



Креативная кардиология

Kreativnaya Kardiologiya

Рецензируемый научно-практический журнал
Выходит с 2007 г.
Периодичность один раз в три месяца

Creative Cardiology

Peer Reviewed Scientific Practical Journal
Issued from 2007
Published once in three months

том 10
№ 2
2016

Журнал входит в перечень периодических рецензируемых научно-технических изданий, выпускаемых в Российской Федерации, рекомендуемых для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук по медицине



НЦССХ им. А.Н. Бакулева



Учредитель и издатель
ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева»
Минздрава России
Founder and publisher A.N. Bakoulev Scientific
Center for Cardiovascular Surgery

Лицензия на издательскую деятельность
ЛР № 03847 от 25.01.2001 г.

Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № ФС 77-19178 от 27.12.2004 г.

**Все права защищены. Ни одна часть этого
издания не может быть занесена в память
компьютера либо воспроизведена любым
способом без предварительного
письменного разрешения издателя**

**Ответственность за достоверность
информации, содержащейся
в рекламных материалах, несут
рекламодатели**

Адрес редакции

119049, Москва, Ленинский пр., 8
НЦССХ им. А.Н. Бакулева,
Отдел интеллектуальной собственности

Телефон редакции 8 (499) 237-88-61

Факс 8 (499) 236-99-76

E-mail: izdinsob@yandex.ru

http: //www.bakulev.ru

Зав. редакцией Юшкевич Т.И.

Телефон 8 (499) 237-88-61

Лит. редактор

Кириленко А.М.

Корректор

Журавлева Р.В.

**Компьютерная верстка и обработка
графического материала**

Тарасов А.В., Комарова Е.Ю.

Номер подписан в печать 21.06.2016

Формат 60×84/8

Печ. л. 11,5

Усл. печ. л. 11,27

Уч.-изд. л. 9,36

Печать офсетная

Тираж 500 экз.

Отпечатано

в ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева»

Минздрава России,

119049, Москва,

Ленинский пр., 8

Тел. 8 (499) 237-38-92

Креативная кардиология

2016. 10 (2). 99–190

Подписной индекс 36797

ISSN 1997-3187

Главный редактор
академик РАН и РАМН
Л.А. Бокерия

Редакционная коллегия

М.М. Алшибая, Б.Г. Алекян,
Д.А. Андреев, И.П. Асланиди,
О.Л. Барбараш,
Н.И. Булаева, Е.Ю. Васильева,
Е.З. Голухова (заместитель главного
редактора), О.И. Громова (ответственный
секретарь), О.М. Драпкина, Т.Т. Какучая,
В.Н. Макаренко, Л. Марголис (США),
М. Орлов (США), А.Ш. Ревিশвили,
Р.А. Серов, В.Е. Синицын,
Д.А. Сычев, В.А. Тутельян,
А.В. Фоякин, Й. Хасин (Израиль),
А.В. Шпектор (заместитель главного
редактора), Т.И. Юшкевич
(зав. редакцией)

Editor in Chief

Academician, member of Russian Academy
of Sciences and Russian Academy of Medical Sciences
Leo A. Bockeria

Editorial Board

М.М. Alshibaya, B.G. Alekyan,
D.A. Andreev, I.P. Aslanidi,
O.L. Barbarash,
N.I. Bulaeva, E.Yu. Vasil'eva,
E.Z. Golukhova (Assistant Editor),
O.I. Gromova (Executive secretary),
O.M. Drapkina, T.T. Kakuchaya,
V.N. Makarenko, L. Margolis (USA),
M. Orlov (USA), A.Sh. Revishvili,
R.A. Serov, V.E. Sinityn,
D.A. Sychev, V.A. Tutel'yan,
A.V. Fonyakin, Y. Khasin (Israel),
A.V. Shpektor (Assistant Editor),
T.I. Yushkevich (Head of the editorial office)

Журнал индексируется в следующих базах данных:

Ulrich's International Periodical's Directory
Российский индекс научного цитирования
Центр электронных ресурсов «Руконт»
Агентство «Книга-сервис»
Агентство «Пресс-Мед»

The journal is indexed in the following databases:

Ulrich's International Periodicals Directory
Rossiyskiy indeks Nauchnogo tsitirovaniya
Tsentr elektronnykh resursov «Rukont»
Agentstvo «Kniga-servis»
Agentstvo «Press-Med»

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Кальцинирующая болезнь клапанов сердца и коронарных артерий

Heart valve and coronary artery calcification

Обзор литературы

Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Хуторная М.В., Южалин А.Е., Цепоккина А.В., Головкин А.С., Барбараш О.Л. Генетические предикторы кальцинирующей болезни клапанов сердца

Review

Ponassenko A.V., Kutikhin A.G., Khutor-naya M.V., Yuzhalin A.E., Tsepokina A.V., Golovkin A.S., Barbarash O.L. Genetic predictors of calcific valvular heart disease

Оригинальная статья

Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Зыков М.В., Хрячкова О.Н., Новицкая А.А., Коков А.Н., Шибанова И.А., Раскина Т.А. Связь нарушений липидного, фосфорно-кальциевого обмена, степени поражения коронарных артерий и остеопении у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца

Original study

Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Zykov M.V., Khryachkova O.N., Novitskaya A.A., Kokov A.N., Shibanova I.A., Raskina T.A. The relationship between lipid, calcium and phosphorus metabolism, severity of coronary artery lesions and osteopenia in elderly patients with coronary artery disease

Фундаментальные вопросы кардиологии

Basic research in cardiology

Обзор литературы

Пинегина Н.В. Лейкоцитарно-тромбоцитарные комплексы в патогенезе острого коронарного синдрома. Часть 1

Review

Pinegina N.V. Leukocyte-platelet complexes in the pathogenesis of acute coronary syndrome. Part 1

Хроническая ишемическая болезнь сердца

Stable ischemic heart disease

Оригинальная статья

Корок Е.В., Сумин А.Н., Барбараш Л.С. Гендерные особенности диагностики необструктивной ишемической болезни сердца и факторы, ассоциированные с ее выявлением

Original study

Korok E.V., Sumin A.N., Barbarash L.S. Gender features of diagnosis non-obstructive coronary heart disease and factors associated with its detection

Обзор литературы

Бокерия О.Л., Горячева Т.С. Современные аспекты этиопатогенеза эректильной дисфункции как предиктора сердечно-сосудистой патологии

Review

150 *Bockeria O.L., Goryacheva T.S.* The new aspects of etiopathogenesis of erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular pathology

Кардиомиопатии

Cardiomyopathy

Оригинальная статья

Колоскова Н.Н., Купряшов А.А., Плющ М.Г., Берсенева М.И., Бокерия Л.А. Роль диастолической функции левого желудочка в обеспечении энергетического метаболизма тканей у больных с гипертрофической кардиомиопатией

Original study

161 *Koloskova N.N., Kupryashov A.A., Plyushch M.G., Berseneva M.I., Bockeria L.A.* Role of left ventricular diastolic function in ensuring the energy tissue metabolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy

Новые диагностические методики в кардиологии

New diagnostic techniques in cardiology

Обзор литературы

Ставенчук Т.В., Космачева Е.Д., Шелестова И.А., Барбухатти К.О., Порханов В.А. Роль неинвазивных методов эхокардиографии в диагностике осложнений сердечного трансплантата

Review

171 *Stavenchuk T.V., Kosmacheva E.D., Shelestova I.A., Barbukhatty K.O., Porkhanov V.A.* The role of noninvasive echocardiography techniques in the diagnostics of heart graft complications

Клинический случай

Clinical case

Марченко А.В., Мялюк П.А., Вронский А.С. Клинический случай четырехэтапного лечения мультифокального атеросклероза с использованием гибридных технологий

184 *Marchenko A.V., Myalyuk P.A., Vronskiy A.S.* A clinical case of multifocal atherosclerosis 4-step treatment using hybrid technologies

КАЛЬЦИНИРУЮЩАЯ БОЛЕЗНЬ КЛАПАНОВ СЕРДЦА И КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.126.3

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.02.01

Генетические предикторы кальцинирующей болезни клапанов сердца

А.В. Понасенко¹, А.Г. Кутихин¹, М.В. Хуторная¹, А.Е. Южалин², А.В. Цепоккина¹, А.С. Головкин¹, О.Л. Барбараш¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; Сосновый б-р, 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация;

² Оксфордский институт радиационной онкологии; Рузвельт драйв, ОХ3 7DQ, Оксфорд, Великобритания

Понасенко Анастасия Валериевна, канд. мед. наук, заведующий лабораторией, e-mail: ponaaav@kemcardio.ru;

Кутихин Антон Геннадьевич, мл. науч. сотр.;

Хуторная Мария Владимировна, мл. науч. сотр.;

Южалин Арсений Евгеньевич, аспирант;

Цепоккина Анна Викторовна, мл. науч. сотр.;

Головкин Алексей Сергеевич, доктор мед. наук, ст. науч. сотр.;

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, директор НИИ КПССЗ

Кальцификация клапанов сердца предшествует развитию стеноза клапанов и может представлять собой важный ранний фенотип клапанных пороков. Известно, что развитие кальцификации клапанов часто происходит у членов одной и той же семьи, однако четкие геномные предикторные маркеры этого процесса до сих пор не определены. Цель обзора – оценить изученность влияния полиморфизма генов на развитие аортального стеноза и кальцификации клапанов сердца. По результатам проведенных исследований все ранее описанные геномные предикторы могут быть разделены на три группы в соответствии с уровнем доказательности их связи с данным патологическим процессом. Можно сделать вывод, что вариабельные сайты генов *APOB* (rs1042031 и rs6725189), *ACE* (rs4340), *IL10* (rs1800896 и rs1800872) и *LPA* (rs10455872) могут быть ассоциированы со стенозом аортального клапана с относительно высоким уровнем доказательности. Ряд других полиморфных вариантов, таких как сайт rs1042636 *CaSR*, сайты rs3024491, rs3021094, rs1554286 и rs3024498 *IL10*, а также rs662 *PON1*, rs2276288 *MYO7A*, rs5194 *AGTR1* и rs2071307 *ELN*, могут быть ассоциированы с аортальным стенозом. В то же время описанные корреляции полиморфных участков rs17659543 и rs13415097 *IL1F9* с риском развития кальцификации митрального клапана имеют умеренный уровень доказательности. Некоторые варианты аллели генов сигнального пути кальциевых каналов (*RUNX2* и *SACNA1C*) ассоциированы с кальцификацией клапанов с умеренным уровнем доказательности. Наконец, низкий уровень доказательности имеют выявленные отдельными авторами ассоциации между аортальным стенозом и вариабельные сайты rs1544410 *VDR*, rs6254 *PTH* и rs1800871 *IL10*, и аллели $\epsilon 2$ и $\epsilon 4$ гена *APOE*, с кальцинозом митрального клапана сердца ассоциирован rs4340 гена *ACE*.

Ключевые слова: кальцификация; клапаны сердца; аортальный стеноз; митральное кольцо; митральный клапан; полиморфизм генов; генетическая предрасположенность.

Genetic predictors of calcific valvular heart disease

A.V. Ponasenko¹, A.G. Kutikhin¹, M.V. Khutornaya¹, A.E. Yuzhalin², A.V. Tsepokina¹, A.S. Golovkin¹, O.L. Barbarash¹

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Sosnovy bul'var, 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation;

² Oxford Institute for Radiation Oncology; Roosevelt Drive, Oxford, OX3 7DQ, United Kingdom

Ponassenko Anastasiya Valerievna, MD, PhD, Chief of Laboratory, e-mail: ponaav@kemcardio.ru;
Kutikhin Anton Gennad'evich, Junior Research Associate;
Khutornaya Mariya Vladimirovna, Junior Research Associate;
Yuzhalin Arseniy Evgen'evich, Postgraduate;
Tsepokina Anna Viktorovna, Junior Research Associate;
Golovkin Aleksey Sergeevich, MD, DM, Senior Research Associate;
Barbarash Olga Leonidovna, MD, DM, Professor, Director of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Valvular calcification precedes the development of valvular stenosis and may represent an important early phenotype for valvular heart disease. It is known that development of valvular calcification is likely to occur among members of a family. However, the knowledge about the role of genomic predictive markers in valvular calcification is still elusive. Aims of this review are to assess the impact of gene polymorphisms on risk and severity of aortic stenosis and heart valve calcification. According to the results of the investigations carried out, all polymorphisms may be divided into the three groups conferring the level of evidence of their association with these diseases. It is possible to conclude that *APOB* (rs1042031, and rs6725189), *ACE* (rs4340), *IL10* (rs1800896 and rs1800872), and *LPA* (rs10455872) gene polymorphisms may be associated with aortic stenosis with a relatively high level of evidence. A number of other polymorphisms, such as rs1042636 polymorphism within the *CaSR* gene, rs3024491, rs3021094, rs1554286, and rs3024498 polymorphisms within the *IL10* gene, rs662 polymorphism within the *PON1* gene, rs2276288 polymorphism within the *MYO7A* gene, rs5194 polymorphism within the *AGTR1* gene, and rs2071307 polymorphism within the *ELN* gene, may be associated with aortic stenosis whilst rs17659543 and rs13415097 polymorphisms within the *IL1F9* gene may correlate with a risk of mitral annular calcification with a moderate level of evidence. Certain polymorphisms within the genes of calcium signaling pathway (*RUNX2* and *CACNA1C*) are also associated with heart valve calcification with a moderate level of evidence. Finally, rs1544410 polymorphism within the *VDR* gene, E2 and E4 alleles within the *APOE* gene, rs6254 polymorphism within the *PTH* gene, and rs1800871 polymorphism within the *IL10* gene may be associated with aortic stenosis, whereas rs4340 polymorphism within the *ACE* gene correlates with mitral annular calcification with a low level of evidence.

Keywords: calcification; heart valves; aortic stenosis; mitral annular; mitral valve; gene polymorphisms; genetic susceptibility.

Введение

Увеличение среднего возраста жителей («старение» населения) в большинстве стран мира сопровождается ростом числа хронических заболеваний, в частности кальцинированных пороков клапанов сердца [1]. Термин «кальцинирующая болезнь клапанов сердца» (англ. calcific valvular heart disease) (КБКС) был предложен W. Roberts в 1970 г., тогда как первое упоминание о кальцинозе аортального клапана (АК) было сделано S. Vonet еще в 1679 г., а J. Monckerg в 1904 г. в своей исследовательской статье описал два случая массивной петрификации АК у пожилых людей [2]. Кальцинирующая болезнь клапанов сердца — это возрастной дегенеративный процесс, который отмечается уже к 40–50 годам, в дальнейшем спонтанно прогрессирующий и сопровождающийся развитием гемодинамических нарушений. Кальцификация клапанов сердца предшествует

развитию их стеноза и может представлять собой важный ранний фенотип клапанных пороков [3]. Формированию КБКС способствует первичная деформация клапана в результате атеросклероза с липоидозом, микротромбозами и местным нарушением гемодинамики [1].

Несмотря на то что КБКС, как правило, рассматривается как пассивный, нерегулируемый и дегенеративный процесс, в исследованиях последних лет показано, что механизмы ее развития могут регулироваться аналогично механизмам физиологической минерализации костей [3, 4]. Этиология и патогенез КБКС обусловлены сочетанием многофакторных расстройств, таких как эндотелиальная дисфункция, накопление липидов или инфильтрация тканей воспалительными клетками. Наличие нескольких генов предрасположенности, а также многочисленные экологические детерминанты увеличивают

риск развития КБКС [5–8]. Кроме того, на развитие этой патологии могут влиять принадлежность к мужскому полу, пожилой возраст, артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, высокий уровень липопротеина (а) (ЛПА) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), избыточный вес, ожирение, хроническая болезнь почек и врожденные пороки развития АК [9–11]. Таким образом, КБКС и ишемическая болезнь сердца (ИБС) имеют общие факторы риска, и не удивителен тот факт, что КБКС доказанно ассоциирована с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [12]. В то же время у многих пациентов с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска могут развиваться ИБС или заболевания периферических артерий, однако они не страдают от КБКС, и около половины пациентов с выраженным КБКС не имеют ИБС, что, вероятно, объясняется различием в механизмах развития КБКС и ИБС [13].

В соответствии с современными представлениями КБКС – это активный клеточный процесс, ассоциированный с пролиферативными и воспалительными изменениями, накоплением липидов и остеогенными изменениями митрального и аортального клапанов [14]. При этом в настоящее время не существует путей эффективной профилактики развития КБКС, и единственным вариантом лечения является протезирование клапана [14]. По локализации КБКС можно разделить на кальцифицирующий аортальный стеноз (КАС) и кальцификацию митрального клапана (КМК). По разным оценкам, КАС поражает 2–7% населения в возрасте старше 65 лет [14]. По данным отечественных авторов [15], КМК встречается примерно в 6% случаев при выполнении плановой эхокардиографии, при этом заболеваемость резко увеличивается с возрастом.

Процессы развития КБКС на молекулярном уровне в настоящее время изучены в недостаточной мере. Из ранее опублико-

ванных данных известно, что развитие КБКС часто происходит у членов одной и той же семьи [16, 17], однако четкие геномные предикторные маркеры этого процесса до сих пор не определены. Поэтому идентификация генов-кандидатов КБКС может помочь в выявлении механизмов развития клапанных пороков и привести к значительному улучшению профилактики и лечения этой патологии.

Известно, что субстратом эволюционного отбора и факторами причинно-следственных связей многих заболеваний человека являются индивидуальные различия в комплементарных нуклеотидах (аденин – тимин, гуанин – цитозин), составляющих ДНК. Данные различия называются однонуклеотидными полиморфизмами (англ. single nucleotide polymorphisms (SNP)) и используются, чтобы обеспечить доказательства наличия связи между генотипом и фенотипом [18]. Так как ДНК каждого человека состоит более чем из 3 млрд нуклеотидных пар, то, соответственно, вероятно обнаружение как минимум такого же количества и однонуклеотидных полиморфизмов (полиморфный сайт). Поскольку человек имеет диплоидный набор хромосом, то по каждому полиморфному сайту возможны два гомозиготных генотипа («часто встречаемый вариант», ранее обозначаемый как «дикого типа», и «вариантный») и гетерозиготный генотип (имеющий в своем составе один «часто встречаемый» нуклеотид и один «вариантный»). Состояние гена в виде «варианта» по нуклеотидному составу (вариантные гомо- и гетерозиготные аллели) может приводить к изменениям структуры и/или функции кодируемого белка, сплайсинга или может оказывать влияние на стабильность мРНК [18, 19]. Это, в свою очередь, может вести к увеличению или уменьшению выраженности функции того или иного белка, что может непосредственно влиять на соответствующий механизм гомеостаза и риск развития того или иного заболевания. Однонуклеотидные полиморфизмы могут

определяться при помощи различных технологий генотипирования, которые в настоящий момент достаточно доступны и в рутинной лабораторной практике. Для всеобщего понимания и удобства введен универсальный код для каждого полиморфизма (rs...), где rs — сокращение от «reference SNP», а далее идет цифровой идентификационный номер (англ. ID number).

Ранее нами был опубликован обзор литературы, основанный на имеющихся на тот момент (сентябрь 2013 г.) зарегистрированных в базе PubMed англоязычных публикациях по анализируемой проблеме [7]. Однако в данный обзор не был включен анализ публикаций отечественных авторов, и, соответственно, он не освещает уровень исследований в отношении проблемы КБКС в России. За прошедшее время в зарубежных публикациях также появились новые направления исследований по описываемой проблеме. Таким образом, целью данного обзора явилась оценка влияния однонуклеотидных полиморфизмов на риск формирования КБКС; оценка распространенности полиморфизмов генов-кандидатов в различных популяциях и представление списка полиморфизмов, которые возможно рекомендовать для дальнейшего изучения с точки зрения их влияния на развитие КБКС на основе анализа научных данных отечественных и зарубежных авторов.

Материал и методы

В обзор были включены данные всех релевантных статей, опубликованных до декабря 2015 г. и представленных в базах данных PubMed и Google Scholar. Поисковые запросы задавались посредством следующих вариантов сочетания слов на различных позициях.

Для русскоязычных публикаций: первая позиция — «кальциноз», «кальцинирование», «кальцификация», «аортальный клапан», «аортальный стеноз», «аортальный склероз», «митральный клапан», «стеноз

митрального клапана», «стеноз кольца митрального клапана», «кальцификация клапанов», «кальцинирующая болезнь клапанов сердца». Вторая позиция — «полиморфизм(ы)», «однонуклеотидный(е) полиморфизм(ы)», «мутация(и)», «аллель(и)», «генотип(ы)», «генетические варианты», «геномные варианты» или «предрасположенность».

Для англоязычных публикаций: первая позиция — «calcific», «calcified», «calcification», «aortic calcification», «aortic stenosis», «aortic sclerosis», «mitral calcification», «mitral stenosis» или «mitral sclerosis», «calcific valvular heart disease». Вторая позиция (опускалась в случае «aortic calcification», «aortic stenosis», «aortic sclerosis», «mitral calcification», «mitral stenosis» или «mitral annular sclerosis» на первой позиции) — «valve», «valvular» или «valvar». Третья позиция — «polymorphism(s)», «SNP(s)», «variant(s)», «mutation(s)», «allele(s)», «genotype(s)», «genetic variation», «genomic variation» или «predisposition».

В соответствии с результатами поиска проанализировано 25 релевантных статей (20 статей относительно КАС, 4 — относительно КМК и КАС, 1 — относительно КМК). Проведение метаанализа было невозможным, поскольку в абсолютном большинстве опубликованных работ описаны исследования различных генных полиморфизмов, поэтому проведен сравнительный анализ.

Результаты

Одним из основных механизмов патогенеза КБКС представляется зависимость патологической кальцификации тканей от изменения структуры рецептора к витамину D (англ. vitamin D receptor (*VDR*)) [20]. Через данный рецептор происходит связывание с витамином D, который увеличивает всасывание кальция в кишечнике, отложение кальция в костной ткани и снижает концентрацию паратиреоидного гормона, обеспечивающего повышение уровня кальция в крови [20]. В то же время ослабление

депонирования витамина D в костях и его всасывания в кишечнике в результате изменения структуры или экспрессии его рецептора может быть причиной эктопической минерализации тканей [21]. Первое исследование, посвященное связи полиморфизма гена *VDR* с КАС, было опубликовано в 2001 г. [22]. J.R. Ortlepp et al. предположили, что сайт rs1544410 гена *VDR* может коррелировать с КАС. Авторы включили в исследование 100 пациентов с КАС и 100 человек контрольной группы (сопоставимых по полу, возрасту и наличию ИБС). Им удалось установить, что аллель В данного полиморфного сайта является фактором риска развития КАС (56% в опытной группе, 40% – в контрольной, $p=0,001$) [22]. При этом было установлено, что аллель В может быть связан со сниженной абсорбцией кальция, сниженной минеральной плотностью кости, ускоренной потерей костной массы и повышенной секрецией паратгормона [22]. Однако в 2009 г. F. Schmitz et al. исследовали связь с КАС сайтов rs1544410 и rs1073810 гена *VDR* и rs6254 гена *PTH*, кодирующего паратиреоидный гормон, на выборке J.R. Ortlepp et al. [22, 23]. В отличие от J.R. Ortlepp et al., они не обнаружили статистически значимой корреляции между полиморфизмами гена *VDR* и КАС, но показали, что генотип А/А сайта rs6254 *PTH* ассоциирован с повышенной вероятностью возникновения этой патологии (20,1% в опытной группе, 13,2% – в контрольной, $p=0,007$) [23].

Кальцийчувствительный рецептор (*CaSR*) является вторым важным звеном, стимулирующим реабсорбцию кальция в почках и ингибирующим секрецию паратиреоидного гормона в паращитовидной железе [24]. F. Turkmen et al. стали первыми, кто изучил связь полиморфизма гена *CaSR* с КАС [25]. В их работе, включившей 41 пациента на хроническом гемодиализе (21 пациент с КАС и 20 пациентов контрольной группы без КАС), генотип А/Г сайта rs1042636 был ассоциирован с повышенным риском развития КАС (42,9%

в опытной группе, 15% – в контрольной, $\chi^2=3,840$, $p=0,050$) [25]. Как было предположено авторами, ускоренное накопление кальция на поверхности эндотелия может быть потенциальным механизмом этой связи.

Аполипопротеины и интерлейкины, представляющие собой универсальные маркеры липидного метаболизма и воспаления соответственно, принимают участие в развитии КБКС путем регулирования отложения липидов и врожденного иммунного ответа [26]. N. Gaudreault et al. провели репликационное исследование, включившее 457 пациентов с КАС и 3294 здоровых человека контрольной группы [13]. Авторы генотипировали 52 полиморфизма по 7 генам (гены аполипопротеинов В и Е (*APOB*, *APOE*), ген фактора роста соединительной ткани (*CTGF*), ген интерлейкина-10 (*IL10*), ген паратгормона (*PTH*), ген трансформирующего фактора роста бета-1 (*TGFB1*) и ген рецептора витамина D (*VDR*)) и обнаружили, что несколько полиморфных сайтов генов *APOB* (rs1042031 и rs6725189) и *IL10* (rs1800896, rs1800872, rs3024491, rs3021094, rs1554286 и rs3024498) статистически значимо ассоциированы с КАС. Было показано, что полиморфизм *APOB* связан с тяжестью заболевания, тогда как для полиморфизмов других 5 генов такой связи не установлено [13]. S.D. Avakian et al. оценили распространенность частоты встречаемости аллельных вариантов отдельных полиморфных сайтов генов, кодирующих аполипопротеины А, В и Е (*APOA1*, *APOB* и *APOE*), у 62 пациентов без сахарного диабета с КАС и среди 62 здоровых лиц группы контроля [27]. В соответствии с результатами этой работы аллель $\epsilon 2$ гена *APOE* ассоциирован с повышенным риском развития КАС (32% в опытной группе, 14% – в контрольной, $p=0,034$) [27]. В другой работе – G.M. Novaro et al. оценили связь аллелей и генотипов гена *APOE* с клапанными пороками у 802 человек (включая 43 пациентов с КАС, 165 – с КМК, 594 пациентов

группы контроля, подвергшихся трансторакальной эхокардиографии по поводу других сердечно-сосудистых заболеваний) [28]. Авторами установлено, что аллель $\epsilon 4$ является независимым фактором риска КАС (40% в опытной группе, 27% – в контрольной, ОШ 1,94, 95% ДИ 1,01–3,71, $p=0,046$). Вызываемые этим компаунд-гетерозиготным полиморфизмом изменения липидного профиля были обозначены в качестве потенциального механизма такой корреляции; тем не менее решение этого вопроса все еще остается неясным [27]. В то же время стоит отметить, что J.R. Orltapp et al., в отличие от S.D. Avakian et al. и G.M. Novaro et al., не выявили связи аллелей и генотипов гена *APOE* с вероятностью возникновения данной патологии при обследовании 538 пациентов с КАС и 536 здоровых индивидуумов контрольной группы [27–29].

В.Ж. Arsenaault et al. в своей работе показали значение полиморфизма в сайте rs10455872 гена липопротеина (а) (*LPA*) при развитии КАС [30]. В частности, данный сайт был связан с увеличением риска КАС (ОШ 1,57, 95% ДИ 1,02–2,42) после корректировки на возраст, пол, курение. Это подтвердилось в репликационном исследовании: сайт rs10455872 показал положительную ассоциацию с КАС (ОШ 1,57, 95% ДИ 1,10–2,26) [29]. Полногеномное исследование, проведенное G. Thanassoulis et al. на выборке в 6942 человека, выявило роль полиморфного сайта rs10455872 гена *LPA* при развитии КАС (ОШ на минорный аллель G 2,05, 95% ДИ 1,63–2,57) [31], что в последующем подтвердилось при репликации на европейской, афроамериканской и латиноамериканской когортах ($p<0,05$ для всех сравнений). Так, в проспективном анализе данный сайт гена *LPA* был также ассоциирован с КАС (относительный риск (ОР) на минорный аллель G 1,68; 95% ДИ 1,32–2,15) у шведов с зарегистрированным клинически аортальным стенозом из зарегистрированного регистра Malmö Diet and Cancer Study (MDCS); эти результаты были также реплицированы

на независимых когортах шведов и датчан [32, 33]. Исследователи продемонстрировали, что уровень *LPA*, частично детерминируемый сайтом rs10455872, ассоциирован с КАС, что свидетельствует о его причинной роли [31]. Кроме того, G. Thanassoulis et al. также показали, что полиморфные сайты rs17659543 и rs13415097, расположенные около гена провоспалительного интерлейкина 36 гамма (*IL1F9*), входящего в кластер генов на второй хромосоме цитокинового семейства интерлейкина-1, статистически значимо ассоциированы с КМК ($p=1,5\times 10^{-8}$ и $p=1,8\times 10^{-8}$ соответственно) [31].

P.R. Kamstrup et al. объединили данные двух проспективных популяционных исследований – Copenhagen City Heart Study (1991–2011; 10 803 обследованных) и Copenhagen General Population Study (2003–2011; 66 877 обследованных) [32]. Всего 77 680 датчан наблюдались на протяжении 20 лет, в течение которых 454 пациентам был поставлен диагноз КАС. В этом исследовании носители минорного аллеля G сайта rs10455872 гена *LPA* имели повышенную вероятность возникновения КАС (ОШ 1,6, 95% ДИ 1,2–2,0 и ОШ 1,5, 95% ДИ 0,5–4,8 для гетеро- и вариантных гомозигот соответственно). Носители минорного аллеля G сайта rs10455872 имели повышенный уровень *LPA*, что может объяснить эту связь (более того, генотип сайта rs10455872 определял 28% уровня *LPA* плазмы крови) [32]. Наконец, В.Ж. Arsenaault et al. исследовали 1435 полиморфных сайтов генов, ассоциированных с уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (*GALNT2*, *LPL*, *ABCA1*, *APOA5*, *SCARB1*, *LIPC*, *CETP*, *LCAT*, *LIPG*, *APOC4* и *PLTP*) на выборке из 382 пациентов с КАС и 401 здорового человека контрольной группы [33]. Статистически значимых связей выявлено не было, и авторы сделали вывод, что полиморфизмы генов, кодирующих участвующие в метаболизме ЛПВП белки, не изменяют риск развития КАС [33].

Проведенное в 2004 г. в отношении полиморфизмов генов врожденного иммун-

ного ответа исследование J.R. Otlepp et al. выявило, что аллель G полиморфизма rs1800896, аллель C rs1800871 и C rs1800872 гена *IL10* могут являться рисковыми предикторами тяжести КАС [34]. Продолжение поиска генетических ассоциаций в этом направлении нашло отражение в работе группы исследователей под руководством N. Gaudreault [13]. Показано, что имеются значительные генетические различия между пациентами с КАС и контрольной группой по промоторному сайту rs1800872 гена *IL10*, ответственного за регуляцию выработки кодированного противовоспалительного цитокина. Авторы определили, что частота минорного аллеля A rs1800872 у пациентов с КАС выше по сравнению с аналогичной частотой в контрольной группе (30% против 20, $p=6,2 \times 10^{-11}$). Также, продемонстрировано, что аллели rs1800896, rs1800871 и rs1800872, связанные с низкой продукцией *IL10*, формируют гаплотип (АТА), ассоциированный с высокой степенью кальцификации. При этом корреляции между отдельно взятым сайтом rs1800871 и КБКС определено не было [13]. В 2015 г. Y. An et al. подтвердили данные об ассоциации полиморфизмов гена *IL10* с КБКС [5]. В этом исследовании проведен анализ ассоциаций двух сайтов гена *IL10* (rs1800871 и rs1800872) с КАС или КМК у представителей трех народностей общим числом 1065 человек (605 – народность хан, 192 – уйгуры, 268 – казахи), проживающих в Китае. Установлено, что сайт rs1800871 связан с клапанной кальцификацией у населения хан и казахов по рецессивной модели наследования ($p < 0,001$ и $p = 0,031$ соответственно). В то же время rs1800872 ассоциирован с клапанной кальцификацией как для населения хан и казахов, так и уйгуров ($p < 0,001$, $p = 0,023$, $p = 0,009$ соответственно) по доминантной модели наследования, а разница оставалась статистически значимой и после многовариантного регулирования [5].

Поскольку гипертензия является фактором риска КБКС [35], логичны исследова-

ния в направлении экспрессии ангиотензинпревращающего фермента в развитии данного заболевания. V. Davutoglu, M. Nacak обследовали 82 пациента с КМК и 154 здоровых индивидуума контрольной группы [36]. Ими показано, что аллель I сайта rs4340 гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*) ассоциирован с повышенным риском развития КМК ($\chi^2=6,2$, $df=2$, $p=0,043$). F.S. Ertas et al. выявили статистически значимое влияние на тяжесть КАС аллеля D сайта rs4340 гена *ACE* (ОШ 3,2, 95% ДИ 1,5–7,2) при обследовании 305 пациентов с КАС [37].

Сигнальный путь через белки Klotho- β -Klotho-FGF-23 играет важную роль в фосфорно-кальциевом гомеостазе, влияя на синтез витамина D и всасывание фосфатов. Изменения в экспрессии этих белков могут влиять на развитие КБКС [38]. В исследование N. Tangri et al. [39] было включено 1389 пациентов с КМК или КАС и 2139 здоровых лиц контрольной группы из Framingham Heart Study Offspring Cohort. Но вопреки выдвинутой гипотезе авторы не выявили связи полиморфизмов генов *Klotho*, β -*Klotho* и гена, кодирующего фактор роста фибробластов 23 (FGF-23), составляющих сигнальный путь Klotho- β -Klotho-FGF-23, с КБКС.

L.M. Moura et al. [40] впервые исследовали связь полиморфизмов гена антиоксидантного фермента параоксоназы *PON1* (сайты rs854560 и rs662) с КАС на выборке из 67 пациентов с этим заболеванием и на 251 здоровом человеке из контрольной группы. В соответствии с результатами их исследования аллель R сайта rs662 может быть рассмотрен как фактор риска развития КАС (83,2% в опытной группе, 72,9% – в контрольной, $p=0,01$). Кроме того, аллель R показан как предиктор скорости развития КАС (ОШ 1,35, 95% ДИ 1,1–1,7, $p=0,003$) в анализе многофакторной логической регрессии с введением поправок на пол, возраст, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, степени кальцификации клапана, гипертрофии

ЛЖ, применение статинов и исходную тяжесть КАС.

В том же году S.G. Ellis et al. провели исследование, включившее 265 пациентов с КАС и 961 человека контрольной группы [41]. Все образцы ДНК были генотипированы по 660 генным полиморфным сайтам, три из которых были статистически значимо ассоциированы с КАС (rs2276288 гена одного из типов миозина (*MYO7A*), $p=0,001$; rs5194 гена рецептора к ангиотензину II 1-го типа (*AGTR1*), $p=0,004$; и rs2071307 гена эластина (*ELN*), $p=0,005$) [41].

Наконец, коллектив американских авторов опубликовал результаты, показывающие, что мутации в гене раннего эмбрионального развития *NOTCH1* могут вызывать дефект развития АК, а затем осаждение кальция, вызывающего КАС [42]. В более поздних работах V. Garg et al. и K. Bosse et al. также представлены сигнальные пути *Notch1* в качестве причин развития КАС [43, 44]. В 2013 г. у канадцев французского происхождения было проведено генотипирование 14 молекулярных вариантов гена *NOTCH1*, в том числе редких мутаций [45]. Полиморфный сайт rs13290979, расположенный в интроне 2-го гена *NOTCH1*, продемонстрировал ассоциацию с КАС ($p=0,003$), и связь оставалась значимой после коррекции на множественные сравнения. Тем не менее после учета стратификации на контрольную группу эта ассоциация не являлась значимой ($p=0,088$) [45].

В завершение в ноябре 2015 г. была опубликована работа S. Guaique-Olarte et al., представляющая собой метаанализ двух полногеномных исследований по 474 и 486 случаев из исследовательских центров в Квебеке (Канада) и Париже (Франция) соответственно [46]. Авторы данного исследования определили 25 полиморфизмов генов предрасположенности. Сигнальный путь метаболизма кальция был самым крупным набором генов, имеющим умеренные ассоциативные связи с КАС. Два полиморфизма, расположенные в гене

RUNX2, кодирующем остеогенный транскрипционный фактор, продемонстрировали ассоциативную связь (ассоциативное исследование генома, $p=5,33 \times 10^{-5}$) с КАС [46]. Ген *CACNA1C*, кодирующий субъединицу потенциалзависимого кальциевого канала, был также связан с КБКС. Аналогично уровни экспрессии мРНК генов *RUNX2* и *CACNA1C* были выше у лиц, имеющих КБКС [46].

Обсуждение

В результате анализа опубликованных литературных данных об отечественных исследованиях в области поиска геномных предикторов развития КБКС мы не обнаружили какой-либо информации по данной проблеме. Русскоязычные публикации в основном касаются клинических характеристик [1, 47] и методов хирургического лечения [15] данного заболевания, тогда как информация о генах-кандидатах КБКС [2] частично отражает состояние вопроса в зарубежных изданиях, опубликованных на момент написания авторами соответствующих обзоров. На сегодняшний день известно о предрасположенности к развитию КБКС среди родственников. Изучение родословных позволило исключить сцепленное с полом наследование и считать КБКС заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования [16], но большая часть вопросов до конца не выяснена. Исследователи в основном сходятся во мнении, что КБКС следует рассматривать как отдельную и четко очерченную нозологическую форму с тонко регулируемым патогенетическим развитием. Тем не менее еще в 1999 г. отечественные ученые указывали на малое количество исследований в данной области, характерное для нашей страны [47]. Но и эти публикации в большинстве принадлежат кардиохирургам, а споры об этиологии кальцинозов клапанов сердца не утихают с 1904 г. [47]. Однако в отечественной литературе вопросы генетических предикторов и поиск генов-кандидатов обсуждаются только с позиции ссылок на за-

рубежные источники, представленные в настоящем обзоре [48, 49].

В то же время и опубликованные по проблеме изучения генетических предикторов КБКС статьи неоднозначны. Данные литературы имеют ряд несоответствий. Так, J.R. Orllepp et al. [22] идентифицировали аллель В полиморфного сайта rs1544410 гена *VDR* в качестве фактора риска развития КАС, однако его последователи (F. Schmitz et al. [23] и N. Gaudreault et al. [13]) не выявили такой связи на выборках большего размера. Более того, F. Schmitz et al. [23] обследовали пациентов из выборки той же клиники, что и J.R. Orllepp et al. [22], поэтому можно говорить об отсутствии популяционных различий между этими двумя исследованиями. Кроме того, N. Gaudreault et al. исследовали еще 19 полиморфных сайтов гена *VDR*, но не обнаружили статистически значимой связи с КАС [13], что свидетельствует об их (в лучшем случае) небольшой роли в развитии этого заболевания. Положительные результаты, полученные в первом исследовании J.R. Orllepp et al. [22], могли быть случайными вследствие неадекватного размера выборки, и это можно рассматривать как классический пример преждевременности интерпретации при построении выводов.

Кроме того, S.D. Avakian et al. выявили, что аллель $\epsilon 2$ гена *APOE* – фактор риска развития КАС [27], в то время как G.M. Novaro et al. получили аналогичные результаты по аллели $\epsilon 4$ [28], а J.R. Orllepp et al. [30] и N. Gaudreault et al. [13] не обнаружили никакой корреляции между вариантами гена *APOE* с КАС. Различия по статистически значимым аллелям могут зависеть от популяции, поскольку возможно, что различные аллели одного полиморфного сайта ассоциированы с КАС в бразильской [27] и американской популяциях [28], как это часто происходит с отдельными вариантами генов и носит популяционный приспособительный характер. Другими причинами подобных различий между

результатами при исследованиях могут быть различия по гендерно-возрастным и клинико-патологическим характеристикам либо по иным факторам, оказывающим влияние при интерпретации результатов исследований.

Помимо этого, два различных исследования, проведенных в турецкой популяции V. Davutoglu, M. Nacak и F.S. Ertas et al., идентифицировали как факторы риска клапанного стеноза обратные друг другу аллели сайта rs4340 гена *ACE* [36, 37]; однако они исследовали различные заболевания (КМК и КАС), и возможно, что оба аллеля одного полиморфного сайта противоположно ассоциированы с риском развития двух схожих, но все же разных клапанных патологий. Также существуют несоответствия в результатах различных исследований при изучении ассоциаций полиморфных сайтов гена *IL10*. Так, J.R. Orllepp et al. идентифицировали варианты аллели сайтов rs1800896, rs1800871 и rs1800872 как факторы риска тяжести КАС [34]. В противоположность, N. Gaudreault et al. продемонстрировали протективный эффект вариантного аллеля сайта rs1800896 и не выявили корреляции сайта rs1800871 и КАС во франко-канадской популяции [13]. Наконец, F. Schmitz et al. выявили положительную связь генотипа А/А сайта rs6254 гена *PTH* с КАС в отличие от N. Gaudreault et al., которые не получили аналогичных результатов [13, 23].

Тем не менее все эти несоответствия могут быть объяснены популяционной зависимостью связей или рядом иных причин, указанных выше.

При этом в отношении генов *TGFB1*, *CTGF*, *LPA* и *APOB* результаты различных исследований были сопоставимы. В том числе P. Nordstrom et al. и N. Gaudreault et al. не выявили связи полиморфизма гена *TGFB1* с КАС [13, 50], а J.R. Orllepp et al. и N. Gaudreault et al. не нашли корреляции между этим заболеванием и полиморфными сайтами гена *CTGF* [13, 34]. Тем не менее G. Thanassoulis et al. и P.R. Kamstrup et al.

получили схожие положительные результаты в отношении сайта rs10455872 гена *LPA* [31, 32], а S.D. Avakian et al. и N. Gaudreault et al. обнаружили связь полиморфизма гена *APOB* с КАС [13, 27]. В отношении других генных полиморфизмов имеются лишь единичные работы.

Все описанные ассоциации полиморфных сайтов, включенных в данный обзор генов, могут быть разделены на три группы в соответствии с уровнем доказательности их связи с клапанным стенозом. Можно сделать вывод, что для полиморфных сайтов гена *APOB* (rs1042031 и rs6725189), гена *ACE* (rs4340), гена *IL10* (rs1800896 и rs1800872) и гена *LPA* (rs10455872) описаны ассоциации с клапанным стенозом с относительно высоким уровнем доказательности, поскольку положительная связь с этой патологией была выявлена более чем в одной работе и не было исследований с отрицательным результатом. Гены сигнального пути кальциевых каналов (*RUNX2* и *CACNA1C*), результаты ассоциаций с которыми получены в двух полногеномных исследованиях с достаточным объемом выборок, ассоциированы с КБКС также с относительно высоким уровнем доказательности. Ряд других полиморфных сайтов, таких как rs1042636 гена *CaSR*, сайты rs3024491, rs3021094, rs1554286 и rs3024498 гена *IL10*, rs662 гена *PON1*, rs2276288 гена *MYO7A*, rs5194 гена *AGTR1* и rs2071307 гена *ELN*, могут быть ассоциированы с АС, а полиморфные сайты rs17659543 и rs13415097 гена *IL1F9* могут коррелировать с риском развития КМК с умеренным уровнем доказательности, поскольку их связь была подтверждена лишь в одном исследовании, однако отрицательных результатов в их отношении получено не было. Наконец, полиморфные сайты rs1544410 гена *VDR*, rs6254 гена *PTH* и rs1800871 гена *IL10*, а также аллели $\epsilon 2$ и $\epsilon 4$ гена *APOE* могут быть ассоциированы с КАС с низким уровнем доказательности, поскольку касательно них были получены как положительные, так и отрицательные

результаты в отношении 1:1. В то же время интегративная система этих генных полиморфных сайтов могла бы быть полезной в профилактике стеноза нативных и протезированных клапанов через определение групп риска и специфические профилактические мероприятия для них.

К сожалению, представляется невозможным сравнить полногеномные исследования и традиционные исследования типа случай-контроль по данной проблеме, поскольку на сегодняшний день полногеномных исследований недостаточно. Генетическая предрасположенность к развитию клапанного стеноза определенно может существовать; тем не менее к настоящему времени идентифицировано лишь несколько протективных и рискованных генотипов и аллелей. Кроме того, существует особый интерес в расшифровке геномных маркеров риска кальцификации биологических протезов клапанов сердца, однако таких исследований пока описано не было.

Выводы

Исследование связи между определенными генными полиморфизмами и риском развития клапанного кальцинированного стеноза довольно перспективно для идентификации групп риска и разработки системы профилактических мер, что может помочь снизить заболеваемость и смертность от этой патологии. Определение геномных предикторов КБС может быть достаточно ценным для практической кардиологии и кардиохирургии. Основными ограничениями проанализированных нами работ являются гетерогенность различных популяций, часто малый размер выборки и несоответствие методов генотипирования. Проведенных к настоящему времени релевантных исследований довольно мало. Результаты исследований по связи полиморфизма генов с КАС или КМК должны быть реплицированы на выборках большего объема. Дальнейшие исследования в различных популяциях на больших выборках и полногеномные ис-

следования необходимы для подтверждения ранее полученных результатов.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Литература

1. *Егоров И.В.* Сенильный аортальный стеноз: современное состояние проблемы (к 110-летию публикации И.Г. Менкеберга). *Consilium medicum*. 2014; 16 (1): 17–23.
2. *Лутай М.И., Голикова И.П.* Кальциноз венечных артерий, аорты клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца: патофизиология, взаимосвязь, прогноз, стратификация риска. *Український кардіологічний журнал*. 2015; 2: 99–112.
3. *Monckerg J.G.* Der normale histologische Bau und die Sklerose Aortenklappen. *Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.* 1904; 176: 472.
4. *Schoen F.J., Levy R.J.* Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79: 1072–80.
5. *An Y., Wang Y.T., Ma Y.T., Wulasihan M., Huang Y.* et al. IL-10 genetic polymorphisms were associated with valvular calcification in han, uygur and kazak populations in Xinjiang, China. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0128965.
6. *Furukawa K.* Recent advances in research on human aortic valve calcification. *J. Pharmacol. Sci.* 2014; 124: 129–37.
7. *Kutikhin A.G., Yuzhalin A.E., Brusina E.B., Ponasenko A.V., Golovkin A.S., Barbarash O.L.* Genetic predisposition to calcific aortic stenosis and mitral annular calcification. *Mol. Biol. Rep.* 2014; 41 (9): 5645–63.
8. *Мартынович Т.В., Акимова Н.С., Федотов Э.А., Шварц Ю.Г.* Полиморфизм генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском, и когнитивные функции пациентов с хронической сердечной недостаточностью и здоровых лиц. Пилотное исследование. *Сердечная недостаточность*. 2015; 2: 93–9.
9. *Rajamannan M., Evans F.J., Aikawa E., Grande-Allen K.J., Demer L.L.* et al. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: a review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation*. 2011; 124: 1783–91.
10. *Fox C.S., Vasan R.S., Parise H., Levy D., O'Donnell C.J.* Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003; 107: 1492–6.
11. *Li C., Xu S., Gotlieb A.I.* The response to valve injury. A paradigm to understand the pathogenesis of heart valve disease. *Cardiovasc. Pathol.* 2011; 20: 183–90.
12. *Cosmi J.E., Kort S., Tunick P.A., Rosenzweig B.P., Freedberg R.S.* et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with «benign» aortic valve thickening. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 2345–7.
13. *Gaudreault N., Ducharme V., Lamontagne M., Gauque-Olarte S., Mathieu P.* et al. Replication of genetic association studies in aortic stenosis in adults. *Am. J. Cardiol.* 2011; 108 (9): 1305–10.
14. *Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F., Antunes M.J., Barón-Esquivias G.* et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2451–96.
15. *Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Фатулаев З.Ф., Кемова С.Ш.* Реконструкция фиброзного кольца митрального клапана при распространенном кальцинозе в сочетании с хирургическим лечением ишемической болезни сердца. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2014; 15 (5): 53–8.
16. *Probst V., Le Scouarnec S., Legendre A., Jousseau V., Jaafar P.* et al. Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France. *Circulation*. 2006; 113 (6): 856–60.
17. *Bella J.N., Tang W., Kraja A., Rao D.C., Hunt S.C.* et al. Genome-wide linkage mapping for valve calcification susceptibility loci in hypertensive sibships: the Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Hypertension*. 2007; 49: 453–60.
18. *Duran C., Appleby N., Vardy M., Imelfort M., Edwards D., Batley J.* Single nucleotide polymorphism discovery in barley using auto SNPdb. *Plant. Biotechnol. J.* 2009; 7 (4): 326–33.
19. *Tierney M.J., Medcalf R.L.* Plasminogen activator inhibitor type 2 contains mRNA instability elements within exon 4 of the coding region. Sequence homology to coding region instability determinants in other mRNAs. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 13675–84.
20. *Mozos I., Marginean O.* Links between vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 109275.
21. *Schmidt N., Brandsch C., Kühne H., Thiele A., Hirche F., Stangl G.I.* Vitamin D receptor deficiency and low vitamin D diet stimulate aortic calcification and osteogenic key factor expression in mice. *PLoS One*. 2012; 7 (4): e35316.
22. *Ortlepp J.R., Hoffmann R., Ohme F., Lauscher J., Bleckmann F.* et al. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis. *Heart*. 2001; 85: 635–8.
23. *Schmitz F., Ewering S., Zerres K., Klomfass S., Hoffmann R., Ortlepp J.R.* Parathyroid hormone gene variant and calcific aortic stenosis. *J. Heart Valve Dis.* 2009; 18: 262–7.
24. *Alfadda T.I., Saleh A.M., Houillier P., Geibel J.P.* Calcium-sensing receptor 20 years later. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2014; 307 (3): C221–31.
25. *Turkmen F., Ozdemir A., Sevinc C., Eren P.A., Demiral S.* Calcium-sensing receptor gene polymorphisms and cardiac valvular calcification in patients with chronic renal failure: a pilot study. *Hemodial. Int.* 2009; 13: 176–80.

26. Mathieu P., Boulanger M.C. Basic mechanisms of calcific aortic valve disease. *Can. J. Cardiol.* 2014; 30 (9): 982–93.
27. Avakian S.D., Annicchino-Bizzacchi J.M., Grinberg M., Ramires J.A., Mansura A.P. Apolipoproteins AI, B, and E polymorphisms in severe aortic valve stenosis. *Clin. Genet.* 2001; 60: 381–4.
28. Novaro G.M., Sachar R., Pearce G.L., Sprecher D.L., Griffin B.P. Association between apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease. *Circulation.* 2003; 108 (15): 1804–8.
29. Arsenault B.J., Boekholdt S.M., Dubé M.P., Rhéaume E., Wareham N.J. et al. Lipoprotein (a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2014; 7 (3): 304–10.
30. Ortлеpp J.R., Pillich M., Mevissen V., Krantz C., Kimmel M., Autschbach R. et al. APOE alleles are not associated with calcific aortic stenosis. *Heart.* 2006; 92: 1463–6.
31. Thanassoulis G., Campbell C.Y., Owens D.S., Smith J.G., Smith A.V. Genetic associations with valvular calcification and aortic. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (6): 503–12.
32. Kamstrup P.R., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Elevated lipoprotein (a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (5): 470–7.
33. Arsenault B.J., Dubé M.P., Brodeur M.R. Evaluation of links between high-density lipoprotein genetics, functionality, and aortic valve stenosis risk in humans. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34: 457–62.
34. Ortлеpp J.R., Schmitz F., Mevissen V., Weiss S., Huster J. et al. The amount of calcium-deficient hexagonal hydroxyapatite in aortic valves is influenced by gender and associated with genetic polymorphisms in patients with severe calcific aortic stenosis. *Eur. Heart J.* 2004; 25 (6): 514–22.
35. Goldbarg S.H., Elmariah S., Miller M.A., Fuster V. Insights into degenerative aortic valve disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (13): 1205–13.
36. Davutoglu V., Nacak M. Influence of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism on rheumatic valve involvement, valve severity and subsequent valve calcification. *J. Heart Valve Dis.* 2005; 14: 277–81.
37. Ertas F.S., Hasan T., Ozdol C., Gulec S., Atmaca Y. et al. Relationship between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and severity of aortic valve calcification. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82: 944–50.
38. Mattoo R.L. The roles of fibroblast growth factor (FGF)-23, α -Klotho and furin protease in calcium and phosphate homeostasis: a mini-review. *Indian J. Clin. Biochem.* 2014; 29 (1): 8–12.
39. Tangri N., Alam A., Wooten E.C., Huggins G.S. Lack of association of Klotho gene variants with valvular and vascular calcification in Caucasians: a candidate gene study of the Framingham Offspring Cohort. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 3998–4002.
40. Moura L.M., Faria S., Brito M., Pinto F.J., Kristensen S.D. et al. Relationship of PON1 192 and 55 gene polymorphisms to calcific valvular aortic stenosis. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 2012; 2: 123–32.
41. Ellis S.G., Dushman-Ellis S., Luke M.M., Murugesan G., Kottke-Marchant K. et al. Pilot candidate gene analysis of patients ≥ 60 years old with aortic stenosis involving a tricuspid aortic valve. *Am. J. Cardiol.* 2012; 110: 88–92.
42. Garg V., Muth A.N., Ransom J.F., Schluterman M.K., Barnes R. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature.* 2005; 437: 270–4.
43. Garg V. Molecular genetics of aortic valve disease. *Curr. Opin. Cardiology.* 2006; 213: 180–4.
44. Bosse K., Hans C.P., Zhao N., Koenig S.N., Huang N. et al. Endothelial nitric oxide signaling regulates Notch1 in aortic valve disease. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2013; 60: 27–35.
45. Ducharme V., Guaque-Olarte S., Gaudreault N., Pibarot P., Mathieu P., Bossé Y. NOTCH1 genetic variants in patients with tricuspid calcific aortic valve stenosis. *J. Heart Valve Dis.* 2013; 22 (2): 142–9.
46. Guaque-Olarte S., Messika-Zeitoun D., Droit A., Lamontagne M., Tremblay-Marchand J. et al. Calcium signaling pathway genes RUNX2 and CACNA1C are associated with calcific aortic valve disease. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2015; 8 (6): 812–22.
47. Егоров И.В., Шостак Н.А., Артюхина Е.А. Аортальный стеноз дегенеративного генеза – проблема на пересечении мнений. *Российский кардиологический журнал.* 1999; 4: 50–3.
48. Цурко В.В. Остеопороз, кальцификация ткани и атерогенез: роль кальция и витамина D в пусковом механизме. *Клиническая геронтология.* 2009; 15 (2): 3–8.
49. Чипигина Н.С., Урвачева Г.М., Шостак Н.А. Клиническое значение идиопатического кальциноза кольца митрального клапана. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2011; 7 (4): 483–6.
50. Nordström P., Glader C.A., Dahlén G., Birgander L.S., Lorentzon R. et al. Oestrogen receptor alpha gene polymorphism is related to aortic valve sclerosis in postmenopausal women. *J. Intern. Med.* 2003; 254: 140–6.

References

1. Egorov I.V. Senile aortic stenosis: current state of problem (to the 110th anniversary of the I.G. Menkeberg's publication). *Consilium medicum.* 2014; 16 (1): 17–23 (in Russian).
2. Lutay M.I., Golikova I.P. Calcification of the coronary arteries, aorta, heart valves and ischemic heart disease: pathophysiology, relationship, prognosis, risk stratification. *Ukrain's'kyj kardiologichnyj zhurnal.* 2015; 2: 99–112 (in Russian).
3. Monckerg J.G. Der normale histologische Bau und die Sklerose Aortenklappen. *Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.* 1904; 176: 472.
4. Schoen F.J., Levy R.J. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79: 1072–80.

5. An Y., Wang Y.T., Ma Y.T., Wulasihan M., Huang Y. et al. IL-10 genetic polymorphisms were associated with valvular calcification in han, uygur and kazak populations in Xinjiang, China. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0128965.
6. Furukawa K. Recent advances in research on human aortic valve calcification. *J. Pharmacol. Sci.* 2014; 124: 129–37.
7. Kutikhin A.G., Yuzhalin A.E., Brusina E.B., Ponasenko A.V., Golovkin A.S., Barbarash O.L. Genetic predisposition to calcific aortic stenosis and mitral annular calcification. *Mol. Biol. Rep.* 2014; 41 (9): 5645–63.
8. Martynovich T.V., Akimova N.S., Fedotov E.A., Shvarts Yu.G. Polymorphism of genes associated with increased cardiovascular risk and cognitive functions in patients with chronic heart failure and healthy individuals. A pilot study. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2015; 2: 93–9 (in Russian).
9. Rajamannan M., Evans F.J., Aikawa E., Grande-Allen K.J., Demer L.L. et al. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: a review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation*. 2011; 124: 1783–91.
10. Fox C.S. Vasan R.S., Parise H., Levy D., O'Donnell C.J. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003; 107: 1492–6.
11. Li C., Xu S., Gottlieb A.I. The response to valve injury. A paradigm to understand the pathogenesis of heart valve disease. *Cardiovasc. Pathol.* 2011; 20: 183–90.
12. Cosmi J.E., Kort S., Tunick P.A., Rosenzweig B.P., Freedberg R.S. et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with «benign» aortic valve thickening. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 2345–7.
13. Gaudreault N., Ducharme V., Lamontagne M., Guauque-Olarte S., Mathieu P. et al. Replication of genetic association studies in aortic stenosis in adults. *Am. J. Cardiol.* 2011; 108 (9): 1305–10.
14. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F., Antunes M.J., Barón-Esquivias G. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2451–96.
15. Bockeria L.A., Bockeria O.L., Fatulaev Z.F., Kemovalva S.Sh. Reconstruction of the fibrous ring of the mitral valve in advanced calcification in conjunction with surgical treatment of coronary heart disease. *Bulleten' Nauchnogo Tsentra Serdechno-Sosudistoy Khirurgii imeni A.N. Bakuleva Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk.* 2014; 15 (5): 53–8 (in Russian).
16. Probst V., Le Scouarnec S., Legendre A., Jousseau-me V., Jaafar P. et al. Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France. *Circulation*. 2006; 113 (6): 856–60.
17. Bella J.N., Tang W., Kraja A., Rao D.C., Hunt S.C. et al. Genome-wide linkage mapping for valve calcification susceptibility loci in hypertensive sibships: the Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Hypertension*. 2007; 49: 453–60.
18. Duran C., Appleby N., Vardy M., Imelfort M., Edwards D., Batley J. Single nucleotide polymorphism discovery in barley using auto SNPdb. *Plant. Biotechnol. J.* 2009; 7 (4): 326–33.
19. Tierney M.J., Medcalf R.L. Plasminogen activator inhibitor type 2 contains mRNA instability elements within exon 4 of the coding region. Sequence homology to coding region instability determinants in other mRNAs. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 13675–84.
20. Mozos I., Marginean O. Links between vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 109275.
21. Schmidt N., Brandsch C., Kühne H., Thiele A., Hirche F., Stangl G.I. Vitamin D receptor deficiency and low vitamin D diet stimulate aortic calcification and osteogenic key factor expression in mice. *PLoS One*. 2012; 7 (4): e35316.
22. Ortlepp J.R., Hoffmann R., Ohme F., Lauscher J., Bleckmann F. et al. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis. *Heart*. 2001; 85: 635–8.
23. Schmitz F., Ewering S., Zerres K., Klomfass S., Hoffmann R., Ortlepp J.R. Parathyroid hormone gene variant and calcific aortic stenosis. *J. Heart Valve Dis.* 2009; 18: 262–7.
24. Alfadda T.I., Saleh A.M., Houillier P., Geibel J.P. Calcium-sensing receptor 20 years later. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2014; 307 (3): C221–31.
25. Turkmen F., Ozdemir A., Sevinc C., Eren P.A., Demiral S. Calcium-sensing receptor gene polymorphisms and cardiac valvular calcification in patients with chronic renal failure: a pilot study. *Hemodial. Int.* 2009; 13: 176–80.
26. Mathieu P., Boulanger M.C. Basic mechanisms of calcific aortic valve disease. *Can. J. Cardiol.* 2014; 30 (9): 982–93.
27. Avakian S.D., Annicchino-Bizzacchi J.M., Grinberg M., Ramires J.A., Mansura A.P. Apolipoproteins AI, B, and E polymorphisms in severe aortic valve stenosis. *Clin. Genet.* 2001; 60: 381–4.
28. Novaro G.M., Sachar R., Pearce G.L., Sprecher D.L., Griffin B.P. Association between apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease. *Circulation*. 2003; 108 (15): 1804–8.
29. Arsenault B.J., Boekholdt S.M., Dubé M.P., Rhéaume E., Wareham N.J. et al. Lipoprotein (a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2014; 7 (3): 304–10.
30. Ortlepp J.R., Pillich M., Mevissen V., Krantz C., Kimmel M., Autschbach R. et al. APOE alleles are not associated with calcific aortic stenosis. *Heart*. 2006; 92: 1463–6.
31. Thanassoulis G., Campbell C.Y., Owens D.S., Smith J.G., Smith A.V. Genetic associations with

- valvular calcification and aortic. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (6): 503–12.
32. Kamstrup P.R., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Elevated lipoprotein (a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (5): 470–7.
 33. Arsenault B.J., Dubé M.P., Brodeur M.R. Evaluation of links between high-density lipoprotein genetics, functionality, and aortic valve stenosis risk in humans. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34: 457–62.
 34. Ortлеpp J.R., Schmitz F., Mevissen V., Weiss S., Huster J. et al. The amount of calcium-deficient hexagonal hydroxyapatite in aortic valves is influenced by gender and associated with genetic polymorphisms in patients with severe calcific aortic stenosis. *Eur. Heart J.* 2004; 25 (6): 514–22.
 35. Goldbarg S.H., Elmariah S., Miller M.A., Fuster V. Insights into degenerative aortic valve disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (13): 1205–13.
 36. Davutoglu V., Nacak M. Influence of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism on rheumatic valve involvement, valve severity and subsequent valve calcification. *J. Heart Valve Dis.* 2005; 14: 277–81.
 37. Ertas F.S., Hasan T., Ozdol C., Gulec S., Atmaca Y. et al. Relationship between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and severity of aortic valve calcification. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82: 944–50.
 38. Mattoo R.L. The roles of fibroblast growth factor (FGF)-23, α -Klotho and furin protease in calcium and phosphate homeostasis: a mini-review. *Indian J. Clin. Biochem.* 2014; 29 (1): 8–12.
 39. Tangri N., Alam A., Wooten E.C., Huggins G.S. Lack of association of Klotho gene variants with valvular and vascular calcification in Caucasians: a candidate gene study of the Framingham Offspring Cohort. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 3998–4002.
 40. Moura L.M., Faria S., Brito M., Pinto F.J., Kristensen S.D. et al. Relationship of PON1 192 and 55 gene polymorphisms to calcific valvular aortic stenosis. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 2012; 2: 123–32.
 41. Ellis S.G., Dushman-Ellis S., Luke M.M., Murugesan G., Kottke-Marchant K. et al. Pilot candidate gene analysis of patients ≥ 60 years old with aortic stenosis involving a tricuspid aortic valve. *Am. J. Cardiol.* 2012; 110: 88–92.
 42. Garg V., Muth A.N., Ransom J.F., Schluterman M.K., Barnes R. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature.* 2005; 437: 270–4.
 43. Garg V. Molecular genetics of aortic valve disease. *Curr. Opin. Cardiology.* 2006; 213: 180–4.
 44. Bosse K., Hans C.P., Zhao N., Koenig S.N., Huang N. et al. Endothelial nitric oxide signaling regulates Notch1 in aortic valve disease. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2013; 60: 27–35.
 45. Ducharme V., Guaque-Olarte S., Gaudreault N., Pibarot P., Mathieu P., Bossé Y. NOTCH1 genetic variants in patients with tricuspid calcific aortic valve stenosis. *J. Heart Valve Dis.* 2013; 22 (2): 142–9.
 46. Guaque-Olarte S., Messika-Zeitoun D., Droit A., Lamontagne M., Tremblay-Marchand J. et al. Calcium signaling pathway genes RUNX2 and CACNA1C are associated with calcific aortic valve disease. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2015; 8 (6): 812–22.
 47. Egorov I.V., Shostak N.A., Artyukhina E.A. Aortic stenosis is a degenerative genesis – the problem at the intersection of opinions. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 1999; 4: 50–3 (in Russian).
 48. Tsurko V.V. Osteoporosis, tissue calcification and atherogenesis: the trigger role of calcium and vitamin D. *Klinicheskaya gerontologiya.* 2009; 15 (2): 3–8 (in Russian).
 49. Chipigina N.S., Urvacheva G.M., Shostak N.A. Clinical importance of idiopathic mitral annular calcification. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2011; 7 (4): 483–6 (in Russian).
 50. Nordström P., Glader C.A., Dahlén G., Birgander L.S., Lorentzon R. et al. Oestrogen receptor alpha gene polymorphism is related to aortic valve sclerosis in postmenopausal women. *J. Intern. Med.* 2003; 254: 140–6.

Поступила 01.06.2016

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616-005.4:616.132.2]-053.89:616-008.9

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.02.02

Связь нарушений липидного, фосфорно-кальциевого обмена, степени поражения коронарных артерий и остеопении у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца

О.Л. Барбараш^{1,2}, В.В. Кашталап^{1,2}, М.В. Зыков¹, О.Н. Хрячкова¹, А.А. Новицкая¹, А.Н. Коков¹, И.А. Шибанова¹, Т.А. Раскина²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; Сосновый б-р, 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация;

² ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России; ул. Ворошилова, 22а, г. Кемерово, 650029, Российская Федерация

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, директор НИИ КПССЗ, заведующий кафедрой; Кашталап Василий Васильевич, доктор мед. наук, заведующий лабораторией, доцент кафедры;

Зыков Михаил Валерьевич, канд. мед. наук, науч. сотр.;

Хрячкова Оксана Николаевна, мл. науч. сотр.;

Новицкая Анастасия Александровна, врач-кардиолог, e-mail: novitskaya_aa@mail.ru;

Коков Александр Николаевич, канд. мед. наук, заведующий лабораторией;

Шибанова Ирина Александровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.;

Раскина Татьяна Алексеевна, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой

Цель. Выявление связи степени коронарного атеросклероза, кальциноза коронарных артерий, остеопенического синдрома с функциональными показателями метаболизма костной ткани и дислипидемии у пожилых пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование включены 57 мужчин пожилого возраста со стабильной ИБС – медиана возраста 65 лет [62, 69]. Тяжесть коронарного атеросклероза и кальциноза оценена по числу значимых поражений коронарных артерий и баллов по шкале SYNTAX, с помощью мультиспиральной компьютерной томографии с количественным анализом кальциноза коронарных артерий и определением кальциевого индекса коронарных артерий по методу Agatston (CaScore); наличие остеопенического синдрома диагностировали с помощью двухэнергетической абсорбциометрии. Оценена выраженность дислипидемии и нарушений метаболизма костной ткани в сыворотке крови.

Результаты. Снижение минеральной плотности костной ткани ассоциируется с тяжестью коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX и количественными показателями кальцификации коронарных артерий (CaScore). Оценка связи биологических маркеров нарушений метаболизма костной ткани и липидного профиля с показателями кальцификации коронарных артерий не продемонстрировала значимых закономерностей. Однако для пациентов с выраженным атеросклерозом характерен более высокий уровень остеопонтина. Выявлена тенденция к повышению концентрации эстрадиола у пациентов с тяжелым коронарным атеросклерозом, оцененным по шкале SYNTAX.

Заключение. У пациентов мужского пола пожилого возраста со стабильной ИБС снижение минеральной плотности костной ткани коррелирует с тяжестью коронарного атеросклероза и кальцификации. Выявлены метаболические корреляты остеопенического синдрома и коронарного атеросклероза.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз; ишемическая болезнь сердца; кальцификация; дислипидемия; остеопенический синдром; гипогонадизм.

The relationship between lipid, calcium and phosphorus metabolism, severity of coronary artery lesions and osteopenia in elderly patients with coronary artery disease

O.L. Barbarash^{1,2}, V.V. Kashtalap^{1,2}, M.V. Zykov¹, O.N. Khryachkova¹, A.A. Novitskaya¹, A.N. Kokov¹, I.A. Shibanova¹, T.A. Raskina²

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Sosnovyy bul'var, 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation;

² Kemerovo State Medical Academy of Ministry of Health of the Russian Federation; ulitsa Voroshilova, 22a, Kemerovo, 650029, Russian Federation

Barbarash Olga Leonidovna, MD, DM, Professor, Director of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Chief of Chair;

Kashtalap Vasilii Vasil'evich, MD, DM, Chief of Laboratory, Associate Professor;

Zykov Mikhail Valer'evich, MD, PhD, Research Associate;

Khryachkova Oksana Nikolaevna, Junior Research Associate;

Novitskaya Anastasiya Aleksandrovna, Cardiologist, e-mail: novitskaya_aa@mail.ru;

Kokov Aleksandr Nikolaevich, MD, PhD, Chief of Laboratory;

Shibanova Irina Aleksandrovna, MD, PhD, Senior Research Associate;

Raskina Tat'yana Alekseevna, MD, DM, Professor, Chief of Chair

Objective. To identify the relationship between the severity of coronary atherosclerosis, coronary calcification, osteopenic syndrome and functional parameters of bone metabolism and dyslipidemia in elderly patients with stable coronary artery disease (CAD).

Material and methods. 57 elderly male patients (the median age of 65 [62; 69] years) with stable CAD were included in the study. The severity of coronary atherosclerosis and coronary artery calcification was assessed by the number of significant coronary artery lesions and SYNTAX score; multislice computed tomography (MSCT) with the quantitative analysis of coronary calcification and the measurement of the coronary artery calcium score by the Agatston method (CaScore); the presence of osteopenic syndrome was diagnosed by dual energy X-ray absorptiometry; the severity of dyslipidemia and bone metabolism disorders were assessed using blood serum analysis.

Results. Reduced bone mineral density was associated with the severity of coronary atherosclerosis assessed by the SYNTAX score and quantitative parameters of coronary artery calcification (CaScore). The relationship between biomarkers of bone metabolism disorders, lipid profile and coronary artery calcification scores has not been observed. However, patients with severe atherosclerosis demonstrated higher osteopontin levels. A tendency to elevated estradiol levels in patients with severe coronary atherosclerosis, assessed by the SYNTAX score, has been found.

Conclusion. The correlation between reduced bone mineral density and the severity of coronary atherosclerosis and calcification has been found in elderly male patients with stable CAD. Metabolic correlates of osteopenic syndrome and coronary atherosclerosis have been identified.

Keywords: coronary atherosclerosis; coronary artery disease; calcification; dyslipidemia; osteopenic syndrome; hypogonadism.

Введение

Не вызывает сомнений, что нарушения обмена холестерина и его фракций сопутствуют формированию атеросклеротического поражения коронарных артерий на всех его этапах [1]. У пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС) характер поражения артериальной стенки отличается от такового у пациентов более молодого возраста не только обширностью

поражения. Известно, что с возрастом повышается вероятность выявления выраженного кальциноза коронарных артерий, в то время как для молодых пациентов в большей степени характерно наличие так называемых мягких, нестабильных атеросклеротических бляшек [2]. Возможно, у пожилых одним из компонентов атерогенеза являются нарушения метаболизма костной ткани, в частности остеопенический

синдром [3]. Феномен «содружественного» развития атеросклероза и остеопенического синдрома, вплоть до тяжелой его степени — остеопороза с развитием патологических переломов, хорошо изучен в когорте пациентов женского пола с постменопаузальным синдромом [4]. При этом отмечается, что и для мужчин старше 80 лет характерен так называемый сенильный остеопороз [5]. Однако накапливается все больше данных о том, что проявления остеопенического синдрома встречаются у мужчин в более раннем возрасте [6] и ассоциируются с более тяжелыми проявлениями коронарного атеросклероза, чем у больных без признаков остеопении. Тем не менее наличие таких патогенетических связей у пациентов мужского пола пожилого, но не старческого возраста относится к малоизученным вопросам.

Цель настоящего исследования состояла в выявлении связи проявлений тяжести коронарного атеросклероза, кальциноза коронарных артерий, остеопенического синдрома с функциональными показателями метаболизма костной ткани и дислипидемии у пациентов с ИБС мужского пола в возрасте 60–75 лет.

Материал и методы

В исследование были включены 57 мужчин, находившихся на лечении в хирургической клинике НИИ КПССЗ с верифицированной стабильной ИБС на этапе подготовки к коронарному шунтированию. Медиана возраста составила 65 лет [62; 69]. Критериями включения в исследование являлись: возраст 60–75 лет, наличие стабильной стенокардии не выше III функционального класса (ФК) по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Не включали пациентов с тяжелой сопутствующей патологией: онкологическими, ревматическими, эндокринными заболеваниями (за исключением неосложненного сахарного диабета 2-го типа), заболеваниями

ми органов пищеварения, болезнями системы крови, хронической обструктивной болезнью легких, алкоголизмом, синдромом длительной неподвижности; тех, кто принимал глюкокортикостероиды более 3 мес; пациентов с IV ФК стенокардии и сердечной недостаточности; пациентов, перенесших ранее коронарную реваскуляризацию.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (good clinical practice)

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов

Параметр	Значение
Возраст, Ме [LQ; UQ]	65 [62; 69]
Курение, <i>n</i> (%)	29 (50,9)
Наличие АГ, <i>n</i> (%)	52 (91,2)
ПИКС, <i>n</i> (%)	42 (73,7)
ОНМК, <i>n</i> (%)	4 (7,0)
СД, <i>n</i> (%)	7 (12,3)
ФВ ЛЖ, %, Ме [LQ; UQ]	58 [50; 64]
Стенозы БЦА более 50%, <i>n</i> (%)	12 (21,1)
Стенокардия, <i>n</i> (%)	
без клиники стенокардии	8 (14)
I ФК	2 (3,5)
II ФК	30 (52,5)
III ФК	17 (30)
ХСН, <i>n</i> (%)	
I ФК	1 (1,75)
II ФК	41 (71,9)
III ФК	14 (24,6)
IV ФК	1 (1,75)
ИМТ, кг/м ² , Ме [LQ; UQ]	27,9 [24,9; 29,7]
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме [LQ; UQ]	92 [82; 109]
Наличие остеопении (бедро), <i>n</i> (%)	28 (49,1)
Наличие остеопороза (бедро), <i>n</i> (%)	20 (35,1)
Наличие остеопении (ПОП), <i>n</i> (%)	23 (40,4)
Наличие остеопороза (ПОП), <i>n</i> (%)	2 (3,5)
Принимали статины, <i>n</i> (%)	49 (86)
Принимали β-блокаторы, <i>n</i> (%)	54 (94,7)
Принимали блокаторы РААС, <i>n</i> (%)	54 (94,7)
Принимали аспирин, <i>n</i> (%)	37 (64,9)

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; БЦА – брахиоцефальные артерии; ИМТ – индекс массы тела; ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ПОП – поясничный отдел позвоночника; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; Ме – (медиана); LQ, UQ – верхний и нижний квартили

и принципами хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом клинического центра. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. В таблице 1 представлена клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование.

Всем больным выполняли: коронарографию с определением тяжести коронарного атеросклероза по числу пораженных коронарных артерий и баллу по шкале SYNTAX, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) с количественным анализом кальциноза коронарных артерий и определением кальциевого индекса коронарных артерий по методу Agatston; для оценки состояния кости использовали метод двухэнергетической абсорбциометрии, забор крови для определения биологических маркеров липидных и фосфорно-кальциевых нарушений.

Полипроекционную коронарографию проводили с использованием ангиографической установки «Innova» (GE, США) для уточнения характера и тяжести поражения коронарного русла. Оценивали варианты поражения коронарных артерий (КА): одно-, двух- и трехсосудистое. Гемодинамически значимым считали сужение артерии, составляющее более 50% ее диаметра для ствола левой коронарной артерии и более 70% – для других артерий. Кроме того, использовали шкалу SYNTAX как объективный критерий оценки тяжести коронарного атеросклероза, что позволило выделить идентичные по тяжести поражения коронарного русла группы: умеренное поражение (менее 22 баллов), тяжелое (22–32 балла) и крайне тяжелое (более 32 баллов).

Мультиспиральную компьютерную томографию проводили с целью количественной оценки кальциноза коронарных артерий на 64-срезовом компьютерном томографе «SOMATOM Sensation 64» (Siemens, ФРГ) по стандартной методике с использованием программного продукта, установленного на мультимодальной рабо-

чей станции «Leonardo» (Siemens, ФРГ). Кальциевый индекс коронарных артерий (CaScore) оценивали по методу Agatston и при выявлении кальциноза его степень классифицировали следующим образом: 1–10 – минимальный, 11–100 – средний, 101–400 – умеренный, более 401 – выраженный.

Денситометрию проводили с использованием стационарного рентгеновского двухэнергетического костного денситометра «Excell XR-45» (Norland, США). Оценку минеральной плотности кости (МПК) проводили с помощью денситометрии головки бедренной кости и поясничного отдела позвоночника. Отклонение минеральной плотности кости от нормальных значений определяли по значению Т-критерия (T-score) – показателя, принятого ВОЗ для верификации остеопенического синдрома. Т-критерий представляет собой количество стандартных отклонений от среднего показателя пика костной массы здоровой популяции. Расчет Т-критерия осуществлялся автоматически с использованием программного обеспечения рентгеновского двухэнергетического костного денситометра и базы значений МПК здоровых лиц соответствующего пола и возраста, загруженной в память аппарата. Нормальными показателями МПК считали значения Т-критерия +2,5...–1 стандартное отклонение (SD) от пиковой костной массы. К остеопении относили показатели Т-критерия –1...–2,5 стандартных отклонения, к остеопорозу – показатели Т-критерия –2,5 стандартных отклонений и ниже [7].

Только у 9 (15,8%) обследованных пациентов пожилого возраста не выявлено признаков снижения МПК. У 28 (49,1%) отмечаются проявления остеопении и у 20 (35,1%) – остеопороза.

Уровни маркеров костного метаболизма в плазме крови пациентов исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов и в соответствии с протоколами

производителей. Определяли концентрации следующих анализов: остеопротегерина (тест-система OPG фирмы Biomerica, США), остеопонтин (тест-система OPN Enzo, США), остеокальцин (тест-система N-MID Osteocalcin ELISA, США), эстрадиола и тестостерона (тест-система фирмы Diagnostics Biochem Canada Inc., Канада). Регистрацию результатов проводили на планшетном ридере «Униплан» (НПФ «ПИ-КОН», Россия) с применением фильтров, рекомендованных производителем соответствующего аналитического набора.

Концентрацию ионизированного кальция (Ca^{2+}) определяли с применением электрода Ca^{2+} с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab 30i» этой же фирмы. Принцип измерения заключается в использовании прямой потенциометрии, в которой индикаторным электродом является ионоселективный электрод. Метод основан на непосредственной зависимости потенциала индикаторного электрода от активности определяемых ионов в растворе. Диапазон референсных значений 1,16–1,32 ммоль/л.

Определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП) в сыворотке крови проводили спектрофотометрическим методом с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab 30i» этой же фирмы. Индекс атерогенности (ИА) оценивали по формуле:

$$\text{ИА} = \frac{(\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП})}{\text{ХС ЛПВП}}$$

Статистический анализ проводили при помощи программного пакета «Statistica 6.0». Для количественных признаков результаты представлены в виде медианы (Me) с межквартильным интервалом

[Q25%; Q75%] с учетом отсутствия нормального распределения. Количественные и порядковые переменные сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни. Для выявления связи между изучаемыми величинами применяли корреляционный анализ по методу Спирмена. Для сравнения частот использовался критерий соответствия Пирсона χ^2 . Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным или менее 0,05.

Результаты

В таблице 2 приведена сравнительная оценка изучаемых биомаркеров у пациентов, разделенных по принципу выраженности кальциноза коронарных артерий. С учетом категории обследованных пациентов закономерным является факт, что у большинства пациентов (63,2%) кальциевый индекс коронарных артерий, оцененный по методу Agatston, оказался более 400. При этом не выявлено достоверных различий в показателях липидного профиля, фосфорно-кальциевого обмена и уровне половых гормонов у пациентов с различной степенью кальциноза коронарных артерий. Вместе с тем уровень ионизированного кальция в сыворотке крови оказался достоверно ниже у пациентов с высоким проявлением кальциноза коронарных артерий.

Разделение пациентов по степени тяжести коронарного атеросклероза, оцененного по шкале SYNTAX, продемонстрировало, что у большинства из них (68,4%) имеет место многососудистое (3 и более) поражение коронарных артерий (табл. 3). При этом у 42,1% выявлен балл по шкале SYNTAX 22 и выше. Отсутствовали достоверные различия в проявлениях нарушения липидного обмена у пациентов с различной тяжестью коронарного атеросклероза. Вместе с тем для пациентов с наличием поражения по SYNTAX 22 балла и выше были характерны достоверно более высокие значения уровня остеопонтин и тенденция к более высоким значениям эстрадиола.

Таблица 2

Уровни биомаркеров у больных старше 60 лет с различным уровнем кальциноза коронарных артерий, Me [Q25%; Q75%]

Биомаркер	CaScore ≤ 400 (n=21)	CaScore > 400 (n=36)	p
Эстрадиол, пг/мл	30,49 [16,21; 57,82]	20,81 [13,91; 61,04]	0,37
Тестостерон, нг/мл	4,63 [3,82; 5,50]	4,51 [4,01; 5,50]	0,95
Остеокальцин, нг/мл	25,33 [16,65; 35,07]	19,59 [14,37; 27,56]	0,37
Остеопонтин, нг/мл	6,50 [4,66; 10,30]	7,43 [4,51; 9,55]	0,71
Остеопротегерин, пг/мл	100,34 [62,82; 243,0]	95,91 [59,91; 150,93]	0,38
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,98 [0,96; 1,02]	0,92 [0,90; 0,96]	0,02
ОХС, ммоль/л	4,80 [4,60; 5,30]	4,30 [3,90; 5,40]	0,24
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,94 [2,32; 3,55]	2,40 [1,86; 2,90]	0,11
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,10 [0,98; 1,18]	1,11 [0,87; 1,28]	0,97
ИА, ммоль/л	3,64 [3,00; 4,20]	3,20 [2,40; 4,00]	0,43
ТГ, ммоль/л	1,65 [1,34; 1,84]	1,56 [1,06; 1,81]	0,34

Таблица 3

Уровни биомаркеров у больных старше 60 лет с различным уровнем поражения КА по шкале SYNTAX, Me [Q25%; Q75%]

Биомаркер	до 21 балла (n=33)	22 и выше (n=24)	p
Эстрадиол, пг/мл	18,07 [13,87; 54,59]	32,35 [16,02; 78,82]	0,055
Тестостерон, нг/мл	4,51 [3,91; 5,23]	4,48 [4,01; 5,56]	0,78
Остеокальцин, нг/мл	21,89 [13,33; 33,13]	19,66 [15,22; 29,91]	0,78
Остеопонтин, нг/мл	4,90 [4,30; 9,95]	7,64 [5,76; 9,64]	0,043
Остеопротегерин, пг/мл	100,34 [62,82; 135,33]	100,40 [61,97; 189,72]	0,74
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,97 [0,92; 1,00]	0,92 [0,90; 0,95]	0,17
ОХС, ммоль/л	4,80 [4,10; 5,20]	4,60 [3,90; 5,40]	0,62
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,72 [2,00; 3,32]	2,52 [1,88; 3,23]	0,75
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,14 [0,92; 1,27]	1,07 [0,85; 1,33]	0,88
ИА, ммоль/л	3,35 [2,40; 3,90]	3,50 [2,70; 4,50]	0,58
ТГ, ммоль/л	1,71 [1,28; 2,19]	1,52 [1,22; 1,69]	0,22

Таблица 4

Уровни биомаркеров у больных старше 60 лет в зависимости от степени снижения МПК

Биомаркер	SD более -2,5 по бедру (норма+остеопения) (n=37)	SD -2,5 и менее по бедру (остеопороз) (n=20)	p
Эстрадиол, пг/мл	28,38 [14,99; 56,26]	17,35 [11,44; 73,10]	0,61
Тестостерон, нг/мл	4,41 [3,82; 5,89]	4,54 [4,17; 4,92]	0,95
Остеокальцин, нг/мл	19,61 [14,91; 28,33]	24,61 [14,54; 36,98]	0,17
Остеопонтин, нг/мл	7,06 [4,60; 9,95]	6,92 [4,72; 9,23]	0,90
Остеопротегерин, пг/мл	88,88 [62,40; 180,30]	104,43 [62,21; 152,24]	0,94
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,96 [0,90; 1,00]	0,92 [0,90; 0,95]	0,24
ОХС, ммоль/л	4,60 [3,90; 5,35]	4,70 [4,15; 5,35]	0,36
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,65 [1,89; 3,44]	2,40 [1,96; 3,02]	0,80
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,14 [0,98; 1,25]	1,01 [0,87; 1,41]	0,80
ИА, ммоль/л	3,40 [2,40; 3,90]	3,70 [3,10; 4,60]	0,22
ТГ, ммоль/л	1,49 [1,04; 1,81]	1,72 [1,43; 1,84]	0,06

Кроме того, не было выявлено различий и по изучаемым маркерам метаболизма костной ткани, липидного обмена у пациентов с различными проявлениями остеопе-

нического синдрома (табл. 4). Пациенты с остеопорозом характеризовались лишь тенденцией к более высоким значениям триглицеридов крови.

При оценке связи показателя МПК (по бедру) с CaScore коронарных артерий выяснилось, что по мере увеличения степени проявлений остеопенического синдрома растет количество пациентов с CaScore более 400. Так, если при нормальных значениях МПК (SD более -1 по бедру) выявлялось минимальное количество пациентов с CaScore более 400 $- 2$ (22%), то в группе с остеопенией (SD $-1...-2,5$) их количество увеличилось до 19 (67,9%), а в группе с остеопорозом (SD $-2,5$ и менее) составило уже 15 (75,0%) ($\chi^2=7,95$ $p=0,02$). Имела место корреляционная связь между маркером остеопороза – Т-критерием, оцененным по бедру и по поясничному позвонку, с одной стороны, и значениями CaScore – с другой: $r=-0,22$; $p=0,001$ и $r=-0,16$, $p=0,07$. Кроме того, выявлена обратная корреляционная связь между значениями Т-критерия, оцененного по бедру, и степенью поражения коронарных артерий, оцененной по шкале SYNTAX – $r=-0,22$; $p=0,22$.

Обращает на себя внимание факт, что курение повышает вероятность развития как тяжелого кальциноза коронарных артерий, так и остеопороза. Среди пациентов с отсутствием остеопении курили всего 2 (22%) человека, среди пациентов с остеопенией – 8 (28,6%), а в группе с остеопорозом – большинство, то есть 15 (75%) пациентов ($\chi^2=8,33$, $p=0,01$). В группе с уровнем CaScore 400 и менее курильщиками являлись лишь 4 (19,1%), в то время как среди пациентов с CaScore более 400 – 25 (69,4%) ($\chi^2=13,48$, $p=0,0002$). Вместе с тем не выявлено достоверного влияния факта наличия СД, избыточной массы тела на вероятность выявления кальциноза коронарных артерий и различных проявлений остеопенического синдрома.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования пациентов-мужчин с ИБС пожилого возраста в периоде подготовки к коронарному шунтированию позиционируют данную категорию как группу высокого сердечно-

сосудистого риска. Помимо традиционных характеристик такого риска (возраста, высокого ФК стенокардии, наличия хронической сердечной недостаточности, различной коморбидной патологии) большинство этих пациентов характеризуются инструментальными проявлениями остеопенического синдрома без указаний на клинические проявления остеопороза. Принимая во внимание данные о том, что остеопороз может расцениваться как дополнительный фактор неблагоприятного прогноза вследствие повышенного риска развития сердечно-сосудистых событий [8], выявление более чем у трети пациентов снижения МПК, соответствующего остеопорозу и у половины пациентов – критериям остеопении, характеризует обследованную группу пациентов пожилого возраста и мужского пола как наиболее клинически и прогностически уязвимую. Тем не менее формально пациенты этой группы не входят в группу риска развития остеопороза и не подлежат его активному скринингу. Игнорирование такого дополнительного фактора, оказывающего влияние на общий сердечно-сосудистый риск у пациентов с ИБС мужского пола, может приводить к необъективной рискометрии у этой категории больных.

Ранее сообщалось о тесной связи патологических процессов снижения МПК и системного воспаления, которое также является значимым фактором, влияющим на прогноз у пациентов с ИБС [9].

Нами выявлено, что снижение минеральной плотности костной ткани коррелирует с тяжестью коронарного атеросклероза, оцененной с помощью балльной шкалы SYNTAX, и количественным показателем кальцификации коронарных артерий (CaScore). Показано, что фактор курения является крайне неблагоприятным как с позиции кальцификации артерий, так и для развития остеопенического синдрома.

Вместе с тем оценка биологических маркеров фосфорно-кальциевого метаболизма и липидного профиля не продемонстриро-

вала четких закономерностей. Ограничения оценки показателей липидного профиля у пациентов со сформированным атеросклерозом, находящихся на активной терапии (80% обследованных пациентов принимали статины), известны [10]. Однако оценка биомаркеров деминерализации костной ткани и кальцификации артерий также продемонстрировала весьма скромные закономерности. Причин может быть несколько. Во-первых, анализу подверглись пациенты с отсутствием значимой декомпенсированной сопутствующей патологии. Во-вторых, все обследованные пациенты принимали стандартную, тщательно подобранную медикаментозную терапию. И, наконец, до сих пор в литературе нет однозначного мнения о выборе наиболее чувствительного и специфичного биологического маркера, характеризующего нарушения фосфорно-кальциевого обмена при атеросклерозе и остеопорозе.

Однако следует обратить внимание на тот факт, что в проведенном исследовании уровень остеопонтин, не различающийся у пациентов с разным уровнем кальциноза коронарных артерий и остеопении, был на 36% выше ($p=0,04$) у пациентов с тяжелым поражением коронарных артерий, оцененным по шкале SYNTAX, по сравнению с пациентами с меньшей тяжестью коронарного атеросклероза. В настоящее время остеопонтин рассматривается как один из перспективных кандидатов на роль главного маркера патологического сердечно-сосудистого ремоделирования, а также в качестве мишени для лабораторного мониторинга этих процессов и для объективной оценки прогноза. Являясь многофункциональным протеином, остеопонтин участвует не только в процессах реконструкции костной ткани, но и регулирует выраженность системного воспаления, клеточную миграцию, в том числе гладкомышечных клеток, привлекая ряд цитокинов и факторов роста. Существуют данные и о том, что остеопонтин коррелирует с выраженностью кальцификации атеромы [11].

Полагают, что остеопонтин по праву может претендовать на позицию главного маркера нарушений фосфорно-кальциевого метаболизма, поскольку этому соответствует ряд условий: наличие его циркулирующей составляющей в плазме крови, короткая молекула, облегчающая идентификацию и создание скрининговых тест-систем, однозначность в интерпретации полученных данных, существующие доказательства ассоциации между остеопontiном и риском неблагоприятного исхода у пациентов с инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью, дилатационной кардиомиопатией и в ряде случаев – у пациентов с миокардитами [12].

Ранее было показано, что процесс сосудистой кальцификации, в том числе и коронарных артерий, ассоциируется с ионным дисбалансом кальция и фосфора в плазме и тканях [13]. Известно, что регуляция стабильности кальцийфосфорного гомеостаза – одна из значимых констант организма в целом, и любые нарушения этой сложной системы могут приводить как к отложению в тканях избытка солей кальция, так и к формированию их дефицита в костной ткани [14].

В настоящем исследовании выявлено значимое снижение содержания ионизированного кальция в крови пациентов с ИБС и признаками значимого коронарного кальциноза, что подтверждает ранее полученные результаты экспериментальных и клинических исследований. При этом в группах пациентов с тяжелым коронарным атеросклерозом и признаками остеопороза концентрация в крови ионизированного кальция также имела тенденцию к снижению.

Для понимания сложности процессов регуляции кальцийфосфорного баланса немаловажно выявленное повышение концентрации одного из женских половых гормонов – эстрадиола – у пациентов мужского пола с тяжелым атеросклерозом коронарных артерий. Данный факт может свидетельствовать об участии механизмов

субклинического гипогонадизма в формировании и прогрессировании коронарного атеросклероза и кальцификации. Это было отмечено ранее в других исследованиях [15].

В заключение следует упомянуть о том, что в последние годы проблема кальцификации коронарных артерий является предметом большого количества фундаментальных и клинических исследований. С одной стороны, представляется важным понимание механизмов взаимосвязи остеопении и атеросклероза как мишени лечебных и профилактических воздействий. С другой стороны, наличие кальцификации коронарных артерий – фактор, осложняющий выбор оптимальной медикаментозной и хирургической тактики лечения пациентов с различными проявлениями атеросклероза, в первую очередь с ИБС. В связи с этим кальцификация коронарных артерий должна рассматриваться не только как маркер риска развития сердечно-сосудистых событий у бессимптомных лиц, но и как важный показатель, отражающий особенности патогенеза, сложности диагностики, выбора тактики лечения и особенности прогноза у пациентов с уже известной коронарной патологией.

Пожилой пациент суммирует все атрибуты процесса остеопении и кальцификации артерий. Известно, что риск развития кальцификации артерий и остеопороза повышается с увеличением возраста пациента, при наличии сахарного диабета, хронической болезни почек, артериальной гипертензии, курения [16]. Именно эти факторы характеризуют пациента пожилого возраста. Известно, что признаки кальцификации коронарных артерий имеются более чем у 90% мужчин и 67% женщин в возрасте свыше 70 лет [17, 18]. Единственным неинвазивным тестом оценки кальциноза коронарных артерий является компьютерная томография, количественно выявляя кальций с высокой чувствительностью и специфичностью [19]. Применение этого метода оправданно у пациентов низкого и промежуточного сердечно-сосуди-

стого риска для оценки необходимости дальнейшего обследования и мониторинга других факторов риска.

У пациентов с известным коронарным руслом и установленным диагнозом ИБС для оценки степени кальцификации целесообразно использовать такие инвазивные методы, как внутрисосудистый ультразвук и оптическая когерентная томография [20–22]. Коронароангиография имеет низкую чувствительность по выявлению кальцификации. Использование данных МСКТ в выявлении и количественной оценке выраженности, а также распространенности кальциноза коронарных артерий позволяет верифицировать степень кальцификации. Определение депозитов кальция в проекции сосудистого русла при МСКТ не требует инвазивного вмешательства и не несет риска типичных осложнений, связанных с агрессивной эндоваскулярной диагностикой. Поскольку дополнительная контрастная нагрузка на пациента не требуется, также снижается риск осложнений, связанных с использованием йодсодержащих рентгенконтрастов. При отсутствии возможности применения визуализирующих внутрисосудистых методик скоринг коронарного кальция дополняет данные коронароангиографии о состоянии венечных артерий и в ряде случаев может определять хирургическую тактику реваскуляризации у больных с ИБС.

Вместе с тем выявление кальцификации коронарных артерий является важной информацией. Долгое время бытовало мнение о том, что кальцификация коронарных артерий является надежным фактором, укрепляющим атеросклеротическую бляшку, предотвращая ее разрыв. Однако данные ряда исследований демонстрируют, что степень кальцификации коронарных артерий коррелирует с нарушением целостности бляшки [23]. Микрокальцификация фиброзной шапки способствует ее надрыву [24], приводя к тромбозу [25]. Рецидивирующие надрывы покрышки с кровоизлияниями и последующими заживлениями в итоге

формируют обструкцию коронарной артерии. Такие ангиографические данные присущи пациентам со стабильной ИБС и соответствуют результатам патолого-анатомических исследований пациентов с внезапной коронарной смертью [25, 26].

Кальцификация коронарных артерий является маркером неудач при проведении чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [27, 28] и коронарного шунтирования, а также предиктором неблагоприятного отдаленного исхода реваскуляризации коронарных артерий. При проведении ЧКВ кальцинированные бляшки часто требуют предилатации с использованием высокого давления внутри баллона, что повышает риск развития разрывов, диссекции коронарных артерий и внутрикоронарных тромбозов, усугубляющих коронарную недостаточность [29–32]. При проведении коронарного шунтирования наличие кальцификации артерий ассоциируется с неполной реваскуляризацией коронарного русла и эпизодами атерозмобилий [33, 34].

Таким образом, у пациента со стабильной ИБС пожилого возраста при проведении МСКТ высока вероятность выявления кальцинированного поражения коронарных артерий, степень которого коррелирует с проявлением остеопенического синдрома. При этом отсутствуют биохимические корреляты кальцинированного атеросклероза коронарных артерий.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Литература/References

1. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia. *J. Clin. Lipidol.* 2013; 6 (7): 561–5.
2. Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S., Arsenault B.J., Amarenco P., Pedersen T.R. et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *JACC.* 2014; 5 (64): 485–94.
3. Marcovitz P.A., Tran H.H., Franklin B.A., O'Neill W.W., Yerkey M., Boura J. et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96 (8): 1059–63.
4. Cooper C., Melton L.J., III. Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol. Metab.* 1992; 3: 224–9.
5. Prevention and Management of Osteoporosis. Report of a WHO Technical Report Series. Geneva: WHO; 2003: 921.
6. Барбараш О.Л., Лебедева Н.Б., Коков А.Н., Новицкая А.А., Хрячкова О.Н., Воронкина А.В. и др. Связь биохимических маркеров метаболизма костной ткани, остеопенического синдрома и коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз.* 2015; 11 (2): 5–13 / *Barbarash O.L., Lebedeva N.B., Kokov A.N., Novitskaya A.A., Khryachkova O.N., Voronkina A.V.* et al. The relationship of biochemical markers of bone metabolism, osteopenic syndrome and coronary atherosclerosis in men with stable coronary heart disease. *Ateroskleroz.* 2015; 11 (2): 5–13 (in Russian).
7. Watts N.B., Adler R.A., Bilezikian J.P., Drake M.T., Eastell R., Orwoll E.S. et al. Osteoporosis in men: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Met.* 2012; 97 (6): 1802–22.
8. Browner W.S., Soolely D.G., Vogt T.M. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. *Lancet.* 1991; 338: 335–8.
9. Царенок С.Ю., Горбунов В.В. Уровень остеопротегерина, трансформирующего β -фактора роста и некоторых цитокинов у женщин с ишемической болезнью сердца в сочетании с тяжелым остеопорозом. *Терапевтический архив.* 2015; 9: 39–43 / *Tsarenok S.Y., Gorbunov V.V.* The levels of osteoprotegerin, transforming growth factor- β , and some cytokines in women with coronary heart disease concurrent with osteoporosis. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2015; 9: 39–43 (in Russian).
10. Pahmani F., Garfinkel A., Demer L.L. Role of lipids in osteoporosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 2346–8.
11. Scatena M., Liaw L., Giachelli C.M. Osteopontin. A multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27: 2302–9.
12. Dalal S., Zha Q., Daniels C.R., Steagall R. J., Joyner W.L., Gadeau A.-P. et al. Osteopontin stimulates apoptosis in adult cardiac myocytes via the involvement of CD44 receptors, mitochondrial death pathway, and endoplasmic reticulum stress. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014; 306 (8): 1182–91.
13. Han X., Wang L.-Y., Diao Z.-L., Liu W.-H. Apelin: a novel inhibitor of vascular calcification in chronic kidney disease. *Atherosclerosis.* 2016; 244: 1–8.
14. Akiyoshi T., Ota H., Iijima K., Son B.-K., Kahyo T., Setou M. et al. A novel organ culture model of aorta for vascular calcification. *Atherosclerosis.* 2016; 244: 51–8.
15. Hu X., Rui L., Zhu T., Xia H., Yang X., Wang X. et al. Low testosterone level in middle-aged male patients with coronary artery disease. *Eur. J. Intern. Med.* 2011; 22: e133–6.

16. Ларина В.Н., Михайлузова М.П., Распопова Т.Н. Применение биохимических маркеров костного обмена в повседневной деятельности врача. *Лечебное дело*. 2015; 2: 10–4 / Larina V.N., Mikhaylusova M.P., Raspopova T.N. Biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Lechebnoe delo*. 2015; 2: 10–4 (in Russian).
17. Wong N.D., Kouwabunpat D., Vo A.N., Detrano R.C., Eisenberg H., Goel M. et al. Coronary calcium and atherosclerosis by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women: relation to age and risk factors. *Am. Heart J.* 1994; 127: 422–30.
18. Goel M., Wong N.D., Eisenberg H., Hagar J., Kelly K., Tobis J. M. et al. Risk factor correlates of coronary calcium as evaluated by ultrafast computed tomography. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 977–80.
19. Tanenbaum S.R., Kondos G.T., Veselik K.E., Pendergast M.R., Brundage B.H., Choomka E.V. Detection of calcific deposits in coronary arteries by ultrafast computed tomography and correlation with angiography. *Am. J. Cardiol.* 1989; 63: 870–2.
20. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J., Zusmer N.R., Viamonte M., Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 15: 827–32.
21. Mintz G.S., Popma J.J., Pichard A.D., Kent K.M., Satler L.F., Chuang Y.C. et al. Patterns of calcification in coronary artery disease. A statistical analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1155 lesions. *Circulation*. 1995; 91: 1959–65.
22. Tuzcu E.M., Berkalp B., De Franco A.C., Ellis S.G., Goormastic M., Whitlow P.L. et al. The dilemma of diagnosing coronary calcification: angiography versus intravascular ultrasound. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 832–8.
23. Sangiorgi G., Rumberger J.A., Severson A., Edwards W.D., Gregoire J., Fitzpatrick L.A. et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 126–33.
24. Kelly-Arnold A., Maldonado N., Laudier D., Aikawa E., Cardoso L., Weinbaum S. Revised microcalcification hypothesis for fibrous cap rupture in human coronary arteries. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013; 110: 10741–6.
25. Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P., Farb A., Schwartz S.M. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1262–75.
26. Burke A.P., Weber D.K., Kolodgie F.D., Farb A., Taylor A.J., Virmani R. Pathophysiology of calcium deposition in coronary arteries. *Herz*. 2001; 26: 239–44.
27. Savage M.P., Goldberg S., Hirshfeld J.W., Bass T.A., MacDonald R.G., Margolis J.R. et al. Clinical and angiographic determinants of primary coronary angioplasty success. M-HEART Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17: 22–8.
28. Tan K., Sulke N., Taub N., Sowton E. Clinical and lesion morphologic determinants of coronary angioplasty success and complications: current experience. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 855–65.
29. Fitzgerald P.J., Ports T.A., Yock P.G. Contribution of localized calcium deposits to dissection after angioplasty. An observational study using intravascular ultrasound. *Circulation*. 1992; 86: 64–70.
30. Richardson P.D., Davies M.J., Born G.V. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet*. 1989; 2: 941–4.
31. Detre K.M., Holmes D.R., Jr, Holubkov R., Cowley M.J., Bourassa M.G., Faxon D.P. et al. Incidence and consequences of periprocedural occlusion. The 1985–1986 National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation*. 1990; 82: 739–50.
32. Nobuyoshi M., Kimura T., Ohishi H., Horiuchi H., Nosaka H., Hamasaki N. et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: pathologic observations in 20 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17: 433–9.
33. Osswald B., Blackstone E., Tochtermann U., Schweiger P., Thomas G., Vahl C.F. et al. Does the completeness of revascularization affect early survival after coronary artery bypass grafting in elderly patients? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001; 20: 120–6.
34. Nakayama Y., Sakata R., Ura M., Miyamoto T.A. Coronary artery bypass grafting in dialysis patients. *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 68: 1257–61.

Поступила 01.06.2016

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

© Н.В. ПИНЕГИНА, 2016

УДК 616.132.2:616.155.2/3

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.02.03

Лейкоцитарно-тромбоцитарные комплексы в патогенезе острого коронарного синдрома. Часть 1

Н.В. Пинегина

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ; ул. Делегатская, 20/1, Москва, 127473, Российская Федерация

Пинегина Наталья Викторовна, кардиолог, аспирант, лаборант, e-mail: pinegina.natalia@gmail.com

Традиционно роль тромбоцитов в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС), как полагают, состоит в образовании тромба при разрыве атеросклеротических бляшек. Формирование лейкоцитарно-тромбоцитарных комплексов (ЛТК) может быть связующим звеном между тромбообразованием и воспалением в процессе активации тромбоцитов при ОКС. Хотя повышение уровня агрегатов лейкоцитов с тромбоцитами при ОКС описано ранее, вклад комплексообразования в прогрессирование атеросклероза и дестабилизацию бляшек неясен. Также неизвестно, представляет ли собой формирование ЛТК системное явление или играет локальную роль в патогенезе местного интракоронарного воспаления при ОКС, и являются ли агрегаты в периферической крови комплексами лейкоцитов с тромбоцитами или с тромбоцитарными везикулами. В настоящем обзоре представлены механизмы образования ЛТК, методы определения лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов в периферической крови, а также влияние терапии на формирование и стабильность ЛТК.

Ключевые слова: острый коронарный синдром; атеросклероз; лейкоцитарно-тромбоцитарные комплексы; экстраклеточные везикулы; проточная цитометрия.

Leukocyte-platelet complexes in the pathogenesis of acute coronary syndrome. Part 1

N.V. Pinegina

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of Ministry of Health of the Russian Federation; ulitsa Delegatskaya, 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation

Pinegina Natal'ya Viktorovna, Cardiologist, Postgraduate, Assistant, e-mail: pinegina.natalia@gmail.com

Traditionally, the role platelets in the pathogenesis of acute coronary syndrome (ACS), is believed to be in the thrombus formation at the site of an atherosclerotic plaque rupture. Formation leukocyte-platelet complexes (LTC) can be a link between inflammation and thrombosis in the process of platelet activation in acute coronary syndrome. Although the increase in leukocyte aggregates with platelets in ACS described earlier, the contribution of complex formation in the progression of atherosclerosis and plaque destabilization is unclear. It is also unknown whether a formation is LTC is a systemic phenomenon or plays a role in the pathogenesis of in the local intracoronary inflammation in ACS. Also it is unclear whether detected in peripheral blood leukocytes aggregates are complexes with platelets or platelet-derived extracellular vesicles. This review presents the mechanisms of formation of LTC, methods for determination of leukocyte-platelet aggregates in the peripheral blood, and the impact of treatment on the formation and stability of the LTC.

Keywords: acute coronary syndrome; atherosclerosis; leukocyte-platelet complexes; extracellular vesicles; flow cytometry.

Введение

Тромбоциты – клеточные элементы, отвечающие за гемостаз при повреждении кровеносного сосуда. Однако есть данные о том, что тромбоциты запускают и поддерживают внутрисосудистое воспаление. Выделяемые тромбоцитами медиаторы, такие как тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и фактор активации тромбоцитов (PAF), способны активировать и усиливать адгезию, хемотаксис и фагоцитарную функцию лейкоцитов и образование супероксид радикала [1]. Взаимодействие тромбоцитов и лейкоцитов приводит к различным патологическим реакциям во время острой фазы воспаления и при формировании иммунного ответа. Опосредованные тромбоцитами провоспалительные процессы играют значительную роль в патогенезе различных заболеваний, связанных с системным воспалением.

Повышенные уровни лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, определяемые различными методами, встречаются у больных системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, сахарным диабетом, при травмах, сепсисе, ишемическом инсульте и остром коронарном синдроме, а также в крови пациентов, инфицированных ВИЧ-1 [2–7]. Патологическое влияние тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий играет роль в патогенезе таких заболеваний, как псориаз, кожные реакции гиперчувствительности, бактериальные и вирусные инфекции, острое повреждение печени и легких, хроническая болезнь почек, реакции отторжения трансплантата, болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, гепатоцеллюлярная карцинома [8]. Также комплексы тромбоцитов с нейтрофилами играют важную роль в механизме постишемического реперфузионного повреждения сердца, печени и легких [9–10].

Механизмы формирования комплексов. Рецепторы тромбоцитов и лейкоцитов

Молекулярный механизм взаимодействия тромбоцитов и лейкоцитов был детально

изучен с использованием различных экспериментальных моделей сосудистых заболеваний, воспалительных процессов респираторной системы, кожи, кишечника, при гломерулонефрите, артрите и сепсисе [11]. Процесс взаимодействия лейкоцита и тромбоцита можно разделить на три этапа, а именно: инициация взаимодействия, стабилизация агрегатов и усиление активации лейкоцитов. Связывание активированных тромбоцитов и лейкоцитов начинается с взаимодействия Р-селектина (CD62P) и постактиваационной дегрануляции тромбоцитов с Р-селектиновым гликопротеиновым лигандом-1 (PSGL-1, CD162), который постоянно экспрессирован на лейкоцитах [12]. Этот этап, как полагают, является самым важным при образовании агрегатов [13–15].

Молекула Р-селектина представляет собой белок, депонированный в альфа-гранулах инактивированных тромбоцитов. Тромбоциты, активированные различными агонистами, переносят фосфорилированный Р-селектин (pCD62P), депонированный в альфа-гранулах, на плазматическую мембрану. Одновременно происходит изменение конформации интегринового Pb/IIIa (CD41/CD61) комплекса на поверхности тромбоцитов, приводящее к повышению аффинности рецептора к фибриногену. На мембране лейкоцита в первоначальном связывании с Р-селектином тромбоцитов участвует лейкоцитарный PSGL-1 [16]. Сродство к CD62P колеблется в пределах субпопуляций лейкоцитов и является самым высоким для моноцитов, а затем следуют гранулоциты и лимфоциты, из которых наименьшей способностью образовывать гетеротипические комплексы с тромбоцитами обладают В-клетки [8–13].

Несмотря на относительно высокий уровень экспрессии PSGL-1 Т-лимфоцитами, они образуют значительно меньшее количество стабильных агрегатов с тромбоцитами, чем NK-клетки. В исследованиях K.L. Moore, L.F. Thompson и K. Ley было выдвинуто предположение о необ-

ходимости посттрансляционных модификаций PSGL-1 для связывания с P-селектином [17, 18]. Действительно, R.P. McEver, R.D. Cummings описали ферменты фукозилтрансферазу VII (FucT-VII) и ядерную N-ацетилглюкозаминтрансферазу (C2GnT), опосредующие связывание PSGL-1 с P-селектином [19]. Было показано, что среди лимфоцитов только активированные CD4⁺ и CD8⁺ Th1 клетки экспрессируют эти ферменты и способны связывать P-селектин [20]. Также было показано, что взаимодействие P-селектина и PSGL-1 является кратковременным процессом и для стабильного связывания лейкоцитов с тромбоцитами необходимо участие дополнительных молекул адгезии. Таким образом, перекрестное связывание P-селектина и PSGL-1 приводит к внутриклеточной активации лейкоцитов и индуцированной хемокинами экспрессии белков, необходимых для плотной адгезии клеток и стабилизации агрегатов.

Связывание P-селектина и PSGL-1 не зависит от присутствия катионов кальция и магния. Тем не менее в исследовании J. Sarma et al. в присутствии хелатирующего агента образование моноцитарно-тромбоцитарных комплексов снижается в большей степени у пациентов в острой фазе инфаркта миокарда, чем у пациентов с нестабильной стенокардией или некоронарогенной болью в грудной клетке [21]. Удаление внеклеточных ионов кальция не предотвращает потенциальный выброс Ca²⁺ из плотных гранул тромбоцитов (≈ 20 нмоль Ca²⁺/10⁸ клеток). Также было показано, что плотность экспрессии активной конформации GPIIb/IIIa рецептора и CD40L на тромбоцитах также зависит от внутриклеточного депо Ca²⁺ [22].

Дальнейшая стабилизация лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов включает в себя образование связей между лейкоцитарным интегрином Mac-1 (CD11b/CD18, integrin $\alpha\text{M}\beta 2$) и тромбоцитарным гликопротеином (GP) Ib [23]. При связывании P-селектина на активированных тромбоцитах с PSGL-1

на лейкоцитах поддерживается процесс их роллинга и активируется экспрессия лейкоцитарного интегрин Mac-1, который связывается с гликопротеином Ib (GPIb) на поверхности тромбоцитов, что является важным этапом в стабилизации агрегатов. В результате внутриклеточной передачи сигнала запускается экспрессия тканевого фактора на лейкоцитах. Постактивационное изменение конформации рецептора Mac-1 делает возможным его связывание с фактором свертывания Ха (FXa) и/или фибриногеном. Интегрин Mac-1 также опосредует плотную адгезию лейкоцитов к эндотелию [21].

Тромбоцитарно-лейкоцитарное взаимодействие дополнительно стабилизируется путем связывания CD40L (CD154) тромбоцитов с молекулой CD40 на поверхности лейкоцитов. Это межклеточное взаимодействие играет роль при атеротромбозе и воспалении [22]. Связывание с CD40L и активация CD40 на эндотелиальных клетках или моноцитах запускает биосинтез молекул адгезии, хемокинов, тканевого фактора и матриксных металлопротеиназ. Плотность CD40L повышена на тромбоцитах в составе свежего тромба.

Также тромбоцитарно-лейкоцитарные конъюгаты образуются с помощью гликопротеина GPIb α тромбоцитов и связывающей адгезивной молекулы-C (JAM-C). Связывание тромбоцитов может происходить через фибриногеновые мостики активированного GPIIb/IIIa рецептора с лейкоцитарным интегрином Mac-1 [24]. Кроме того, тромбоциты взаимодействуют с лейкоцитами через связывание гликопротеина VI с индуктором матриксных металлопротеиназ (EMMPRIN, CD147) [25] через рецептор, экспрессированный на миелоидных клетках (TREM-1), и его лиганд [26], а также при помощи контактов CD62P с CD15 и CD36 с CD36 через тромбоспондиновые мостики [24]. Таким образом, целый спектр молекул участвует в образовании агрегатов между тромбоцитами и лейкоцитами [8].

Захват эндотелием комплексов с активированными тромбоцитами

Миграция моноцитов в субэндотелий при участии тромбоцитов — важный этап прогрессирования атеросклероза. Было показано, что у пациентов, страдающих атеросклерозом, сахарным диабетом и ревматоидным артритом, количество тромбоцитарных комплексов с моноцитами и нейтрофилами возрастает, что предполагает их участие в патогенезе [5, 6, 27]. Предложено несколько механизмов, объясняющих роль лейкоцитарно-тромбоцитарных комплексов (ЛТК) в прогрессировании заболевания. Образование гетерогенных агрегатов приводит к взаимной иммуноактивации клеток, усилению воспаления и тромбозу. Адгезия тромбоцитов к поврежденным эндотелиальным клеткам облегчает трансмиграцию лейкоцитов при атеросклерозе [28]. В то же время в моделях *in vitro* и *in vivo* показано преимущественное накопление в субэндотелии моноцитов, образовавших комплексы с тромбоцитами [29]. В эксперименте *in vitro* было показано, что при образовании комплексов с активированными тромбоцитами моноциты приобретают провоспалительный фенотип, увеличивая поверхностную экспрессию маркера CD16. Этот эффект коррелировал как с количеством образованных комплексов, так и со способностью моноцитов к адгезии на эндотелиальных клетках [30]. С другой стороны, активированные лейкоциты вызывают активацию тромбоцитов, о чем свидетельствует увеличение экспрессии Р-селектина на тромбоцитах [31]. Исследования *in vivo* показывают, что лейкоциты и активированные тромбоциты депонируются в местах повреждения атеросклеротических бляшек, на участках рестеноза, кровоизлияний и ишемического повреждения [29–31].

В процессе воспаления тромбоциты способствуют привлечению лейкоцитов в сосудистую стенку и их экстравазации в окружающие ткани. Активированные тромбоциты выделяют содержимое своих α -гранул, в том числе провоспалительные хемокины

CXCL4 (тромбоцитарный фактор 4 PF4), CXCL7 и CCL5 (RANTES). CCL5, связываясь с рецепторами CCR1 и CCR5 на поверхности лейкоцитов, способствует миграции и накоплению моноцитов в очаге воспаления [32]. CXCL4 связывается с CXCR3b на поверхности активированных эндотелиальных клеток, что вкупе с CCL5 приводит к плотной адгезии и трансэндотелиальной миграции моноцитов [29]. Помимо захвата/удержания моноцитов в участках сосудистого русла с поврежденным эндотелием, активированные тромбоциты, образуя комплексы с циркулирующими моноцитами, облегчают проникновение моноцитов в атеросклеротическую бляшку.

Методы детекции моноцитарно-тромбоцитарных комплексов

Несмотря на ключевую роль лейкоцитарно-тромбоцитарных комплексов в патогенезе системного воспаления и атеротромбоза, методы измерения количества ЛТК не применяются в ежедневной клинической практике. В большинстве коммерчески доступных методов оценки функционального состояния тромбоцитов измеряется уровень агрегации тромбоцитов [33]. Также в клиническом исследовании В. Rutten et al. [34] был опробован разработанный на экспериментальной модели [35] метод измерения реактивности тромбоцитов, основанный на измерении уровня экспрессии Р-селектина под воздействием различных доз агонистов. Реактивность тромбоцитов при воздействии различных агонистов активации тромбоцитов (АДФ, TRAP, родоцитин, U46619, CRP-XL) положительно коррелировала с уровнем моноцитарно-тромбоцитарных комплексов и количеством макрофагов в атеросклеротических бляшках после каротидной эндартерэктомии [34]. Впервые А.Д. Michelson et al. продемонстрировали превосходство моноцитарно-тромбоцитарных комплексов (МТК) над Р-селектином для оценки активации тромбоцитов [36].

Продолжительность жизни циркулирующих комплексов тромбоцитов с моноцитами дольше, чем с другими клетками крови, и составляет примерно 30 мин, в то время как экспрессия на тромбоцитах Р-селектина, используемого ранее маркера активации тромбоцитов, быстро снижается при слушивании маркера с поверхности тромбоцитов в условиях острого коронарного синдрома или ишемического инсульта [34, 36, 37]. Так, в экспериментах с преактивацией тромбоцитов было показано, что уровень Р-селектина на тромбоцитах снижается с 80 до 10% через 15 мин после активации, что коррелировало с ростом растворимого Р-селектина в плазме [38].

Одним из методов измерения ЛТК и одновременной оценки степени активации участвующих клеток является проточная цитофлуориметрия. При помощи этой методики, используя моноклональные антитела, меченные флуоресцентными маркерами, возможно не только оценить содержание отдельных антигенов на поверхности клеток, но и выявить степень активации клеток, участвующих в формировании комплекса. Цитометрический анализ экспрессии Р-селектина на поверхности тромбоцитов долгое время считался «золотым стандартом» оценки активации тромбоцитов. Однако *in vivo* активированные тромбоциты быстро теряют Р-селектин со своей поверхности, продолжая циркулировать и функционировать [38], тогда как моноцитарно-тромбоцитарные агрегаты сохраняются в крови значительно дольше и сохраняют экспрессию Р-селектина [36]. Аналогичные наблюдения были сделаны относительно другого маркера тромбоцитов – гликопротеина Ib (CD42b), который также слушивается с поверхности дегранулировавшихся тромбоцитов, приводя к их гибели и формированию агрегатов [36–39].

За последние 10–15 лет были разработаны высокочувствительные цитометрические методы измерения ЛТК в периферической крови [12–40]. Однако высокая чувствительность метода предъявляет высокие

требования к условиям пробоподготовки и проведению анализа для получения стабильных и точных результатов. Для исключения активации тромбоцитов *in vitro* необходимо стандартизировать ряд переменных, включая выбор антикоагулянта, методы забора и последующей обработки образцов крови, которые потенциально могут повлиять на уровень ЛТК. Были предложены различные антикоагулянты, такие как цитрат натрия, теофиллин, аденозин и дипиридабол (СТАД), для стабилизации тромбоцитов [41]. Исследователи старались избегать таких методик, как центрифугирование, градиентное гель-центрифугирование, лизис эритроцитов, охлаждение, встряхивание и перемешивание образцов, которые могут дополнительно активировать тромбоциты или моноциты. Удаление эритроцитов путем колоночной сепарации или лизиса также может приводить к значительным ложноположительным результатам *in vitro*. В связи с высокой концентрацией тромбоцитов двойные позитивные события могут регистрироваться на проточном цитометре не только при прохождении ЛТК, но и вследствие одновременного прохождения тромбоцитов и лейкоцитов.

S.A. Harding et al. в своей работе оценили влияние указанных факторов на формирование моноцитарно-тромбоцитарных комплексов, измеренных методом двухцветной (anti-CD14-PE и anti-CD42a-FITC) проточной цитометрии [42]. Выбор антикоагулянта оказывал значительное влияние на количество комплексов: гепарин – $20,1 \pm 2\%$, ингибитор тромбинзависимой активации тромбоцитов РРАСК – $16,8 \pm 1,9\%$, цитрат натрия – $12,3 \pm 1,6\%$ и этилендиамин тетрауксусной кислоты (ЭДТА) – $9,5 \pm 1\%$. Тромбоцитарно-моноцитарная агрегация была выше при заборе крови из венозного катетера, чем при венепункции ($20,9 \pm 3,9\%$ против $13,8 \pm 2,4$, $p=0,03$), и каждые 10 мин задержки перед обработкой крови увеличивали количество агрегатов на $1,7–2,8\%$. В то же время, по данным авторов, лизис эритроцитов не оказывал значимого влия-

ния на активацию тромбоцитов, и фиксированные образцы сохраняли постоянное количество МТК в течение 24 ч при температуре 4 °С. В работах В. Majumder et al. использовали добавление ЭДТА к образцам цитратной крови для остановки образования ЛТК [43]. Однако этот метод неоптимален, так как ЭДТА серьезно изменяет структуру фибриногенового рецептора тромбоцитов GP IIb/IIIa [44]. Исследователи, используя эту методику забора крови, а также настройки проточной цитометрии, при которых дискриминатором между моноцитарно-тромбоцитарными комплексами и совпадением сигнала от одновременного прохождения моноцита и тромбоцита является ширина флуоресцентного сигнала CD61, не получили достоверных различий в количестве МТК у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и со стабильной стенокардией.

Несмотря на активную разработку методов анализа лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, в настоящее время данные об их количестве при различных заболеваниях и у здоровых добровольцев различаются в зависимости от используемого метода детекции. По нашим неопубликованным данным, ключевым фактором, влияющим на образование ЛТК в цельной крови, является время с момента забора крови до фиксации образца. При использовании окраски флуоресцентными антителами цельной нефиксированной крови количество моноцитарно-тромбоцитарных агрегатов значительно увеличивается при инкубировании цельной крови. Так, у здоровых добровольцев при заборе крови в пробирку с клеточным фиксатором формальдегидом количество МТК составляет 5–8%, тогда как при инкубации крови в течение 1 ч количество МТК возрастает до 35–60%, что согласуется с данными S.A. Harding et al. Также использование центрифугирования и лизиса эритроцитов в различных буферных системах приводит к дополнительной активации тромбоцитов и недостоверным результатам. При использовании высоких

концентраций формальдегида или параформальдегида (1–4%) меняются свойства клеточной мембраны, что приводит к образованию дополнительных связей между клетками и большего количества агрегатов. Также было показано, что высокие концентрации формальдегида стимулируют везикуляцию мембран как внутри клетки, так и на клеточной мембране [45]. В то же время при окрашивании в растворе формальдегида снижается уровень флуоресценции флуорохромов, что делает невозможным анализ полученных данных на проточном цитофлуориметре [46, 47]. Нами был разработан метод фиксации цельной крови в малых концентрациях раствора формальдегида в фосфатно-солевом буфере, при котором сохраняются стабильность ЛТК в течение 5 ч и возможная эффективная окраска фиксированных образцов флуоресцентными моноклональными антителами для последующего анализа на проточном цитометре.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Правительства Российской Федерации (договор № 14.В25.31.0016).

Литература/References

1. Zarbock A., Polanowska-Grabowska R., Ley K. Platelet-neutrophil-interactions: linking hemostasis and inflammation. *Blood Rev.* 2007; 21: 99–111.
2. Ott I., Neumann F.-J., Gawaz M., Schmitt M., Schomig A. Increased neutrophil-platelet adhesion in patients with unstable angina. *Circulation.* 1996; 94: 1239–46.
3. Mickelson J.K., Lakkis N.M., Villarreal-Levy G., Hughes B.J., Smith C.W. Leukocyte activation with platelet adhesion after coronary angioplasty: a mechanism for recurrent disease? *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 345–53.
4. Furman M.I., Barnard M.R., Krueger L.A., Fox M.L., Shilale E.A., Lessard D.M. et al. Circulating Monocyte-platelet aggregates are an early marker of acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 1002–6.
5. Htun P., Fateh-moghadam S., Tomandl B., Klinger K., Stellos K., Garlich C. et al. Course of platelet acti-

- vation and platelet-leukocyte interaction in cerebrovascular ischemia. *Stroke*. 2006; 37: 2283–7.
6. Joseph J.E., Harrison P., Mackie I.J., Isenberg D.A., Haemostasis S.J.M. Increased circulating platelet-leukocyte complexes and platelet activation in patients with antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Brithsh J. Haematol*. 2001; 115: 451–9.
 7. Singh M.V., Davidson D.C., Kiebal M., Maggirwar S.B. Detection of circulating platelet-monocyte complexes in persons infected with human immunodeficiency virus type-1. *J. Virol. Methods*. 2012; 181 (2): 170–6.
 8. Schrottmaier W.C., Kral J.B., Badrnya S., Assinger A. Aspirin and P2Y12 inhibitors in platelet-mediated activation of neutrophils and monocytes. *Thromb. Haemost.* 2015; 114: 478–89.
 9. Köhler D., Straub A., Weissmüller T., Faigle M., Bender S., Lehmann R. et al. Phosphorylation of vasodilator-stimulated phosphoprotein prevents platelet-neutrophil complex formation and dampens myocardial ischemia-reperfusion injury. *Circulation*. 2011; 123: 2579–90.
 10. Zarbock A., Singbartl K.L.K. Complete reversal of acid-induced acute lung injury by blocking of platelet-neutrophil aggregation. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 3211–9.
 11. Totani L., Evangelista V. Platelet-leukocyte interactions in cardiovascular disease and beyond. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30: 2357–61.
 12. Barnard M.R., Krueger L.A., Frelinger A.L., III., Mark I. Furman and ADM. Whole blood analysis of leukocyte-platelet. In: Current protocols in cytometry. 2003: 1–8.
 13. Li N. Platelet-lymphocyte cross-talk. *J. Leukoc. Biol.* 2008; 83: 1069–78.
 14. Davi G., Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2482–94.
 15. Yokoyama S., Ikeda H., Haramaki N., Yasukawa H., Murohara T., Imaizumi T. Platelet P-selectin plays an important role in arterial thrombogenesis by forming large stable platelet-leukocyte aggregates. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1280–6.
 16. Zarbock A., Müller H., Kuwano Y., Ley K. PSGL-1-dependent myeloid leukocyte activation. *J. Leukoc. Biol.* 2009; 86: 1119–24.
 17. Moore K.L., Thompson L.F. P-selectin (CD62) binds to subpopulations of human memory T lymphocytes and natural killer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1992; 186: 173–81.
 18. Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol. Med.* 2003; 9: 263–8.
 19. McEver R.P., Cummings R.D. Role of PSGL-1 binding to selectins in leukocyte recruitment. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 485–91.
 20. Borges E., Tietz W., Steegmaier M., Moll T., Hallmann R., Hamann A. et al. P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) on T helper 1 but not on T helper 2 cells binds to P-selectin and supports migration into inflamed skin. *J. Exp. Med.* 1997; 185: 573–8.
 21. Sarma J., Laan C.A., Alam S., Jha A., Fox K.A.A., Dransfield I. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002; 105: 2166–71.
 22. Hermann A., Rauch B.H., Braun M., Schrör K., Weber A.A. Platelet CD40 ligand (CD40L) – subcellular localization, regulation of expression, and inhibition by clopidogrel. *Platelets*. 2001; 12: 74–82.
 23. McEver R.P. Selectins: lectins that initiate cell adhesion under flow. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2002; 14: 581–6.
 24. Van Gils J.M., Zwaginga J.J., Hordijk P.L. Molecular and functional interactions among monocytes, platelets, and endothelial cells and their relevance for cardiovascular diseases. *J. Leukoc. Biol.* 2008; 85: 195–204.
 25. Schulz C., Von Brühl M.L., Barocke V., Cullen P., Mayer K., Okrojek R. et al. EMMPRIN (CD147/basigin) mediates platelet-monocyte interactions in vivo and augments monocyte recruitment to the vascular wall. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9: 1007–19.
 26. Haselmayer P., Grosse-Hovest L., Von Landenberg P., Schild H., Radsak M.P. TREM-1 ligand expression on platelets enhances neutrophil activation. *Blood*. 2007; 110: 1029–35.
 27. Harding S.A., Sarma J., Josephs D.H., Cruden N.L., Din J.N., Twomey P.J. et al. Upregulation of the CD40/CD40 ligand dyad and platelet-monocyte aggregation in cigarette smokers. *Circulation*. 2004; 109: 1926–9.
 28. Henn V., Slupsky J.R., Gräfe M., Anagnostopoulos I., Förster R., Müller-Berghaus G. et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*. 1998; 391: 591–4.
 29. Kuckleburg C.J., Yates C.M., Kalia N., Zhao Y., Nash G.B., Watson S.P. et al. Endothelial cell-borne platelet bridges selectively recruit monocytes in human and mouse models of vascular inflammation. *Cardiovasc. Res.* 2011; 91: 134–41.
 30. Passacuale G., Vamadevan P., Pereira L., Hamid C., Corrigan V., Ferro A. Monocyte-platelet interaction induces a pro-inflammatory phenotype in circulating monocytes. *PLoS One*. 2011; 6: e25595.
 31. Li N., Hu H., Lindqvist M., Wikström-Jonsson E., Goodall A.H., Hjerdahl P. Platelet-leukocyte cross talk in whole blood. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 2702–8.
 32. Von Hundelshausen P., Koenen R.R., Sack M., Mause S.F., Adriaens W., Proudfoot A.E.I. et al. Heterophilic interactions of platelet factor 4 and RANTES promote monocyte arrest on endothelium. *Blood*. 2016; 105: 924–31.
 33. Breet N.J., van Werkum J.W., Bouman H.J., Kelder J.C., Ruven H.J.T., Bal E.T. et al. Comparison of Platelet function tests undergoing coronary stent implantation. *JAMA*. 2010; 303: 755–62.
 34. Rutten B., Tersteeg C., Vrijenhoek J.E.P., van Holten T.C., Elsenberg E.H.A.M., Mak-Nienhuis E.M. et al. Increased platelet reactivity is associated with circulating platelet-monocyte complexes and macrophages in

- human atherosclerotic plaques. *PLoS One*. 2014; 9: e105019.
35. Huo Y., Schober A., Forlow S.B., Smith D.F., Hyman M.C., Jung S. et al. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E. *Nat. Med.* 2003; 9: 61–7.
 36. Michelson A.D., Barnard M.R., Krueger L.A., Valeri C.R., Furman M.I. Circulating monocyte-platelet aggregates are a more sensitive marker of in vivo platelet activation than platelet surface P-selectin: studies in baboons, human coronary intervention, and human acute myocardial infarction. *Circulation*. 2001; 104: 1533–7.
 37. Bouman H.J., Parlak E., Van Werkum J.W., Breet N.J., Ten Cate H., Hackeng C.M. et al. Which platelet function test is suitable to monitor clopidogrel responsiveness? A pharmacokinetic analysis on the active metabolite of clopidogrel. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8: 482–8.
 38. Michelson A.D., Barnard M.R., Hechtman H.B., Macgregor H., Connolly R.J., Loscalzo J. et al. In vivo tracking of platelets: circulating degranulated platelets rapidly lose surface P-selectin but continue to circulate and function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.* 1996; 93: 11877–82.
 39. Marquardt L., Ruf A., Mansmann U., Winter R., Schuler M., Bugge F. et al. Course of platelet activation markers after ischemic stroke. *Stroke*. 2002; 33: 2570–4.
 40. Nagy B., Jr, Debreceni I.B., Kappelmayr J. Flow cytometric investigation of classical and alternative platelet activation markers. *J. Int. Fed. Clin. Chem. Lab. Med.* 2012; 23: 1–11.
 41. Mody M., Lazarus A.H., Semple J.W., Freedman J. Preanalytical requirements for flow cytometric evaluation of platelet activation: choice of anticoagulant. *Transfus. Med.* 1999; 9: 147–54.
 42. Harding S.A., Din J.N., Sarma J., Jessop A., Weatherall M., Fox K.A.A. et al. Flow cytometric analysis of circulating platelet-monocyte aggregates in whole blood: methodological considerations. *Thromb. Haemost.* 2007; 98: 451–6.
 43. Majumder B., North J., Mavroudis C., Rakhit R., Lowdell M.W. Improved accuracy and reproducibility of enumeration of platelet – monocyte complexes through use of doublet-discriminator strategy. *Cytometry. Part B. Clin. Cytometry*. 2012; 82 (6): 353–9.
 44. White J.G., Escobar G. EDTA-induced changes in platelet structure and function: adhesion and spreading. *Platelets*. 2000; 11: 56–61.
 45. Fox C.H., Johnson F.B., Whiting J., Roller P.P. Formaldehyde fixation. *J. Histochem. Cytochem.* 1985; 33: 845–53.
 46. Thavarajah R., Mudimbaimannar V., Rao U., Ranganathan K., Elizabeth J. Chemical and physical basics of routine formaldehyde fixation. *J. Oral. Maxillofac. Pathol.* 2012; 16: 400–5.
 47. Kingston J.K., Bayly W.M., Sellon D.C., Meyers K.M., Wardrop K.J. Effects of formaldehyde fixation on equ platelets using flow cytometric methods to evaluate markers of platelet activation. *Am. J. Vet. Res.* 2002; 63: 840–4.

Поступила 01.06.2016

ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.12-005.4:616.12-07

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.02.04

Гендерные особенности диагностики необструктивной ишемической болезни сердца и факторы, ассоциированные с ее выявлением

Е.В. Корок, А.Н. Сумин, Л.С. Барбараш

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»;
Сосновый б-р, 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация

Корок Екатерина Викторовна, канд. мед. наук, науч. сотр.;

Сумин Алексей Николаевич, доктор мед. наук, заведующий отделом, e-mail: an_sumin@mail.ru;

Барбараш Леонид Семенович, академик РАН, гл. науч. сотр.

Цель. Изучение гендерных особенностей диагностики необструктивной ишемической болезни сердца (ИБС) и факторов, ассоциированных с ее выявлением при плановой коронарной ангиографии (КАГ).

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены 711 историй болезни пациентов, подвергшихся плановой КАГ за период с 1 апреля по 31 мая 2014 г. С учетом половой принадлежности были сформированы две группы: 1-я – женщины ($n=264$, 63 [57; 66] года), 2-я – мужчины ($n=447$, 60 [55; 67] лет).

Результаты. Инфаркты миокарда (ИМ) в анамнезе преобладали среди мужчин ($p<0,001$), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) была выше у женщин ($p<0,001$). Пациентов с подозрением на ИБС и приобретенными пороками сердца (ППС) было больше среди женщин ($p=0,001$), а ранее перенесших ИМ – среди мужчин ($p<0,001$). Поражение периферических артериальных бассейнов, нарушения ритма и проводимости (НРиП) в группах не различались ($p=0,184$ и $p=0,193$). Отсутствие поражения коронарных артерий (КА) чаще прослеживалось среди женщин ($p<0,001$), а значимые стенозы КА – среди мужчин ($p<0,001$). Типичная и атипичная стенокардия с одинаковой частотой встречалась в обеих группах, а кардиалгия – чаще у женщин ($p=0,004$). Предстесовая вероятность наличия ИБС была выше у мужчин ($p<0,001$).

Независимым предиктором выявления интактных КА у женщин являлось наличие НРиП и кардиалгии, а увеличение возраста, наличие сахарного диабета (СД) и стенокардии повышали риск атеросклеротического поражения коронарного русла ($p<0,05$). С отсутствием стенозов КА у мужчин ассоциировались ППС, НРиП, атипичная клиника стенокардии и кардиалгия, притом что наличие типичной стенокардии, СД, снижение ФВ ЛЖ уменьшали вероятность выявления интактных КА ($p<0,05$).

Заключение. Согласно результатам КАГ, необструктивная ИБС зафиксирована у 61% женщин и 37,3% мужчин, отсутствие поражений КА – у 49,6% женщин и 23% мужчин. Пациенты с подозрением на ИБС и с ППС преобладали среди женщин, а больные с ИМ в анамнезе – среди мужчин. При этом факторами, ассоциированными с выявлением интактных КА при КАГ у лиц обоих полов, были наличие НРиП, кардиалгия; у мужчин – наличие ППС, атипичной клиники стенокардии и увеличение ФВ ЛЖ.

Ключевые слова: гендерные особенности; необструктивная ишемическая болезнь сердца; коронароангиография.

Gender features of diagnosis non-obstructive coronary artery disease and factors associated with its detection

E.V. Korok, A.N. Sumin, L.S. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Sosnovyy bul'var, 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation

Korok Ekaterina Viktorovna, MD, PhD, Research Associate;

Sumin Aleksey Nikolaevich, MD, DM, Chief of Department, e-mail: an_sumin@mail.ru;

Barbarash Leonid Semenovich, Academician of Russian Academy of Sciences, Chief Research Associate

Objective. To study gender-specific diagnostics obstructive coronary artery disease (CAD) and factors associated with its detection during routine coronary angiography (CAG).

Material and methods. The retrospective study included 711 medical records of patients undergoing routine CAG. According to the gender were formed 2 groups: women ($n=264$, 63 [57; 66] years) and male ($n=447$, 60 [55; 67] years).

Results. Myocardial infarction (MI) in history was dominated by the men ($p<0.001$), left ventricular ejection fraction (LV EF) was higher in women ($p<0,001$). Patients with suspected CAD and valvular heart diseases (VHD) prevailed among women ($p=0.001$), and previous MI – among men ($p<0.001$). The lesion of the peripheral arterial basins, rhythm and conduction disturbances (RCD) did not differ between groups. The absence of coronary artery (CA) lesions often can be found among women ($p<0.001$) and significant stenosis of CA – in men ($p<0.001$). Typical and atypical angina met with the same frequency in both groups, and cardialgia – more common in women ($p=0.004$). Pretest probability of CAD was higher in males ($p<0.001$).

Independent predictors of intact CA in women is the presence RCD and cardialgia and increasing age, the presence of diabetes and angina increased the risk of atherosclerotic coronary lesions ($p<0.05$). With the absence of CA stenosis in men associated VHD, RCD, atypical angina and cardialgia, though the presence of typical angina, diabetes, decreased LV EF reduced probability of detecting intact CA ($p<0.05$).

Conclusion. According to the CAG nonobstructive coronary artery disease were detected in 61% of women and 37.3% of men, no damage CA – at 49.6 and 23%. Patients with suspected CAD and VHD prevailed among women, and patients with a history of MI – in men. Thus factors associated with detection of intact CA in CAG in patients of both sexes were the presence of RCD, cardialgia; and in men – the presence of VHD, atypical angina and increase of LV EF.

Keywords: gender features; nonobstructive coronary artery disease; coronary angiography.

Введение

В настоящее время появляется все больше данных о том, что именно сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности у женщин в экономически развитых странах [1–3]. Зачастую данный факт связан с гиподиагностикой и недостаточным лечением ишемической болезни сердца (ИБС) у представительниц женского пола. Интерпретация болевого синдрома, вызванного ИБС у женщин, порою затруднена из-за «менее типичных симптомов» по сравнению с классическими «типичными» симптомами у мужчин, а неинвазивные диагностические тесты у лиц женского пола, как правило, менее чувствительны и специфичны [1, 2, 4]. Это, с одной стороны, может приводить к постановке запоздалого или неправильного диагноза, с другой – подталки-

вает врачей к более агрессивной диагностической тактике. В последние годы в России отмечается увеличение количества плановых коронароангиографий (КАГ) [5], поскольку данный метод позволяет наиболее точно определить показания для проведения реваскуляризации миокарда. Однако это привело и к возрастанию частоты выявления необструктивных поражений коронарных артерий (КА) [6–8]. Хотя женский пол и является одним из предикторов выявления интактных КА [9], различия в факторах, ассоциированных с наличием необструктивной ИБС в отдельности у мужчин и женщин, на данный момент мало изучены.

Цель исследования – изучить гендерные особенности диагностики необструктивной ИБС и факторы, ассоциированные с ее выявлением при плановой КАГ.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 711 историй болезни пациентов, подвергшихся плановой КАГ на базе клиники НИИ КПССЗ за период с 1 апреля по 31 мая 2014 г. С учетом половой принадлежности были сформированы две группы: 1-я – женщины ($n=264$, 63 [57; 66] года), 2-я – мужчины ($n=447$, 60 [55; 67] лет).

В группах оценивали основные антропометрические показатели, наличие факторов риска атеросклероза и его распространенность, частоту атеротромботических событий в анамнезе, выраженность клинической симптоматики основного заболевания и наличие сопутствующей патологии, получаемую терапию, данные лабораторного и инструментального обследований. Дополнительно представлены клинические проявления стенокардии и их выраженность, с учетом пола и возраста проведена оценка предстеновой вероятности (ПТВ) наличия ИБС. Также группы сопоставлены по основным направлениям, которые послужили поводом для выполнения КАГ. Проведен анализ распространенности коронарного атеросклероза и его гемодинамической значимости. При помощи множественного логистического регрессионного анализа определены факторы, влияющие на вероятность выявления интактных КА отдельно для мужчин и женщин. Из лабораторных показателей в группах оценивали уровень креатинина, гликемии и общего холестерина. Перед проведением КАГ всем больным выполняли эхокардиографию (ЭхоКГ) с оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). С целью определения толерантности к физической нагрузке, выявления признаков скрытой коронарной недостаточности (СКН) по месту жительства выполняли нагрузочные тесты (велоэргометрия) и суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ ЭКГ). Верификацию атеросклеротического поражения каротидного бассейна, артерий нижних конечностей, брюшной аорты осуществляли с применением цветового дуп-

лексного сканирования (ЦДС). При выявлении стенозов более 50% проводили ангиографическое исследование заинтересованного артериального бассейна. Коронароангиографию и селективные ангиографические исследования выполняли по методике Сельдингера через радиальный или феморальный артериальные доступы с использованием ангиографических установок «Innova 3100» (GE, Германия) и «Artis» (Siemens, Германия).

Работа выполнена в соответствии с хельсинкской декларацией, одобрена этическим комитетом, все участники исследования подписали информированное согласие. Для статистической обработки использовали стандартный пакет прикладных программ «Statistica 8.0». Качественные значения представляли в абсолютных числах и процентах, сравнивали их по критерию χ^2 Пирсона. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для всех количественных переменных распределение отличалось от нормального, они представлены в виде медианы и квартилей – Me [LQ; UQ]. При сопоставлении двух независимых групп по количественному признаку использовали критерий Манна-Уитни. В многофакторный регрессионный анализ включались переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составляли менее 0,1. Предварительно проводили выявление возможных корреляционных связей между предполагаемыми предикторами, затем формировали несколько регрессионных моделей с учетом выявленных корреляций. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При сопоставлении исследуемых групп получены результаты, представленные в таблице 1. Большая часть больных были городскими жителями – 83,8% ($p=0,157$). Женщины превосходили мужчин по возрасту и индексу массы тела ($p < 0,001$). Также лица

Таблица 1

Общая характеристика больных

Показатель	1-я группа: женщины (n=264)	2-я группа: мужчины (n=447)	p
Городские жители, n (%)	228 (86,4)	368 (82,3)	0,157
Возраст, лет, Me [LQ; UQ]	64 [59; 69]	60 [55; 65]	<0,001
ИМТ, кг/м ² , Me [LQ; UQ]	31,2 [27,2; 34,8]	28,4 [25,5; 31,6]	<0,001
АГ, n (%)	249 (94,3)	376 (84,1)	<0,001
Стенокардия, n (%)	195 (73,9)	328 (73,4)	0,887
Больные с ИМ в анамнезе, n (%)	69 (26,1)	208 (46,5)	<0,001
ХСН, n (%)	252 (95,5)	437 (97,8)	0,085
Нарушения ритма, n (%)	97 (36,7)	133 (29,8)	0,054
ОНМК в анамнезе, n (%)	18 (6,8)	36 (8,1)	0,547
СД, n (%)	55 (20,8)	60 (13,4)	0,009
ХОБЛ, n (%)	5 (1,9)	22 (4,9)	0,041
ХПН, n (%)	10 (3,8)	14 (3,1)	0,639
Операции на ПА в анамнезе, n (%)	4 (1,5)	12 (2,7)	0,309
Стенозы БЦА более 50%	14 (5,3)	23 (5,1)	0,927
Стенозы АНК более 50%	7 (2,7)	10 (2,2)	0,726
β-блокаторы, n (%)	153 (58)	269 (60,2)	0,753
Статины, n (%)	92 (34,9)	212 (47,4)	<0,001
ИАПФ, n (%)	132 (50)	235 (52,6)	0,684
Аспирин, n (%)	126 (47,7)	241 (53,9)	0,099
Глюкоза, ммоль/л, Me [LQ; UQ]	5,6 [4,8; 6,5]	5,5 [4,9; 6,2]	0,183
Креатинин, ммоль/л, Me [LQ; UQ]	82 [69; 99]	90 [78; 103,2]	<0,001
Холестерин, ммоль/л, Me [LQ; UQ]	4,5 [4; 5,8]	4,6 [3,9; 5,6]	0,496
ФВ ЛЖ, %, Me [LQ; UQ]	63 [60; 66]	61 [53; 64,8]	<0,001

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АНК – артерии нижних конечностей; БЦА – брахиоцефальные артерии; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПА – периферические артерии; СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

женского пола чаще, чем лица мужского, страдали артериальной гипертензией (94,3 и 84,1% соответственно, $p<0,001$) и сахарным диабетом (20,8 и 13,4% соответственно, $p=0,009$). При этом инфаркты миокарда (ИМ) в анамнезе и бронхолегочная патология чаще встречались у мужчин, чем у женщин, – 46,5% против 26,1 и 4,9% против 1,9 соответственно ($p<0,001$ и $p=0,041$). Хотя нарушения ритма чаще прослеживались у женщин по сравнению с мужчинами (36,7 и 29,8%), различия не достигли статистической значимости ($p=0,054$). Также группы достоверно не различались по распространенности клиники стенокардии ($p=0,887$), хронической сердечной недостаточности ($p=0,085$), атеросклеротического

поражения некоронарных артериальных бассейнов ($p>0,05$), по наличию инсультов ($p=0,547$) и операций на периферических артериях в анамнезе ($p=0,309$). В группах проводилась стандартная терапия, направленная на улучшение прогноза для жизни у пациентов с риском коронарных событий. При этом мужчины чаще женщин принимали статины – 47,4 и 34,9% соответственно ($p<0,001$). По результатам ЭхоКГ медиана ФВ ЛЖ у женщин была достоверно выше и составила 63% против 61 у мужчин соответственно ($p<0,001$).

При рассмотрении показаний для проведения КАГ получены следующие данные, представленные на рисунке 1. Среди пациентов с подозрением на ИБС и приоб-

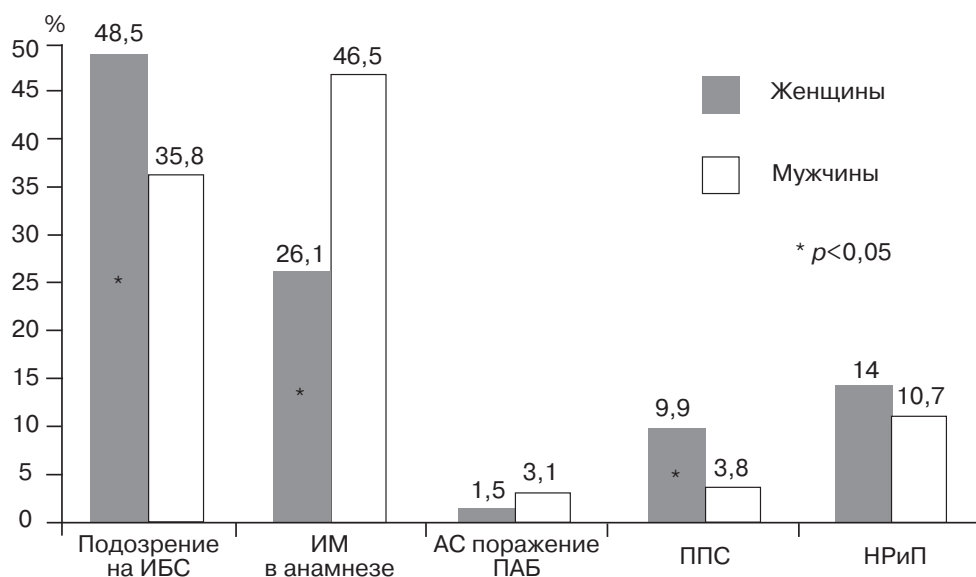


Рис. 1. Показания для проведения коронароангиографии.

АС – атеросклероз; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; НРиП – нарушения ритма и проводимости; ПАБ – периферический артериальный бассейн; ППС – приобретенный порок сердца

ретенными пороками сердца (ППС) женщин было больше, чем мужчин (48,5 и 35,8% соответственно, $p < 0,001$; 9,9 и 3,8% соответственно, $p = 0,001$). При этом больных, перенесших ранее ИМ, почти в 2 раза было больше в группе мужчин, чем в группе женщин, – 46,5 и 26,1% соответственно ($p < 0,001$). По отношению к пациентам с атеросклеротическим поражением периферических артериальных бассейнов (ПАБ), нарушениями ритма и проводимости (НРиП) достоверных межгрупповых различий не выявлено ($p = 0,184$ и $p = 0,193$).

По результатам КАГ (табл. 2) отмечено, что отсутствие поражения коронарного русла чаще прослеживалось среди женщин (49,6 и 23% соответственно, $p < 0,001$), а значимые стенозы КА, наоборот, преобладали среди мужчин (59,3 и 36,4% соответственно, $p < 0,001$). Незначимое и пограничное поражение КА с одинаковой частотой встречалось у представителей обоих полов ($p = 0,261$ и $p = 0,600$). Распространенность гемодинамически значимого одно-, двухсосудистого, а также прогностически неблагоприятного поражения ствола левой

коронарной артерии и/или трех КА преобладала в группе мужчин ($p < 0,05$).

Анализ результатов велоэргометрии (рис. 2) показал, что данный метод применяли довольно редко в обеих группах (6,8 и 9,4%)

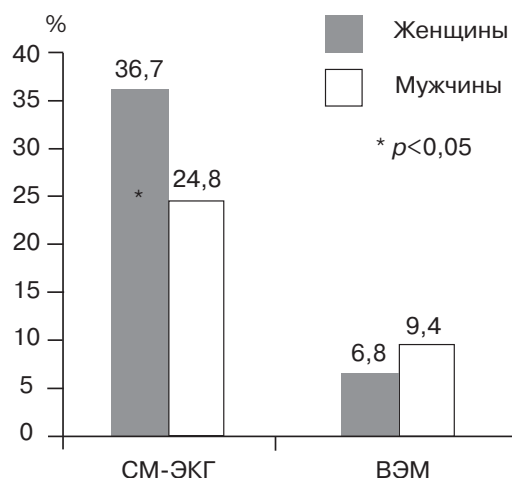


Рис. 2. Частота проведения СМ ЭКГ, ВЭМ в выделенных группах.

СМ ЭКГ – суточное мониторирование электрокардиограммы; ВЭМ – велоэргометрия

Таблица 2

Гемодинамическая значимость и распространенность коронарного атеросклероза в выделенных группах, n (%)

Показатель	1-я группа: женщины (n=264)	2-я группа: мужчины (n=447)	p
<i>Гемодинамическая значимость коронарного атеросклероза</i>			
Отсутствие поражения КА	131 (49,6)	103 (23)	<0,001
Незначимое поражение (стенозы менее 60%)	30 (11,4)	64 (14,3)	0,261
Отсутствие поражения КА (стенозы 60–69%)	7 (2,6)	15 (3,4)	0,600
Отсутствие поражения КА (стенозы 70% и более)	96 (36,4)	265 (59,3)	<0,001
<i>Распространенность коронарного атеросклероза</i>			
Поражение одной КА	53 (20,1)	121 (27,1)	0,036
Поражение двух КА	21 (8)	93 (20,8)	<0,001
Поражение трех КА	20 (7,6)	51 (11)	0,099
Поражение ствола ЛКА	4 (1,5)	17 (3,8)	0,081
Поражение ствола ЛКА и/или трех КА	23 (8,7)	65 (14,5)	0,022

Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия.

и значимых межгрупповых различий отмечено не было ($p=0,232$). При этом суточное мониторирование ЭКГ чаще выполнялось среди женщин, чем среди мужчин, – 36,7 и 24,8% соответственно ($p<0,001$). Признаки СКН преимущественно были зарегистрированы также в группе женщин (9,9 и 4% соответственно, $p<0,001$).

Оценка клинических признаков стенокардии и ее выраженности показала, что типичная и атипичная стенокардия с одинаковой частотой встречалась в обеих группах ($p=0,848$ и $p=0,472$) (табл. 3). При этом кардиалгия достоверно чаще прослежива-

лась среди женщин, чем среди мужчин, – 5,7 и 1,8% соответственно ($p=0,004$). Получить более точную информацию о функциональном классе и типичности стенокардии, к сожалению, удалось не у всех больных, поскольку в некоторых историях болезни отсутствовало подробное описание клинической картины, а судить о выраженности стенокардии представлялось возможным только на основании выставленного диагноза. Согласно клинической характеристике стенокардии, пола и возраста пациента была рассчитана ПТВ наличия атеросклеротического поражения ко-

Таблица 3

Характеристика стенокардии в выделенных группах

Показатель	1-я группа: женщины (n=264)	2-я группа: мужчины (n=447)	p
Стенокардия, n (%)	195 (73,9)	328 (73,4)	0,887
Типичная, n (%)	115 (43,6)	198 (44,3)	0,848
Атипичная, n (%)	19 (7,2)	39 (8,7)	0,472
Кардиалгия, n (%)	15 (5,7)	8 (1,8)	0,004
ФК I, n (%)	7 (2,7)	17 (3,8)	0,411
ФК II, n (%)	134 (50,8)	247 (55,3)	0,245
ФК III, n (%)	43 (16,3)	52 (11,6)	0,077
ФК IV, n (%)	1 (0,4)	3 (0,7)	0,614
ФК установлен только на основании диагноза, n (%)	79 (29,9)	131 (29,3)	0,861
Предтестовая вероятность, Ме [LQ; UQ]	58 [47; 68]	77 [69; 84]	<0,001

Примечание: ФК – функциональный класс.

ронарного русла. Предтестовая вероятность была достоверно выше у мужчин по сравнению с женщинами – 77 и 58% соответственно ($p < 0,001$).

При помощи логистического регрессионного анализа были определены факторы, ассоциированные с выявлением интактных КА в выделенных группах (табл. 4, 5). Согласно данным второй модели многофакторного анализа независимыми предикторами отсутствия поражения коронарного русла у женщин являлись наличие нарушений ритма и проводимости (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,27–1,93; $p < 0,001$) и кардиалгии (ОШ 5,5; 95% ДИ 1,34–22,6; $p = 0,017$). При этом вероятность выявления интактных КА у жен-

щин снижалась при увеличении возраста ($p < 0,001$), наличии сахарного диабета ($p < 0,05$) и клиники стенокардии ($p < 0,001$). Факторами, ассоциированными с отсутствием стенозов КА у мужчин, являлись: приобретенный порок сердца (ОШ 2,23; 95% ДИ 1,61–3,10; $p < 0,001$), нарушения ритма и проводимости (ОШ 1,45; 95% ДИ 1,28–1,66; $p < 0,001$), атипичная клиника стенокардии (ОШ 5,04; 95% ДИ 2,45–10,36; $p < 0,001$) и кардиалгия (ОШ 7,35; 95% ДИ 1,52–35,4; $p = 0,012$). Наличие типичной клиники стенокардии, сахарный диабет, снижение ФВ ЛЖ, наоборот, увеличивали вероятность атеросклеротического поражения коронарного русла ($p = 0,003$; $p = 0,006$; $p = 0,003$).

Таблица 4

Предикторы, ассоциированные с выявлением интактных коронарных артерий у женщин

Вероятный предиктор	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Однофакторный анализ		
Увеличение возраста	0,93 (0,89–0,96)	<0,001
ИМ в анамнезе	0,41 (0,30–0,57)	<0,001
Порок сердца	1,32 (1,05–1,66)	0,015
Нарушения ритма и проводимости	1,53 (1,25–1,86)	<0,001
Стенокардия	0,35 (0,20–0,63)	<0,001
Типичная клиника стенокардии	0,41 (0,25–0,68)	<0,001
Атипичная клиника стенокардии	2,33 (0,85–6,36)	0,096
Кардиалгия	4,37 (1,20–15,96)	0,024
Наличие ХСН	0,08 (0,01–0,65)	0,017
Сахарный диабет	0,37 (0,20–0,70)	0,002
Стенозы БЦА более 50%	0,26 (0,07–0,96)	0,042
Прием статинов	0,38 (0,21–0,70)	0,001
Прием аспирина	0,45 (0,23–0,89)	0,020
Увеличение ПТВ	0,96 (0,94–0,98)	0,003
Многофакторный анализ		
<i>Модель 1, вне зависимости от предтестовой вероятности, $p < 0,001$</i>		
Увеличение возраста	0,94 (0,90–0,97)	<0,001
Стенокардия	0,35 (0,19–0,65)	<0,001
Сахарный диабет	0,37 (0,19–0,72)	0,003
<i>Модель 2, вне зависимости от атипичной клиники стенокардии, стенозов БЦА более 50%, приема статинов и аспирина, $p < 0,001$</i>		
Увеличение возраста	0,92 (0,89–0,96)	<0,001
Нарушения ритма и проводимости	1,56 (1,27–1,93)	<0,001
Кардиалгия	5,50 (1,34–22,6)	0,017
Сахарный диабет	0,45 (0,22–0,92)	0,027

Примечание: БЦА – брахиоцефальные артерии; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; ПТВ – предтестовая вероятность; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 5

Предикторы, ассоциированные с выявлением интактных коронарных артерий у мужчин

Вероятный предиктор	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Однофакторный анализ		
ИМ в анамнезе	0,41 (0,31–0,55)	<0,001
Порок сердца	2,06 (1,50–2,83)	<0,001
Нарушения ритма и проводимости	1,35 (1,19–1,53)	<0,001
Стенокардия	0,40 (0,25–0,63)	<0,001
Типичная клиника стенокардии	0,46 (0,28–0,73)	0,001
Атипичная клиника стенокардии	3,66 (1,87–7,19)	<0,001
Кардиалгия	5,80 (1,36–24,80)	0,017
Сахарный диабет	0,27 (0,10–0,69)	0,006
Увеличение ФВ ЛЖ	1,04 (1,01–1,07)	0,003
Прием β-блокаторов	0,39 (0,20–0,77)	0,006
Прием статинов	0,57 (0,33–0,98)	0,039
Прием аспирина	0,26 (0,15–0,47)	<0,001
Многофакторный анализ		
<i>Модель 1, вне зависимости от возраста, p<0,001</i>		
Порок сердца	2,23 (1,61–3,10)	<0,001
Нарушения ритма и проводимости	1,45 (1,28–1,66)	<0,001
Атипичная клиника стенокардии	5,04 (2,45–10,36)	<0,001
Кардиалгия	7,35 (1,52–35,4)	0,012
<i>Модель 2, вне зависимости от возраста, p<0,001</i>		
Типичная клиника стенокардии	0,49 (0,30–0,79)	0,003
Сахарный диабет	0,26 (0,10–0,68)	0,006
Увеличение ФВ ЛЖ	1,04 (1,01–1,07)	0,003

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что при плановой КАГ отсутствие поражений коронарных артерий отмечено у 49,6% женщин и у 23% мужчин. При этом среди женщин чаще встречались такие показания к КАГ, как подозрение на ИБС и наличие ППС, а среди мужчин – ИМ в анамнезе. Предикторами выявления интактных КА при КАГ у обоих полов были наличие НРиП, кардиалгия; только у мужчин – наличие ППС, атипичной клиники стенокардии и высокой ФВ ЛЖ.

В ранее проведенных исследованиях независимыми предикторами, ассоциированными с необструктивной ИБС, являлись женский пол, молодой возраст, атипичная клиника стенокардии и нагрузочные тесты низкого риска [9]. В одной из работ женский пол являлся наиболее сильным фактором нормальной КАГ. При этом вероят-

ность нахождения интактных КА при КАГ возрастала при отсутствии дислипидемии, курения, сахарного диабета, периферического атеросклероза, при проведении КАГ не в академическом госпитале [8]. В настоящем исследовании показано, что эти факторы могут отличаться при отдельном анализе в группах мужчин и женщин.

По данным литературы, частота выявления необструктивной ИБС при плановой КАГ в отдельных клиниках может варьировать в довольно широком диапазоне. Например, в одном из многоцентровых регистров в разных госпиталях разброс отсутствия поражения коронарного русла составлял 18,4–76,9%, а среднее значение соответствовало 41,9% [8]. При учете гендерных особенностей интактные КА чаще выявляются у женщин в самых разных когортах обследованных. Например, среди больных с острым коронарным синдромом необструк-

тивная ИБС выявлена у 22% женщин и у 9% мужчин ($p < 0,001$), хотя женщины были старше и у них реже проводилась КАГ [10]. При плановой КАГ необструктивные поражения КА также чаще отмечены у женщин (58,9% против 34,4; $p < 0,001$) [11]. Частота выявления необструктивной ИБС по данным КАГ у женщин варьирует для интактных КА в пределах 16,6–58,9%, а для незначимого поражения – 41,1–62,5% [4, 6]. Результаты, полученные в настоящем исследовании, отчасти сопоставимы с вышеприведенными данными (49,6 и 11,4%) .

Понятно, что на частоту нахождения необструктивных изменений КА влияют показания, по которым она проводится. Чаще значимые поражения КА выявляют у больных с ранее установленным диагнозом ИБС (наличие ИМ, реваскуляризации миокарда в анамнезе), перед вмешательствами на некоронарных артериальных бассейнах [12], реже – при подозрении на ИБС, еще реже – перед кардиальными операциями в связи с ППС или НРиП [13].

Имеются данные, что при обследовании пациентов перед кардиальными операциями при наличии стенокардии, ИМ или реваскуляризации миокарда в анамнезе значимые стенозы КА при КАГ выявляются в 2/3 случаев, при отсутствии этих факторов – только в 1/3 [14]. Известно, что у больных с ППС и НРиП прослеживается довольно низкая частота выявления обструктивного поражения КА, поскольку КАГ в качестве скринингового метода входит в стандарт диагностики перед хирургическим вмешательством с целью уменьшения риска периоперационных осложнений. В частности, показаниями для КАГ при клапанных поражениях сердца являются подозрение на наличие ишемии миокарда (болевого синдром в грудной клетке, данные неинвазивных тестов), систолическая дисфункция левого желудочка, возраст более 40 лет у мужчин, постменопауза у женщин и наличие одного и более факторов кардиоваскулярного риска (IC) [15]. Кроме того, высокую частоту выявления интактных КА можно

объяснить преобладанием лиц женского пола в данной когорте пациентов.

Наиболее важной в практическом отношении является диагностика ИБС у женщин без отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза, что в настоящее время представляет собой непростую задачу для клинициста. Женский пол вызывает меньшую настороженность в отношении наличия ИБС, у женщин разнообразнее симптоматика (чаще встречается атипичный болевой синдром в грудной клетке), вследствие ожирения ниже функциональные возможности, реже выявляется обструктивное поражение КА [2, 16]. Принято считать, что женщины с клиническими признаками ишемии миокарда и отсутствием значимого поражения по данным КАГ не страдают ИБС. Тем не менее эта категория женщин зачастую имеет симптомы, которые требуют повторных госпитализаций и проведения дополнительных диагностических манипуляций [6].

Несмотря на то что в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) и АСС/АНА уже предложены обновленные алгоритмы диагностики ИБС [17, 18], они имеют ряд ограничений и практически не учитывают гендерные особенности. Например, эксперты ЕОК предлагают начать диагностический поиск с оценки предтестовой вероятности ИБС с использованием шкалы Diamond-Forrester, которая существенно завышает риск выявления значимого поражения КА как по группе в целом (42% против 10; $p < 0,001$), так и отдельно для больных с типичной (37% против 7) и атипичной стенокардией (71% против 19) [19]. В настоящем исследовании средние значения ПТВ ИБС как у женщин (58%), так и у мужчин (77%) были также явно завышены.

В связи с тем, что необструктивная ИБС чаще все-таки выявляется у женщин, даже при наличии симптомов стенокардии и положительных результатов неинвазивных тестов, у данной категории больных предложено использовать дополнительную шкалу

для оценки риска выявления значимых стенозов КА с включением таких параметров, как возраст 55 лет и старше, индекс массы тела более 30 кг/м², курение, семейный анамнез ранней ИБС, низкие значения холестерина липопротеинов высокой плотности, изменения в боковой стенке при нагрузочных тестах с визуализацией и физическая работоспособность менее 5 MET [20, 21]. Кроме того, отмечено, что связь между множественными кардиальными факторами риска и наличием значимых стенозов КА более выражена у женщин, чем у мужчин [21]. При этом клиническая шкала Мориса при оценке вероятности выявления ИБС у женщин позволяла более точно предсказывать наличие обструктивных поражений КА при мультиспиральной компьютерно-томографической ангиографии (МСКТ-ангиографии), чем шкала Diamond-Forrester [22].

Согласно последним рекомендациям АСС/АНА, при диагностике ИБС у бессимптомных женщин проведение неинвазивных тестов не требуется, а при наличии клинических проявлений стабильной ИБС (включая аритмии) выбор того или иного метода диагностики зависит от уровня ПТВ. В случае низкой ПТВ считается целесообразным выполнение ЭКГ с нагрузкой, при затруднении интерпретации ЭКГ целесообразно проведение одного из стресс-методов визуализации (радионуклидный стресс-тест, ЭхоКГ или магнитно-резонансная томография) [16]. При промежуточных и высоких значениях ПТВ приоритет отдается неинвазивным стресс-методам, МСКТ-ангиографии. И только пациентам с высоким уровнем ПТВ считается целесообразным выполнять инвазивную КАГ [18]. В настоящем исследовании нагрузочные тесты были представлены лишь ВЭМ, которую проводили всего в 8,4% случаев. Возможно, этот факт и явился причиной довольно высокой выявляемости интактных КА. Однако при проведении неинвазивных тестов тоже необходимо учитывать некоторые нюансы. Так, метаанализ показал, что диа-

гностическая точность нагрузочных тестов зависит от возраста, пола, клинических характеристик, вида нагрузочного теста, используемого протокола теста [23]. Например, у больных с однососудистым поражением при наличии симптомов стенокардии нагрузочные тесты с постепенным увеличением нагрузки зачастую не выявляют ишемию миокарда. В таких случаях оценка клинических признаков может оказаться более точной, чем неинвазивные тесты. В одном из исследований проведение тредмил-теста при диагностике ИБС у женщин в 4,5 раза увеличивало вероятность ложноположительного результата даже при отсутствии окклюзионно-стенотического поражения КА, а чувствительность и специфичность данного метода составили 61 и 69%. Часто у женщин это связывают с физиологическими особенностями (гормональный фон), функциональными возможностями (ожирение, сахарный диабет) [2]. По мнению экспертов АСС/АНА, стресс-тесты с визуализацией являются более точными при диагностике ИБС у женщин по отношению к ЭКГ с нагрузочной пробой [18]. При этом стресс-ЭхоКГ с нагрузкой имеет большую специфичность и чувствительность в диагностике обструктивной ИБС у «симптомных» женщин по сравнению с фармакологическим методом – 81% против 86 и 80% против 88 [24]. В одном многоцентровом проспективном исследовании при оценке прогностической ценности стресс-ЭхоКГ у женщин раннего менопаузального периода отмечено, что из 20 женщин со значимыми стенозами по данным КАГ стресс-ЭхоКГ была положительной у 15 (75%), а стресс-ЭКГ – только у 4 (20%). Для обструктивной ИБС чувствительность стресс-ЭхоКГ была выше, чем стресс-ЭКГ (80% против 40), хотя специфичность была ниже (37% против 79). При этом положительный результат стресс-ЭхоКГ отмечен у 11 (73,3%) пациентов с необструктивной ИБС, а также во всех 4 случаях у женщин с интактными КА (для передней нисходящей артерии), а стресс-

ЭКГ была отрицательной [4]. Перфузионные методы также имеют некоторые ограничения. Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) позволяет предсказывать отсутствие стенозов КА высокого риска при нормальном коронарном резерве с высокой чувствительностью (86%) и отрицательным предсказательным значением (97%). При этом нарушения коронарного резерва при ПЭТ не позволяют дифференцировать значимые стенозы эпикардиальных артерий от диффузного необструктивного атеросклероза или микроваскулярной дисфункции, которой чаще страдает женский пол [25].

Особая роль в диагностике ИБС отведена анатомическим методам, таким как магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца и МСКТ-ангиография КА. Например, стресс-МРТ позволяет более точно выявить дефекты перфузии и нарушение сократительной способности миокарда, особенно при поражении КА мелкого калибра, стенозах дистальной локализации [2]. Это особенно важно при диагностике ИБС у женщин, так как именно они чаще подвержены микроциркулярной дисфункции и развитию синдрома X [26]. Стресс-МРТ позволяет диагностировать обструктивную ИБС у женщин с чувствительностью 84–85%, специфичностью 87–88% и точностью 87% [27]. При этом отмечается снижение диагностической точности стресс-МРТ при пограничных стенозах (82% против 87; $p=0,01$ при сравнении стенозов 50% и более, 70% и более), чувствительности при однососудистом поражении у женщин (71% против 100; $p=0,06$ по сравнению с многососудистым поражением) и небольшой массе миокарда ЛЖ (69% против 95; $p=0,04$ при массе менее 95 г, 95 г и более) [28]. Метод МСКТ-ангиографии КА также имеет некоторые свои особенности в диагностике ИБС [29, 30]. Так, согласно данным многоцентрового регистра ACIC, среди пациентов, подвергнутых КАГ ($n=621$), отмечена высокая корреляция результатов КАГ с показателями МСКТ-ангиографии

коронарных артерий (относительный риск (ОР) 9,09; 95% ДИ 5,57–14,8; $p<0,001$), но не с результатами стресс-тестов (ОР 0,79; 95% ДИ 0,56–1,11; $p=0,17$). При этом результаты стресс-тестов не имели ассоциации с частотой выявления стенозов КА более 50% по данным МСКТ [30]. И хотя МСКТ-ангиография КА обладает высокой диагностической точностью при визуализации проксимальных сегментов КА у обоих полов, настоящий метод имеет невысокую чувствительность в обнаружении дистальных стенозов КА у женщин [2]. Кроме того, в одном из исследований, в котором 237 больным перед операциями на клапанах сердца одновременно проводили МСКТ-ангиографию коронарных артерий и КАГ, при анализе основных КА чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов составили 90, 92, 48 и 99% соответственно. При этом кальциевый индекс со значением выше 390 был оптимальной пограничной точкой для разделения больных с незначимыми и значимыми коронарными стенозами. Ложноотрицательные результаты были отмечены только в двух случаях [31].

Хотелось бы отметить, что существующие алгоритмы диагностики ИБС далеко не всегда применимы в отношении некоторых категорий пациентов. Так, у больных с НРиП, а также с гемодинамически значимыми ППС проведение стресс-тестов порой не только нецелесообразно, но и противопоказано. Результаты МСКТ-ангиографии малоинформативны при нарушениях ритма, высоком уровне кальциноза КА (например, при кальцинирующих пороках сердца), ожирении вследствие артефактов изображения. К сожалению, в этих случаях клиницисты вынуждены прибегать к проведению инвазивной КАГ, что и приводит к гипердиагностике интактных КА. Хотя влияние пола на интерпретацию и точность неинвазивных тестов до сих пор изучается, новые методы визуализации уже улучшили наше понимание гендерных особенностей

ИБС. Поэтому в каждом конкретном случае в диагностике стабильной ИБС должны присутствовать гибкость, комплексность и обоснованность. Только с учетом всех составляющих, включая половые особенности, клинические признаки, применение более совершенных шкал расчета ПТВ, а также использование современных неинвазивных методов визуализации миокарда и коронарных артерий (стресс-ЭхоКГ, ПЭТ, МСКТ-ангиография), возможно, удастся наиболее взвешенно подойти к решению необходимости проведения инвазивной КАГ. Вероятно, применение данного подхода приведет к значительному уменьшению количества «необоснованных» КАГ у разных категорий больных.

Кроме того, надо учитывать тот факт, что и наличие интактных коронарных артерий у женщин при клинической картине заболевания не позволяет отнести этих пациенток к группе низкого риска. Так, в исследовании WISE при наблюдении в течение 5 лет частота ежегодных сердечно-сосудистых событий составила 16% среди женщин с необструктивной ИБС, 7,9% — у женщин с интактными КА и 2,4% — у асимптомных женщин из группы контроля ($p \leq 0,002$) [6]. Объяснением этому может быть наличие микроваскулярной и эндотелиальной дисфункции КА у женщин [32]. Поэтому даже при отсутствии поражения КА в таких случаях показано назначение соответствующей медикаментозной терапии (прежде всего статины и β -блокаторы) [33].

Заключение

Согласно результатам КАГ, необструктивная ИБС зафиксирована в 161 (61%) случае в группе женщин и в 167 (37,3%) — в группе мужчин. Из них отсутствие поражений КА отмечено у 49,6% женщин и у 23% мужчин. Пациенты с подозрением на ИБС и ППС преобладали среди женщин, а больные с ИМ в анамнезе — среди мужчин. При этом факторами, ассоциированными с выявлением интактных коронар-

ных артерий при КАГ у лиц обоих полов, были наличие НРиП, кардиалгия; у мужчин — наличие порока сердца, атипичной клиники стенокардии и увеличение ФВ ЛЖ. Таким образом, для уменьшения частоты выявления интактных КА при КАГ необходим комплексный подход с учетом гендерных особенностей, тщательной оценкой клинических проявлений, использованием более совершенных методов расчета ПТВ наличия ИБС, особенно у женщин. При возможности активнее применять современные функциональные неинвазивные тесты и визуализацию коронарного русла при помощи МСКТ.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Литература/References

1. Dharampal A.S., Papadopoulou S.L., Rossi A., Weustink A.C., Mollet N., Meijboom W.B. et al. Computed tomography coronary angiography accuracy in women and men at low to intermediate risk of coronary artery disease. *Eur. Radiol.* 2012; 22 (11): 2415–23.
2. Canpolat U., Özer N. Noninvasive cardiac imaging for the diagnosis of coronary artery disease in women. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2014; 14 (8): 741–6.
3. Rademaker A.A., Danad I., Groothuis J.G., Heymans M.W., Marcu C.B., Knaapen P. et al. Comparison of different cardiac risk scores for coronary artery disease in symptomatic women: do female-specific risk factors matter? *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2014; 21 (11): 1443–50.
4. Abdelmoneim S.S., Bernier M., Hagen M.E., Eifert-Rain S., Bott-Kitslaar D., Wilansky S. et al. A multicenter, prospective study to evaluate the use of contrast stress echocardiography in early menopausal women at risk for coronary artery disease: trial design and baseline findings. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2013; 22 (2): 173–83.
5. Гайсенко О.В., Марцевич С.Ю. Определение показаний к проведению коронарографии у пациентов без клинических проявлений заболевания и больных со стабильной стенокардией. *Кардиология*. 2014; 10: 57–62 / Gaysenok O.V., Martsevich S.Yu. Determination of indications for coronary angiography in patients without clinical manifestations of the disease, and patients with stable angina. *Kardiologiya*. 2014; 10: 57–62 (in Russian).
6. Gulati M., Cooper-DeHoff R.M., McClure C., Johnson B.D., Shaw L.J., Handberg E.M. et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from

- the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch. Intern Med.* 2009; 169 (9): 843–50.
7. Ko D.T., Tu J.V., Austin P.C., Wijeyesundera H.C., Samadashvili Z., Guo H. et al. Prevalence and extent of obstructive coronary artery disease among patients undergoing elective coronary catheterization in New York State and Ontario. *JAMA.* 2013; 310 (2): 163–9.
 8. Levitt K., Guo H., Wijeyesundera H.C., Ko D.T., Natarajan M.K., Feindel C.M. et al. Predictors of normal coronary arteries at coronary angiography. *Am. Heart J.* 2013; 166 (4): 694–700.
 9. Patel M.R., Dai D., Hernandez A.F., Douglas P.S., Messenger J., Garratt K.N. et al. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *Am. Heart J.* 2014; 167 (6): 846–52.
 10. Hansen K.W., Soerensen R., Madsen M., Madsen J.K., Jensen J.S., von Kappelgaard L.M. et al. Developments in the invasive diagnostic-therapeutic cascade of women and men with acute coronary syndromes from 2005 to 2011: a nationwide cohort study. *BMJ Open.* 2015; 5 (6): e007785. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-007785.
 11. Suessenbacher A., Wanitschek M., Dörler J., Neururer S., Frick M., Pachinger O. et al. Sex differences in independent factors associated with coronary artery disease. *Wien Klin. Wochenschr.* 2014; 126 (21–22): 718–26.
 12. Аракелян В.С., Бортникова Н.В., Пануташвили В.Г. Оценка влияния кардиальных факторов риска на тактику лечения больных с сочетанным атеросклеротическим поражением аортоподвздошного сегмента и коронарных артерий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013; 4: 77–82 / Arakelyan V.S., Bortnikova N.V., Papitashvili V.G. Impact of cardiac risk factors on treatment strategy for patients with coronary artery disease and aortoiliac lesions. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabol-evaniy.* 2013; 4: 77–82 (in Russian).
 13. Сумин А.Н., Корок Е.В., Синьков М.А., Нагурняк О.А., Чичкова Т.Ю., Барбараш Л.С. Частота выявления интактных коронарных артерий в зависимости от показаний для плановой коронарной ангиографии. *Российский кардиологический журнал.* 2015; 2 (130): 52–9 / Sumin A.N., Korok E.V., Sin'kov M.A., Nagirnyak O.A., Chichkova T.Yu., Barbarash L.S. The incidence of intact coronary arteries, depending on the indications for scheduled coronary angiography. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2015; 2 (130): 52–9 (in Russian).
 14. Thalji N.M., Suri R.M., Daly R.C., Dearani J.A., Burkhart H.M., Park S.J. et al. Assessment of coronary artery disease risk in 5463 patients undergoing cardiac surgery: when is preoperative coronary angiography necessary? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013; 146 (5): 1055–63, 1064.
 15. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2451–96.
 16. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J., Berra K., Blankenship J.C., Dallas A.P. et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2012; 126: e354–471.
 17. 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.
 18. Wolk M.J., Bailey S.R., Doherty J.U., Douglas P.S., Hendel R.C., Kramer C.M. et al. American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (4): 380–406.
 19. Cheng V.Y., Berman D.S., Rozanski A., Dunning A.M., Achenbach S., Al-Mallah M. et al. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM). *Circulation.* 2011; 124 (22): 2423–32.
 20. Hannan E.L., Samadashvili Z., Cozzens K., Walford G., Holmes D.R. Jr, Jacobs A.K. et al. Appropriateness of diagnostic catheterization for suspected coronary artery disease in New York State. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2014; 7 (1): 19–27.
 21. Ko D.T., Wijeyesundera H.C., Udell J.A., Vaccarino V., Austin P.C., Guo H. et al. Traditional cardiovascular risk factors and the presence of obstructive coronary artery disease in men and women. *Can. J. Cardiol.* 2014; 30 (7): 820–6.
 22. Hong S.N., Mieres J.H., Jacobs J.E., Babb J.S., Patel P., Srichai M.B. Assessing coronary disease in symptomatic women by the Morise score. *J. Womens Health (Larchmt).* 2012; 21 (8): 843–50.
 23. Banerjee A., Newman D.R., Van den Bruel A., Heneghan C. Diagnostic accuracy of exercise stress testing for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Int. J. Clin. Pract.* 2012; 66 (5): 477–92.
 24. Yorgun H., Tokgöçlü L., Canpolat U., Gürses K.M., Bozdağ G., Yapıcı Z. et al. The cardiovascular effects

- of premature ovarian failure. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168: 506–10.
25. Naya M., Murthy V.L., Taqueti V.R., Foster C.R., Klein J., Garber M. et al. Preserved coronary flow reserve effectively excludes high-risk coronary artery disease on angiography. *J. Nucl. Med.* 2014; 55 (2): 248–55.
 26. Cury R.C., Techasith T., Feuchtner G., Dabus G. Cardiovascular disease and stroke in women: role of radiology. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2011; 196: 265–73.
 27. Gebker R., Jahnke C., Hucko T., Manka R., Mirelis J.G., Hamdan A. et al. Dobutamine stress magnetic resonance imaging for the detection of coronary artery disease in women. *Heart.* 2010; 96: 616–20.
 28. Klem I., Greulich S., Heitner J.F., Kim H., Vogelsberg H., Kispert E.M. et al. Value of cardiovascular magnetic resonance stress perfusion testing for the detection of coronary artery disease in women. *JACC. Cardiovasc. Imaging.* 2008; 1 (4): 436–45.
 29. Borges Santos M., Ferreira A.M., de Araújo Goncalves P., Raposo L., Campante Teles R., Almeida M. et al. Diagnostic yield of current referral strategies for elective coronary angiography in suspected coronary artery disease-an analysis of the ACROSS registry. *Rev. Port. Cardiol.* 2013; 32 (6): 483–8.
 30. Chinnaiyan K.M., Raff G.L., Goraya T., Ananthasubramaniam K., Gallagher M.J., Abidov A. et al. Coronary computed tomography angiography after stress testing: results from a multicenter, statewide registry, ACIC (Advanced Cardiovascular Imaging Consortium). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (7): 688–95.
 31. Bettencourt N., Rocha J., Carvalho M., Leite D., Toschke A.M., Melica B. et al. Multislice computed tomography in the exclusion of coronary artery disease in patients with presurgical valve disease. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2009; 2: 306–13.
 32. Abbasi S.H., Kassaian S.E. Women and coronary artery disease. Part I: basic considerations. *J. Tehran. Heart Cent.* 2011; 6 (3): 109–16.
 33. Banks K., Lo M., Khera A. Angina in Women without Obstructive Coronary Artery Disease. *Curr. Cardiol. Rev.* 2010; 6 (1): 71–81.

Поступила 01.06.2016

© О.Л. БОКЕРИЯ, Т.С. ГОРЯЧЕВА, 2016

УДК 616.1:616.69-008.1

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.02.05

Современные аспекты этиопатогенеза эректильной дисфункции как предиктора сердечно-сосудистой патологии

О.Л. Бокерия, Т.С. Горячева

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России; Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Бокерия Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, гл. науч. сотр., зам. заведующего отделением; Горячева Тамара Сергеевна, врач-уролог, e-mail: molly_coddle@inbox.ru

В структуре половых расстройств эректильная дисфункция занимает ведущее место как по частоте возникновения, так и по социальной значимости, поскольку ухудшает качество жизни наиболее социально активных и трудоспособных мужчин. Невозможность сексуальной реализации по различным причинам приводит к развитию тяжелых неврозов и нарушает социальную адаптацию личности в обществе.

Эректильная дисфункция на современном этапе развития медицины является ключевым элементом в понимании механизмов развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Увеличение числа пациентов с факторами риска патологии сердца идет параллельно с ростом во всем мире частоты половых расстройств. Учитывая возрастающий интерес к проблеме эректильной дисфункции как предиктора сердечно-сосудистых заболеваний и рост числа кардиальной патологии, современная наука активно ведет поиск новых возможностей ранней диагностики «молчащей» кардиальной патологии с целью максимально эффективного и экстренного реагирования на проблему. Окислительный стресс, атеросклероз и эндотелиальная дисфункция являются ключевыми звеньями формирования эректильной дисфункции и заболеваний сердца, тем самым тесно связывая и делая неразрывными эти две проблемы. Доказано, что клинические проявления системного атеросклероза напрямую коррелируют с размерами артериального русла. Следовательно, у пациента с множественными факторами риска развития атеросклероза первыми проявятся симптомы эректильной дисфункции из-за меньшего диаметра кавернозных артерий по сравнению с коронарными сосудами с последующим развитием симптомов ишемической болезни сердца. Очевидный факт корреляции эректильной функции и сердечно-сосудистой системы, наличие единых механизмов и факторов риска ставит новые вопросы о безопасных и эффективных методах коррекции половых расстройств. Данная проблема на современном этапе стимулирует преемственность и коллегиальность между врачами разных специальностей, переводя ее на новый уровень. При принятии решения о том, какие пациенты с расстройством эрекции должны быть клинически оценены в плане сердечно-сосудистой патологии и возможности ее возникновения, врач должен учитывать возраст пациента, тяжесть, продолжительность эректильной дисфункции и наличие факторов риска Framingham. В свете современных научных данных становится очевидным, что эректильная дисфункция – это барометр, который отражает состояние не только половой сферы мужчины, но и состояние всего сосудистого русла в целом.

Ключевые слова: эректильная дисфункция; сердечно-сосудистые заболевания; ишемическая болезнь сердца; эндотелиальная дисфункция.

The new aspects of etiopathogenesis of erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular pathology

O.L. Bockeria, T.S. Goryacheva

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation; Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Bockeria Ol'ga Leonidovna, MD, DM, Professor, Chief Research Associate, Deputy Chief of Department; Goryacheva Tamara Sergeevna, Urologist, e-mail: molly_coddle@inbox.ru

The erectile dysfunction has a leading position in the structure of sexual disorders both in frequency of occurrence and social importance, because it worsens the quality of life of the most socially active males. Inability of sexual function for various reasons can lead to the development of neurosis and disturbs the social adaptation.

Nowadays the erectile dysfunction is a key element in understanding the mechanisms of development and progression of cardiovascular diseases. Increasing number of patients with risk factors of heart diseases associates with the growth of the sexual disorders. The modern science searches the new opportunities of diagnosis the “silent” cardiac pathology. The oxidative stress, atherosclerosis and endothelial dysfunction are the keys of the formation of both erectile dysfunction and heart diseases. It is proved that the clinical manifestations of systemic atherosclerosis are directly correlated with a diameter of the arteries. In high risk patients of atherosclerosis, first manifest symptoms of erectile dysfunction due to the smaller diameter of the cavernous arteries in comparison to the coronary arteries, can be the first sign of future coronary atherosclerosis. The simple fact of correlation of erectile function and the cardiovascular system, the existence of common mechanisms and risk factors raises new questions about the safe and effective methods of correction the sexual disorders. Now this problem stimulates continuity and collegiality between the physicians of different specialties. The physician should consider the patient's age, weight, duration of erectile dysfunction and the presence of risk factors by Framingham when deciding which patients with erectile dysfunction should be clinically evaluated by cardiovascular diseases and the possibility of its occurrence. The erectile dysfunction is a barometer not only of the man's health but the vessels as well.

Keywords: erectile dysfunction; cardiovascular diseases; coronary heart disease; endothelial dysfunction.

Сексуальное здоровье — неотъемлемая составляющая физического и психического здоровья как мужчин, так и женщин. У мужчин к половым расстройствам относятся нарушения либидо, эякуляции, эрекции и оргазма, из которых наиболее частыми являются преждевременная эякуляция и эректильная дисфункция (ЭД). В настоящее время ЭД понимают как невозможность достигать и/или поддерживать эрекцию, необходимую для удовлетворения сексуальной активности, в течение 3 мес и более [1]. В возрасте 40–50 лет ЭД выявляется у 40% мужского населения, в 50–60 лет — у 48–57% пациентов, а в старшей возрастной группе эта патология поражает 70% населения, при этом для 6% лиц ЭД представляет неразрешимую жизненную проблему [2]. Если в 1995 г. в мире пациенты с ЭД приблизительно составляли 152 млн человек, то к 2025 г. прогнозируют рост их числа до 322 млн [3]. До 60-х годов XX в. половые расстройства имели в 82% случаев психогенную природу, но современные исследования, прояснившие реальные причины и механизмы возникновения эрекции, показали, что ЭД в большинстве случаев имеет органическую основу и чаще связана с соматическими причинами, особенно у мужчин после 50 лет [1]. На сегодняшний день органическая ЭД составляет пример-

но 80% случаев, являясь результатом острого или хронического патологического процесса, и прогрессирует постепенно, если не связана с травмой или последствиями хирургического вмешательства. Необходимо отметить, что зачастую расстройство сексуальной функции — это не самостоятельное заболевание, а следствие различных нарушений в мужском организме. Почти во всех эпидемиологических исследованиях по ЭД ее возникновение часто ассоциируют с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), ишемической болезнью сердца (ИБС), атеросклерозом, психическими расстройствами и др. [4, 5] и с такими факторами риска, как курение, злоупотребление алкоголем, гиподинамия и др. Многие авторы среди причин развития ЭД особо выделяют хронические воспалительные заболевания мочеполовой системы (уретриты, простатиты и т. д.), вызываемые инфекциями, в том числе передающимися половым путем. Этими заболеваниями обусловлено приблизительно 40% случаев ЭД у мужчин в возрасте старше 50 лет. Другими хроническими заболеваниями, ассоциирующимися с развитием ЭД, являются: хроническая почечная недостаточность (40%), печеночная недостаточность (25–70%), рассеянный склероз (71%), болезнь Альцгеймера (53%), хроническая обструктивная болезнь

легких (30%). В свою очередь гипоксия, гиперлипидемия, гипергликемия приводят к органическим изменениям в кавернозной ткани, проявляющимся стимуляцией синтеза и накопления коллагена с дальнейшим исходом в кавернозный фиброз. Последний расценивается в качестве ключевого звена в патогенезе ЭД [6]. Нередко причинами развития расстройства эрекции становятся также перенесенные оперативные вмешательства на предстательной железе, травмы тазовых органов и позвоночника, нейромедиаторные нарушения на уровне спинного или головного мозга, миелодисплазия, повреждение межпозвоночных дисков, инсульт.

По данным последних исследований, в 50–70% случаев ЭД связана с сосудистыми факторами и чаще всего ассоциируется с сахарным диабетом и атеросклерозом [7], при этом до 50% всех сосудистых нарушений эрекции обусловлено венозной недостаточностью полового члена.

Тот факт, что ЭД и атеросклеротическая патология сосудов имеют большое число общих факторов риска, привел к клиническому консенсусу: большинство случаев органической ЭД, вероятно, часть спектра атеросклеротических изменений сосудов [8]. И нередко разнообразные проявления атеросклероза (ИБС, АГ и ЭД) развиваются параллельно. Становится очевидным, что при сочетании факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ЭД на первое место выступают единые механизмы изменений сосудистого русла. Становление и взаимодействие трех процессов – эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и хронического воспалительного процесса – способствуют формированию органических изменений артерий различного калибра, становясь причиной артериогенной ЭД и ИБС. При этом эндотелиальная дисфункция становится основным патогенетическим механизмом развития этих патологических состояний.

Эндотелиальная дисфункция является самым ранним проявлением атеросклероза

и ключевым звеном атерогенеза. Она обнаруживается у пациентов уже при наличии риска развития атеросклероза коронарных сосудов, но при отсутствии патологических изменений по данным ангиографии. Эндотелиальная дисфункция приводит к нарушению регуляции пролиферации интимы в соответствующих сужению коронарных сосудах и выработке провоспалительных цитокинов, что вызывает дестабилизацию атеросклеротической бляшки [9]. Наличие атеросклеротических бляшек в коронарных сосудах, не вызывающих сужения просвета, у мужчин с ЭД является тревожным признаком, так как свидетельствует о системной дисфункции эндотелия сосудов.

Еще в 1989 г. G. Conti, R. Virag отметили, что атеросклероз как системное заболевание, коррелируемое с возрастом, затрагивает и мужской половой член (ПЧ) [10]. При морфологическом исследовании артерии ПЧ больных ЭД характеризуются липидными отложениями на стенках сосудов в виде классических атеросклеротических бляшек. При этом в наружных слоях сосудов преобладают толстые пучки коллагеновых волокон, встречаются неоднородно утолщенные и короткие эластические волокна, свидетельствующие о фиброзных преобразованиях в ткани ПЧ, а также присутствует множество липидных включений. Вследствие атеросклероза сосудов не только возникает механическое препятствие нормальному кровотоку, что приводит к развитию инфарктов и инсультов, но и нарушается выработка нейромедиаторов, снижается эластичность сосудов. В итоге эти сосуды оказываются не способными обеспечивать органы необходимым количеством кислорода и питательными веществами, стимулируя избыточный фиброгенез кавернозной ткани ПЧ [11].

E. Chiurlia et al. обнаружили, что распространенность и степень выраженности бессимптомного атеросклероза (по данным мультиспиральной компьютерной томографии) коронарных артерий у 70 паци-

ентов с васкулогенной ЭД гораздо выше, чем у пациентов контрольной группы. Ученые предположили, что ЭД может быть ранним проявлением системных сосудистых заболеваний, и эти пациенты могут иметь повышенный риск развития коронарной патологии [12]. В подтверждение этому Н. Solomon et al. убедительно показали, что степень выраженности атеросклероза в коронарных сосудах коррелирует с баллами международного индекса эректильной функции (МИЭФ). В этом исследовании ЭД выявлена у 65% из 132 мужчин с коронарной патологией. Оценка эректильной функции была связана с атеросклерозом и сердечно-сосудистыми факторами риска по шкале Gensini, даже после учета лекарственной терапии [13].

Согласно другим исследованиям, клинические проявления артериальной недостаточности могут поначалу отсутствовать при поражении атеросклерозом 50% или более просвета артерии [14]. В 2004 г. P. Montorsi высказал предположение, что, хотя атеросклероз является системным процессом с многососудистым поражением, его клинические проявления напрямую коррелируют с размерами артериального русла. Так, артерия полового члена имеет диаметр 1–2 мм, в то время как проксимальная часть левой передней нисходящей коронарной артерии составляет 3–4 мм в диаметре. Одинаковые по размеру атеросклеротические бляшки в небольших артериях ПЧ раньше вызовут нарушения кровотока, чем в более крупных коронарных артериях. Следовательно, у пациента с множественными факторами риска развития атеросклероза скорее всего первыми проявятся симптомы ЭД из-за меньшего диаметра кавернозных артерий по сравнению с коронарными сосудами с последующим развитием симптомов ИБС [15]. В исследовании С. Vlachopoulos et al. ангиографически подтвержденная «молчащая» коронарная патология была выявлена у 19% пациентов с васкулогенной ЭД [16].

Множество научных данных поддерживают концепцию о том, что ЭД и ИБС являются различными проявлениями общей сосудистой патологии. Наличие общих факторов риска, известных патофизиологических взаимосвязей, а также ряд ретроспективных исследований укрепили идею о том, что связь между ЭД и ССЗ является важной и реальной. Именно поэтому ЭД стала рассматриваться в качестве маркера будущей сердечно-сосудистой патологии [15, 17].

Сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему являются ведущими причинами смертности населения во многих странах мира, несмотря на успехи в профилактике, диагностике и лечении, в основном из-за тромбоза коронарных и церебральных артерий, приводящего к развитию инсультов и инфарктов миокарда [18]. Высокая смертность, инвалидизация населения и широкая распространенность ССЗ определяют актуальность изучения этой патологии в современном обществе. Ведущая роль при этом отводится ИБС, ежегодный прирост которой составляет 1,3–1,5% [19].

Ишемическая болезнь сердца является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, которое занимает ведущее место в структуре смертности населения, составляя около 49% [20]. В России частота этой патологии составляет около 25 случаев на 1000 человек.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в России ожидаемая продолжительность жизни мужчин на 13 лет меньше, чем у женщин, и составляет в среднем 58 лет. В структуре общей смертности мужчин 37% составляют осложнения ССЗ. Метаанализ исследований, проведенных в 6 странах мира (Япония, США, Венгрия, Мексика, Аргентина и Россия), выявил, что у мужчин в различных возрастных диапазонах наибольшая частота смертности встречается именно в России. В возрасте 65–74 лет и 75–84 лет этот показатель составляет 6292 и 11 920 на 100 000 мужчин, что в два раза выше по сравнению с Япони-

ей и США. Это в большинстве случаев связано со сложившейся социально-экономической ситуацией и несвоевременной диагностикой и коррекцией факторов риска ССЗ [21].

Факторы риска ССЗ широко известны и включают в себя возраст, курение, сахарный диабет, артериальную гипертензию, дислипидемию, депрессию, ожирение и гиподинамию [22]. При этом увеличение числа пациентов с факторами риска ССЗ идет параллельно с ростом во всем мире распространенности ЭД [23]. В целом выраженность тех или иных факторов риска развития ССЗ увеличивает вероятность развития ЭД с 15 до 70% [24]. В проспективном исследовании, выполненном М.М. Fung et al., исходно было оценено наличие факторов риска ССЗ, а через 25 лет – наличие ЭД; показана достоверная корреляция между возрастом, индексом массы тела, уровнем холестерина и триглицеридов, с одной стороны, и риском развития ЭД – с другой [23]. По данным М.К. Walczak et al., из 154 мужчин, обратившихся за помощью в связи с ЭД, 44% страдали АГ и 23% – СД [25]. Несмотря на различные цифры, приведенные авторами, роль этих заболеваний в развитии ЭД подтверждена. Общность факторов риска ЭД и сердечно-сосудистой патологии приводит к тому, что эти заболевания нередко развиваются параллельно. В целом среди мужчин с ЭД основные факторы риска ССЗ, такие как АГ, гиперлипидемия, депрессия, а также сахарный диабет 2-го типа, встречаются в два раза чаще по сравнению с мужчинами без ЭД [24].

Учитывая неугасающий интерес к проблеме коронарной патологии, профилактики ее осложнений, актуальным становится поиск новых возможностей раннего выявления ССЗ и их предикторов. По мнению некоторых исследователей, ЭД может свидетельствовать о наличии у пациента ССЗ еще в доклинической стадии [4, 26], и выявление ЭД часто оказывается наиболее ранним клиническим проявлением поражения системы кровообращения [23], что

было подтверждено ретроспективно примерно у 2/3 мужчин с инфарктом миокарда [26]. При этом ряд авторов рассматривают ЭД как предиктор сердечно-сосудистой патологии. R.A. Kloner et al. в 2003 г. использовали анкету по сексуальному здоровью мужчин для обследования 76 пациентов со стабильной ИБС в амбулаторных условиях. В этой группе ЭД встречалась в 70% случаев, предполагая общий характер ее возникновения [27]. T. Roumeguère et al. обследовали 215 пациентов с ЭД против 100 пациентов без расстройства эрекции. Было отмечено увеличение риска развития ИБС в 10-летний период в группе ЭД по сравнению с группой без ЭД (56,6% против 32,6; $P < 0,01$) [28]. E. Selvin et al. при исследовании факторов риска ЭД выявили, что в среднем заболеваемость ЭД у пациентов с кардиоваскулярной патологией составила 50%, в то время как у мужчин с СД – 51,3% [29]. В Японии S. Sasayama et al. провели ретроспективный анализ данных 6112 пациентов мужского пола из 447 поликлиник. В этой группе распространенность ЭД отмечена в 81%, при этом ЭД преобладала среди мужчин с ССЗ и сахарным диабетом [30]. В 2006 г. P. Montorsi et al. оценивали связь ЭД и ИБС у 285 пациентов, разделив их на три возрастные группы в зависимости от тяжести острого коронарного синдрома и числа пораженных сосудов. Тяжелая ЭД (10 баллов и ниже по МИЭФ) встречалась значительно чаще в группе с многососудистым поражением коронарных артерий по сравнению с однососудистым (31% против 12,5; $P < 0,01$) [31]. В исследовании F. Montorsi et al. изучена распространенность, время начала и факторы риска ЭД у 300 пациентов с острой болью в груди и коронарной патологией, подтвержденной данными ангиографии. Распространенность ЭД у этих пациентов составила 49%. У 147 пациентов (почти 70% случаев) с ЭД и ИБС ЭД была клинически выраженной до появления стенокардии. Интервал между началом ЭД и ИБС у этих больных составил 38,8 мес (1–168 мес) [32]. В 2007 г.

L. Hodges et al. также проанализировали временную взаимосвязь между ЭД и ССЗ. По результатам оценки ЭД до и после сердечного приступа у 207 пациентов с ССЗ и у 165 больных контрольной группы ЭД была зарегистрирована у 66% в группе ССЗ со средней продолжительностью $5 \pm 5,3$ года, в отличие от 37% в контрольной группе со средней продолжительностью $6 \pm 6,8$ года ($P < 0,05$). Эти данные позволили сделать вывод, что ЭД может предшествовать ССЗ на целых 5 лет [33].

В ретроспективном анализе данных 9457 мужчин в группе по профилактике рака простаты I. Thompson et al. обнаружили, что ЭД была предвестником сердечно-сосудистых событий и являлась риском эквивалентно курению, дислипидемии, отягощенному семейному анамнезу. У 4247 мужчин без ЭД в начале исследования эпизод возникновения ЭД в течение 5 лет был связан с последующими ССЗ (ДИ 1,02–1,53, $P < 0,01$) [34].

В 2008 г. С. Gazzaruso et al. анализировали 291 случай ЭД у пациентов с СД 2-го типа и бессимптомной коронарной патологией, выявленной по данным ангиографии. Распространенность ЭД у больных с последующими неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и без них составила 61,2 и 36,4% соответственно [35]. К. Chew et al. в 2010 г. исследовали роль ЭД в прогнозировании сердечно-сосудистой патологии после возникновения симптомов ЭД у 1660 мужчин. У пациентов с ЭД была выше заболеваемость коронарной патологией в дальнейшем, и первые симптомы ЭД были в молодом возрасте, сопутствующие заболевания коррелировали с более высокой частотой последующих атеросклеротических событий [36]. Т. Speel et al. исследовали состояние кавернозных сосудов с помощью фармакодоплерографии у 158 пациентов и наличие факторов риска Framingham для определения коронарного риска развития болезни сердца. Они пришли к выводу, что у мужчин в возрастной группе 50–59 лет с артериальной недостаточностью кавер-

нозных сосудов значительно увеличивается риск развития ИБС [37].

В упомянутых выше исследованиях ЭД предстает как важный индикатор состояния сосудов, и нередко ее возникновение заставляет клиницистов оценивать сердечно-сосудистую систему пациентов с целью исключения бессимптомной патологии коронарных артерий. Несмотря на это, тотальный скрининг ЭД у всех пациентов для прогнозирования будущих ССЗ не будет иметь никакого значения, если ЭД не является независимым предиктором риска будущей сердечно-сосудистой патологии.

С этой целью А. Ponholzer et al. в 2010 г. проводили оценку ЭД по данным МИЭФ у 2506 мужчин без ССЗ и инсульта в анамнезе. Эти люди находились под наблюдением в среднем 6,8 года. В группе без ЭД в начале исследования зафиксировано 1,9% случаев развития ССЗ в течение этого периода времени, в отличие от 2,9% в группе с ЭД. Тем не менее в ходе дальнейшего анализа было обнаружено, что, в отличие от возраста, артериальной гипертензии и СД, ЭД не является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых событий [38].

Р. Ma et al. по результатам проспективного обследования 2306 мужчин с СД 2-го типа выявили ЭД у 26,7% респондентов, при этом мужчины с клиникой ИБС имели более высокую частоту ЭД и микрососудистых осложнений, а также более длительный срок СД 2-го типа. После поправки на другие факторы, в том числе возраст, длительность заболевания, прием гипотензивных средств, альбуминурию, ЭД оказалась независимым предиктором ИБС [39].

S. Salem et al. рассматривали тяжесть ЭД в качестве предиктора коронарной патологии у 183 мужчин с документально подтвержденной патологией сосудов сердца и у 134 человек контрольной группы. Распространенность расстройства эрекции в группе коронарной патологии составила 88,5% по сравнению с 64,2% контрольной группы. Авторы пришли к выводу, что толь-

ко тяжесть ЭД можно считать независимым предиктором ИБС [40].

В продольном популяционном исследовании В. Inman et al. проводили скрининг раз в два года в течение 10-летнего периода случайной выборки из 1402 мужчин на наличие ЭД; участники исследования были с постоянными сексуальными партнерами без известных ССЗ. Исследование проводилось с 1996 по 2005 г., при этом мужчин с расстройством эрекции в начале исследования исключили из анализа. Эректильную функцию оценивали по вопроснику, краткому описанию мужской половой функции. ЭД была смоделирована как зависящий от времени фактор, что позволило ЭД каждого пациента меняться с течением времени, с учетом возраста, сахарного диабета, АГ, курения и индекса массы тела. Установлено, что распространенность ЭД была 2% среди мужчин в возрасте 40–49 лет, 6% – 50–59 лет, 17% – 70–79 и 39% – старше 70 лет. Новые эпизоды ЭД выявлены у 6% мужчин в исследуемой популяции в первые 2 года с дальнейшим увеличением примерно на 5% в каждом последующем 2-летнем периоде. В целом сердечно-сосудистая патология проявилась у 11% мужчин в течение 10-летнего периода: примерно у 15% – инфарктом миокарда, у 79% – ангиографической аномалией и у 6% – внезапной сердечной смертью. Совокупная заболеваемость коронарной патологией находилась под сильным влиянием возраста пациента. Плотность коронарной заболеваемости на 1000 человеко-лет у мужчин без ЭД была 0,94 (возраст 40–49 лет), 5,09 (возраст 50–59 лет), 10,72 (возраст 60–69 лет) и 23,30 (возраст 70 лет и более). Для мужчин с ЭД уровень плотности коронарной патологии был 48,52 (возраст 40–49 лет), 27,15 (возраст 50–59 лет), 23,97 (возраст 60–69 лет) и 29,63 (возраст 70 лет и более). На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что расстройство эрекции у молодых мужчин связано с заметным увеличением риска будущих ССЗ, в то время как у пожилых ЭД прогностически ма-

лозначима. Таким образом, молодые пациенты с ЭД – это идеальные кандидаты для скрининга сердечно-сосудистых факторов риска [41].

При анализе 40 пациентов А. Greenstein et al. выявили значимую корреляцию между ЭФ и числом пораженных коронарных сосудов, участвующих в ишемии. Пациенты с однососудистой патологией имели более стойкую ($P<0,07$) и частую ($P<0,04$) эрекцию, чем мужчины с атеросклерозом двух или трех сосудов [42]. Интересен тот факт, что степень тяжести ЭД значительно коррелировала с количеством пораженных коронарных сосудов. К аналогичным выводам пришли и G. Jackson et al., отметив, что тяжесть ЭД может быть соотнесена с тяжестью коронарной патологии и ЭД может быть лучшим предиктором будущих ССЗ только у молодых мужчин [43].

В течение 11,7 года А. Araujo et al. проводили наблюдение за 1057 мужчинами первично без ССЗ и СД. После учета возраста и традиционных факторов риска ССЗ они пришли к выводу, что, несмотря на корреляцию между ЭД и ССЗ, ЭД существенно не улучшила прогнозирование коронарной патологии [44].

J. Hotaling et al. по результатам почти 8-летнего наблюдения 7762 пациентов с ЭД (без известной сердечно-сосудистой патологии на момент включения) сделали вывод о том, что ЭД в их наблюдении была независимым предиктором внезапной сердечной смерти [45]. Результаты их исследования не отрицают взаимосвязи ЭД и ССЗ. Но авторы ставят вопрос: ЭД на самом деле всегда является независимым фактором риска ССЗ или она является одним из клинических проявлений изменений, происходящих в организме под влиянием других традиционных факторов риска развития ИБС?

Заключение

Сердечно-сосудистые заболевания были и остаются главными причинами гибели населения разной возрастной категории. Высокий уровень распространеннос-

ти, смертности, инвалидизации и существенное нарушение качества жизни пациентов с сердечно-сосудистой патологией определяют постоянный интерес к данной проблеме, при этом ведущая роль отводится непосредственно ИБС. Большинство упомянутых в обзоре исследований указывают на то, что предвестником будущей ИБС и ее осложнений выступает ЭД. Проблемы расстройства эрекции у разной категории больных носят не только медицинский, но и социальный характер и независимо от возраста оказывают непосредственное влияние на качество жизни и фертильность мужчин. При этом прогностически и клинически неблагоприятным считают сочетание сердечно-сосудистой патологии, депрессии и эректильной дисфункции, которое некоторые зарубежные авторы обозначают как mutually reinforcing triad (взаимно потенцирующая триада) [46].

Из обзора литературы, включающего последние десятилетия, становится очевидным, что ЭД является частью единого системного сосудистого процесса и становится неотъемлемым связующим звеном в проблеме системных сосудистых нарушений. Этот вывод подтверждает тот факт, что ЭД имеет единые факторы риска и механизмы развития с любой другой сосудистой патологией. Патологические процессы в сосудах полового члена, приводящие к ЭД, как правило, возникают за несколько лет до развития клинических симптомов другой сердечно-сосудистой патологии, так как артерии полового члена в силу их небольшого диаметра по сравнению с другими артериями сосудистого русла более восприимчивы к атеросклеротическим изменениям. Несмотря на это, некоторые исследования доказывают, что ЭД при прогнозировании будущих ССЗ не превосходит уже установленные факторы риска Framingham [41, 44]. Иными словами, ЭД не является независимым предиктором риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Принимая решение о том, какие пациенты с расстройством эрекции должны

быть клинически оценены в плане ССЗ и возможности их возникновения, врач должен учесть возраст мужчины, тяжесть, продолжительность ЭД и наличие факторов риска Framingham. Опираясь на современные научные данные, становится очевидным, что ЭД — это барометр, который определяет состояние не только половой сферы мужчины, но и все сосудистое русло пациента в целом. На данном этапе развития медицины ЭД становится ключевым звеном в понимании механизмов возникновения, развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Литература

1. NIH Consensus development panel on impotence: NIH Consensus conference. *JAMA*. 1993; 270 (1): 83–90.
2. *Ansong K.S., Lewis C., Jenkins P., Bell J.* Epidemiology of erectile dysfunction: a community-based study in rural New York State. *Ann. Epidemiol.* 2000; 10 (5): 293–6.
3. *Brock G.* Diagnosing erectile dysfunction could save your patient's life. *Can. Urol. Assoc. J.* 2014; 8 (7–8): S. 151–2.
4. *Dong J.Y., Zhang Y.H., Qin L.Q.* Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 1378–85.
5. *Bohm M., Baumhakel M., Teo K.* et al. ONTARGET/TRANSCEND Erectile Dysfunction Substudy Investigators. Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both: The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/ TRANSCEND). *Trials. Circulation.* 2010; 121: 1439–46.
6. *Hirata H., Kawamoto K., Kikuno N.* et. al. Restoring erectile function by antioxidant therapy in diabetic rats. *J. Urol.* 2009; 182: 251–63.
7. *Хоцянян Ч.В., Толухова Е.З.* Эректильная дисфункция как ранний предиктор ишемической болезни сердца. *Креативная кардиология.* 2016; 10 (1): 39–42.
8. *Nehra A., Jackson G., Miner M.* et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin. Proc.* 2012; 87: 766–78.

9. *Rodriguez J.J., Al Dashti R., Schwarz E.R.* Linking erectile dysfunction and coronary artery disease. *Int. J. Impot. Res.* 2005; 17 (1): 12–8.
10. *Conti G., Virag R.* Human penile erection and organic importance: normal histology and histopathology. *Urol. Int.* 1989; 44 (5): 303–8.
11. *Vlachopoulos C., Ioakeimidis N., Terentes-Printzios D., Stefanadis C.* The triad erectile dysfunction-endothelial dysfunction-cardiovascular disease. *Curr. Pharm. Des.* 2008; 14: 3700–14.
12. *Chiurlia E., D'Amico R., Ratti C., Granata A.R.* et al. Subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with erectile dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 1503–6.
13. *Solomon H., Man J.W., Wierzbicki A.S., Jackson G.* Relation of erectile dysfunction and angiographic coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 230–1.
14. *Meller S.M., Stilp E., Walker Ch.N.* et al. The link between vasculogenic erectile dysfunction, coronary artery disease, and peripheral artery disease: role of metabolic factors and endovascular therapy. *J. Inv. Cardiol.* 2013; 25 (6): 313–9.
15. *Montorsi P., Ravagnani P.M., Galli S., Salonia A.* et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: matching the right target with the right test in the right patient. *Eur. Urol.* 2006; 50: 721–31.
16. *Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C.* Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 1318–27.
17. *Kaiser D.R., Billups K., Mason C., Wetterling R.* et al. Impaired brachial artery endothelium-dependent and independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 179–80.
18. *Kratz M.T., Schumacher H., Sliwa K.* et al. Heart rate and blood pressure interactions in the development of erectile dysfunction in high-risk cardiovascular patients. *Eur. J. Prevent. Cardiol.* 2014; 21 (3): 272–80.
19. *Mathers C.D., Loncar D.* Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS. Med.* 2006; 3 (11): 442.
20. *Чазов Е.И.* Ишемическая болезнь сердца и возможности повышения эффективности ее лечения. Ишемическая болезнь сердца: материалы форума. 2000: 2–5.
21. *Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.* Развитие профилактической кардиологии в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2004; 3 (1): 11–4.
22. *Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R.* et al. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003; 42 (6): 1206–52.
23. *Chew K.K., Finn J., Stuckey B., Gibson N.* Erectile dysfunction as a predictor for subsequent atherosclerotic cardiovascular events: findings from a linked-data study. *J. Sex. Med.* 2010; 7 (1) (Pt. 1): 192–202.
24. *Seftel A.D., Sun P., Swindle R.* The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction. *J. Urol.* 2004; 171 (6) (Pt. 1): 2341–5.
25. *Walczak M.K., Lokhandwala N., Hodge M.B., Guay A.T.* Prevalence of cardiovascular risk factors in erectile dysfunction. *J. Gend. Specif. Med.* 2002; 5 (6): 19–24.
26. *Верткин А.Л.* Эректильная дисфункция в практике врача-кардиолога. В книге: Эректильная дисфункция, диагностика и лечение. М.: Практика; 2004: 82–96.
27. *Kloner R.A., Mullin S.H., Shook T., Matthews R.* et al. Erectile dysfunction in the cardiac patient: how common and should we treat? *J. Urol.* 2003; 170: 46–50.
28. *Roumeguère T., Wespes E., Carpentier Y., Hoffmann P.* et al. Erectile dysfunction is associated with a high prevalence of hyperlipidemia and coronary heart disease risk. *Eur. Urol.* 2003; 44: 355–9.
29. *Selvin E., Burnett A.L., Platz E.A.* Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. *Am. J. Med.* 2007; 120 (2): 151–7.
30. *Sasayama S., Ishii N., Ishikura F., Kamijima G.* et al. Men's health study – epidemiology of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Circ. J.* 2003; 67: 656–9.
31. *Montorsi P., Ravagnani P.M., Galli S., Rotatori F.* et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. *Eur. Heart. J.* 2006; 27: 2632–9.
32. *Montorsi F., Briganti A., Salonia A., Rigatti P.* et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur. Urol.* 2003; 44: 360–5.
33. *Hodges L.D., Kirby M., Solanki J., O'Donnell J.* et al. The temporal relationship between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61: 2019–25.
34. *Thomson I.M., Tangem C.M., Goodman P.J., Probstfield J.L.* et al. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA.* 2005; 294: 2996–3002.
35. *Gazzaruso C., Solerte S.B., Pujia A., Coppola A.* et al. Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular events and death in diabetic patients with angiographically proven asymptomatic coronary artery disease: a potential protective role for statins and 5-phosphodiesterase inhibitors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 2040–4.
36. *Chew K.K., Finn J., Stuckey B., Gibson N.* et al. Erectile dysfunction as a predictor of subsequent atherosclerotic cardiovascular events: findings from a linkeddata study. *J. Sex. Med.* 2010; 7 (1) (Pt. 1): 192–202.
37. *Speel T.G., van Langen H., Meuleman E.J.* The risk of coronary heart disease in men with erectile dysfunction. *Eur. Urol.* 2003; 44: 366–71.

38. *Ponholzer A., Gutjahr G., Temml C., Madersbacher S.* Is erectile dysfunction a predictor of cardiovascular events or stroke? A prospective study using a validated questionnaire. *Int. J. Impot. Res.* 2010; 22: 25–9.
39. *Ma R.C., So W.Y., Yang X., Yu L.W.* et al. Erectile dysfunction predicts coronary heart disease in type 2 diabetes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 2045–50.
40. *Salem S., Abdi S., Mehrsai A., Saboury B.* et al. Erectile dysfunction severity as a risk predictor for coronary artery disease. *J. Sex. Med.* 2009; 6: 3425–32.
41. *Inman B.A., Sauver J.L., Jacobson D.J., McGree M.E.* et al. A population-based, longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease. *Mayo Clin. Proc.* 2009; 84: 108–13.
42. *Greenstein A., Chen J., Miller H., Matzkin H.* et al. Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? *Int. J. Impot. Res.* 2007; 9 (3): 123–6.
43. *Jackson G., Boon N., Eardley I., Kirby M.* et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus. *Int. J. Clin. Pract.* 2010; 64: 848–57.
44. *Araujo A.B., Hall S.A., Ganz P., Chiu G.R.* et al. Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham risk score? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 350–6.
45. *Hotaling J.M., Walsh T.J., Macleod L.C.* et al. Erectile dysfunction is not independently associated with cardiovascular death: data from the Vitamins and Lifestyle (VITAL) study. *J. Sex. Med.* 2012; DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02826.x.
46. *Бокерия О.Л., Горячева Т.С.* Современный взгляд на проблему эректильной дисфункции у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Анналы аритмологии.* 2016; 13 (1): 38–46. DOI: 10.15275/annaritmol.2016.1.5.
6. *Hirata H., Kawamoto K., Kikuno N.* et al. Restoring erectile function by antioxidant therapy in diabetic rats. *J. Urol.* 2009; 182: 251–63.
7. *Khotsanyan Ch.V., Golukhova E.Z.* Erectile dysfunction as an early predictor of ischemic heart disease. *Kreativnaya kardiologiya.* 2016; 10 (1): 39–42 (in Russian).
8. *Nehra A., Jackson G., Miner M.* et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin. Proc.* 2012; 87: 766–78.
9. *Rodriguez J.J., Al Dashti R., Schwarz E.R.* Linking erectile dysfunction and coronary artery disease. *Int. J. Impot. Res.* 2005; 17 (1): 12–8.
10. *Conti G., Virag R.* Human penile erection and organic importance: normal histology and histopathology. *Urol. Int.* 1989; 44 (5): 303–8.
11. *Vlachopoulos C., Ioakeimidis N., Terentes-Printzios D., Stefanadis C.* The triad erectile dysfunction-endothelial dysfunction-cardiovascular disease. *Curr. Pharm. Des.* 2008; 14: 3700–14.
12. *Chiurlia E., D'Amico R., Ratti C., Granata A.R.* et al. Subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with erectile dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 1503–6.
13. *Solomon H., Man J.W., Wierzbicki A.S., Jackson G.* Relation of erectile dysfunction and angiographic coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 230–1.
14. *Meller S.M., Stilp E., Walker Ch.N.* et al. The link between vasculogenic erectile dysfunction, coronary artery disease, and peripheral artery disease: role of metabolic factors and endovascular therapy. *J. Inv. Cardiol.* 2013; 25 (6): 313–9.
15. *Montorsi P., Ravagnani P.M., Galli S., Salonia A.* et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: matching the right target with the right test in the right patient. *Eur. Urol.* 2006; 50: 721–31.
16. *Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C.* Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 1318–27.
17. *Kaiser D.R., Billups K., Mason C., Wetterling R.* et al. Impaired brachial artery endothelium-dependent and independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 179–80.
18. *Kratz M.T., Schumacher H., Sliwa K.* et al. Heart rate and blood pressure interactions in the development of erectile dysfunction in high-risk cardiovascular patients. *Eur. J. Prevent. Cardiol.* 2014; 21 (3): 272–80.
19. *Mathers C.D., Loncar D.* Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS. Med.* 2006; 3 (11): 442.
20. *Chazov E.I.* Coronary heart disease and the possibility of increasing the effectiveness of its treatment. *lar Disease (ONTARGET/ TRANSCEND).* *Trials. Circulation.* 2010; 121: 1439–46.

References

1. NIH Consensus development panel on impotence: NIH Consensus conference. *JAMA.* 1993; 270 (1): 83–90.
2. *Ansong K.S., Lewis C., Jenkins P., Bell J.* Epidemiology of erectile dysfunction: a community-based study in rural New York State. *Ann. Epidemiol.* 2000; 10 (5): 293–6.
3. *Brock G.* Diagnosing erectile dysfunction could save your patient's life. *Can. Urol. Assoc. J.* 2014; 8 (7–8): S. 151–2.
4. *Dong J.Y., Zhang Y.H., Qin L.Q.* Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 1378–85.
5. *Bohm M., Baumhakel M., Teo K.* et al. ONTARGET/TRANSCEND Erectile Dysfunction Substudy Investigators. Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both: The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascu-

- Coronary heart disease: materials forum. 2000; 2–5 (in Russian).
21. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Development of preventive cardiology in Russia. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2004; 3 (1): 11–4 (in Russian).
 22. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42 (6): 1206–52.
 23. Chew K.K., Finn J., Stuckey B., Gibson N. Erectile dysfunction as a predictor for subsequent atherosclerotic cardiovascular events: findings from a linked-data study. *J. Sex. Med.* 2010; 7 (1) (Pt. 1): 192–202.
 24. Seftel A.D., Sun P., Swindle R. The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction. *J. Urol.* 2004; 171 (6) (Pt. 1): 2341–5.
 25. Walczak M.K., Lokhandwala N., Hodge M.B., Guay A.T. Prevalence of cardiovascular risk factors in erectile dysfunction. *J. Gend. Specif. Med.* 2002; 5 (6): 19–24.
 26. Vertkin A.L. Erectile dysfunction in the practice of a cardiologist. In: *Erectile dysfunction, diagnosis and treatment*. Moscow: Praktika; 2004: 82–96 (in Russian).
 27. Kloner R.A., Mullin S.H., Shook T., Matthews R. et al. Erectile dysfunction in the cardiac patient: how common and should we treat? *J. Urol.* 2003; 170: 46–50.
 28. Roumeguère T., Wespes E., Carpentier Y., Hoffmann P. et al. Erectile dysfunction is associated with a high prevalence of hyperlipidemia and coronary heart disease risk. *Eur. Urol.* 2003; 44: 355–9.
 29. Selvin E., Burnett A.L., Platz E.A. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. *Am. J. Med.* 2007; 120 (2): 151–7.
 30. Sasayama S., Ishii N., Ishikura F., Kamijima G. et al. Men's health study – epidemiology of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Circ. J.* 2003; 67: 656–9.
 31. Montorsi P., Ravagnani P.M., Galli S., Rotatori F. et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. *Eur. Heart. J.* 2006; 27: 2632–9.
 32. Montorsi F., Briganti A., Salonia A., Rigatti P. et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur. Urol.* 2003; 44: 360–5.
 33. Hodges L.D., Kirby M., Solanki J., O'Donnell J. et al. The temporal relationship between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61: 2019–25.
 34. Thomson I.M., Tangem C.M., Goodman P.J., Probstfield J.L. et al. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA*. 2005; 294: 2996–3002.
 35. Gazzaruso C., Solerte S.B., Pujia A., Coppola A. et al. Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular events and death in diabetic patients with angiographically proven asymptomatic coronary artery disease: a potential protective role for statins and 5-phosphodiesterase inhibitors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 2040–4.
 36. Chew K.K., Finn J., Stuckey B., Gibson N. et al. Erectile dysfunction as a predictor of subsequent atherosclerotic cardiovascular events: findings from a linked data study. *J. Sex. Med.* 2010; 7 (1) (Pt. 1): 192–202.
 37. Speel T.G., van Langen H., Meuleman E.J. The risk of coronary heart disease in men with erectile dysfunction. *Eur. Urol.* 2003; 44: 366–71.
 38. Ponholzer A., Gutjahr G., Temml C., Madersbacher S. Is erectile dysfunction a predictor of cardiovascular events or stroke? A prospective study using a validated questionnaire. *Int. J. Impot. Res.* 2010; 22: 25–9.
 39. Ma R.C., So W.Y., Yang X., Yu L.W. et al. Erectile dysfunction predicts coronary heart disease in type 2 diabetes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 2045–50.
 40. Salem S., Abdi S., Mehra S., Saboury B. et al. Erectile dysfunction severity as a risk predictor for coronary artery disease. *J. Sex. Med.* 2009; 6: 3425–32.
 41. Inman B.A., Sauver J.L., Jacobson D.J., McGree M.E. et al. A population-based, longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease. *Mayo Clin. Proc.* 2009; 84: 108–13.
 42. Greenstein A., Chen J., Miller H., Matzkin H. et al. Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? *Int. J. Impot. Res.* 2007; 9 (3): 123–6.
 43. Jackson G., Boon N., Eardley I., Kirby M. et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus. *Int. J. Clin. Pract.* 2010; 64: 848–57.
 44. Araujo A.B., Hall S.A., Ganz P., Chiu G.R. et al. Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham risk score? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 350–6.
 45. Hotelling J.M., Walsh T.J., Macleod L.C. et al. Erectile dysfunction is not independently associated with cardiovascular death: data from the Vitamins and Lifestyle (VITAL) study. *J. Sex. Med.* 2012; DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02826.x.
 46. Bokeria O.L., Goryacheva T.S. A new view on the problem of erectile dysfunction in patients with atrial fibrillation. *Annaly aritmologii*. 2016; 13 (1): 38–46. DOI: 10.15275/annaritm.2016.1.5.

Поступила 01.06.2016

КАРДИОМИОПАТИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.127.2-073.75

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.02.06

Роль диастолической функции левого желудочка в обеспечении энергетического метаболизма тканей у больных с гипертрофической кардиомиопатией

Н.Н. Колоскова, А.А. Купряшов, М.Г. Плющ, М.И. Берсенева, Л.А. Бокерия

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»
(директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России;
Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Колоскова Надежда Николаевна, канд. мед. наук, кардиолог, e-mail: nkrasotka@mail.ru;
Купряшов Алексей Анатольевич, доктор мед. наук, заведующий отделением;
Плющ Марина Григорьевна, канд. биол. наук, заведующий лабораторией;
Берсенева Марина Ивановна, канд. мед. наук, кардиолог, ст. науч. сотр.;
Бокерия Лео Антонович, академик РАН и РАМН, директор ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева»
Минздрава России

Введение. Снижение толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) обусловлено нарушением жесткости миокарда левого желудочка и развитием диастолической сердечной недостаточности.

Цель. Исследование показателей гемодинамики, транспорта кислорода, морфофункциональных критериев левого желудочка, а также уровня натрийуретического пептида для оценки степени тяжести диастолической дисфункции у пациентов с ГКМП.

Материал и методы. В исследование были включены 25 пациентов (средний возраст $34,5 \pm 15,6$ года). На основании отношения толщины базального сегмента межжелудочковой перегородки к толщине задней стенки левого желудочка ($\text{ТМЖП}_{\text{баз}}/\text{ТЗСЛЖ}$) пациенты были разделены на две группы. Группы достоверно различались по относительному приросту конечного диастолического давления (КДД) в левом желудочке в покое и при нагрузке ($1,48 \pm 0,32$ в 1-й группе против $1,82 \pm 0,45$ – во 2-й, $p=0,041$). У пациентов 1-й группы с незначительным приростом КДД при нагрузке отмечались наименьшие значения потребления кислорода в покое ($\rho=0,517$, $p=0,07$).

Выводы. Диастолическая дисфункция у больных с ГКМП определяется различными функциональными и морфологическими факторами, способными в разной степени влиять на физическую активность пациентов и прогноз течения заболевания.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия; жесткость миокарда левого желудочка; сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса; диастолическая функция; кардиореспираторный нагрузочный тест.

Role of left ventricular diastolic function in ensuring the energy tissue metabolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy

N.N. Koloskova, A.A. Kupryashov, M.G. Plyushch, M.I. Berseneva, L.A. Bockeria

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation;
Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Koloskova Nadezhda Nikolaevna, MD, PhD, Cardiologist, e-mail: nkrasotka@mail.ru;
Kupryashov Aleksey Anatol'evich, MD, DM, Chief of Chair;

Plyushch Marina Grigor'evna, PhD of Biol. Sci., Chief of Laboratory;
Berseneva Marina Ivanovna, MD, PhD, Cardiologist, Senior Research Associate;
Bockeria Leo Antonovich, Academician of Russian Academy of Sciences and Russian Academy
of Medical Sciences, Director of A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery

Introduction. Reduced exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is due to impaired left ventricular myocardial stiffness and diastolic heart failure.

Objective. To investigate the hemodynamic parameters, peak VO_2 , morpho-functional left ventricular performance, natriuretic peptide level to assess the severity of diastolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy.

Material and methods. The study included 25 patients (mean age 34.5 ± 15.6 years). Patients were divided into 2 groups, based on the basal interventricular septum thickness and the LV posterior wall thickness ratio. Groups differed significantly at relative increment of end-diastolic LV pressure after Valsalva probe (1.48 ± 0.32 in group 1 vs 1.82 ± 0.45 in the group 2, $p=0.041$). Patients of the first group with slight increment observed the lowest values of oxygen consumption at rest ($p=0.517$, $p=0.07$).

Conclusion. It was revealed that diastolic dysfunction in patients with HCM is determined by various functional and morphological factors that can affect the physical activity of patients and prognosis of the disease to varying degree.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy; left ventricular stiffness; heart failure with preserved ejection fraction; diastolic function; cardiopulmonary exercise testing.

Введение

Основным симптомом гипертрофической кардиомиопатии является снижение толерантности к физической нагрузке, которая определяет прогноз течения заболевания и вызвана либо диастолической дисфункцией, либо динамической обструкцией выводного отдела левого желудочка, либо систолической дисфункцией в конечной стадии заболевания. В недавних исследованиях было показано, что нарушение хронотропной функции сердца также может приводить к снижению толерантности к физической нагрузке у данной категории больных [1, 2]. Уровень работоспособности определяется показателями доставки и потребления тканями кислорода, которые могут быть определены при помощи неинвазивного мониторинга показателей метаболического обмена, получаемых в ходе проведения кардиореспираторного нагрузочного тестирования.

В данном исследовании мы попытались выявить основные предикторы снижения толерантности к физической нагрузке у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, оценивая морфологические изменения (методом эхокардиографического исследования), уровень предсердного натрийуретического пептида, показатели центральной

гемодинамики и функциональные резервы организма (при помощи кардиореспираторного нагрузочного тестирования).

Материал и методы

Характеристика пациентов

В проспективное обсервационное когортное исследование включены 25 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, которым проводилось обследование для определения показаний к оперативному лечению. В когорте был 21 (84%) мужчина. Средний возраст больных составил $34,5 \pm 15,6$ года (14 лет – 62 года).

Систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) снижена не была, его фракция выброса колебалась в пределах 64–78% (в среднем $76,7 \pm 6\%$). При этом сердечный индекс составлял $1,9–4,7$ л/мин/м² (в среднем $3 \pm 0,9$ л/мин/м²). У 9 (36,3%) пациентов он был менее $2,5$ л/мин/м². Редукция полости левого желудочка с уменьшением конечного систолического (КСО) и/или конечного диастолического объемов (КДО) отмечена у 7 (28%) пациентов. Пациенты не имели признаков обструкции выводного отдела левого желудочка по данным эхокардиографии.

Методы исследования

Во время эхокардиографического исследования визуализация проводилась с использованием стандартных проекций – парастернально по длинной и коротким осям, по короткой оси на трех уровнях (митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки ЛЖ); апикально – в позиции 2-, 4- и 5-камерного изображения. При помощи эхокардиографического обследования мы оценивали толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка парастернально по длинной оси, рассчитывали относительную толщину стенки ЛЖ (relative wall thickness – RWT). Фракция выброса (ФВ), а также абсолютные и индексированные показатели КДО и КСО ЛЖ измерены из апикальной 2-камерной позиции и рассчитаны по методу Симпсона. Массу миокарда (ММ) левого желудочка вычисляли по формуле, предложенной Деверо в 1977 г. и включающей количественные значения толщины стенок миокарда и конечного диастолического размера левого желудочка [3]. Допплер-эхокардиографическое исследование проводилось по общепринятой методике с использованием постоянно-волнового и импульсно-волнового доплера из апикального доступа в 4-камерной позиции для определения недостаточности клапанов и оценки диастолической дисфункции.

Оценку параметров центральной гемодинамики проводили при помощи катетера Свана–Ганца. С помощью метода математического моделирования и мониторинга на компьютерной системе «МИРРОР» рассчитывали гемодинамические показатели. Исследование проводили в рентгеноперационной, где катетер Свана–Ганца устанавливали через внутреннюю яремную вену. Для измерения сердечного выброса (СВ) использовали традиционный метод термодилуции, при котором степень изменения температуры физиологического раствора позволяет рассчитать поток (минутный сердечный выброс). Конечное диасто-

лическое давление (КДД) ЛЖ вычисляли с использованием расчетного среднего давления в легочной артерии и измеряли катетером Свана–Ганца в покое (КДД ЛЖ_{покой}), а затем после выполнения пробы Вальсальвы (КДД ЛЖ_{нагр}).

Кардиореспираторный нагрузочный тест был проведен всем пациентам с целью определения уровня аэробных возможностей организма и максимального потребления кислорода. Методика определения потребления кислорода основана на выполнении пациентом теста с возрастающей физической нагрузкой на велоэргометре, во время которой проводят измерение концентрации вдыхаемого кислорода (O₂) и углекислого газа (CO₂) в выдыхаемом воздухе при помощи газоаналитической аппаратуры MedGraphics CPX Ultima (США). Интенсивность физической нагрузки рассчитывается индивидуально для каждого пациента, длительность теста составляет 8–12 мин. Во время тестирования рассчитывали следующие параметры: респираторное дыхательное отношение (RER=VO₂/VCO₂), анаэробный порог (АП, мл/кг/мин), показатель пикового потребления кислорода (VO_{2пик}, мл/кг/мин).

Концентрацию В-типа натрийуретического пептида определяли методом иммуноферментного анализа – «AxSYM» (Abbott, США).

Статистика

Количественные переменные представлены в виде $M \pm \sigma$, качественные – в виде n (%). Сравнение двух независимых переменных проводили при помощи критерия Манна–Уитни. Оценку взаимосвязи между двумя количественными переменными – при помощи коэффициента корреляции Спирмена (ρ).

Результаты

Для всех больных было характерно существенное увеличение массы миокарда по сравнению с нормальными значениями ($433,6 \pm 145$ г, $p=0,001$) [4]. Относительная

толщина стенки левого желудочка составляла $0,61 \pm 0,18$, и только у двух пациентов она была менее 0,42. Таким образом, практически все пациенты имели концентрическую гипертрофию левого желудочка.

Толщина базального сегмента межжелудочковой перегородки значимо отличалась от максимальных нормальных размеров и составила в среднем $19,2 \pm 4,4$ мм ($p < 0,0001$), что определяло наличие обструкции выхода из левого желудочка (систолический градиент давления $70,9 \pm 40,5$ мм рт. ст.). Наряду с наличием локальной гипертрофии межжелудочковой перегородки у всех больных отмечена гипертрофия задней стенки левого желудочка ($15,5 \pm 4,1$ мм, $p < 0,0001$). При анализе характера распределения отмечено значительное смещение значений толщины базального сегмента межжелудочковой перегородки вправо (то есть в сторону больших значений) по сравнению с толщиной задней стенки левого желудочка (рис. 1). В связи с этим при дальнейшем анализе использовалось отношение толщины базального сегмента межжелудочковой перегородки к толщине задней стенки левого желудочка ($ТМЖП_{баз}/ТЗСЛЖ$). На этом основании в дальнейшем анализе будут отдельно рассматриваться больные с $ТМЖП_{баз}/ТЗСЛЖ$ меньше 1,3 (1-я группа) и больше 1,3 (2-я группа).

При сравнении морфофункциональных параметров левого желудочка у пациентов обеих групп для больных 1-й группы были характерны достоверно меньшая масса миокарда левого желудочка ($279,5 \pm 103,1$ г против $375,9 \pm 114$, $p = 0,026$), бóльшая относительная толщина стенок ($0,86 \pm 0,23$ см против $0,63 \pm 0,16$, $p = 0,021$), меньшее значение КДО ($67,8 \pm 17,4$ мл против $88 \pm 16,5$, $p = 0,01$) при условии тенденции к более выраженной обструкции выхода из левого желудочка в покое ($81,6 \pm 44,3$ мм рт. ст. против $62,6 \pm 31,3$, $p = 0,262$) и бóльшему значению КДД левого желудочка в покое ($19,5 \pm 8,5$ мм рт. ст. против $14,6 \pm 5,1$, $p = 0,119$). В целом при нагрузке отмечался рост градиента на выходе из левого желудочка с $70,9 \pm 40,5$ до $92,1 \pm 46,3$ мм рт. ст. ($p = 0,001$) (медиана прироста в 1-й группе составила 23 мм рт. ст., во 2-й – 15 мм рт. ст., $p > 0,05$) и КДД в левом желудочке с $17,4 \pm 7,3$ до $26,7 \pm 8$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) (медиана прироста в 1-й группе составила 8 мм рт. ст., во 2-й – 11,5 мм рт. ст., $p = 0,067$). Группы значимо различались по относительному приросту КДД в левом желудочке в покое и при нагрузке ($КДД_{нагр}/КДД_{покой}$) ($1,48 \pm 0,32$ в 1-й группе против $1,82 \pm 0,45$ – во 2-й, $p = 0,041$).

У больных с $ТМЖП_{баз}/ТЗСЛЖ$ более 1,3 не существовало связи между респираторным дыхательным отношением (RER) при

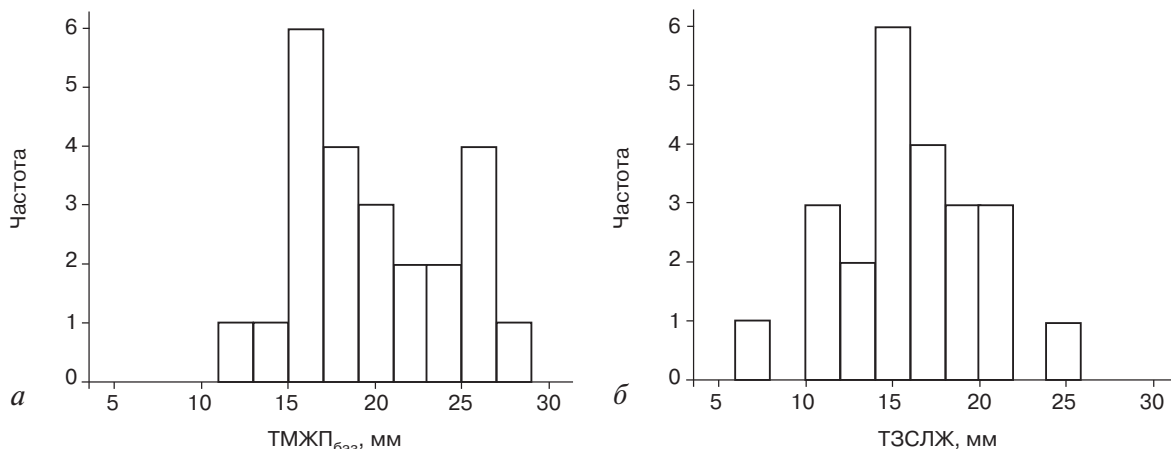


Рис. 1. Гистограммы толщины базального отдела межжелудочковой перегородки (а) и задней стенки левого желудочка (б)

велозергоспирометрии и выраженностью гипертрофии миокарда ($\rho = -0,137, p = 0,725$). Напротив, у пациентов 1-й группы между этими показателями отмечена отчетливая положительная зависимость ($\rho = 0,662, p = 0,014$) (рис. 2). При этом энергетический метаболизм тканей не зависел от типа гипертрофии миокарда: между значением относительного анаэробного порога ($AP_{отн}$) и относительной толщиной стенки ЛЖ (RWT) не было отмечено значимой корреляции ($\rho = -0,056, p = 0,856$), так же как между $AP_{отн}$ и отношением массы миокарда к КДО ЛЖ (ММ ЛЖ/КДО ЛЖ) ($\rho = 0,022, p = 0,944$) (рис. 3, а, в). Тогда как корреляция между этими показателями наблюдалась у пациентов 2-й группы: между $AP_{отн}$ и RWT — $\rho = -0,583 (p = 0,099)$; между $AP_{отн}$ и ММ ЛЖ/КДО ЛЖ — $\rho = -0,767 (p = 0,016)$ (рис. 3, б, г).

Во всей когорте отмечена общая тенденция к увеличению относительного потребления кислорода по мере увеличения $KDD_{нагр}/KDD_{покой}$ ($\rho = 0,39, p = 0,066$) (рис. 4). У пациентов 1-й группы с незначительным приростом КДД при нагрузке отмечались наименьшие значения потребления кислорода в покое ($\rho = 0,517, p = 0,07$), тогда как у пациентов обеих групп с высокой динамической эластичностью левого желудочка (существенным приростом КДД при нагрузке) потребление кислорода в покое не зависело от

$KDD_{нагр}/KDD_{покой}$ (рис. 5). Показатель анаэробного порога у пациентов обеих групп не зависел от $KDD_{нагр}/KDD_{покой}$ (1-я группа: $\rho = 0,086, p = 0,781$, 2-я: $\rho = -0,267, p = 0,488$).

В группе больных с ТМЖП_{баз}/ТЗСЛЖ менее 1,3 не выявлено связи между $KDD_{нагр}/KDD_{покой}$ и уровнем В-типа натрийуретического пептида (В-НУП) ($\rho = 0,176, p = 0,565$), тогда как во 2-й группе выявлена сильная достоверная обратная корреляционная зависимость ($\rho = -0,821, p = 0,004$) (рис. 6). Напротив, у этих пациентов не выявлено связи уровня В-НУП с пиковым потреблением кислорода ($VO_{2пик}$) ($\rho = 0,099, p = 0,799$) и анаэробным порогом (АП) ($\rho = 0,239, p = 0,536$) (рис. 7, а, в), тогда как прослеживается обратная зависимость между этими показателями у пациентов 1-й группы ($\rho_{VO_{2пик}:В-НУП} = -0,558, p = 0,047, \rho_{АП:В-НУП} = -0,522, p = 0,067$) (рис. 7, б, г). При этом обращает на себя внимание группа наблюдений с низкими значениями как В-НУП, так и показателей пикового потребления кислорода и анаэробного порога. При их исключении отмечалось нарастание силы связей между рассматриваемыми характеристиками ($\rho_{VO_{2пик}:В-НУП} = -0,766, p = 0,027, \rho_{АП:В-НУП} = -0,714, p = 0,047$) (рис. 7 д, е). При отдельном рассмотрении исключенных пациентов отмечено, что при сравнении с остальными больными они характеризо-

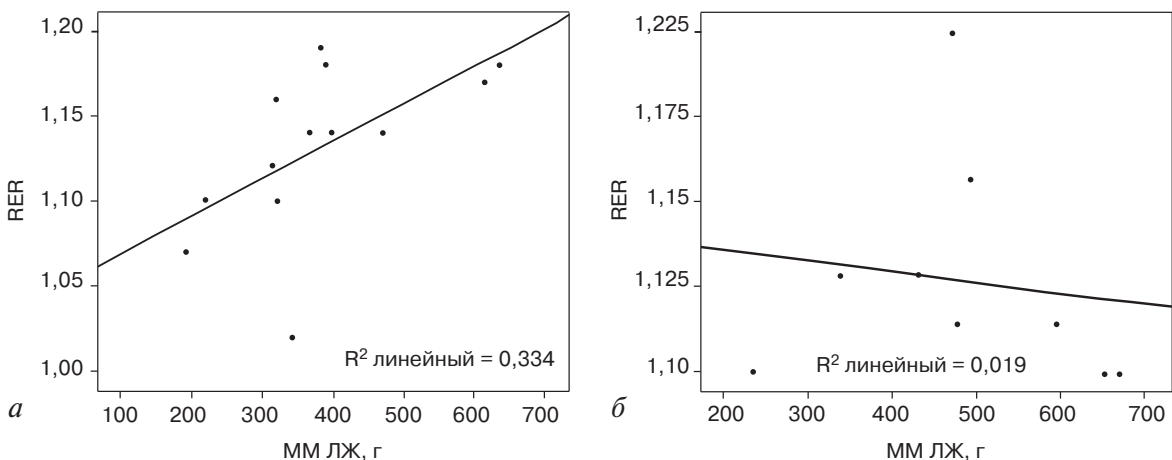


Рис. 2. Диаграммы рассеяния RER в зависимости от массы миокарда левого желудочка у больных с ТМЖП_{баз}/ТЗСЛЖ менее 1,3 (а) и ТМЖП_{баз}/ТЗСЛЖ более 1,3 (б)

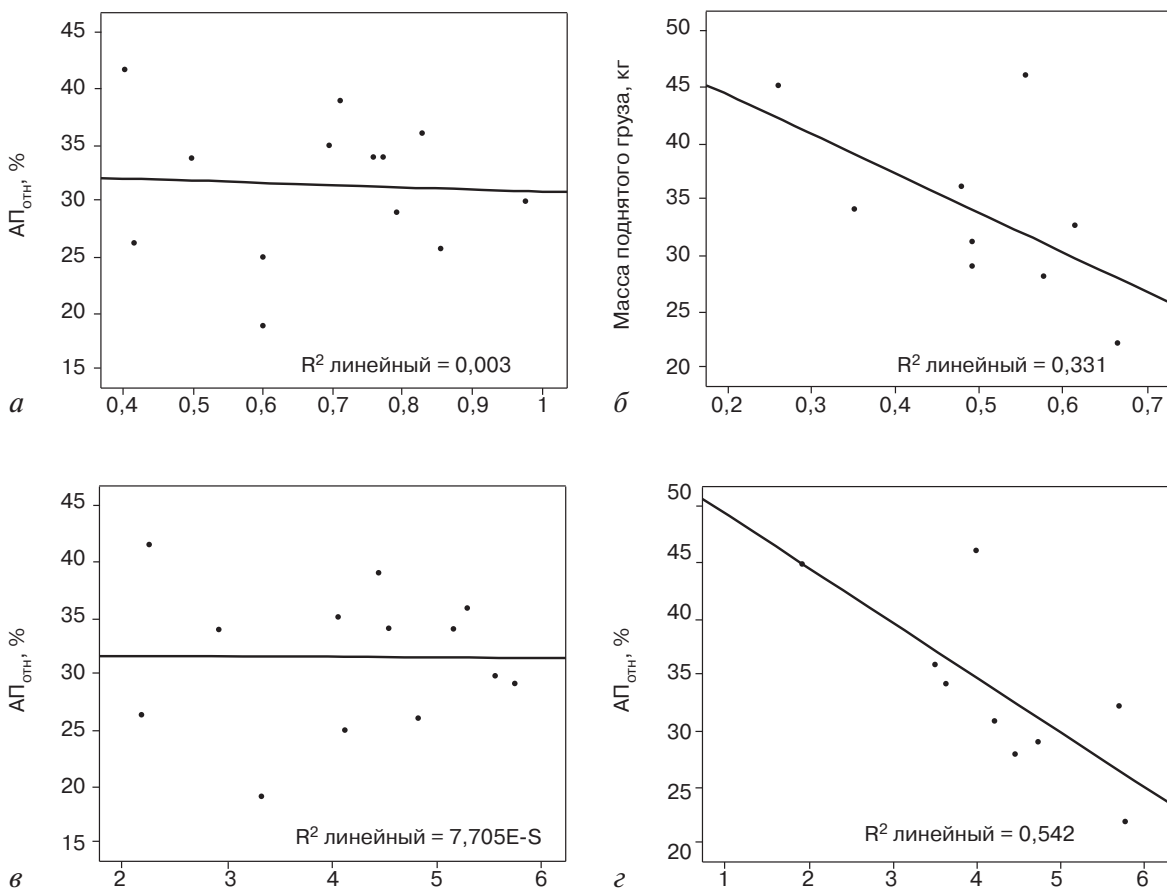


Рис. 3. Диаграммы рассеяния относительного анаэробного порога в зависимости от относительной толщины стенки левого желудочка (а, б) и ММ ЛЖ/КДО ЛЖ (в, г) у больных с ТМЖП_{баз}/ТЗСЛЖ менее 1,3 (а, в) и ТМЖП_{баз}/ТЗСЛЖ более 1,3 (б, г)

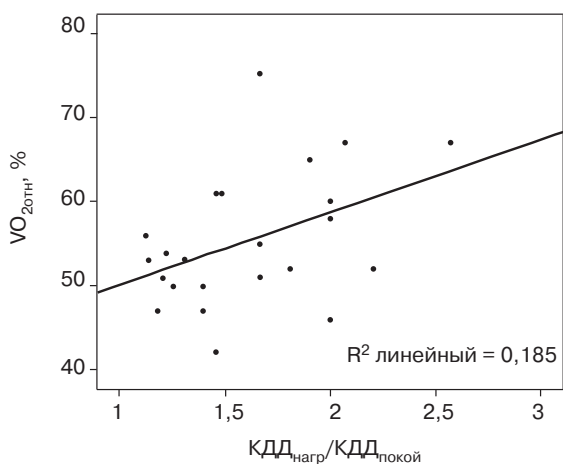


Рис. 4. Диаграмма рассеяния относительного потребления кислорода в зависимости от КДД_{нагр}/КДД_{покой}

вались большими толщиной стенки левого желудочка ($18,1 \pm 3,5$ мм против $13,8 \pm 4$, $p=0,02$), КДД в левом желудочке в покое ($22,4 \pm 8,9$ мм рт. ст. против $16,3 \pm 5,7$, $p=0,054$), средним давлением в легочной артерии ($32,8 \pm 13,1$ мм рт. ст. против $24,2 \pm 6,6$, $p=0,055$), тенденцией к большей массе миокарда ($498,8 \pm 122$ мм против $383,4 \pm 137,2$, $p=0,069$) и относительной толщине стенок ($0,7 \pm 0,11$ см против $0,56 \pm 0,19$, $p=0,075$) левого желудочка, большему центральному венозному давлению ($12,3 \pm 4,5$ мм рт. ст. против $8,8 \pm 4,1$, $p=0,094$).

Обсуждение

На сегодняшний день данные о влиянии гемодинамических факторов, показателей транспорта кислорода, морфофункциональ-

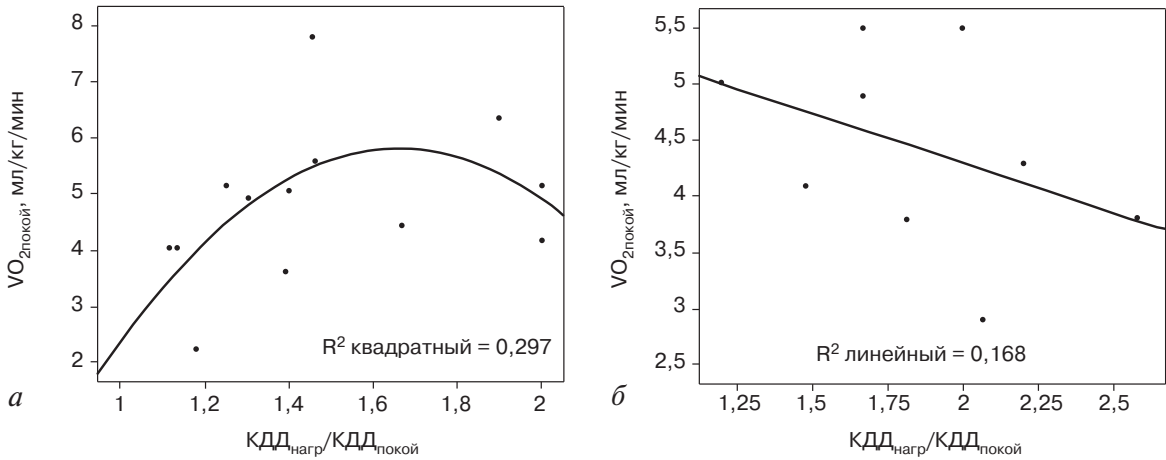


Рис. 5. Диаграммы рассеяния потребления кислорода в покое в зависимости от $KDD_{нагр}/KDD_{покой}$ у больных с $TMЖП_{баз}/TЗСЛЖ$ менее 1,3 (а) и $TMЖП_{баз}/TЗСЛЖ$ более 1,3 (б)

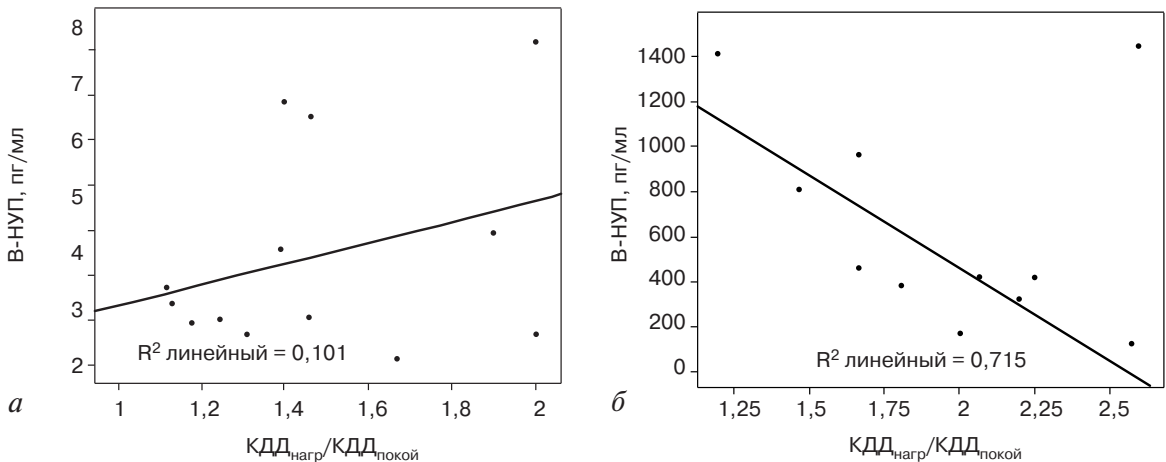


Рис. 6. Диаграммы рассеяния В-НУП в зависимости от $KDD_{нагр}/KDD_{покой}$ у больных с $TMЖП_{баз}/TЗСЛЖ$ менее 1,3 (а) и $TMЖП_{баз}/TЗСЛЖ$ более 1,3 (б)

ных показателей левого желудочка на прогноз течения гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) противоречивы. Так, например, показано негативное влияние градиента систолического давления на выходе из левого желудочка в покое [4, 5], толщины миокарда левого желудочка более 2 см [6, 7], процента от прогнозируемого пикового потребления кислорода [8] на исход заболевания. С другой стороны, V.V. Le et al. не выявили значимой связи пикового VO_2 с толщиной стенок левого желудочка и градиентом систолического давления в его выводном отделе [9]. Другими авторами показано, что жест-

кость миокарда, иными словами, степень диастолической дисфункции связана с показателями потребления кислорода, и именно она вносит решающий вклад в снижение толерантности к физической нагрузке больных с ГКМП [10, 11]. Следует заметить, что результаты нередко зависят от выбора методов исследования, а также и то, что зачастую рассмотрению подлежат статические значения (показатели функции миокарда в покое).

В условиях ограничения рутинных методов оценки диастолической функции мерой эластичности миокарда может служить относительный прирост КДД в левом желу-

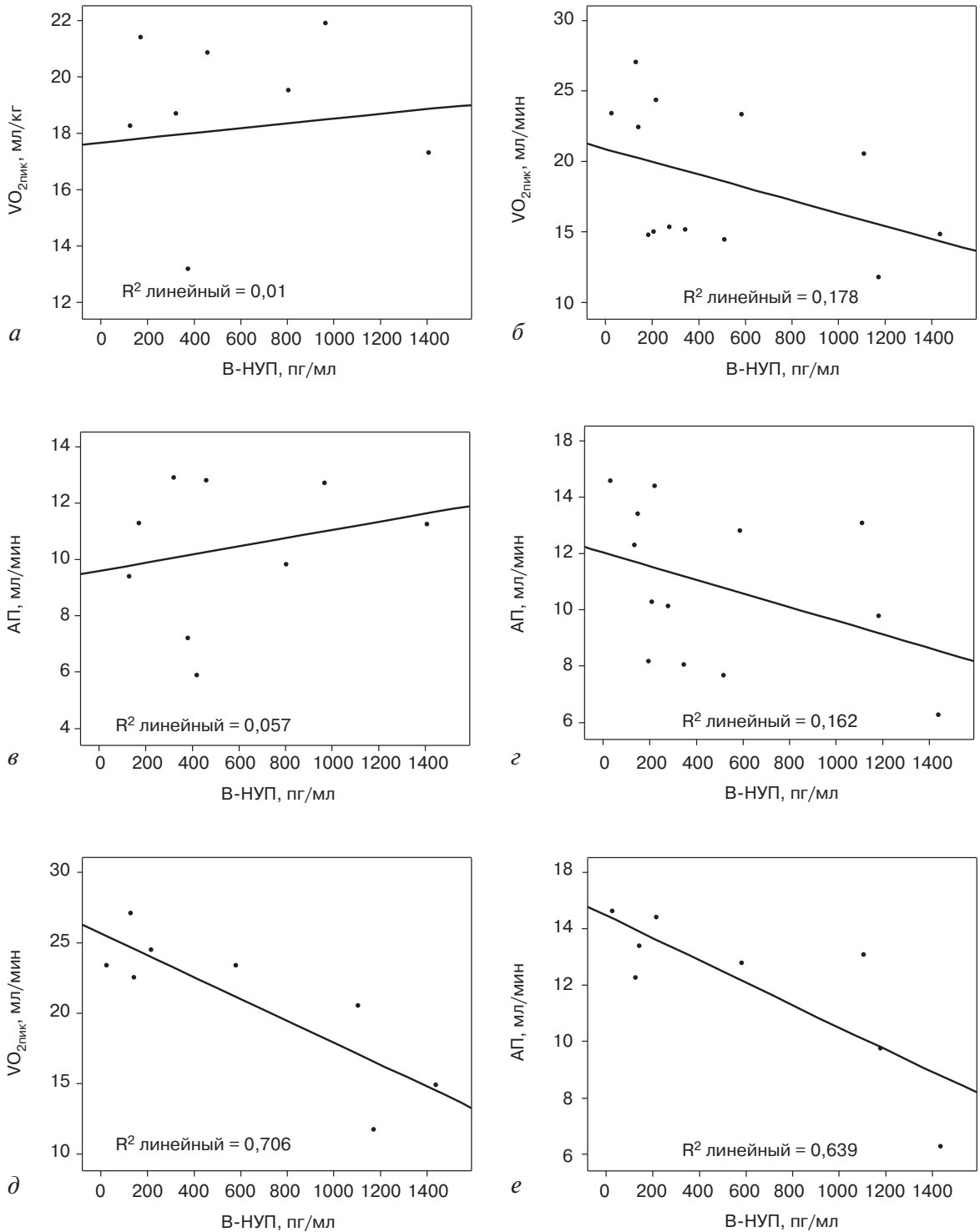


Рис 7. Диаграммы рассеяния пикового потребления кислорода (а, б, д) и анаэробного порога (в, г, е) в зависимости от В-НУП у больных с $\text{ТМЖП}_{\text{баз}}/\text{ТЗСЛЖ}$ менее 1,3 (б, г) и $\text{ТМЖП}_{\text{баз}}/\text{ТЗСЛЖ}$ более 1,3 (а, в), а также у больных с $\text{ТМЖП}_{\text{баз}}/\text{ТЗСЛЖ}$ менее 1,3 после исключения пациентов с низким уровнем В-НУП (д, е)

дочке. Очевидно, что не приходится ожидать существенного изменения этого показателя при высокой жесткости миокарда, которому соответствует минимальное относительное потребление кислорода. Более высокие значения $KDD_{нагр}/KDD_{покой}$ соответствуют более высокому потреблению кислорода и указывают на более высокий функциональный резерв.

На основании полученных нами результатов можно утверждать, что, несмотря на относительную гомогенность когорты и наличие практически у всех больных концентрической гипертрофии левого желудочка, жесткость миокарда, определяющая характер энергетического метаболизма, имеет разную степень выраженности, которую можно представить в виде спектра. На одном его конце находятся больные с доминирующей гипертрофией межжелудочковой перегородки. Для них характерна большая эластичность миокарда, проявляющаяся более существенным относительным приростом КДД ЛЖ в ответ на нагрузку, а также зависимость уровня В-НУП от прироста КДД, что определяет условия гемодинамики для обеспечения достаточно уровня энергетического метаболизма.

Другую сторону спектра формируют больные с наибольшей жесткостью миокарда, для которых характерны максимальная толщина задней стенки левого желудочка при условии ее сопоставимости с межжелудочковой перегородкой, наибольшие КДД ЛЖ в покое и среднее давление в легочной артерии. Их отличали наименьшие значения потребления кислорода при нагрузке и В-НУП.

Промежуточное положение занимают больные с сопоставимой толщиной межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка. Деформационные свойства миокарда у этих больных резко ограничены, прирост КДД ЛЖ на нагрузку незначительный, что ограничивает гуморальную регуляцию гемодинамики. Показатели энергетического метаболизма находятся в наибольшей зависимости не от показателей эластичности, а от массы

миокарда левого желудочка, а более высокие значения В-НУП сопряжены с меньшей толерантностью к физической нагрузке.

Тяжесть диастолической дисфункции определяется не только характером и степенью выраженности гипертрофии миокарда, но также распространенностью фиброза миокарда [12, 13], показатели которого коррелирует со средним значением E/e' и КДД ЛЖ [12], показателями нарушения релаксации миокарда [11, 14].

Поскольку транскрипция и секреция натрийуретических пептидов зависят от целого ряда факторов, таких как степень выраженности гипертрофии, эластичность миокарда, степень выраженности фиброза, то роль этого маркера в оценке прогноза риска смерти у больных с ГКМП очевидна [15]. Известно, что значения НУП связаны с КДД ЛЖ [16, 17], пиковым VO_2 [18, 19], низкой толерантностью к физической нагрузке и тяжестью сердечной недостаточности [20–22]. Однако, по нашему мнению, только у пациентов с ТМЖП_{баз}/ТЗСЛЖ более 1,3 происходит адекватная секреция В-НУП, определяемая эластичностью миокарда и обеспечивающая регуляцию гемодинамики для достижения оптимальной доставки кислорода. У остальных пациентов его уровень обусловлен либо тяжелой гипертрофией миокарда левого желудочка (высокие значения), либо фиброзом миокарда (низкие значения).

Таким образом, диастолическая дисфункция у больных с ГКМП определяется различными функциональными и морфологическими факторами, способными в разной степени влиять на физическую активность пациентов. Учет этих факторов необходим при прогнозировании характера течения заболевания.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Литература/References

1. *Pravin M.S.* Hypertrophic cardiomyopathy and diastolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42 (2): 286–93.

2. Senni M., Paulus W.J., Gavazzi A., Fraser A.G., Diez J. et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 2797–811.
3. Мищенко Т.А. Структурно-функциональные особенности левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна. *Лечебное дело.* 2016; 1: 40–5 / Mishchenko T.A. Left ventricular structure and function in patients with chronic heart failure and obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Lechebnoe delo.* 2016; 1: 40–7.
4. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afzalalo J., Armstrong A., Ernande L. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 28 (1): 1–39.
5. Комиссарова С.М., Устинова И.Б., Севрук И.В., Красько О.В., Мрочек А.Г. Факторы, ассоциированные с прогрессированием хронической сердечной недостаточности у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Сердечная недостаточность.* 2014; 6: 347–54 / Komissarova S.M., Ustinova I.B., Sevruc I.V., Kras'ko O.V., Mrochek A.G. Factors associated with progression of chronic heart failure in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Serdechnaya nedostatochnost'.* 2014; 6: 347–54 (in Russian).
6. Kino A., Carr J., Bonow R., Choudhury L. Association of left ventricular wall thickness and myocardial fibrosis/scar with adverse events in hypertrophic cardiomyopathy: interaction of maximal wall thickness and late gadolinium enhancement by cardiac magnetic resonance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (13) (Suppl.): E1230.
7. Santos-Gallego C.G., Vahl T., Gollasch G., Pazos E.P., Ramachandran S., Sengupta P., Narula J., Fuster V. Diffuse interstitial myocardial fibrosis detected by t1 mapping is increased in hypertrophic cardiomyopathy patients and correlates with left ventricular systolic and diastolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61 (10): E1064.
8. Sorajja P., Allison T., Hayes C., Nishimura R.A., Lam C.S., Ommen S.R. Prognostic utility of metabolic exercise testing in minimally symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2012; 109: 1494–502.
9. Le V.V., Perez M.V., Wheeler M.T., Myers J., Schnitger I., Ashley E.A. Mechanisms of exercise intolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am. Heart J.* 2009; 158: 27–34.
10. Tan Y. T., Wenzelburger F., Lee E. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (1): 36–46.
11. Sinning D., Kasner M., Westermann D., Schulze K., Schultheiss H.P., Tschöpe C. Increased left ventricular stiffness impairs exercise capacity in patients with heart failure symptoms despite normal left ventricular ejection fraction. *Cardiol. Res. Pract. Vol.* 2011; 1–11.
12. Ellims A.H., Iles L.M., Ling L., Hare J.L., Kaye D.M., Taylor A.J. Diffuse myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy can be identified by cardiovascular magnetic resonance, and is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2012; 14 (1): 76–84.
13. Потешкина Н.Г., Демкина А.Е., Крылова Н.С., Ковалевская Е.А. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее медикаментозная коррекция блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Сердечная недостаточность.* 2016; 1: 41–6. DOI: 10.18087/rhfj.2016.1.2180 / Poteshkina N.G., Demkina A.E., Krylova N.S., Kovalevskaya E.A. Left ventricular diastolic dysfunction and its pharmaceutical correction with antagonists of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Serdechnaya nedostatochnost'.* 2016; 1: 41–6. DOI: 10.18087/rhfj.2016.1.2180 (in Russian).
14. Tan Y.T., Wenzelburger F., Lee E. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (1): 36–46.
15. Watanabe S., Shiie J., Takaoka H., Shinke T., Imuro Y., Ozawa T. et al. Myocardial stiffness is an important determinant of the plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with both diastolic and systolic heart failure. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 832–8.
16. Binder J., Ommen S.R., Chen H.H., Ackerman M.J., Tajik A.J., Jaffe A.S. Usefulness of brain natriuretic peptide levels in the clinical evaluation of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 712–4.
17. Kaski J.P., Tome-Esteban M.T., Mead-Regan S. B-type natriuretic peptide predicts disease severity in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2008; 94: 1307–11.
18. Kim S.W., Park S.W., Lim S.H. Amount of left ventricular hypertrophy determines the plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level in patients with hypertrophic cardiomyopathy and normal left ventricular ejection fraction. *Clin. Cardiol.* 2006; 29: 155–60.
19. Jeffrey B.G., Paul M.M., Steve R.O., Paul S. BNP and survival in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61 (24): 2456–60.
20. Ommen S.R., Nishimura R.A., Appleton C.P., Miller F.A., Oh J.K., Redfield M.M., Tajik A.J. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation.* 2000; 102: 1788–94.
21. Grewal J., McKelvie R., Lonn E., Tait P., Carlsson J., Gianni M. et al. Brain natriuretic peptide and NT-proBNP predict echocardiographic severity of diastolic dysfunction. *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10: 252–9.
22. Ohtani T., Mohammed S.F., Yamamoto K., Dunlay S.M., Weston S.A., Sakata Y. et al. Diastolic stiffness as assessed by diastolic wall strain is associated with adverse remodeling and poor outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. Heart J.* 2012; 33 (14): 1742–9.

Поступила 01.06.2016

НОВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ В КАРДИОЛОГИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.12-089.843:616.12-073.43

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.02.07

Роль неинвазивных методов эхокардиографии в диагностике осложнений сердечного трансплантата

*Т.В. Ставенчук^{1,2}, Е.Д. Космачева^{1,2}, И.А. Шелестова^{1,2}, К.О. Барбухатти^{1,2},
В.А. Порханов^{1,2}*

¹ ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского»;
ул. 1 Мая, 167, г. Краснодар, 350086, Российская Федерация;

² ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России;
ул. Седина, 4, г. Краснодар, 350063, Российская Федерация

Ставенчук Татьяна Владимировна, врач ультразвуковой диагностики, ассистент,
e-mail: brilliant595@yandex.ru;

Космачева Елена Дмитриевна, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой;

Шелестова Инга Александровна, канд. мед. наук, доцент, зам. главного врача;

Барбухатти Кирилл Олегович, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой,
главный кардиохирург Краснодарского края;

Порханов Владимир Алексеевич, доктор мед. наук, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой,
главный торакальный хирург Краснодарского края

Вероятность развития отторжения сердечного трансплантата и болезни коронарных артерий сохраняется у пациентов после пересадки сердца в течение всей жизни, что обуславливает необходимость постоянного мониторинга иммуносупрессивной терапии и выявления ранних признаков отторжения. Внедрение в клиническую практику неинвазивных и доступных методов скрининга позволит улучшить раннюю диагностику отторжения сердечного трансплантата и отдаленный прогноз реципиентов сердца. Проводится поиск неинвазивных методик с целью своевременного распознавания осложнений на стадии субклинических изменений, оптимизации схем лечения, что приведет к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни реципиентов. В данной статье отражены современные отечественные и зарубежные данные литературы об использовании трансторакальной эхокардиографии, тканевой доплерографии и методика speckle tracking echocardiography в оценке ранних предикторов отторжения сердечного трансплантата и болезни коронарных артерий.

Ключевые слова: трансторакальная эхокардиография; отторжение сердечного трансплантата; болезнь коронарных артерий; методика speckle tracking echocardiography.

The role of noninvasive echocardiography techniques in the diagnostics of heart graft complications

*T.V. Stavenchuk^{1,2}, E.D. Kosmacheva^{1,2}, I.A. Shelestova^{1,2},
K.O. Barbukhatty^{1,2}, V.A. Porkhanov^{1,2}*

¹ Professor S.V. Ochapovsky Region Clinical Hospital № 1, Ulitsa Pervogo Maya, 167, Krasnodar, 350086,
Russian Federation;

² Kubanskiy State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Ulitsa Sedina, 4,
Krasnodar, 350063, Russian Federation

Stavenchuk Tat'yana Vladimirovna, Ultrasonic Diagnostics Physician, Research Staff of Chair,
e-mail: brilliant595@yandex.ru;

Kosmacheva Elena Dmitrievna, MD, DM, Professor, Chief of Chair;

Shelestova Inga Aleksandrovna, MD, PhD, Associate Professor, Deputy Chief Physician;

Barbukhatti Kirill Olegovich, MD, DM, Professor, Chief of Chair, chief cardiac surgeon
of the Krasnodar Territory;

Porkhanov Vladimir Alekseevich, MD, DM, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences,
Chief of Chair, Chief Thoracic Surgeon of the Krasnodar Territory

The possibility of heart graft rejection and coronary artery disease in patients after heart transplantation persist throughout life, which requires constant monitoring immunosuppressive therapy and identifying early signs of rejection. Introduction of noninvasive and accessible methods of screening in clinical practice will improve early diagnostics of cardiac transplant rejection and long-term prognosis in heart recipients. We are carrying out of noninvasive techniques for the purpose of timely recognition of complications at the stage of subclinical changes, optimization of treatment schemes that will increase the duration and improve the quality of life of recipients. The characteristic of early and late complications of a heart transplant is submitted. This article reflects the modern domestic and foreign data about transthoracic echocardiography, tissue Doppler imaging and technique of speckle tracking echocardiography in diagnostics of early heart transplant rejection and coronary allograft vasculopathy.

Keywords: transthoracic echocardiography; heart transplant rejection; coronary artery disease; technique of speckle tracking echocardiography.

Введение

Особенности ведения пациентов после трансплантации сердца определяются рядом специфических факторов, которые включают взаимодействие организма реципиента и сердечного трансплантата, необходимость в пожизненном приеме иммуносупрессивной терапии, особенность течения основного заболевания, приведшего к терминальной сердечной недостаточности [1, 2]. Следует учитывать и особенности физиологии трансплантированного сердца, являющегося денервированным органом, а именно отсутствие болезненных ощущений при развитии ишемии миокарда, отсутствие вагусного влияния и зависимость сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) от объема притекающей крови [1, 2]. Реципиенты сердечного трансплантата обследуются согласно рекомендациям международного общества трансплантации сердца и легких ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation for diagnosis of antibody-mediated and cellular rejection) [1–3]. В статье представлены неинвазивные методики эхокардиографии в диагностике осложнений сердечного трансплантата.

Отторжение сердечного трансплантата

Отторжение сердечного трансплантата на сегодняшний день является наиболее значимым фактором, определяющим прогноз больных после трансплантации сердца [1, 2]. Отторжение трансплантата является ведущей причиной смерти в течение первых 3 лет после трансплантации сердца. В течение 1-го года после трансплантации острое клеточное отторжение развивается у 20–40% реципиентов, острое гуморальное отторжение встречается реже – у 10% [1, 2, 4]. В зависимости от времени возникновения и механизма развития отторжение подразделяют на сверхострое, острое гуморальное и клеточное, хроническое [1–4]. Сверхострое отторжение – быстрый процесс, который развивается немедленно после трансплантации. Причинами этого вида отторжения являются: наличие у донора анти-ABO антител в случае несоответствия донорского органа по группе крови, а также антител против антигенов главного комплекса гистосовместимости HLA 1-го класса, которые экспрессированы на поверхности эндотелиоцитов сосудов донорского органа [1, 2]. Острое гуморальное отторже-

ние развивается у сенсibilизированного пациента, начало процесса происходит обычно через несколько дней и до 4 нед после трансплантации. Острое клеточное отторжение может происходить в любое время, обычно от 1 нед до 6 мес после пересадки. Хроническое отторжение — от 6 мес до многих лет [1–3].

Морфологическое исследование эндомикардиальных биоптатов пересаженного сердца как в научном, так и в практическом плане имеет решающее значение, позволяя своевременно изучить и предупредить развитие патологических процессов в миокарде, способных возникать в различные сроки после операции и ограничивать срок жизни пациентов в посттрансплантационном периоде [1, 2].

Впервые критерии диагностики острого клеточного отторжения были представлены в 1974 г. [2]. В 1990 г. была предложена Стенфордская классификация. В апреле 2004 г. ISHLT были пересмотрены критерии острого клеточного отторжения. Легкому клеточному отторжению ACR 1 соответствуют по Стенфордской классификации стадии IA (фокальные периваскулярные или интерстициальные инфильтраты), IB (диффузные инфильтраты без некрозов). Умеренному отторжению ACR 2 — II стадия (максимально два инфильтрата с некрозом миоцитов), IIIA (мультифокальные инфильтраты с некрозом миоцитов). Тяжелому отторжению ACR 3 соответствуют IIIB (диффузные агрессивные инфильтраты с некрозом миоцитов) и IVC (диффузные агрессивные инфильтраты с присутствием полиморфонуклеаров, отеком, геморрагиями, васкулитом). Гуморальное отторжение диагностируется согласно классификациям ISHLT от 2005 и 2011 гг., включает гистологические и иммунопатологические признаки [2, 5].

У большинства пациентов отторжение не имеет клинических проявлений, что обуславливает регулярное проведение эндомикардиальных биопсий. В 0,5–1,5% случаев биопсия может повлечь осложнения,

в 20% — результаты морфологии могут быть ложноотрицательными [2, 5]. Поэтому осуществляется поиск неинвазивной, безопасной методики, позволяющей достоверно выявить предикторы на ранних стадиях отторжения и сократить кратность биопсии.

Болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца

Болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца (БКАТС) является одним из наиболее тяжелых осложнений после ортотопической трансплантации сердца (ОТС) и основной причиной смерти реципиентов, проживших более 1 года после трансплантации сердца [2]. БКАТС характеризуется дисфункцией эндотелия и множественными очагами гиперплазии интимы. Вовлечение в патологический процесс коронарных артерий после трансплантации сердца (ТС) встречается в течение 1 года в 8% случаев, в течение 3 лет — в 20%, в течение 5 лет — в 30%, через 10 лет — более чем в 50% случаев; БКАТС является третьей причиной смерти после ТС, присоединение БКАТС приводит к смерти в 10–15% случаев [1, 2]. В патогенезе БКАТС играют роль иммунные и неиммунные факторы, такие как возраст (на каждый год более 35 лет для донора происходит увеличение годовой летальности реципиентов на 1%), пол донора и реципиента (женский пол реципиента является серьезным фактором риска летальности в течение 1-го года после трансплантации сердца; женский пол донора является значимым предиктором развития БКАТС в течение 5 лет), артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, эпизоды гуморального и клеточного отторжения, гистосовместимость (полная несовместимость по антигенам HLA-DR сочетается с большей частотой развития БКАТС), цитомегаловирусная инфекция, а также гипергомоцистеинемия и повышенный уровень антител к кардиолипину [2, 3, 6]. Развитие БКАТС ввиду отсутствия афферентной иннервации характеризуется отсутствием классического болевого синдро-

ма, характерного для ишемического повреждения. Клинически поражение коронарных артерий может проявляться развитием острого инфаркта миокарда, сердечной недостаточностью, внезапной смертью, нарушениями ритма сердца. Поражение коронарных артерий пересаженного сердца отличается от атеросклероза нативных коронарных артерий. Проводились многочисленные морфологические и гистологические исследования коронарных артерий трансплантата. Отличительными особенностями БКА трансплантата от атеросклероза коронарных артерий являются: вовлечение как эпи-, так и интрамиокардиальных артерий; выявление гипертрофированного эндотелия; наличие миоинтимальной инфильтрации, концентрического сужения просвета, разрушенной эластической мембраны сосудов; вовлечение в воспалительный процесс адвентиции; редкая встречаемость депозитов жира и холестерина.

«Золотым стандартом» диагностики БКАТС является коронароангиография. На протяжении первых 5 лет после трансплантации исследование проводится 1 раз в год, при выявлении поражения коронарных артерий — 1 раз в полгода, при отсутствии патологического процесса через 5 лет — 1 раз в 2 года [1, 3].

Роль эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) в диагностике БКА пересаженного сердца ограничена, так как в исследуемый фрагмент не всегда попадают мелкие ветви коронарных артерий [1, 2]. Коронароангиография (КАГ) является недостаточно чувствительным методом в связи с тем фактом, что даже значительные утолщения интимы могут быть компенсированы расширением сосудов. Кроме того, с помощью данного метода исследования полноценно охарактеризовать можно только ветви первого и второго порядка, дистальное русло, как правило, остается вне зоны видимости. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование дает возможность визуализировать пошаговое изображение просвета сосуда.

Благодаря этому можно уловить самые начальные или слабые формы изменения сосудистой стенки. С помощью данного метода удается четко дифференцировать между собой старые и вновь образованные атеросклеротические бляшки проксимальных отделов и диффузное концентрическое сужение в более дистальных участках коронарных артерий. Ограничивающие факторы — инвазивность и стоимость. Повторные инвазивные исследования повышают риск осложнений у пациентов и могут быть недостаточными для диагностики быстро прогрессирующего заболевания [7]. Альтернативой инвазивных методов являются неинвазивные, легко доступные, не несущие риска осложнений и применимые в клинике, такие как трансторакальная эхокардиография и ее методики [8, 9].

Диагностика отторжения сердечного трансплантата и болезни коронарных артерий с помощью трансторакальной эхокардиографии

К параметрам трансторакальной эхокардиографии (ТТЕ), позволяющим выявить отторжение сердечного трансплантата, относятся: нарушение диастолической функции (уменьшение времени полуспада давления РНТ (pressure half time)) более чем на 20%; сокращение времени изоволюметрического расслабления (IVRT — isovolumic relaxation time) более чем на 20%; прогрессирование гипертрофии миокарда ЛЖ (увеличение более чем на 4 мм по сравнению с предыдущими значениями суммарной толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ); снижение фракции выброса более чем на 10% по сравнению с предыдущими исследованиями; наличие выпота в полости перикарда [4, 8, 9].

При наличии двух или более из описанных выше патологических параметров ТТЕ и импульсно-волновой тканевой доплерографии (PW-TDI) чувствительность диагностики возможного отторжения составляет 70%, в диагностике тяжелого отторжения —

80% [5, 8, 9]. Параметры трансторакальной эхокардиографии при выявлении отторжения характеризуются низкой чувствительностью, но высокой специфичностью и не могут выступать в качестве ранних диагностических критериев отторжения трансплантата [8, 9]. Так, гипертрофия миокарда ЛЖ может быть обусловлена влиянием приема циклоспорина, проявляется более выражено, чем при отторжении миокарда [8, 9]. Наличие выпота в полости перикарда указывает на возможную реакцию отторжения, встречается в ранние сроки, также может регистрироваться в норме. Снижение систолической функции в течение 1-го года чаще указывает на отторжение, после 1-го года – не исключает вовлечение коронарных артерий [8, 9].

Отмечаются закономерности между морфологическими изменениями в миокарде при остром гуморальном, клеточном и хроническом отторжении, которые находят отражение в отклонении от нормы параметров ТТЕ [2, 4, 5, 8]. Так, при остром клеточном отторжении наблюдается увеличение толщины стенок ЛЖ, увеличение массы миокарда, нормальная фракция выброса при уменьшенном конечном диастолическом размере и объеме ЛЖ, сопровождающиеся дилатацией правого желудочка (ПЖ) сердца, что объясняется повреждением миоцитов с развитием агрессивной воспалительной клеточной полиморфной инфильтрации и наличием внутритканевого отека [4].

Острое гуморальное отторжение, сопровождаемое активацией эндотелия, его пролиферацией, отеком, васкулитом с фиксацией иммуноглобулинов в стенках капилляров, приводящее к нарушению питания миокарда, проявляется нарушением его насосной функции. Для острого гуморального отторжения при ультразвуковом исследовании характерны увеличение конечного диастолического размера и объема, снижение фракции выброса ЛЖ, дилатация ПЖ [4].

Диастолическая патология может развиться у 15% пациентов с пересаженным

сердцем в позднем периоде после ТС без клиники острого отторжения или признаков болезни коронарных артерий. Могут быть отмечены прогрессивное повышение и уравнивание диастолического давления в ЛЖ и ПЖ. Нарушение диастолического расслабления пересаженного сердца объясняется следующими факторами: фиброзом миокарда вследствие длительного применения циклоспорина А, скрытой конструктивной болезнью перикарда, дисфункцией ПЖ при предшествующей вторичной легочной гипертензии [5].

В исследовании A. Marciniak et al. в качестве предикторов рассматривались параметры трансмитрального кровотока, такие как пик раннего (пик E) и позднего (пик A) диастолического наполнения, соотношение пиков E/A, замедление времени пика раннего диастолического наполнения (DT) [10]. Нарушение диастолического наполнения ЛЖ являлось ранней манифестацией на стадии клеточного отторжения с градацией более IIIA (ACR 2). Измерения, выполненные в В- и М-режимах, несут погрешность и являются операторзависимыми. У реципиентов сердце денервировано, поэтому часто наблюдаются тахикардия и, как следствие, присутствие псевдорестриктивного кровотока. Было показано, что изменения параметров трансмитрального кровотока являются неспецифичными в диагностике отторжения, находятся под влиянием таких факторов, как возраст, частота сердечных сокращений, условия наполнения ЛЖ [5, 11].

В исследовании G.T. Leonard et al. под наблюдением была небольшая группа реципиентов, в качестве предиктора отторжения рассматривался индекс Tei, или MPI-индекс (index of myocardial performance), который рассчитывается как $IVRT + IVCT / ET$, то есть отношение суммы времени изоволюметрического расслабления и изоволюметрического сокращения ко времени сердечного выброса [12]. Индекс был значительно увеличен у реципиентов со стадиями отторжения ACR 2 и 3 по сравнению с ре-

ципиентами без отторжения [5, 10, 13]. Увеличение индекса Tei указывает на диастолическую дисфункцию ЛЖ. Однако, как демонстрируют это и другие исследования, увеличение МРІ наблюдалось у реципиентов и без отторжения миокарда. МРІ характеризуется низкой специфичностью в оценке отторжения (специфичность в этом исследовании составила 61%, положительная предсказательная ценность – 57%) [5, 10, 13].

В исследовании С. Skibsted et al. соотношение пиков раннего и позднего наполнения Е/А, время замедления пика раннего диастолического наполнения DT не показывали значительных различий между группами с БКАТС и без БКАТС [14]. Отсутствовала корреляция между изменением наполнения ЛЖ и тяжестью БКАТС, что также объяснено влиянием таких факторов, как частота сердечных сокращений, условия наполнения ЛЖ. У реципиентов с БКАТС в проводимом исследовании фракция выброса была в пределах допустимой нормы [15].

Регулярные ультразвуковые исследования пересаженного сердца являются обязательным компонентом послеоперационного обследования реципиентов. Динамические изменения параметров TTE в раннем посттрансплантационном периоде необходимо осторожно интерпретировать в контексте клинических проявлений возможного отторжения [8].

Возможности тканевой доплерографии

К. Isaza et al. были первыми, кто внедрил концепцию тканевого доплера – ТД (TDE – tissue Doppler echocardiography) для оценки скорости движения миокарда с помощью методики импульсного доплера [16]. В 1998 г. А. Heimdal et al. описали способы расчета в реальном времени скорости деформации миокарда в продольной проекции [17]. С помощью методики импульсно-волновой тканевой доплерографии PW-TDI можно оценить среднее систоли-

ческое давление в правом предсердии, выявить диастолическую дисфункцию у всех больных с сердечной недостаточностью и нормальными значениями фракции выброса, провести диагностику констриктивного перикардита и рестриктивной кардиомиопатии, определить прогноз выживаемости и смертности больных с сердечной недостаточностью, определить конечное диастолическое давление в ЛЖ и давление заклинивания легочных капилляров. Рассчитываемые параметры с помощью импульсно-волновой тканевой доплерографии (PW-TDI): пик раннего диастолического наполнения E_m (e'), пик позднего диастолического наполнения A_m (a'), пик S – скорость систолического пика ЛЖ, E/E_m (E/e') – соотношение пика раннего диастолического наполнения к ранне-диастолическому смещению тканей митрального кольца, IVRT – время извольметрического расслабления, IVCT – время извольметрического сокращения, соотношение пика раннего и позднего диастолического наполнения смещения кольца МК – e'/a' , давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛК), конечное диастолическое давление в полости ЛЖ (КДД ЛЖ), оценка давления в полости правого предсердия.

Сократимость миокарда ЛЖ в радиальном и продольном направлениях может быть оценена с помощью анализа скорости движения стенок миокарда и индекса смещения или с помощью анализа деформации миокарда посредством определения скорости деформации сегмента миокарда (Strain rate) и его деформации (Strain). Деформация и скорость деформации миокарда являются производными режимами тканевой доплерографии, могут быть оценены в режиме реального времени, рассчитываются с помощью методики tissue velocity imaging (TVI). I. Mirsky и W.W. Parmley впервые ввели понятие Strain с целью облегчения понимания эластической жесткости сердечной мышцы [18]. Strain – степень удлинения или сжатия между двумя точками в пространстве. Strain rate – скорость, с ко-

торой происходит деформация миокарда. Отрицательный Strain означает сжатие или укорочение, а положительный – удлинение или расширение. Продольную деформацию/скорость деформации миокарда можно оценить в 3-камерной (для задней и переднесептальной стенок ЛЖ), 2-камерной (для нижней и передней стенок ЛЖ) и 4-камерной проекциях (для латеральной, септальной стенок ЛЖ и свободной стенки ПЖ). Радиальную деформацию (RadS LV) можно рассчитать из парастернальных проекций для задней стенки ЛЖ. Циркулярную деформацию можно рассчитать из записей изображения по короткой оси (для латеральной и нижнесептальной стенок). С целью расчета Strain и Strain rate необходимо получить локальные кривые с помощью TVI в течение 3–5 циклов. Продольный систолический Strain и Strain rate являются величинами измерения систолической функции и сократимости ЛЖ. Преимущества Strain и Strain rate заключаются в том, что эти величины могут быть получены в реальном времени с высокой временной и пространственной точностью. Регистрация Strain и Strain rate позволяет дифференцировать пассивное движение участка миокарда от его активной деформации. К ограничениям режима можно отнести: измерения Strain и Strain rate проводятся из апикальной позиции парастернального доступа, поэтому одновременно можно оценить только продольную или радиальную деформацию; на анализ влияет качество серошкального изображения; данная методика углозависимая, величины деформации будут невозпроизводимыми, если угол падающего луча более 20° [10, 12, 19].

Диагностика отторжения сердца и болезни коронарных артерий с помощью методик тканевой доплерографии

В исследовании A. Marciniak et al. с помощью TVI рассчитывались Strain и Strain rate у реципиентов после трансплантации сердца [10]. В парастернальной проекции

по короткой оси оценивалась радиальная функция миокарда. Анализируя кривую ROC при изучении RadS LV, снижение Strain менее 30% рассматривалось в качестве предиктора отторжения для стадии более IB по Стенфордской классификации (чувствительность 85%, специфичность 90%), прогностическая ценность отрицательного результата – 93%; при оценке RadSTR менее 3с⁻¹ (чувствительность 80%, специфичность 86%) прогностическая ценность отрицательного результата – 89%. При изучении Strain и Strain rate межжелудочковой перегородки значимых статистических отличий в группах с отторжением более IB и менее IB не наблюдалось. При изучении продольной деформации для боковой стенки ЛЖ были снижены Strain и Strain rate в группе более IB, но значимых различий между пациентами без проведения трансплантации сердца и у реципиентов с клеточным отторжением менее IB не отмечалось. Пиковый систолический продольный Strain для боковой стенки ЛЖ (peak systolic longitudinal strain – PLSL) у реципиентов с отторжением менее IB составил в среднем –21,6%; при более высоких градациях отторжения – более IB: –13,5% ($p < 0,05$). При изучении Strain и Strain rate свободной стенки ПЖ были значительно снижены показатели в группе с отторжением более IB, значимые статистические различия между группами с отторжением менее IB и без трансплантации сердца не наблюдались [10].

Противоречивые данные получены о связи пика a' с отторжением миокарда: одни исследования показывают снижение скорости у реципиентов с клеточным отторжением ACR 3, в других – отсутствие взаимосвязи между изменением параметра a' и отторжения (чувствительность 67%, специфичность 49%) [5, 10].

В исследовании F. Roshanali et al. в качестве предикторов отторжения рассматривались пиковый систолический продольный Strain боковой стенки ЛЖ (lateral wall peak systolic longitudinal strain) и межжелу-

дочковой перегородки (septal wall peak systolic longitudinal strain), значения которых у реципиентов на стадии умеренного отторжения с ACR менее IIIA составили $-15,2 \pm 4,7\%$ и $-15,9 \pm 4,4\%$ соответственно; на стадии тяжелого отторжения у реципиентов с ACR более IIIA: $-12,5 \pm 3\%$ и $-11,8 \pm 4,8\%$ ($p=0,03$ и $0,003$ соответственно) [5, 20]. С увеличением степени отторжения наблюдается снижение пиковой систолической продольной деформации боковой стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки.

В исследовании T.S. Kato et al. в роли предиктора рассматривался глобальный пиковый систолический продольный Strain ЛЖ (GLPS LV – global longitudinal peak systolic strain) [21]. Так, у реципиентов без отторжения (ACR 0 или IA) значения GLPS LV составили $-32,6 \pm 6,3\%$, для реципиентов с отторжением (ACR более IB): $-20,7 \pm 8\%$, чувствительность и специфичность 82% [10, 18]. Значения GLPS LV, рассматриваемого в качестве предиктора, у реципиентов на стадии умеренного отторжения и при более высоких градациях выше по сравнению с результатами исследования A. Marciniak, F. Roshanali.

В исследовании G.M. Pieper et al. было показано снижение пиковой систолической радиальной деформации (RadS LV) при течении тяжелого отторжения (3B) в модели у грызунов; результаты пиковой систолической циркулярной деформации (CirS LV) были в пределах допустимого интервала значений [5, 22].

M.F. Eleid et al. показали, что GLPS LV, RadS LV, CirS LV значимо не отличались от группы реципиентов без отторжения спустя 2 года и сразу после проведения трансплантации сердца, но все параметры в обеих группах были заметно снижены [5, 23].

M. Dandel et al. продемонстрировали, что ранний диастолический пик (e') и IVRT в базальном сегменте задней стенки ЛЖ у реципиентов с отторжением ACR более 2 отличаются от нормативных, характеризуются высокой чувствительностью [5, 24].

S.M. Stengel et al. считают, что уменьшение пика a' не может рассматриваться в качестве предиктора отторжения на ранних стадиях отторжения трансплантата [5, 25].

Таким образом, с целью оценки отторжения трансплантата рассматривались параметры трансмитрального кровотока, а также продольный пиковый систолический Strain и Strain rate боковой стенки и межжелудочковой перегородки, радиальный пиковый систолический Strain и Strain rate, циркулярный пиковый систолический Strain и Strain rate, рассчитанные с помощью импульсно-волновой тканевой доплерографии. Strain и Strain rate imaging не зависят от общего движения сердца, таким образом, чувствительны для диагностики нарушения локальной сократимости, наблюдаемого при остром отторжении. Изучаемые параметры показали диагностическую ценность на стадии умеренного отторжения и при более высоких градациях, но не могут рассматриваться в качестве предикторов на ранней стадии отторжения.

Возможности методики speckle tracking echocardiography (STE)

С появлением технологии speckle tracking echocardiography (STE) стало возможным изучение количественных параметров систолической и диастолической функций не только продольных, но и радиальных, окружностных волокон, а также показателей апикальной и базальной ротации, скручивания и раскручивания как ЛЖ, так и ПЖ [12, 18, 19]. Speckle tracking echocardiography, или двухмерное отслеживание пятен (ДОП), представляет собой новую технологию, основанную на анализе движения ультразвуковой картины миокарда В-модального изображения серой шкалы. При использовании технологии ДОП происходит отслеживание от кадра к кадру уникальной картины совокупности пятен серой шкалы, которые генерируются при прохождении ультразвукового луча через миокард. Смещение частицы соответствует движениям миокарда, изменения расстояния между час-

тицами отражают деформацию миокарда. Точность определения границ миокарда является важным элементом, определяющим оптимальное отслеживание в пределах зоны интереса. Для корректного выполнения анализа деформации необходимо точно обвести границы эндокарда и эпикарда ЛЖ и, соответственно, правильно очертить зону интереса. Наряду с показателями деформации отдельных сегментов миокарда в различных направлениях технология ДОП позволяет оценивать механику всего ЛЖ и сердца в целом.

Основные преимущества методики speckle tracking echocardiography: 1) независимость от угла расположения доплеровского луча; 2) автоматический трекинг зоны интереса; 3) биплановое функционирование; 4) автоматическая сегментация миокарда. Технология ДОП по сравнению с доплеровской визуализацией тканей (ДВТ) в меньшей степени зависит от артефактов. С помощью методики можно оценить: глобальный пиковый систолический Strain ЛЖ (GLPS LV, %) и глобальный пиковый систолический Strain rate ЛЖ (GLPSTR LV, c^{-1}), радиарный систолический Strain ЛЖ (RadS LV, %) и радиарный систолический Strain rate ЛЖ (RadSTR, c^{-1}), циркулярный систолический Strain ЛЖ (CirS LV, %) и циркулярный систолический Strain rate (CirSTR, c^{-1}), ротацию базальных (Rot base, °) и апикальных сегментов (Rot apex, °), скручивание ЛЖ (twisting, %). Нормальные значения глобального пикового стрейна варьируют от -16 до -19% [18].

GLPS LV отражает контрактильность миокарда ЛЖ. Систолическое продольное укорочение ЛЖ в основном осуществляется за счет сокращения субэндокардиальных слоев миокарда, которые наиболее уязвимы к внешним факторам ввиду наибольшего влияния на них внутрижелудочкового давления и относительно скудного кровоснабжения этой зоны. Поэтому нарушение продольной функции является наиболее чувствительным в диагностике механической дисфункции ЛЖ [18]. Ранее про-

веденные клинические исследования показали, что при таких заболеваниях, как болезнь Фабри, амилоидоз, сахарный диабет, контрактильная функция миокарда снижена до субклинических изменений, что было диагностировано с помощью методики speckle tracking echocardiography [10, 26, 27]. Острое отторжение сердечного трансплантата характеризуется гистологическими изменениями, такими как инфильтрат из воспалительных клеток, отек, кровоизлияния, некроз, которые способствуют нарушению контрактильности и расслабления миокарда. Кроме того, причинами нарушения продольной систолической функции у реципиентов после ортотопической трансплантации сердца могут быть: хирургическое вмешательство, ремоделирование ЛЖ, нарушение микро- и макроваскулярной перфузии [10, 26, 27].

Диагностика отторжения и болезни коронарных артерий сердечного трансплантата с помощью методики speckle tracking echocardiography

Исследование А. Umewaran показало, что Strain и Strain rate могут быть использованы в качестве диагностических параметров при проведении неинвазивного мониторинга в оценке функции сердечного трансплантата. В работе представлены изменения Strain и Strain rate в продольном, радиарном и циркулярном направлениях у реципиентов без и с БКАТС в течение 3-летнего периода наблюдения после трансплантации сердца. Так, GLPS LV у реципиентов после трансплантации сердца составил -14,2%, через 1 год после трансплантации -16,2%, через 3 года -16,4%, $p=0,036$; у реципиентов с БКА через 1 год -16,4%; через 3 года -17,6%, $p=0,21$; CirS LV у реципиентов после трансплантации -17,5%; через 1 год -17,6%; через 3 года -18,1%, $p=0,44$; у реципиентов с БКА после трансплантации -26,2%, через 1 год -20%, через 3 года -13,5%, $p=0,24$. Показатели RadS LV у реципиентов после трансплантации 48%, через 1 год -40,6%, через 3 года -34%,

$p=0,72$; у реципиентов с БКА после трансплантации 37,6%, через 1 год 37,7%, через 3 года 26,8%, $p=0,78$. Наблюдения выявили, что наиболее чувствительным параметром является radial strain в диагностике БКАТС и криза отторжения сердца. Также отмечается снижение radial strain у реципиентов с течением времени. Было показано, что методика speckle tracking echocardiography по сравнению с трансторакальной эхокардиографией более детально показывает изменения в механике сердца у реципиентов, но не может дифференцировать реципиентов с БКАТС и без него [28].

В исследовании С. Skibsted et al. представлены изменения GLPS LV в зависимости от выявления и разной степени тяжести БКАТС [14]. Чувствительность КАГ низкая в диагностике васкулопатии на ранней стадии. Внутрисосудистая ультразвуковая и однофотонная когерентная томография диагностирует изменения интимы в 50% случаев у реципиентов с нормальными результатами коронароангиографии. Параметры трансторакальной эхокардиографии и импульсно-волновой стандартной доплерографии не отражают наличие и степень выраженности БКАТС. У реципиентов без БКАТС и у реципиентов в стабильном состоянии значение GLPS LV $-16,5-18\%$, $p<0,05$. GLPS LV-угол – независимый параметр, не зависит от наполнения, частоты сокращений, характеризуется меньшей вариабельностью значений между исследователями. GLPS LV может выступать в качестве диагностического критерия в определении нарушений миокардиальной деформации, индуцированной БКАТС.

Исследование Z. Erlangung показало, что STE является надежным методом в диагностике БКАТС [15]. Параметры STE демонстрируют различия между реципиентами с БКАТС и без БКАТС, диффузным вовлечением коронарных артерий и фокальным стенозом при удовлетворительной фракции выброса и отсутствии нарушений локальной сократимости при визуальной оценке.

В исследовании Z. Erlangung у реципиентов без отторжения параметры деформации имели следующие значения: RadS LV и RadSTR: $43,4\pm 12,8\%$ и $1,9\pm 0,4\text{ c}^{-1}$, CirS LV и CirSTR: $-20,8\pm 3,5\%$ и $-1,6\pm 0,4\text{ c}^{-1}$, GLPS LV и GLPSTR LV в 4-камерной, апикальной и двухкамерной проекциях: $-19\pm 2,8\%$, $-19,3\pm 3,1\%$, $-18,7\pm 2,9\%$ и $-1,3\pm 0,2\text{ c}^{-1}$, $-1,3\pm 0,2\text{ c}^{-1}$, $-1,3\pm 0,2\text{ c}^{-1}$. Результаты speckle tracking echocardiography показали различие в обследовании реципиентов без БКАТС и с фокальными стенозами при наличии нормальной фракции выброса и отсутствии зон нарушения локальной сократимости. GLPS LV был значительно снижен у реципиентов с фокальным стенозом коронарных артерий по сравнению с реципиентами без БКАТС. Оценка параметров внутрижелудочковой диссинхронии показала высокую негативную предсказательную оценку в диагностике БКАТС при наличии фокальных стенозов (86,7–89,2%) [15].

С помощью методики speckle tracking echocardiography оценивалась также механика сердца у реципиентов сердечного трансплантата: в некоторых исследованиях D.E. Hansen, K.L. Yun выявлено [28] снижение на 25% скручивания (twist) у реципиентов с ACR более 2 (чувствительность 74%, специфичность 95%). На раскручивание миокарда ЛЖ влияют отек миокарда и нарушение его эластических свойств у реципиентов с отторжением трансплантата [10].

Заключение

Трансторакальная эхокардиография (ТТЕ), импульсно-волновая тканевая доплерография (PW-TDI) играют большую роль в раннем посттрансплантационном периоде: позволяют идентифицировать хирургические осложнения, диагностировать раннюю дисфункцию трансплантата, правожелудочковую недостаточность, в дальнейшем – при динамическом наблюдении реципиентов сердца с целью своевременной диагностики отторжения сердца. Эхокардиография позволяет заподозрить отторжение трансплан-

тата со стадии АСР более 1. Одним из ограничивающих факторов ТТЕ является вариабельность параметров в популяции реципиентов сердечного трансплантата. ТТЕ имеет важное значение в сравнении параметров в динамике, а не оценки их абсолютных значений [28].

Speckle tracking echocardiography более точно отражает механику трансплантированного сердца, выявляет изменения на стадии субклинических изменений в функционировании аллографта, в отличие от стандартной трансторакальной эхокардиографии. Методика speckle tracking echocardiography может быть рекомендована для проведения динамического неинвазивного мониторинга у реципиентов сердечного трансплантата с целью раннего выявления как отторжения, так и васкулопатии коронарных артерий. Speckle tracking echocardiography не может полностью заменить биопсию, но в некоторых случаях позволяет уменьшить кратность либо заменить инвазивную методику при стабильно отрицательных результатах отторжения миокарда, а также оценить параметры в динамике при продолжающемся отторжении миокарда.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Литература

1. Национальные клинические рекомендации. Трансплантация сердца. Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». М.; 2013.
2. Шумаков В.И. Трансплантация сердца. М.: Медицина; 2006.
3. Costanzo M.R., Dipchand A., Starling R. et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 914–56.
4. Шмякин С.Ю., Корнер А.Ю., Халилулин Т.А., Честухин В.В., Ильинский И.М. Особенности клинических проявлений острой реакции отторжения пересаженного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2010; 1: 7–16.
5. Christopher A., Miller J., Fildes S., Ray G., Helen D. et al. Non-invasive approaches for the diagnosis of acute cardiac allograft rejection. *Heart.* 2013; 99: 445–53.
6. Шевченко О.П., Стаханова Е.А., Гичкун О.Е., Курбабекова Р.М., Муминов И.И., Шевенко А.О. Роль пред- и посттрансплантационных факторов в развитии коронарной болезни трансплантированного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2015; 1: 23–8.
7. Raymond J., Zimmer M.D., Lee M.S. Transplant coronary artery disease. *JACC: Cardiovasc. Interv.* 2010; 4: 367–77.
8. Шуллер Н., Соболев Ю.С., Абдуллаев Р.Я. Эхокардиография пересаженного сердца. *Международный медицинский журнал.* 2006; 4: 103–8.
9. Bader F.M., Islam N., Mehta N.A., Worthen N. Noninvasive diagnosis of cardiac allograft rejection using echocardiography indices of systolic and diastolic function. *J. Transplant. Proceedings.* 2011; 43: 3877–81.
10. Marciniak A., Eroglu E., Marciniak M. The potential role of ultrasonic strain imaging and immunophenotyping in diagnosing acute rejection after heart transplantation. *EJH Cardiovasc. Imaging.* 2006; 8: 213–21.
11. Sittia S., Tomasoni L., Turie M. Speckle tracking echocardiography. A new technique for assessing myocardial function. *J. Ultrasound Med.* 2011; 30: 71–83.
12. Leonard G.T., Fricker F.J., Pruett D. et al. Increased myocardial performance index correlates with biopsy-proven rejection in pediatric heart transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 61–6.
13. Sade L.E., Sezgin A., Uluçam M., Taymaz S., Simsek V., Tayfun E. et al. Evaluation of the potential role of echocardiography in the detection of allograft rejection in heart transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2006; 38: 636–8.
14. Skibsted C., Bridal B., Eiskjaer H. Evaluation of longitudinal myocardial deformation by 2-dimensional speckle tracking echocardiography in heart transplant recipients relation to coronary allograft vasculopathy. *J. Intern. Soc. Heart Lung Transplant.* 2015: 196–203.
15. Erlangung Z. Reliability of echocardiographic myocardial deformation analysis by speckle tracking imaging for prediction of patients with cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *Dr. phys. and math. Sci. Diss.* Korea; 2012.
16. Isaaq K., Thompson A., Ethevenot G. et al. Doppler echocardiographic measurements of flow velocity motion of left ventricular posterior wall. *Am. J. Cardiol.* 1989; 64: 66–75.
17. Heimdal A., Staylen A., Torp H. et al. Real-time rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1998; 11: 1013–9.
18. Алехин М.Н. Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Допплеровская визуализация тканей в оценке деформации миокарда. *Ультразву-*

- ковая и функциональная диагностика. 2011; 1: 104–17.
19. Holly G., Giuseppe C., Haruhiko A., Susan W., Scipione C. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23: 351–68.
 20. Roshanali F., Mandegar M.H., Bagheri J., Sarzaeem M.R., Chitsaz S., Alaeddini F. et al. Echo rejection score: new echocardiographic approach to diagnosis of heart transplant rejection. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 38: 176–80.
 21. Kato T.S., Noboru O., Hashimura K., Hashimoto S., Nakatani T. et al. Strain rate imaging would predict sub-clinical acute rejection in heart transplant recipients. *J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 37: 1104–10.
 22. Pieper G.M., Shah A., Harmann L., Cooley B.C., Ionova I.A., Migrino R.Q. Speckletracking 2-dimensional strain echocardiography: a new noninvasive imaging tool to evaluate acute rejection in cardiac transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 1039–46.
 23. Eleid M.F., Caracciolo G., Cho E.J., Scott R.L., Steidley D.E., Wilansky S. et al. Natural history of left ventricular mechanics in transplanted hearts: relationships with clinical variables and genetic expression profiles of allograft rejection. *JACC. Cardiovasc. Imaging.* 2010; 3: 989–1000.
 24. Dandel M., Hetzer R. Echocardiographic strain and strain rate imaging—clinical applications. *Int. J. Cardiol.* 2009; 132: 11–24.
 25. Stengel S.M., Allemann Y., Zimmerli M., Lipp E., Kucher N., Mohacsi P. et al. Doppler tissue imaging for assessing left ventricular diastolic dysfunction in heart transplant rejection. *Heart.* 2001; 86: 432–7.
 26. Manankil M., Aggarwal A., Pauwaa A. Correlation of noninvasive markers of cardiac allograft rejection with endomyocardial biopsy. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 141: 518–21.
 27. Umeswaran A. Cardiac mechanics in heart transplant recipients with and without transplant vasculopathy—combined approach of longitudinal, radial and circumferential strain with torsion. Dr. phys. and math. sci. Diss. Hamburg; 2014.
 28. Badano L.P., Miglioranza M.H., Thor E. European Association of Cardiovascular Imaging/Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015; 9 (16): 919–48.
 3. Costanzo M.R., Dipchand A., Starling R. et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 914–56.
 4. Shemyakin S.Yu., Kormer A.Yu., Khalilulin T.A., Chestukhin V.V., Il'inskiy I.M. Features of clinical displays of the transplanted heart acute rejection. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2010; 1: 7–16 (in Russian).
 5. Christopher A., Miller J., Fildes S., Ray G., Helen D. et al. Non-invasive approaches for the diagnosis of acute cardiac allograft rejection. *Heart.* 2013; 99: 445–53.
 6. Shevchenko O.P., Stakhanova E.A., Gichkun O.E., Kurabekova R.M., Muminov I.I., Shevenko A.O. Rol before and the post heart transplant of factors in development of a coronary illness of the transplanted heart. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2015; 1: 23–8 (in Russian).
 7. Raymond J., Zimmer M.D., Lee M.S. Transplant coronary artery disease. *JACC: Cardiovasc. Interv.* 2010; 4: 367–77.
 8. Shiller N., Sobol' Yu.S., Abdullaev R.Ya. Echocardiography of the replaced heart. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal.* 2006; 4: 103–8 (in Russian).
 9. Bader F.M., Islam N., Mehta N.A., Worthen N. Noninvasive diagnosis of cardiac allograft rejection using echocardiography indices of systolic and diastolic function. *J. Transplant. Proceedings.* 2011; 43: 3877–81.
 10. Marciniak A., Eroglu E., Marciniak M. The potential role of ultrasonic strain imaging and immunophenotyping in diagnosing acute rejection after heart transplantation. *EHJ Cardiovasc. Imaging.* 2006; 8: 213–21.
 11. Sitia S., Tomasoni L., Turie M. Speckle tracking echocardiography. A new technique for assessing myocardial function. *J. Ultrasound Med.* 2011; 30: 71–83.
 12. Leonard G.T., Fricker F.J., Pruett D. et al. Increased myocardial performance index correlates with biopsy-proven rejection in pediatric heart transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 61–6.
 13. Sade L.E., Sezgin A., Ulucam M., Taymaz S., Simsek V., Tayfun E. et al. Evaluation of the potential role of echocardiography in the detection of allograft rejection in heart transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2006; 38: 636–8.
 14. Skibsted C., Bridal B., Eiskjaer H. Evaluation of longitudinal myocardial deformation by 2-dimensional speckle tracking echocardiography in heart transplant recipients relation to coronary allograft vasculopathy. *J. Intern. Soc. Heart Lung Transplant.* 2015: 196–203.
 15. Erlangung Z. Reliability of echocardiographic myocardial deformation analysis by speckle tracking imaging for prediction of patients with cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. Dr. phys. and math. Sci. Diss. Korea; 2012.

References

1. National clinical recommendations. Transplantation of heart. All-Russian public organization of transplantologists “Russian transplantological society”. Moscow; 2013 (in Russian).
2. Shumakov V.I. Transplantation of heart. Moscow: Meditsina; 2006 (in Russian).

16. *Isaaz K., Thompson A., Ethevenot G.* et al. Doppler echocardiographic measurements of flow velocity motion of left ventricular posterior wall. *Am. J. Cardiol.* 1989; 64: 66–75.
17. *Heimdal A., Staylen A., Torp H.* et al. Real-time rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1998; 11: 1013–9.
18. *Alekhin M.N.* Ultrasonic techniques in the assessment of myocardium deformation and their clinical value. Doppler visualization of fabrics in the assessment of myocardium deformation. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika.* 2011; 1: 104–17 (in Russian).
19. *Holly G., Giuseppe C., Haruhiko A., Susan W., Scipione C.* Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23: 351–68.
20. *Roshanali F., Mandegar M.H., Bagheri J., Sarzaeem M.R., Chitsaz S., Alaeddini F.* et al. Echo rejection score: new echocardiographic approach to diagnosis of heart transplant rejection. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 38: 176–80.
21. *Kato T.S., Noboru O., Hashimura K., Hashimoto S., Nakatani T.* et al. Strain rate imaging would predict sub-clinical acute rejection in heart transplant recipients. *J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 37: 1104–10.
22. *Pieper G.M., Shah A., Harmann L., Cooley B.C., Ionova I.A., Migrino R.Q.* Speckletracking 2-dimensional strain echocardiography: a new noninvasive imaging tool to evaluate acute rejection in cardiac transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 1039–46.
23. *Eleid M.F., Caracciolo G., Cho E.J., Scott R.L., Steidley D.E., Wilansky S.* et al. Natural history of left ventricular mechanics in transplanted hearts: relationships with clinical variables and genetic expression profiles of allograft rejection. *JACC. Cardiovasc. Imaging.* 2010; 3: 989–1000.
24. *Dandel M., Hetzer R.* Echocardiographic strain and strain rate imaging-clinical applications. *Int. J. Cardiol.* 2009; 132: 11–24.
25. *Stengel S.M., Allemann Y., Zimmerli M., Lipp E., Kucher N., Mohacsi P.* et al. Doppler tissue imaging for assessing left ventricular diastolic dysfunction in heart transplant rejection. *Heart.* 2001; 86: 432–7.
26. *Manankil M., Aggarwal A., Pauwaa A.* Correlation of noninvasive markers of cardiac allograft rejection with endomyocardial biopsy. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 141: 518–21.
27. *Umeswaran A.* Cardiac mechanics in heart transplant recipients with and without transplant vasculopathy -combined approach of longitudinal, radial and circumferential strain with torsion. Dr. phys. and math. sci. Diss. Hamburg; 2014.
28. *Badano L.P., Miglioranza M.H., Thor E.* European Association of Cardiovascular Imaging/Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015; 9 (16): 919–48.

Поступила 12.04.2016

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.13-004.6-089

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.02.08

Клинический случай четырехэтапного лечения мультифокального атеросклероза с использованием гибридных технологий

А.В. Марченко¹, П.А. Мьялюк¹, А.С. Вронский²

¹ ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии им. С.Г. Суханова» Минздрава России; ул. Маршала Жукова, 35, Пермь, 614000, Российская Федерация;

² ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; ул. Петропавловская, 26, Пермь, 614000, Российская Федерация

Марченко Андрей Викторович, доктор мед. наук, сердечно-сосудистый хирург;

Мьялюк Павел Анатольевич, сердечно-сосудистый хирург;

Вронский Алексей Сергеевич, студент, e-mail: asvronskiy@gmail.com

В статье представлен клинический случай, который является примером правильной тактики у пациентов с мультифокальным атеросклеротическим поражением коронарных и брахиоцефальных артерий, а также артерий нижних конечностей. Проведя полную предоперационную диагностику сосудистых поражений, мы приняли решение выполнить операции в следующем порядке: первым этапом – редрессация внутренней сонной артерии (ВСА) с резекцией бляшки слева по поводу окклюзии и кинкинга ВСА, через неделю – транслюминальная баллонная ангиопластика (ТЛБАП) и стентирование позвоночной артерии справа. Предотвратив возможные риски периоперационного инсульта, третьим этапом выполнили аортокоронарное шунтирование (АКШ) по поводу ишемической болезни сердца (ИБС). При вмешательствах на брахиоцефальных и коронарных артериях выполнялся интраоперационный нейромониторинг при помощи церебральной оксиметрии. Четвертым этапом были выполнены ТЛБАП и стентирование правой общей подвздошной артерии (ОПА) и наружной подвздошной артерии (НПА). Выполнив оперативные вмешательства в данном порядке, мы избежали периоперационных инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения, а также осложнений, связанных с тромбозом артерий нижних конечностей.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз; аортокоронарное шунтирование; каротидная эндартерэктомия; стентирование позвоночных артерий.

A clinical case of multifocal atherosclerosis 4-step treatment using hybrid technologies

A.V. Marchenko¹, P.A. Myalyuk¹, A.S. Vronskiy²

¹ Federal Centre of Cardiovascular Surgery named after S.G. Sukhanov of Ministry of Health of the Russian Federation; ulitsa Marshala Zhukova, 35, Perm', 614000, Russian Federation;

² Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner of Ministry of Health of the Russian Federation; ulitsa Petropavlovskaya, 26, Perm', 614000, Russian Federation

Marchenko Andrey Viktorovich, MD, DM, Cardiovascular Surgeon;

Myalyuk Pavel Anatol'evich, Cardiovascular Surgeon;

Vronskiy Aleksey Sergeevich, Student, e-mail: asvronskiy@gmail.com

The article presents a clinical case of the right tactics in patients with multifocal atherosclerotic lesions of the coronary and brachiocephalic arteries and arteries of the lower extremities. After proper preoperative diagnostics of vascular lesions, we decided to perform operations in the following order: the first step was internal carotid artery (ICA) straightening with resection plaque of the left ICA regarding its occlusion and kinking; percutaneous

transluminal angioplasty (PTA) and right vertebral artery (VA) stenting were performed a week later. After preventing possible risks of perioperative stroke, the third step was performing coronary artery bypass grafting (CABG) for coronary artery disease (CAD). During the intervention on the brachiocephalic and coronary arteries intraoperative neuromonitoring was performed using cerebral oximetry. The fourth step was carried out by PTA and right common iliac artery (CIA) and external iliac artery (EIA) stenting. By performing surgery in this manner, we avoided perioperative myocardial infarction (MI) and cerebral vascular accident (CVA), as well as complications associated with lower extremities arterial thrombosis.

Keywords: multifocal atherosclerotic; coronary artery bypass grafting; carotid endarterectomy; vertebral arteries stenting.

В настоящее время все чаще выполняются операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) у пациентов с мультифокальным атеросклерозом, имеющих сочетанное поражение брахиоцефальных артерий (БЦА). По данным многоцентрового рандомизированного исследования SYNTAX (Synergy between PCI with TAXUS drug-eluting stent and Cardiac Surgery), риск периоперационного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) при АКШ составляет 2,2% [1]. При гемодинамически значимом поражении сонной артерии, являющемся одним из важнейших предикторов инсульта при АКШ, этот риск повышается до 14% [2]. В то же время сообщается о высоком риске развития инфаркта миокарда (7–8%) после изолированной каротидной эндартерэктомии (КЭ) у пациентов, также нуждающихся в АКШ [3]. До сих пор существует спор по поводу оптимальной тактики лечения пациентов с сочетанным атеросклерозом коронарных и брахиоцефальных артерий [4]. Стратегии лечения таких больных включают изолированные операции АКШ в первую очередь и операции на сонных артериях — во вторую, операции в обратном порядке — когда первым этапом выполняются вмешательство на сонных артериях и одномоментная коррекция данных патологий [5]. Когда у пациента атеросклероз сонных артерий, а также поражены позвоночные артерии (ПЗА), выбор тактики лечения становится еще сложнее. Случаи значительного стенозирования сонных артерий у пациентов, подвергшихся АКШ, колеблются в пределах 2,8–22% [6, 7], тогда как 28–40% больных, подвергшихся КЭ, имеют значимое сопут-

ствующее поражение коронарных артерий [8, 9]. На лечение больных с инсультом, развившимся после АКШ, ежегодно тратится 2–4 млрд долларов США [10]. Что касается поражения ПЗА, по данным крупного мета-анализа, стентирование стенозов экстракраниальных отделов ПЗА более 50% достоверно снижает риск развития инсульта как в вертебробазиллярном бассейне (ВББ), так и при любой другой локализации [11]. Согласно национальным рекомендациям, при II и IV степени сосудистой мозговой недостаточности в ВББ показания к оперативным вмешательствам определяются по аналогии со стенозами сонных артерий, при III — оперативные вмешательства на ПЗА следует выполнять только после безуспешной консервативной терапии в течение 3–6 мес, а у асимптомных больных оперативное лечение возможно только при сочетанном поражении сонных артерий [12]. Несмотря на более чем 30-летний опыт лечения пациентов с сочетанным атеросклерозом, так и не был достигнут консенсус в выборе тактики. Согласно рекомендациям ESC/EACTS 2014 г., реваскуляризация сонных артерий перед АКШ у пациентов без транзиторных ишемических атак и/или инсульта в анамнезе в течение последних 6 мес может быть рассмотрена у мужчин при билатеральных каротидных стенозах 70–99% или при стенозе 70–99% и контралатеральной окклюзии. Но данные рекомендации имеют низкий уровень доказанности (IIb, C) [13]. Также, согласно европейским рекомендациям, временные параметры процедуры (одномоментно, поэтапно) следует определять с учетом локального опыта и клинической картины, начиная с про-

блемы, имеющей самую выраженную клинику [13]. Национальные рекомендации предписывают подходить к каждому пациенту индивидуально, основываясь на специфическом уровне риска и опыте учреждения [12].

Пациент Б., 69 лет, обратился в ФЦССХ г. Перми 26.08.2015 г. с жалобами на одышку, боли в грудной клетке в течение 2 лет сжимающего, давящего характера, усиливающиеся при ходьбе с ускорением. Головокружение не отмечает. Повышенное давление в течение 20 лет, максимально до уровня 200/120 мм рт. ст. Боль в правой ноге при ходьбе менее 200 м. ОНМК отрицает, головными болями не страдает.

Пациенту была выполнена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), по результатам которой установлено: дилатации полостей нет, выраженная гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), зон асинергии ЛЖ не выявлено. Систолическая функция ЛЖ удовлетворительная, диастолическая дисфункция ЛЖ I типа, дегенеративное поражение аортального клапана (АК), сращена коронарная комиссура, с незначительным стенозом, площадь отверстия аортального клапана – 1,6 см². Средний градиент на аортальном клапане составлял 13 мм рт. ст., пиковый – 26 мм рт. ст. Аортальная регургитация I ст. Аортоаннулоэктазия – диаметр фиброзного кольца АК 28 мм. Дилатация восходящего отдела аорты. Атриовентрикулярные клапаны интактны. Фракция выброса ЛЖ – 53%.

Далее пациенту выполнено дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов. В заключение вынесено: в устьях обеих ВСА лоцируются пролонгированные плотные концентрические бляшки с неровной поверхностью, стенозирующие просвет артерий: справа до 50–60% по диаметру, слева – до 80–85%. В средней 1/3 левой общей сонной артерии (ОСА) лоцируется пролонгированная плотная бляшка с ровной поверхностью, стенозирующая просвет артерии до 30–40% по диаметру. ПзА отходят типично, устья их четко не визуализируют-

ся. С-извитость без острого углообразования ПзА в I сегменте.

Выполнена мультиспиральная компьютерно-томографическая (МСКТ) ангиография БЦА. Выявлены приустьевые стенозы: брахиоцефальный ствол (БЦС) – 60%, правая подключичная артерия – 65%, левая – 57% по площади; бифуркационный стеноз правой ОСА – 34%; приустьевой стеноз левой ОСА – 57%. Извитость обеих ВСА. Приустьевые стенозы: правая ВСА – 56%, левая ВСА окклюзирована. Приустьевые стенозы: правая ПзА – 92%, левая – 96%. Извитость обеих ПзА (рис. 1).

Пациенту выполнены коронарография и артериография нижних конечностей. По результатам установлено многососудистое поражение: передняя межжелудочковая артерия – окклюзия в средней трети, диагональная ветвь – 80%, ветвь тупого края – 90% в проксимальной трети, правая коронарная артерия – 90% в дистальном отделе, проксимальное поражение задней межжелудочковой артерии – 99%, левожелудочковая ветвь – 80% (рис. 2, 3). Протяженный стеноз 90% в наружной подвздошной артерии (НПА) и общей подвздошной артерии (ОПА) справа (рис. 4).

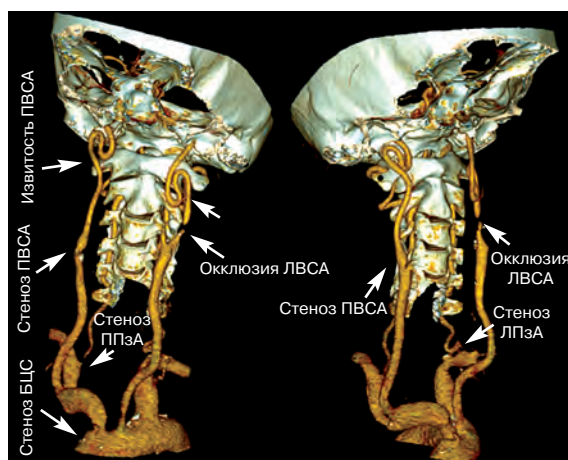


Рис. 1. МСКТ-ангиография брахиоцефальных артерий. Передняя корональная проекция. Стрелками указаны места поражения.

БЦС – брахиоцефальный ствол; ПВСА, ЛВСА – правая, левая внутренние сонные артерии; ППзА, ЛПзА – правая, левая позвоночные артерии

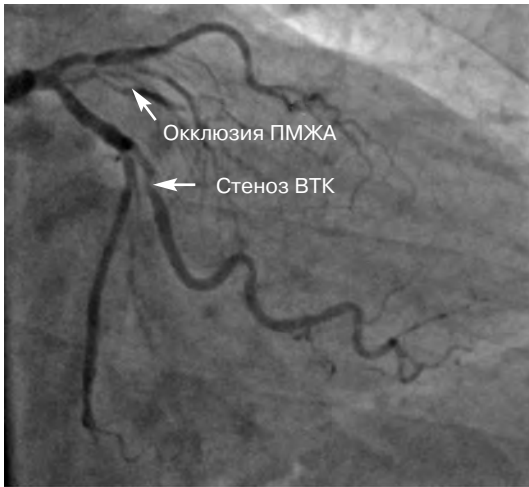


Рис. 2. Коронарография. Стеноз ветви тупого края (ВТК) и окклюзия передней межжелудочковой артерии (ПМЖА)

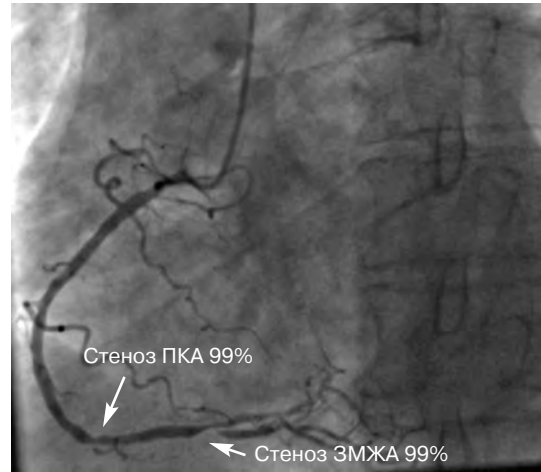


Рис. 3. Коронарография. Стенозы правой коронарной (ПКА) и задней межжелудочковой артерий (ЗМЖА)

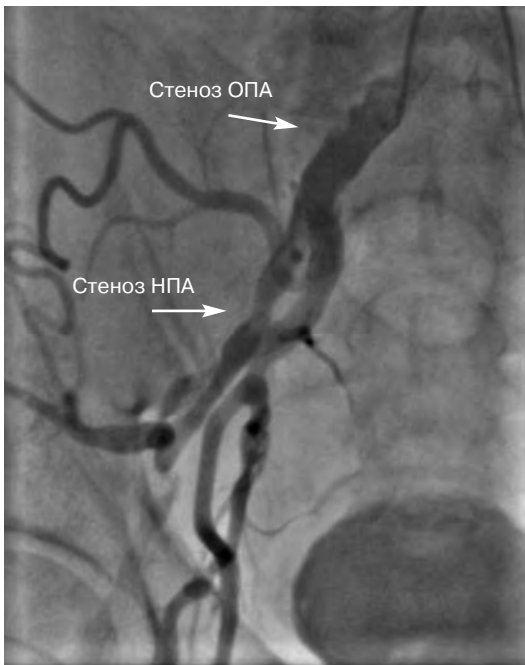


Рис. 4. Ангиография правых подвздошных артерий. Стенозы подвздошных артерий

Клинический диагноз. Основной: мультифокальный атеросклероз; ишемическая болезнь сердца (ИБС); стенокардия напряжения III функционального класса (ФК); незначительный дегенеративный стеноз аортального клапана; площадь аортального отверстия – 1,6 см²; аортальная регургия

тация I ст.; хроническая артериальная недостаточность IIБ.

Осложнения: хроническая сердечная недостаточность II ФК по NYHA; хроническое нарушение мозгового кровообращения I ст.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь III стадии, III степени, риск 4; киста правой почки; дорсопатия пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Учитывая окклюзию левой ВСА, поражение правой ВСА, гемодинамически значимое поражение БЦС, критические поражения обеих ПЗА, а также извитости обеих ВСА и ПЗА, имеется высокий риск периперационного инсульта во время операции АКШ. В связи с этим было решено первым этапом выполнить редрессацию ВСА с резекцией бляшки слева, вторым – ангиопластику со стентированием правой ПЗА, третьим – АКШ, четвертым – ангиопластику со стентированием НПА и ОПА справа.

Оперативные вмешательства. 31.08.2015 г. больной прооперирован под эндотрахеальным наркозом с интраоперационным мониторингом церебральной оксиметрии по поводу окклюзии и кинкинга левой ВСА. Типично выполнен проекционный доступ, и выделены сонные артерии. ВСА формирует элонгацию. Наложен зажим на сонные

артерии. ВСА отсечена по устью, участок элонгации с бляшкой резецирован. ВСА реимплантирована. Кровоток восстановлен. Время пережатия сонных артерий составило 15 мин. Пациент переведен в реанимацию. На фоне ясного сознания, удовлетворительного мышечного тонуса, после санации трахеобронхиального дерева и ротовой полости через 5 ч после перевода в реанимацию выполнена экстубация трахеи. На следующий день пациент был переведен в палату интенсивной терапии. Послеоперационный период протекал типично, без особенностей.

7.09.2015 г. пациенту выполнено стентирование правой ПзА. Под местной анестезией (5 мл 0,25% раствора новокаина) трансрадиальным доступом справа катетеризована правая ПзА. Стеноз устья правой ПзА 90%. Проводник 0,014 дюйма свободно введен за зону стеноза. Предилатация артерии баллоном Empira 4×20 мм. Имплантирован стент (Cordis Palmaz Blue 5×15 мм). Контрольная ангиография: стеноз устранен, диссекции интимы нет (рис. 5).

После первого этапа КЭ пациенту была назначена изолированная антиагрегантная

терапия аспирином (100 мг 1 раз в сутки, вечером). Клопидогрел не был назначен, так как третьим этапом планировалось АКШ.

11.09.2015 г. решено провести третий этап по поводу лечения ИБС. В условиях искусственного кровообращения с интраоперационным мониторингом церебральной оксиметрии пациенту проведена операция АКШ. Выполнено шунтирование задней межжелудочковой артерии, ветви тупого края и передней межжелудочковой артерии. Время полного пережатия аорты составило 31 мин, время искусственного кровообращения – 63 мин. Больной переведен в отделение реанимации. Вечером того же дня на фоне ясного сознания и удовлетворительного мышечного тонуса выполнена экстубация трахеи. Через 2 сут пациент переведен в палату интенсивной терапии.

22.09.2015 г. выполнен заключительный этап оперативного вмешательства – транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование правой ОПА и НПА. Под местной анестезией (50 мл 0,25% раствора новокаина) трансфеморальным доступом слева катетеризована правая общая

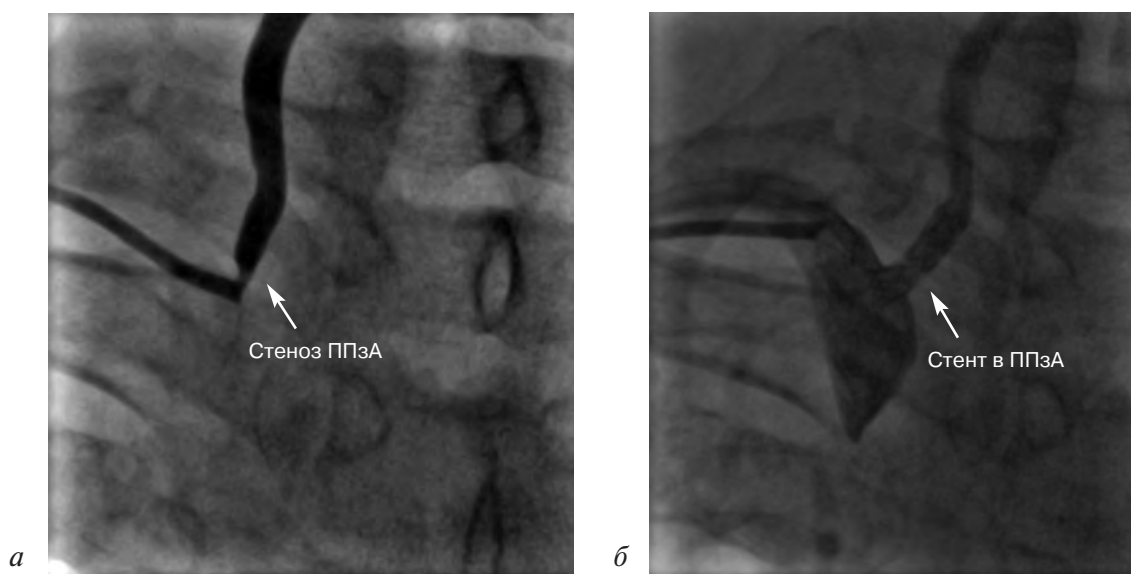


Рис. 5. Ангиография правой ПзА:
а – стеноз; б – состояние после установки стента

подвздошная артерия. На ангиограмме протяженный стеноз 90% в НПА и ОПА. Проводник введен за зону стеноза в НПА справа. Выполнена ангиопластика баллоном Aviator 4,5×20 мм. Имплантирован самораскрывающийся стент AMG 10×60 мм в НПА справа, далее стент AMG 11×40 мм в ОПА справа по методу стент в стент. Постдилатация проксимального отдела стента баллоном POWERFLEX при давлении 14 атм. Контрольная артериография: стеноз устранен, диссекции интимы нет (рис. 6).

25.09.2015 г. пациент выписан в удовлетворительном состоянии. Назначена двойная антиагрегантная терапия в течение года: аспирин (100 мг 1 раз в сутки вечером) и клопидогрел (75 мг 1 раз в сутки вечером). Далее изолированная антиагрегантная терапия аспирином.

Через полгода выполнены контрольные МСКТ-ангиография БЦА и коронарошунтография. Все шунты коронарных артерий проходимы. Стент правой ПзА и просвет левой ВСА без явлений рестеноза.



Рис. 6. Ангиография правых подвздошных артерий. Состояние после установки стента

Заключение

Представленное клиническое наблюдение показывает, насколько значим правильный этапный подход к лечению пациентов с мультифокальным атеросклерозом. Необходимо всесторонне исследовать пациента на наличие поражений в бассейнах БЦА и артериях нижних конечностей, принять решение об этапности оперативного лечения. Ни в одних рекомендациях нет точных указаний, как поступать с пациентами с мультифокальным атеросклерозом. Не указано, в каком случае нужно применять сочетанные операции, и нет данных об этапности оперативных вмешательств. Применяя собственный алгоритм, учитывая высокий риск периоперационного инсульта во время операций с искусственным кровообращением, в данном случае мы приняли решение первым этапом улучшить церебральный кровоток. Выполнив операции в данном порядке, мы избежали возможного ОНМК, инфаркта миокарда, а также осложнений, связанных с тромбозом артерий нижних конечностей.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Литература/References

1. *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.
2. *Faggioli G.L., Curl G.R., Ricotta J.J.* The role of carotid screening before coronary artery bypass. *J. Vasc. Surg.* 1990; 12: 724–31.
3. *Reul G.J., Morris G.C., Howell J.F., Crawford E.S., Stelter W.Y.* Current concepts in coronary artery surgery: a critical analysis of 1287 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 1972; 14: 243–59.
4. *Baiou D., Karageorge A., Spyt T., Naylor A.R.* Patients undergoing cardiac surgery with asymptomatic unilateral carotid stenoses have a low risk of peri-operative stroke. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2009; 38: 556–9.
5. *Naylor A.R., Mehta Z., Rothwell P.M.* A systematic review and metaanalysis of 30-day outcomes follow-

- ing staged carotid artery stenting and coronary bypass. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2009; 37: 379–87.
6. Hertzner N.R., Loop F.D., Beven E.G., Hertzner N.R., Loop F.D., Beven E.G. et al. Surgical staging for simultaneous coronary and carotid disease: a study in simultaneous coronary and carotid disease: a study including prospective randomization. *J. Vasc. Surg.* 1989; 9: 455–63.
 7. Schwartz L.B., Bridgman A.H., Kieffer R.W. et al. Asymptomatic carotid artery stenosis and stroke in patients undergoing atic carotid artery stenosis and stroke in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J. Vasc. Surg.* 1995; 21: 146–53.
 8. Hertzner N.R., Young J.R., Beven E.G., Hertzner N.R., Young J.R., Beven E.G. et al. Coronary angiography in 506 patients with extracranial cerebrovascular disraphy in 506 patients with extracranial cerebrovascular disease. *Arch. Intern. Med.* 1985; 145: 849 ease. *Arch. Intern. Med.* 1985; 145: 849–52.
 9. Urbinati S., Di Pasquale G., Andreoli A., Urbinati S., Di Pasquale G., Andreoli A. et al. Preoperative et al. Preoperative noninvasive coronary risk stratification in candidates for noninvasive coronary risk stratification in candidates for carotid endarterectomy. *Stroke.* 1994; 25: 2022–7.
 10. Roach G.W., Kanchuger M., Mangano C.M., Newman M., Nussmeier N., Wolman R. et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter study of perioperative ischemia research group and the ischemia research and education foundation investigators. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335 (25): 1857–63.
 11. Wang Z., Lee A.M., Bai H.X., Tang H., Yang L. Stenting of symptomatic extracranial vertebral artery stenosis: Is further testing indicated? *Int J. Stroke.* 2016; 11 (2): NP22–4.
 12. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. М.; 2013. http://www.angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations_brachiocephalic.pdf (дата обращения 10.11.2015) / National guidelines on the management of patients with diseases of brachiocephalic arteries. Moscow; 2013. Available at: http://www.angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations_brachiocephalic.pdf (accessed 10 November 2015) (in Russian).
 13. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (37): 2541–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278.

Поступила 01.06.2016