatius A. The inflammatory phase of fracture healing is influenced by oestrogen status in mice. *Eur. J. Med. Res.* 2017; 22(1): 23. DOI: 10.1186/s40001-017-0264-y.
  31. Heilmann A., Schinke T., Bindl R., Wehner T., Rapp A., Haffner-Luntzer M. et al. The Wnt serpentine receptor Frizzled-9 regulates new bone formation in fracture healing. *PLoS One.* 2013; 8(12): e84232. DOI: 10.1371/journal.pone.0084232
  32. Ke H.Z., Richards W.G., Li X., Ominsky M.S. Sclerostin and Dickkopf-1 as therapeutic targets in bone diseases. *Endocr. Rev.* 2012; 33(5): 747–83. DOI: 10.1210/er.2011-1060
  33. Xu H., Duan J., Ning D., Li J., Liu R., Yang R. et al. Role of Wnt signaling in fracture healing. *BMB Rep.* 2014; 47(12): 666–72.
  34. Beil F.T., Barvencik F., Gebauer M., Seitz S., Rueger J.M., Ignatius A. et al. Effects of estrogen on fracture healing in mice. *J. Trauma.* 2010; 69(5): 1259–65. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181c4544d
  35. Wehrle E., Liedert A., Heilmann A., Wehner T., Bindl R., Fischer L. et al. The impact of low-magnitude high-frequency vibration on fracture healing is profoundly influenced by the oestrogen status in mice. *Dis. Model. Mech.* 2015; 8(1): 93–104. DOI: 10.1242/dmm.018622
  36. Haffner-Luntzer M., Kovtun A., Lackner I., Modinger Y., Hacker S., Liedert A. et al. Estrogen receptor alpha- (ERalpha), but not ERbeta-signaling, is crucially involved in mechanostimulation of bone fracture healing by whole-body vibration. *Bone.* 2018; 110: 11–20.
  37. Bauer G.C. Rate of bone salt formation in a healing fracture determined in rats by means of radiocalcium. *Acta Orthop. Scand.* 1954; 23(3): 169–91.
  38. Herman H., Richelle L. Exchangeable calcium of the mineral substance of bone studied with the aid of Ca45. VII. Comparative activity of the fractions of total bone with different densities. *Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris).* 1961; 43: 273–82.
  39. Lemaire R.G. Calcium metabolism in fracture healing. An experimental kinetic study in rats, using Ca45. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1966; 48(6): 1156–70.
  40. Doepfner W. Consequences of calcium and/or phosphorus deficient diets on various parameters of callus formation and on growth rate in young rats. *Br. J. Pharmacol.* 1970; 39(1): 188P–9P.
  41. Lindgren J.U., Narechania R.G., McBeath A.A., Lange T.A., DeLuca H.F. Effects of 1,24 dihydroxyvitamin D3 and calcitonin on fracture healing in adult rats. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1981; 160: 304–8.
  42. Einhorn T.A., Bonnarens F., Burstein A.H. The contributions of dietary protein and mineral to the healing of experimental fractures. A biomechanical study. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1986; 68(9): 1389–95.
  43. Omeroğlu S., Erdoğan D., Omeroğlu H. Effects of single high-dose vitamin D3 on fracture healing. An ultrastructural study in healthy guinea pigs. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 1997; 116(1–2): 37–40.
  44. Omeroğlu H., Ateş Y., Akkus O., Korkusuz F., Biçimoğlu A., Akkaş N. Biomechanical analysis of the effects of single high-dose vitamin D3 on fracture healing in a healthy rabbit model. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 1997; 116(5): 271–4.
  45. Delgado-Martinez A.D., Martinez M.E., Carrascal M.T., Rodriguez-Avial M., Munuera L. Effect of 25-OH-vitamin D on fracture healing in elderly rats. *J. Orthop. Res.* 1998; 16(6): 650–3. DOI: 10.1002/jor.1100160604
  46. Aslan B., Kalaci A., Bozlar M., Atik E., Yanat A.N., Tasci A. Effects of vitamin D3 and calcium on fracture healing in rats. *Turkiye Klinikleri J. Med. Sci.* 2006; 26: 507–13.
  47. Melhus G., Solberg L.B., Dimmen S., Madsen J.E., Nordsletten L., Reinholt F.P. Experimental osteoporosis induced by ovariectomy and vitamin D deficiency does not markedly affect fracture healing in rats. *Acta Orthop.* 2007; 78(3): 393–403. DOI: 10.1080/17453670710013988
  48. Fu L., Tang T., Miao Y., Hao Y., Dai K. Effect of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on fracture healing and bone remodeling in ovariectomized rat femora. *Bone.* 2009; 44(5): 893–8. DOI: 10.1016/j.bone.2009.01.378
  49. Громова О.А., Торшин И.Ю., Демидов В.И., Жидоморов Н.Ю., Сотникова Н.Ю., Волков А.Ю. Роль остеотропных минералов в профилактике и комплексном лечении перелома берцовой кости: результаты рандомизированного плацебо-контролируемого экспериментального исследования. *Лечащий врач.* 2014; 11: 89–93. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Demidov V.I., Zhidomorov N.Yu., Sotnikova N.Yu., Volkov A.Yu. Rol' osteotropnykh mineralov v profilaktike i kompleksnom lechenii pereloma bertssovoi kosti: rezul'taty randomizirovannogo platshebo-kontroliruemogo eksperimental'nogo issledovaniya. *Lechashchii vrach.* 2014; 11: 89–93. (in Russian)]
  50. Doetsch A.M., Faber J., Lynnerup N., Wätjen I., Bliddal H., Danneskiold-Samsøe B. The effect of calcium and vitamin D3 supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: a randomized placebo-controlled study. *Calcif. Tissue Int.* 2004; 75(3): 183–8. DOI: 10.1007/s00223-004-0167-0
  51. Гаркуша М.А. Опыт применения препарата Кальцецин Адванс у людей различного возраста и пола в лечении остеопоротических переломов дистального отдела предплечья. *Пробл. остеологии.* 2006; 9(2–3): 11–3. [Garkusha M.A. Opyt primeneniya preparata Kal'tsemin Advans u lyudei razlichnogo vozrasta i pola v lechenii osteoporoticheskikh perelomov distal'nogo otdela predplech'ya. *Probl. osteologii.* 2006; 9(2–3): 11–3. (in Russian)]
  52. Лунева С.Н., Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г., Бойчук С.П., Сазонова Н.В. Отчет Центра доклинических и клинических испытаний лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, 2006. [Luneva S.N., Matveeva E.L., Gasanova A.G., Boichuk S.P., Sazonova N.V. Otchet Centra doklinicheskikh i klinicheskikh ispytaniy lekarstvennykh preparatov i izdelij medicinskogo naznacheniya FGBU "Rossijskij nauchnyj centr "Vosstanovitel'naja travmatologija i ortopedija" im. akad. G.A. Ilizarova" Minzdrava Rossii. 2006, Kurgan. (in Russian)]
  53. Bryere O., Malaise O., Neuprez A. et al. Calcium daily food intake in European postmenopausal women. *Abstr. Sixth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. Osteoporos. Int.* 2006; 17: S101.
  54. Boonen S., Magowan S., Zhou X. et al. Prevalence of low calcium intake in postmenopausal osteoporotic women: the need for supplementation. *Abstr. Sixth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. Osteoporos. Int.* 2006; 17: S104.
  55. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Социальная программа «Остеоскрининг России» в действии. *Фарматека.* 2012; 6: 90–3. [Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V. Sotsial'naya programma "Osteoskrining Rossiya" v deistvii. *Farmateka.* 2012; 6: 90–3. (in Russian)]
  56. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007; 103(3–5): 620–5. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.076
  57. Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Беневоленская Л.И. Новый взгляд на профилактику остеопороза: фокус на Кальций-Д3 Никомед. *Соврем. ревматология.* 2007; 1: 64–8. [Toroptsova N.V., Nikitinskaya O.A., Benevolenskaya L.I. Novyj vzglyad na profilaktiku osteoporoz: fokus na Kal'tsij-D3 Nikomed. *Sovrem. revmatologiya.* 2007; 1: 64–8. (in Russian)]
  58. Лаила А.М., Мазуров В.И. Роль Кальцемина Адванс в профилактике постменопаузального остеопороза (результаты 12-месячного клинического исследования). *Рус. мед. журн.* 2007; 15(26): 1991–7. [Lila A.M., Mazurov V.I. Rol' Kal'tsemina Advans v profilaktike postmenopauzal'nogo osteoporoz (rezul'taty 12-mesyachnogo klinicheskogo issledovaniya). *Rus. med. zhurn.* 2007; 15(26): 1991–7. (in Russian)]
  59. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Кальций и его синергисты в поддержке структуры соединительной и костной ткани. *Лечащий врач.* 2014; 5: 69–74. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A. Kal'tsii i ego sinergisty v podderzke struktury soedinitel'noi i kostnoi tkani. *Lechashchii vrach.* 2014; 5: 69–74. (in Russian)]
  60. Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Аникин С.Г., Короткова Т.А., Демин Н.В., Беневоленская Л.И. Профилактика первичного остеопороза у женщин комплексным препаратом Кальцецин Адванс (результаты открытого годового исследования). *Науч.-практ. ревматология.* 2008; 3: 73–8. [Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Anikin S.G., Korotkova T.A., Demin N.V., Benevolenskaya L.I. Profilaktika pervichnogo osteoporoz u zhenshin kompleksnym preparatom Kal'tsemin Advans (rezul'taty otkrytogo godovogo issledovaniya). *Nauch.-prakt. revmatologiya.* 2008; 3: 73–8. (in Russian)]

АД	— артериальное давление	ОР	— относительный риск
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	ОШ	— отношение шансов
АМФ	— аденозинмонофосфат	САД	— систолическое артериальное давление
АСТ	— аспартатаминотрансфераза	УЗДГ	— ультразвуковая доплерография, ультразвуковая доплерограмма
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ГСК	— гликогенсинтазы киназа	ЧДД	— частота дыхательных движений
ДАД	— диастолическое артериальное давление	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ДИ	— доверительный интервал	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ИЛ	— интерлейкин	Эхо-КГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
ИМТ	— индекс массы тела	МЕТ (англ. metabolic equivalents of task)	— метаболический эквивалент нагрузки
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	SpO <sub>2</sub>	— насыщение артериальной крови кислородом
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности		
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности		
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма		