



Евразийский кардиологический журнал

EURASIAN HEART JOURNAL

4/2018

ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ
У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ И АГ

ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ И ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ
АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ АРЭ
У БОЛЬНОЙ С ИЛАГ И АТРИОСЕПТОСТОМИЕЙ

ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ
С НАЛИЧИЕМ МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

ERECTILE DYSFUNCTION IN PATIENTS
WITH OBESITY AND AH

ENDOVASCULAR AND SURGERY CORRECTION
OF AORTIC STENOSIS

THE POSSIBILITIES OF OPTIMIZING THE TREATMENT OF ERA
IN A PATIENT WITH IPAИ AND ATRIOSEPTOSTOMY

LESIONS OF CORONARY ARTERIES IN PATIENTS WITH THE
PRESENCE OF MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS

ISSN 2225-1685



9 772225 168001



EURASIAN HEART JOURNAL

Евразийский кардиологический журнал

4/2018

Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е.И. Чазов (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

EDITOR-IN-CHIEF

Ye.I. Chazov (Moscow, Russia)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Р.Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан)

Академик АН РУз, профессор, д.м.н.

А.И. Мартынов (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

А.Г. Мротчек (Минск, Беларусь)

Академик НАН РБ, профессор, д.м.н.

И.Е. Чазова (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

DEPUTY EDITORS

R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan)

A.I. Martynov (Moscow, Russia)

A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus)

I.Ye. Chazova (Moscow, Russia)

КОНСУЛЬТАНТЫ

С.Н. Наконечников (Москва, Россия)

Профессор, д.м.н.

А.Б. Шек (Ташкент, Узбекистан)

Профессор, д.м.н.

CONSULTING EDITORS

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)

A.B. Shek (Tashkent, Uzbekistan)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

К.Г. Адамян (Ереван, Армения)

Академик НАН РА, профессор, д.м.н.

В.А. Азизов (Баку, Азербайджан)

Профессор, д.м.н.

Р.С. Акчурин (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

А.Г. Булгак (Минск, Беларусь)

Профессор, д.м.н.

М.Х. Дадабаев (Бишкек, Кыргызстан)

Профессор, д.м.н.

А.С. Джумагулова (Бишкек, Кыргызстан)

Профессор, д.м.н.

Ю.А. Карпов (Москва, Россия)

Профессор, д.м.н.

Ю.П. Островский (Минск, Беларусь)

Академик НАН РБ, профессор, д.м.н.

М.И. Попович (Кишинев, Молдова)

Академик АН РМ, профессор, д.м.н.

З.Я. Рахимов (Душанбе, Таджикистан)

Доцент, к.м.н.

А.Н. Самко (Москва, Россия)

Профессор, д.м.н.

С.К. Терновой (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

Б.Г. Ходжакулиев (Ашхабад, Туркмения)

Профессор, д.м.н.

Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

Р.Р. Ярбеков (Ташкент, Узбекистан)

Профессор, д.м.н.

ASSOCIATE EDITORS

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia)

V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

A.G. Bulgak (Minsk, Belarus)

M.H. Dadabaev (Bishkek, Kyrgyzstan)

A.S. Dzhumagulova (Bishkek, Kyrgyzstan)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

Yu.P. Ostrovsky (Minsk, Belarus)

M.I. Popovitch (Kishinev, Moldova)

Z.Y. Rakhimov (Dushanbe, Tajikistan)

A.N. Samko (Moscow, Russia)

S.K. Ternovoi (Moscow, Russia)

B.G. Khodjakuliev (Ashgabat, Turkmenistan)

Ye.V. Shlyakhto (St. Petersburg, Russia)

R.R. Yarbekov (Tashkent, Uzbekistan)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.Л. Аляви (Ташкент, Узбекистан)

Академик АН РУз, профессор, д.м.н.

С.А. Аннаниязова (Ашхабад, Туркмения)

К.м.н.

А.Б. Бахшалиев (Баку, Азербайджан)

Профессор, д.м.н.

М.С. Бекбосынова (Астана, Казахстан)

Д.м.н.

П.А. Зелвеян (Ереван, Армения)

Профессор, д.м.н.

Т.В. Тюрина (Санкт-Петербург, Россия)

Профессор, д.м.н.

EDITORIAL BOARD

A.L. Aliavy (Tashkent, Uzbekistan)

S.A. Annaniyazova (Ashgabat, Turkmenistan)

A.B. Bakhshaliyev (Baku, Azerbaijan)

M.S. Bekbosynova (Astana, Kazakhstan)

P.A. Zelveian (Yerevan, Armenia)

T.V. Tyurina (St. Petersburg, Russia)

Евразийская ассоциация кардиологов
Адрес: 121552, Россия, г. Москва, ул. Оршанская, д. 5
Тел.: +7 (495) 414-62-70
e-mail: ecj@cardioweb.ru

Рецензируемый журнал. Включен в перечень ВАК и рекомендован для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени доктора и кандидата наук.
Представлен в Российском индексе научного цитирования.
Импакт-фактор РИНЦ – 0,447

Eurasian Association of Cardiology
Address: 121552, Russia, Moscow, Orshanskaya Str., Bldg. 5
Tel: +7 (495) 414-62-70
e-mail: ecj@cardioweb.ru

Издатель ООО «ИнтерМедсервис»
121069, Россия, г. Москва, Столовый пер., д. 6
e-mail: intermed_08@mail.ru

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 28.12.2010 г.
Регистрационный номер ПИ № ФС 77-43372
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного научного издания допускается без размещения знака информационной продукции.
Распространяется бесплатно в медицинских учреждениях и на образовательных мероприятиях для всех заинтересованных лиц.
Рекомендуемая стоимость по подписке 200 рублей.
Подписной индекс «Пресса «России» – 34137
Периодичность издания – 4 раза в год
Установочный тираж – 5 000 экз.

Publishing house LLC «InterMedservis»
121069, Russia, Moscow, Stolovy lane, 6
e-mail: intermed_08@mail.ru

Содержание

Оригинальные статьи

1. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Верещагин И.Е., Кочергин Н.А., Стасев А.Н., Нагирняк О.А., Барбараш Л.С.
ТРАНСКАТЕТЕРНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА И ОТКРЫТАЯ ХИРУРГИЯ
АОРТАЛЬНОГО ПОРОКА: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ 4
2. Алексеева Т.А., Гамидов С.И., Елфимова Е.М., Старостин И.В.З., Литвин А.Ю., Чазова И.Е.
ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ
СНА И ОЖИРЕНИЕМ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ 20
3. Нагаева Г.А.
НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ОСТРЫХ КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ И ПРИ ВЫПИСКЕ ИЗ
СТАЦИОНАРА, КОМПЛАЕНТНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ И БЛИЖАЙШИЙ ПРОГНОЗ (ДАННЫЕ РЕГИСТРА «РОКСИМ-УЗ») 36
4. Хасанов А.Х., Давлетшин Р.А., Карамова И.М., Колчина Э.М., Чудновец Л.Г., Амирова А.М.
ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАННЕГО СТЕНОЗИРУЮЩЕГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ
У БОЛЬНЫХ ВЫСОКОГО РИСКА С НАЛИЧИЕМ МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОС 52
5. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Райимжанов З.Р., Реджапова Н.А., Юсупов Ф.А., Айдаров З.А.
КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЁРОВ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ В СТРАТИФИКАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА 64
6. Панахова Н.А.
РОЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ И ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ
С РЕСТЕНОЗОМ ПОСЛЕ ИНВАЗИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА, ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ 80

Клинический случай

7. Грамович В.В., Алеевская А.М., Мартынюк Т.В.
ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ АНТАГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИНА
У ПАЦИЕНТКИ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И АТРИОСЕПТОСТОМИЕЙ 88
8. Быков А.Н., Архипов М.В., Климушева Н.Ф., Иофин А.И.
СИНДРОМ СДАВЛЕНИЯ СТОЛА ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ
ПРИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. ПЕРВЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ 98

Обзор мероприятий

- ПЕРВАЯ СОВМЕСТНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА ПО АГ И РОССИЙСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АГ, 27.10.2018 Г., МОСКВА, РОССИЯ 118

Юбилейные даты

- К 90 ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ АКАДЕМИКА РАН ВОРОБЬЁВА А.И. 120
- К 70 ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ АКАДЕМИКА РАН ТЕРНОВОГО С.К. 126

Хроника, информация, календарь проведения научных мероприятий

130

Инструкция для авторов журнала

132

Все статьи печатаются в оригинальном авторском виде. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов.
Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде
из журнала «Евразийский кардиологический журнал» допускается
только с письменного разрешения издателя ООО «ИнтерМедсервис» и авторов статей.

Table of contents

Original articles

1. *Ganyukov V.I., Tarasov R.S., Vereshchagin I.E., Kochergin N.A., Stasev A.N., Nagirnyak O.A., Barbarash L.S.*
TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION AND OPEN AORTIC SURGERY: COMPARATIVE ASSESSMENT OF RESULTS 12
2. *Alekseeva T.A., Gamidov S.J., Elfimova E.E., Starostin I.V., Litvin A.Yu., Chazova I.Ye.*
ERECTILE DYSFUNCTION AND OBESITY IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND ARTERIAL HYPERTENSION 28
3. *Nagaeva G.A.*
NOSOLOGICAL STRUCTURE OF ACUTE CORONARY EVENTS AT ADMISSION AND AT DISCHARGE, PATIENT COMPLIANCE AND NEAREST FORECAST (DATA OF THE RACSMI-UZ REGISTER) 44
4. *Khasanov A.Kh., Davletshin R.A., Karamova I.M., Kolchina E.M., Chudnovets L.G., Amirova A.M.*
GENDER FEATURES OF EARLY STENOTIC LESIONS OF CORONARY ARTERIES IN HIGH-RISK PATIENTS WITH THE PRESENCE OF MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS 58
5. *Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Murkamilova Zh.A., Fomin V.V., Raimzhanov Z.R., Redzhapova N.A., Yusupov F.A., Aidarov Z.A.*
CLINICAL IMPORTANCE OF MARKERS OF RENAL DYSFUNCTION IN CARDIO-VASCULAR RISK STRATIFICATION 72
6. *Panahova N.A.*
THE ROLE OF INFLAMMATORY REACTIONS AND HEMORHEOLOGICAL INDICATIONS IN PATIENTS WITH RESTENOSIS AFTER CORONARY ANGIOPLASTY, OPTIMIZATION OF TREATMENT 84

Clinical case

7. *Gramovich V.V., Aleevskaya A.M., Martynyuk T.V.*
OPPORTUNITIES FOR OPTIMIZATION OF DRUG THERAPY BY ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS FOR THE PATIENT WITH IDIOPATHIC PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION AND ATRIAL SEPTOSTOMY 94
8. *Bykov A.N., Arkhipov M.V., Klimusheva N.F., Iofin A.I.*
LEFT MAIN CORONARY ARTERY COMPRESSION SYNDROME IN PATIENT WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION. FIRST CLINICAL EXPERIENCE 108

A brief summary

- THE FIRST JOINT CONFERENCE OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION (ISH) AND RUSSIAN SOCIETY OF HYPERTENSION (RSH), OCTOBER 27, 2018, MOSCOW, RUSSIA* 119

Anniversaries

- MARKING THE 90TH ANNIVERSARY OF ACADEMICIAN A.I. VOROBYEV* 123
- MARKING THE 70TH ANNIVERSARY OF ACADEMICIAN S.K. TERNOVOY* 128

Current events, information, schedule of scientific activities

130

Instructions to authors

132

Подписано в печать 15.11.18 г.

Тираж 5000 экз.

Отпечатано: ООО «Комплект Сервис»

123376, г. Москва, ул. Дружнинниковская, д. 15, оф. 414



Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Верещагин И.Е., Кочергин Н.А., Стасев А.Н.,
Нагирняк О.А., Барбараш Л.С.

ТРАНСКАТЕТЕРНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА И ОТКРЫТАЯ ХИРУРГИЯ АОРТАЛЬНОГО ПОРОКА: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
г. Кемерово, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Сравнение результатов коррекции аортального стеноза в группах открытой хирургии и транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) у пациентов низкого хирургического риска.

Материал и методы. В исследование включались пациенты с выраженным аортальным стенозом (АС), требующим хирургической коррекции. В исследуемую группу вошли пациенты после транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) ($n=11$). В качестве контрольной группы взяты пациенты, которым выполнялось хирургическое протезирование аортального клапана (АК) ($n=23$). В группе ТИАК имплантировались нерепозиционируемые (CoreValve, Medtronic) и репозиционируемые (Lotus, Boston Scientific) клапаны. В группе пациентов хирургического лечения применялся биологический протез ЮниЛайн (Кемкор). Эффективность и безопасность проведенных вмешательств оценивалась на госпитальном и годовом этапе наблюдения по совокупности крупных неблагоприятных событий.

Результаты. Средний возраст пациентов составил $66,9 \pm 5,7$ лет в группе открытой хирургии и $75,3 \pm 4,1$ лет в группе ТИАК ($p=0,003$). Средний балл по EuroScore2 составил $3,49 \pm 0,3$ в группе открытой хирургии и $3,93 \pm 1,2$ в группе ТИАК ($p=0,31$). Репозиционируемые и нерепозиционируемые клапаны были имплантированы у 2 и 9 пациентов соответственно. Комбинированная конечная точка отмечена у одного пациента в группе ТИАК и у четырех пациентов в группе открытой хирургии по годовым результатам наблюдения. Отмечается три летальных исхода (13%) в группе хирургического протезирования.

Заключение. Продемонстрирована возможность применения ТИАК у пациентов со стенозом АК низкого риска на основании сопоставимых результатов оценки эффективности и безопасности с открытым хирургическим протезированием АК при годовом периоде наблюдения.

Ключевые слова: аортальный стеноз, транскатетерная имплантация аортального клапана.

Сведения об авторах:

Ганюков Владимир Иванович	д.м.н., заведующий лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», ganjukov@mail.ru, 650002, Кемеровская область, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6
Тарасов Роман Сергеевич	д.м.н., заведующий лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Roman.Tarasov@mail.ru, 650002, Кемеровская область, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6
Кочергин Никита Александрович	к.м.н., м.н.с., лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», nikotwin@mail.ru, 8 (3842) 643889, 650002, Кемеровская область, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6
Стасев Александр Николаевич	к.м.н., научный сотрудник лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Astasev@gmail.com, 650002, Кемеровская область, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6
Нагирняк Ольга Алексеевна	к.м.н., врач кардиолог отделения интервенционных методов диагностики и лечения, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», olga.nagirniak@yandex.ru, 650002, Кемеровская область, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6
Барбараш Леонид Семенович	академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ, главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», director@kemcardio.ru, 650002, Кемеровская область, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6
Автор, ответственный за связь с редакцией: Верещагин Иван Евгеньевич	младший научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», viev1984@gmail.com, 650071, Кемеровская область, г. Кемерово, ул. Молодежная 5-32

Для цитирования: Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Верещагин И.Е., Кочергин Н.А., Стасев А.Н., Нагирняк О.А., Барбараш Л.С. Транскатетерная имплантация аортального клапана и открытая хирургия аортального порока: сравнительная оценка результатов. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Ноябрь 25; 4: 4-11 [Trans. into Eng. ed.: Ganyukov V.I., Tarasov R.S., Vereshchagin I.E., Kochergin N.A., Stasev A.N., Nagirnyak O.A., Barbarash L.S. Transcatheter aortic valve implantation and open aortic surgery: comparative assessment of results. Eurasian heart journal. 2018, November 25; 4:12-18.]

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время аортальный стеноз (АС) является наиболее распространенной патологией клапанного аппарата сердца [1]. Рост продолжительности жизни популяции за последние десятилетия привел к увеличению числа пациентов с кальцинированным АС. У больных от 60 до 80 лет признаки склероза и кальциноза аортального клапана диагностируются в 40% случаев, тогда как среди больных старше 80 лет аналогичные изменения встречаются с частотой 75% [2].

Стенотическое поражение аортального клапана (АК) – жизнеугрожающее состояние, сопровождающееся высоким риском развития внезапной сердечной смерти. Традиционное хирургическое протезирование АК является «золотым стандартом» лечения пациентов с критическим АС, позволяющее увеличить продолжительность и улучшить качество жизни. Тем не менее, до 32% пациентов не подвергаются хирургическому лечению из-за наличия тяжелого коморбидного фона [3]. Транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) становится все более популярной альтернативой открытой хирургии ввиду того, что эндоваскулярная операция не требует торакотомии и использования аппарата искусственного кровообращения [4] и является единственным радикальным методом лечения неоперабельных больных с критическим АС или пациентов с высоким хирургическим риском. У неоперабельных больных с критическим АС, ТИАК имеет значительно лучшие результаты по сравнению с медикаментозной терапией и вальвулопластикой. Кроме того, исходы ТИАК и хирургического протезирования АК у пациентов с высоким риском сопоставимы [4, 5].

В рекомендациях по лечению патологии клапанов сердца 2017 г. Европейского общества кардиологов хирургическое протезирование АК при клинически значимом АС рекомендуется пациентам со средним хирургическим риском [6]. Современные исследования показали сопоставимые результаты эндоваскулярного и хирургического методов лечения АС у пациентов среднего хирургического риска [7, 8]. Результаты этих исследований нашли отражение в последних рекомендациях, где ТИАК предлагается не только пациентам с клинически значимым АС, которые не подходят для открытой операции, т.е. для пациентов с высоким хирургическим риском или при противопоказаниях к открытому хирургическому лечению, но и для больных АС среднего хирургического риска [6]. В тоже время на данный момент имеются единичные сравнительные исследования ТИАК и открытой операции в группах больных АС низкого хирургического риска.

Целью данного исследования является оценка возможности применения ТИАК на основе сравнительной оценки результатов у пациентов, перенесших ТИАК и хирургическое протезирование АК в группе больных низкого хирургического риска.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании было сформировано 2 группы пациентов. Главным критерием включения явилось наличие

показаний к хирургической коррекции изолированного стеноза АК. При этом пациентам, направляющимся на ТИАК, решение об эндоваскулярном лечении принималось мультидисциплинарной командой исходя из противопоказаний к открытому хирургическому лечению. В первую группу вошли больные, перенесшие ТИАК (n=11) за период со второй половины 2014 по первую половину 2017 гг. Средний срок наблюдения составил $12,8 \pm 1,5$ месяцев. В качестве контрольной взята группа пациентов (n=23), которым выполнялось хирургическое протезирование АК в периоде с 2015 по 2016 гг. Средний срок наблюдения составил $11,9 \pm 1,8$ месяцев. Пациентам обеих групп на догоспитальном этапе, перед выпиской и через год после выписки выполнялась эхокардиографии (Эхо-КГ).

В группе ТИАК имплантировались два вида клапанов – нерепозиционируемые CoreValve (Medtronic) (n=9) и репозиционируемые Lotus (Boston Scientific) (n=2). Среднее время процедуры составило $114,1 \pm 12,5$ минут. Среди пациентов группы хирургического лечения во всех случаях применялся биологический протез ЮниЛайн (Кемкор). Размеры варьировали от 21 до 25 мм. Подавляющему большинству пациентов хирургической группы применялась кардиоплегия кустодиолом. Среднее время искусственного кровообращения составило $102,1 \pm 34,7$ минут, при этом пережатие аорты было в пределах от 50 до 130 минут.

Стратификация хирургического риска выполнялась при помощи шкалы EuroScore II. Комбинированная конечная точка безопасности включала смерть от любых причин, инсульт, жизнеугрожающие кровотечения, острую почечную недостаточность, серьезные осложнения места доступа, повторное вмешательство в течение 30 дней после индексного вмешательства. Комбинированная конечная точка эффективности объединяла смерть от всех причин, инсульт, повторные госпитализации по поводу сердечной недостаточности, выраженную сердечную недостаточность (III или IV функциональный класс) в течение года после индексного вмешательства.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Сравнение количественных признаков в группах проводили с помощью критерия Манна – Уитни. При оценке качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Межгрупповые сравнения выполнялись с помощью рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoftInc. США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы больных оказались сопоставимыми по всем клинико-демографическим характеристикам за исключением возраста ($p=0,003$), что было связано с наличием более молодых пациентов, перенесших открытое протезирование.

Половина пациентов имели сахарный диабет 2 типа. Среди сопутствующей патологии выявлялись ХБП, хронические за-

болевания легких (ХОБЛ, эмфизема, ТЭЛА), которые значимо повышали риск осложнений и ухудшали прогноз. Таким образом, средний балл EuroScore II в группах был сопоставим (группа ТИАК $3,93 \pm 1,2$ (2,8 – 6,1), группа хирургии – $3,49 \pm 1,57$ (1,23 – 8,92) ($p=0,31$)) (табл. 1).

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭХОКАРДИОГРАФИИ

На разных этапах наблюдения всем пациентам выполнено эхокардиографическое исследование (Эхо-КГ). Значимых межгрупповых различий получено не было. Отмечена одинаковая динамика градиента давления на АК как на госпитальном, так и на годовом этапе наблюдения. В раннем по-

слеоперационном периоде градиент давления на АК значимо снизился, в среднем на 55 мм рт. ст. от исходного в исследуемой когорте пациентов. На годовом этапе наблюдения также сохранилась устойчивая тенденция к снижению градиента. Достоверная разница между группами по степени регургитации на аортальном и митральном клапане через 12 месяцев после операции вероятно свидетельствует о более прецизионной технологии открытого хирургического вмешательства.

При анализе динамики объемных показателей левого желудочка выявлено снижение конечного диастолического объема (КДО) и конечного систолического объема (КСО) уже в ближайшем послеоперационном периоде, при этом КСО на момент выписки снизился в среднем на 10 мл. На момент контрольной точки выявлено некоторое (статистически не-

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики больных

Показатель		ТИАК n = 11	%	Хирургия n = 23	%	p
Возраст, лет		75,3 $\pm$ 4,1 (62-83)		66,91 $\pm$ 5,73 (60 – 77)		0,003
Мужской пол		6	54,5	9	39,1	0,63
Нарушение ритма	Полная АВ блокада	1	9,1	0	0	0,7
	Фибрилляция предсердий	6	54,5	5	21,7	0,12
	Над желудочковая тахикардия	1	9,1	3	13,04	0,81
	Желудочковая экстрасистолия	4	36,4	9	39,1	0,82
	СССУ	1	9,1	0	0	0,7
	Синдром Фредерика	1	9,1	0	0	0,7
Операции	Имплантация ЭКС	2	18,2	0	0	0,18
	Биопротезирование АК	2	18,2	0	0	0,18
	ЧКВ	3	27,3	1	4,3	0,17
Сопутствующая патология	Стенокардия ≥ 2 ФК	1	9,1	5	21,7	0,67
	ПИКС	1	9,1	0	0	0,7
	Функциональный класс ХСН (NYHA) ≥ 3	6	54,5	14	60,8	0,98
	Тромбоз ушка ЛП	2	18,2	0	0	0,18
	Ишемическая болезнь сердца	4	36,4	5	21,7	0,62
	Незначимые стенозы БЦА	4	36,4	6	26,08	0,83
	ХИНК	1	9,1	3	13,04	0,81
	Сахарный диабет	6	54,5	5	21,7	0,12
	Диабетическая нефропатия	1	9,1	0	0	0,7
	ХБП ≥ 2 стадия	2	18,2	1	4,34	0,49
	ОНМК	2	18,2	1	4,34	0,49
	ХОБЛ	2	18,2	2	8,7	0,81
	Хроническое легочное сердце	1	9,1	0	0	0,7
	ТЭЛА	1	9,1	0	0	0,7
	Эмфизема легких	1	9,1	1	4,3	0,81
	Гидроторакс	2	18,2	2	8,7	0,81
	Асцит	1	9,1	0	0	0,7
	EuroScore II	3,93 $\pm$ 1,2 (2,8 – 6,1)		3,49 $\pm$ 1,57 (1,23– 8,92)		0,31

Примечание: АВ – атриовентрикулярная, СССУ – синдром слабости синусового узла, ЭКС – электрокардиостимулятор, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АК – аортальный клапан, ФК – функциональный класс, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЛП – левое предсердие, БЦА – брахиоцефальные артерии, ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей, ХБП – хроническая болезнь почек, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь почек, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

значимое) увеличение КДО на фоне уменьшения толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), а также нарастание такого показателя как ударный объем. Кроме того, имело место статистически значимое возрастание ФВ ЛЖ, которое выявлено в процессе динамического наблюдения. Данная положительная динамика свидетельствует о компенсаторном положительном ремоделировании сердца и восстановлении геометрии левого желудочка на фоне коррекции аортального порока. Выполненное лечение АС было также сопряжено со значимым уменьшением правых отделов сердца и снижением давления в легочной артерии, что также подтверждает положительные гемодинамические перестройки в результате устранения критического градиента на АК (табл. 2).

Оценивая динамику Эхо-КГ в каждой группе отдельно, среди пациентов с ТИАК была получена значимая положительная динамика в следующих показателях: фракция выброса левого желудочка, конечный систолический размер, конечный диастолический объем, давление в легочной артерии (ДЛА), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), градиент на АК, ударный объем (табл. 3).

В группе больных с открытым протезированием относительно пациентов с ТИАК положительная динамика была отмечена в уменьшении толщины МЖП и ЗСЛЖ, снижении градиента на АК и ДЛА (табл. 4).

Таким образом, положительная динамика данных Эхо-КГ в группе ТИАК наблюдалась по большему количеству параметров, чем в группе с открытым протезированием.

В госпитальном послеоперационном периоде, несмотря на наличие в исследуемой группе пациентов более старшего возраста, значимых различий в развитии осложнений получено не было, по сравнению с группой контроля. Среди пациентов с открытым протезированием АК, в одном случае был зафиксирован летальный исход в результате осложненного синдрома полиорганной недостаточности послеоперационного периода.

У одного больного имело место кровотечение, потребовавшее выполнения экстренной рестернотомии. Среди осложнений в хирургической группе чаще выявлялись пневмония и гидроторакс. Открытое хирургическое лечение АК также сопровождалось развитием раневых осложнений. Так, у одного пациента возник тотальный диастаз мягких тканей и грудины (табл. 5).

Несмотря на то, что комбинированная конечная точка безопасности в исследуемой группе по относительному показателю в два раза превышала показатель контрольной группы, статистически значимых различий получено не было.

На годовом этапе наблюдения значимых различий в частоте развития осложнений также выявлено не было. Однако в группе хирургии было зафиксировано дополнительно к госпитальному периоду 2 летальных исхода в результате развития ИМ (со слов родственников). И, таким образом, несмотря на статистическую незначимость, по абсолютным показателям выявляется явная тенденция большей эффективности ТИАК процедуры на основании как оценки смертности (0% в группе ТИАК против 13% в группе открытой хирургии, $p=0,54$), так и при анализе комбинированной конечной точки

Таблица 2. Динамика Эхо-КГ

	ЭХО КГ до лечения ТИАК n = 11	ЭХО КГ до лечения Хирургия n = 23	p	ЭХО КГ после операции ТИАК n = 11	ЭХО КГ после операции Хирургия n = 23	p	ЭХО КГ 12 мес ТИАК n = 11	ЭХО КГ 12 мес Хирургия n = 23	p
КДР, см	5,77±0,68	5,88±0,84	0,65	5,55±0,57	5,4±0,46	0,59	5,7±0,62	5,41±0,59	0,19
КСР, см	3,9±1,14	3,82±0,79	0,94	3,67±0,7	3,79±0,58	0,71	3,67±0,47	3,58±0,44	0,25
КДО, мл	167,8±47,3	182,5±60,5	0,53	152,6±36,8	142,4±29,4	0,55	162,2±39,9	143,6±34,2	0,41
КСО, мл	73,5±56,3	72,2±39,3	0,78	60±26,9	64,9±23,2	0,57	58,4±16,8	54,8±21,5	0,27
ФВ, %	59,62±18,06	61,5±12,6	0,99	61,62±11,9	55,3±9,6	0,16	64,57±3,45	61,6±7,9	0,45
МЖП, см	1,48±0,23	1,52±0,42	0,97	1,43±0,19	1,44±0,3	0,11	1,3±0,12	1,29±0,4	0,16
ЗСЛЖ, см	1,48±0,23	1,49±0,37	0,96	1,44±0,2	1,38±0,26	0,12	1,27±0,09	1,26±0,18	0,38
ВоА, см	3,65±0,44	3,96±0,68	0,3	3,51±0,42	3,78±0,49	0,1	3,25±0,36	3,78±0,52	0,63
УО, мл	94,37±22,5	109,6±40,6	0,49	92,62±22,6	77,15±19,02	0,09	103,85±23,84	88,7±19,6	0,59
ЛП, см	4,83±0,67	4,9±0,8	0,64	4,55±0,61	4,25±0,74	0,29	4,42±0,4	4,88±0,53	0,24
ПП, см	5,2±1,03	4,5±0,81	0,27	4,4±0,56	3,95±0,49	0,31	4,2±0,33	4,16±0,62	0,63
ПЖ, см	1,88±0,41	1,83±0,3	0,32	1,83±0,37	1,71±0,34	0,47	1,75±0,26	1,85±0,31	0,35
МК: степень регургитации, п	1 (3 степень)	5 (2 степень)	0,91	2 (2 степень)	1 (2 степень)	0,34	6 (2 степень)	1 (2 степень)	0,003
АК	Регургитация, п	3 (3-4 степень)	0,75	3 (2 степень)	0	0,02	3 (1 степень)	0	0,04
	Pmax, мм рт. ст.	75,4±11,7	0,25	19,6±7,8	21,8±14,5	0,96	15,6±6,6	22,0±14,6	0,44
	Кальциноз	11	0,36	11	0	0,000	11	0	0,000
ТК: регургитация, п	2 (2 степень)	3 (2 степень)	0,78	0	1 (2 степень)	0,59	1	2 (2 степень)	0,54
ДЛА сист., мм рт. ст.	43,7±9,6	38,2±12,5	0,12	36±9,2	30,1±7,5	0,43	28,8±9,5	27,8±8,1	0,37

Примечание: КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ФВ – фракция выброса, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ВоА – восходящий отдел аорты, УО – ударный объем, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, МК – митральный клапан, АК – аортальный клапан, ТК – трикуспидальный клапан, ДЛА – давление в легочной артерии.

Таблица 3. Динамика Эхо-КГ в группе ТИАК

п=11	ЭХО КГ до лечения	ЭХО КГ перед выпиской	ЭХО КГ контрольная точка	р
КДР, см	5,77± 0,68	5,55± 0,57	5,7± 0,62	Робщ = 0,16 P1-2 = 0,63 P1-3 = 0,23 P2-3 = 0,49
КСР, см	3,9± 1,14	3,67± 0,7	3,67± 0,47	Робщ = 0,27 P1-2 = 0,53 P1-3 = 0,001 P2-3 = 0,41
КДО, мл	167,8± 47,3	152,6± 36,8	162,2± 39,9	Робщ = 0,25 P1-2 = 0,000 P1-3 = 0,74 P2-3 = 0,15
КСО, мл	73,5± 56,3	60± 26,9	58,4± 16,8	Робщ = 0,83 P1-2 = 0,32 P1-3 = 0,73 P2-3 = 0,17
ФВ, %	59,62± 18,06	61,62± 11,9	64,57± 3,45	Робщ = 0,02 P1-2 = 0,182 P1-3 = 0,000 P2-3 = 0,075
МЖП, см	1,48± 0,23	1,43± 0,19	1,3± 0,12	Робщ = 0,72 P1-2 = 0,16 P1-3 = 0,000 P2-3 = 0,64
ЗСЛЖ, см	1,48± 0,23	1,44± 0,2	1,27± 0,09	Робщ = 0,62 P1-2 = 0,84 P1-3 = 0,000 P2-3 = 0,53
ВоА, см	3,65± 0,44	3,51± 0,42	3,25± 0,36	Робщ = >0,9999 P1-2 = >0,9999 P1-3 = >0,9999 P2-3 = >0,9999
УО, мл	94,37± 22,5	92,62± 22,6	103,85± 23,84	Робщ = 0,04 P1-2 = >0,9999 P1-3 = 0,013 P2-3 = 0,004

п=11	ЭХО КГ до лечения	ЭХО КГ перед выпиской	ЭХО КГ контрольная точка	р
ЛП, см	4,83± 0,67	4,55± 0,61	4,42± 0,4	Робщ = >0,9999 P1-2 = >0,9999 P1-3 = >0,9999 P2-3 = >0,9999
ПП, см	5,2± 1,03	4,4± 0,56	4,2± 0,33	Робщ = 0,09 P1-2 = 0,000162 P1-3 = 0,012 P2-3 = >0,9999
ПЖ, см	1,88± 0,41	1,83± 0,37	1,75± 0,26	Робщ = >0,9999 P1-2 = >0,9999 P1-3 = >0,9999 P2-3 = >0,9999
МК: регургитация степень регургитации, п	1	3	6	Робщ = 0,07 P1-2 = >0,9999 P1-3 = 0,003 P2-3 = 0,5
АК	Регургитация, п	3 (3-4 степень)	3 (I степень)	Робщ = >0,9999 P1-2 = >0,9999 P1-3 = >0,9999 P2-3 = >0,9999
	Ртах, мм рт. ст.	75,4± 11,7	19,6± 7,8	Робщ = 0,000 P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,00001 P2-3 = 0,45
	Кальциноз	11	11	Робщ = >0,9999 P1-2 = >0,9999 P1-3 = >0,9999 P2-3 = >0,9999
ТК: регургитация, п	2	1	1	Робщ = 0,75 P1-2 = >0,9999 P1-3 = >0,9999 P2-3 = >0,9999
ДЛА, мм рт.ст.	43,7± 9,6	36± 9,2	28,8± 9,5	Робщ = >0,9999 P1-2 = >0,9999 P1-3 = 0,000 P2-3 = >0,9999

Примечание: ЭХО КГ – эхокардиография, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ФВ – фракция выброса, ДЛА – давление в легочной артерии, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, УО – ударный объем, ММ – масса миокарда, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, МК – митральный клапан, АК – аортальный клапан, ТК – трикуспидальный клапан, ВоА – восходящая аорта.

(9,1% против 17,4%, соответственно, $p=0,9$). Комбинированная конечная точка эффективности в обеих группах достоверно не различалась.

ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные исследования показали, что операция протезирования АК у пациентов старших возрастных групп с выраженным коморбидным фоном сопряжена с достаточно высоким уровнем госпитальной летальности, которая может достигать 11-15% [9,10]. Первая ТИАК выполнена А. Crieber в 2002 году у пациента с критическим кальцинированным АС, которому было отказано в проведении хирургического вмешательства в связи с выраженной тяжестью состояния и высоким риском [11]. В настоящее время в мире проведено более 200000 ТИАК, в 65 странах мира [12]. ТИАК довольно часто выполняется у неоперабельных пациентов, а также с высоким и промежуточным хирургическим риском с низкой смертностью и частотой осложнений [13,14]. При этом показания к ТИАК у пациентов промежуточного риска вошли в международные рекомендации только в 2017 году [15].

Результаты четырех национальных европейских регистров, опубликованные в 2011 году, в которые вошли пациенты вы-

сокого риска по шкале EuroScore (18-30%), показали годовую выживаемость у пациентов в диапазоне от 71,9 до 81,6%. Так же в регистрах отмечено, что выживаемость выше у пациентов с трансфеморальным доступом [16,17].

В свою очередь MJ Reardon и соавторы в течение двух лет наблюдали 797 пациентов высокого риска (средний балл по шкале STS score $7,4 \pm 3,2\%$) из 45 центров США, рандомизированных две группы: ТИАК и хирургическое протезирование АК. При ТИАК отмечалась меньшая частота общей смертности (22,2%) против (28,6%, $p<0,05$) в группе хирургии, а также меньшая частота инсультов (24%, $p<0,01$) [18].

В 2016 году были представлены результаты исследования SURTAVI ($n = 1746$), впервые показавшее возможность использовать ТИАК у пациентов среднего риска. Первичная конечная точка (смерть от всех причин или инвалидизирующий инсульт) наступила у 12,6% в группе ТИАК и 14,0% в группе хирургического протезирования АК. При этом хирургическая замена клапана сопровождалась более высоким риском инсульта (5,6% против 3,4%, $p<0,05$), острой почечной недостаточности (4,4 против 1,7, $p<0,05$) в течение первых 30 дней после индексного события. Авторы отмечают, что после ТИАК более часто возникала потребность в имплантации кардиостимулятора (25,9% против 6,6%, $p<0,05$) по сравнению с

Таблица 4. Динамика Эхо-КГ в группе хирургии

п=23	ЭХО КГ до лечения	ЭХО КГ перед выпиской	ЭХО КГ контрольная точка	р	п=23	ЭХО КГ до лечения	ЭХО КГ перед выпиской	ЭХО КГ контрольная точка	р
КДР, см	5,88±0,84	5,4±0,46	5,41±0,59	Робщ = 0,12 P1-2 = 0,15 P1-3 = 0,46 P2-3 = >0,9999	ЛП, см	4,9±0,8	4,25±0,74	4,88±0,53	Робщ = 0,01 P1-2 = 0,01 P1-3 = 0,57 P2-3 = 0,1
КСР, см	3,82±0,79	3,79±0,58	3,58±0,44	Робщ = 0,86 P1-2 = 0,1 P1-3 = 0,47 P2-3 = >0,9999	ПП, см	4,5±0,81	3,95±0,49	4,16±0,62	Робщ = 0,42 P1-2 = 0,78 P1-3 = 0,98 P2-3 = >0,9999
КДО, мл	182,5±60,5	142,4±29,4	143,6±34,2	Робщ = 0,09 P1-2 = >0,9999 P1-3 = >0,9999 P2-3 = >0,9999	ПЖ, см	1,83±0,3	1,71±0,34	1,85±0,31	Робщ = 0,7 P1-2 = >0,9999 P1-3 = >0,9999 P2-3 = >0,9999
КСО, мл	72,2±39,3	64,9±23,2	54,8±21,5	Робщ = 0,86 P1-2 = >0,9999 P1-3 = >0,9999 P2-3 = >0,9999	МК: регургитация степень регургитации, п	5 (2 степень)	1 (2 степень)	1 (2 степень)	Робщ = 0,08 P1-2 = 0,15 P1-3 = 0,15 P2-3 = >0,9999
ФВ, %	61,5±12,6	55,3±9,6	61,6±7,9	Робщ = 0,045 P1-2 = 0,03 P1-3 = 0,94 P2-3 = 0,6	Регургитация, п	5 (3-4 степень)	0	0	Робщ = 0,004 P1-2 = 0,01 P1-3 = 0,01 P2-3 = >0,9999
МЖП, см	1,52±0,42	1,44±0,3	1,29±0,4	Робщ = 0,003 P1-2 = >0,9999 P1-3 = 0,003 P2-3 = 0,18	Ртах, мм рт. ст.	84,9±37,8	21,8±14,5	22,0±14,6	Робщ = 0,000 P1-2 = 0,000 P1-3 = 0,000 P2-3 = >0,9999
ЗСЛЖ, см	1,49±0,37	1,38±0,26	1,26±0,18	Робщ = 0,0015 P1-2 = >0,9999 P1-3 = 0,001 P2-3 = 0,29	Кальциноз	23	0	0	Робщ = 0,000 P1-2 = 0,000 P1-3 = 0,000 P2-3 = >0,9999
ВоА, см	3,96±0,68	3,78±0,49	3,78±0,52	Робщ = 0,43 P1-2 = >0,9999 P1-3 = 0,63 P2-3 = >0,9999	ТК: регургитация, п	3 (2 степень)	1 (2 степень)	2 (2 степень)	Робщ = 0,58 P1-2 = 0,89 P1-3 = >0,9999 P2-3 = >0,9999
УО, мл	109,6±40,6	77,15±19,02	88,7±19,6	Робщ = 0,01 P1-2 = 0,01 P1-3 = 0,69 P2-3 = 0,41	ДЛА, мм рт. ст.	38,2±12,5	30,1±7,5	27,8±8,1	Робщ = 0,004 P1-2 = 0,12 P1-3 = 0,005 P2-3 = >0,9999

Примечание: ЭХО КГ – эхокардиография, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ФВ – фракция выброса, ДЛА – давление в легочной артерии, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, УО – ударный объем, ММ – масса миокарда, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, МК – митральный клапан, АК – аортальный клапан, ТК – трикуспидальный клапан, ВоА – восходящая аорта.

Таблица 5. Госпитальные осложнения

Показатель	ТИАК n = 11	%	Хирургия n = 23	%	р
Смерть	0	0	1	4,34	0,7
ИМ	0	0	0	0	-
ОНМК/ТИА	0	0	0	0	-
Кровотечение 3b по шкале BARC	1	9,1	1	4,34	0,81
Рестернотомия по поводу кровотечения	0	0	1	4,34	0,7
Прогрессирование ФК ХСН (NYHA)	1	9,1	0	0	0,7
Контрастиндуцированная нефропатия	1	9,1	0	0	0,7
Почечная дисфункция	0	0	1	4,34	0,7
Пневмония	0	0	4	17,4	0,36
Гидроторакс	1	9,1	10	43,4	0,1
Гидроперикард со сдавлением сердца	0	0	1	4,34	0,7
Дренирование перикарда	0	0	1	4,34	0,7
Нарушение ритма и проведения	3	27,3	5	21,7%	0,93
Потребность в постоянной ЭКС	2	18,2	0	0	0,18
Синдром полиорганной недостаточности	0	0	1	4,34	0,7
Раневые осложнения	0	0	1	4,34	0,7
Диастаз грудины в результате раневых осложнений	0	0	1	4,34	0,7
Комбинированная конечная точка безопасности лечения	3	27,3	3	13	0,3

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ЭКС – электрокардиостимулятор, ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание, BARC – Bleeding Academic Research Consortium.

Таблица 6. Годовой период наблюдения

Показатель	ТИАК n = 11	%	Хирургия n = 23	%	p
Смерть	0	0	3	13	0,1
ИМ	0	0	0	0	-
ОНМК/ТИА	0	0	0	0	-
III-IV ФК сердечной недостаточности	1	9,1	0	0	0,7
Экстренные госпитализации	0	0	0	0	-
Комбинированная конечная точка эффективности лечения	1	9,1	3	13,0	0,37
Постоянный прием лекарственных препаратов	11	100	20	86,9	0,54

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака; ФК – функциональный класс

группой хирургического протезирования АК. По всей видимости, это связано с особенностями конкретной модели транскатетерного клапана – CoreValve (фирма Medtronic), который использовался в 84% [7].

Полученные нами результаты лечения АС у пациентов низкого хирургического риска по конечным точкам сопоставимы в исследуемых группах. Мы не выявили статистически значимых отличий в эффективности и безопасности хирургического и эндоваскулярного вмешательств, хотя была зарегистрирована явная тенденция более приемлемых результатов в группе ТИАК. Дополнительным аргументом эффективности процедуры может служить положительная динамика данных Эхо-КГ, которая в группе ТИАК наблюдалась по большему количеству параметров, чем в группе с открытым протезированием. Основными ограничениями нашего исследования являются небольшая исследуемая выборка и непродолжительный период наблюдения. Для более обоснованного заключения о сопоставимости результатов двух методов лечения АС требуются крупные многоцентровые рандомизированные исследования с более отдаленным периодом наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продemonстрирована возможность применения ТИАК у пациентов со стенозом АК низкого риска на основании сопоставимых результатов оценки эффективности и безопасности с открытым хирургическим протезированием АК при годовом периоде наблюдения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Iung B., Baron G., Butchart E.G., et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24:1231-43. DOI: 10.1016/S0195-668X(03)00201-X
2. Buellesfeld L., Gerckens U., Schuler G. et al. 2-year follow-up of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation using a self-expanding valve prosthesis. *J Am Col. Cardiol.* 2011; 57:1650 DOI:10.1016/j.jacc.2010.11.044
3. Одаренко Ю.Н., Рутковская Н.В., Роголина Н.В. и др. Анализ 23-летнего опыта использования ксеноаортальных эпоксиобработанных биопротезов в хирургии митральных пороков сердца. Исследование факторов реципиента с позиции влияния на развитие кальциевой дегенерации. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015;4:17-25. / Odarenko Yu.N., Rutkovskaya N.V.,

Rogulina N.V. et al. An analysis of 23 years of experience in the use of xeno-aortic epoxy-processing bioprostheses in the surgery of mitral heart defects. The study of the factors of the recipient from the standpoint of influence on the development of calcium degeneration. *Complex problems of cardiovascular diseases.* 2015;4:17-25. [in Russian] DOI:10.17802/2306-1278-2015-4-17-25

4. Holmes DR Jr, Nishimura RA, Grover FL, et al. STS/ACC TVT Registry. Annual outcomes with transcatheter valve therapy: From the STS/ACC TVT Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 66:2813-23. DOI:10.1016/j.jacc.2015.10.021 PMID:26652232.
5. Беляев С.А., Леонтьев С.А., Мор Ф.-В. Транскатетерная имплантация аортального клапана. Креативная кардиология, 2015;4:25-33. / Belyaev S.A., Leontyev S.A., Mor F.-V. Transcatheter implantation of the aortic valve. *Creative Cardiology N 4*, 2015;4:25-33. [in Russian]. DOI:10.15275/kreatkard.2015.04.03
6. Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., De Bonis M., Hamm C., Holm P.J., Iung B., Lancellotti P., Lansac E., Muñoz D.R., Rosenhek R., Sjögren J., Tornos Mas P., Vahanian A., Walther T., Wendler O., Windecker S., Zamorano J.L.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Eur. Heart J*, 2017 Sep 21;38(36):2739–2791. DOI:10.1093/eurheartj/ehx391
7. Reardon M.J., Van Mieghem N.M., Popma J.J. et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients The new England journal of medicine. 2017;376:1321-31. DOI:10.1056/NEJMoa1700456.
8. Leon M.B., Smith C.R., Mack M.J. et al. PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609–1620. DOI:10.1056/NEJMoa1514616
9. Gehlot A., Mullany C.J., Ilstrup D. et al. Aortic valve replacement in patients aged eighty years and older: early and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996. 111(5):1026-36. DOI:10.1016/S0022-5223(96)70379-3
10. Sundt T.M., Bailey M.S., Moon M.R., et al. Quality of life after aortic valve replacement at the age of >80 years. *Circulation.* 2000, Nov. 7;102(19 Suppl. 3):III70-4. DOI:10.1161/01.CIR.102.suppl_3.III-70
11. Cribier A., Eltchaninoff H., Bash A., et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation.* 2002. 106:3006-3008. DOI:10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8
12. Vahl T.P., Kodali S.K., Leon M.B. Transcatheter aortic valve

replacement 2016: A modern-day “through the looking-glass – adventure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1472–87. DOI:10.1016/j.jacc.2015.12.059.

13. Holmes D.R. Jr., Nishimura R.A., Grover F.L., Brindis R.G., Carroll J.D., Edwards F.H., Peterson E.D., Rumsfeld J.S., Shahian D.M., Thourani V.H., Tuzcu E.M., Vemulapalli S., Hewitt K., Michaels J., Fitzgerald S., Mack M.J.; STS/ACC TVT Registry. Annual Outcomes With Transcatheter Valve Therapy: From the STS/ACC TVT Registry. *Ann Thorac Surg.* 2016;101:789-800. DOI:10.1016/j.athoracsur.2015.10.049
14. Wenaweser P., Stortecky S., Heg D., Tueller D., Nietlispach F., Falk V., Pedrazzini G., Jeger R., Reuthebuch O., Carrel T. Short-term clinical outcomes among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation in Switzerland: the Swiss TAVI registry. *EuroIntervention.* 2014;10:982-989. DOI:10.4244/EIJV10I8A166
15. Haude M. [Management of valvular heart disease: ESC/EACTS guidelines 2017].
16. Bosmans J.M., Kefer J., De Bruyne B., Herijgers P. et al., Belgian TAVI Registry Participants. Procedural, 30-day and one year outcome following 141 CoreValve or Edwards transcatheter aortic valve implantation: results of the Belgian national registry. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011; 12(5):762-767. DOI:10.1510/icvts.2010.253773
17. Kappetein A.P., Head S.J., Treede H. et al. What is the evidence allowing us to state that transcatheter aortic valve replacement via the femoral artery is a more attractive option compared to transapical valve replacement? *EuroIntervention,* 2011; 7:903–904. DOI:10.1016/j.jacc.2016.10.024
18. Reardon M.J., Adams D.H., Kleiman N.S. et al. 2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.,* 2015;66(2):113-21. DOI:10.1016/j.jacc.2015.05.017

Принята к публикации: 22.10.2018



Ganyukov V.I., Tarasov R.S., Vereshchagin I.E., Kochergin N.A.,
Stasev A.N., Nagirnyak O.A., Barbarash L.S.

TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION VS. SURGICAL AORTIC VALVE REPLACEMENT: COMPARATIVE ASSESSMENT OF RESULTS

*Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases",
Kemerovo, Russian Federation*

SUMMARY

Aim. The aim of this study is to compare hospital and long-term outcomes in patients with low surgical risk after aortic stenosis correction in surgical aortic valve replacement (SAVR) and transcatheter aortic valve implantation (TAVI).

Materials and methods. Patients with aortic stenosis (AS) were included in the study. The main criterion for inclusion – the presence of indications for surgical correction of an isolated aortic valve defect. The first group included patients after TAVI ($n = 11$). As a control group, patients who underwent surgical correction aortic stenosis ($n = 23$). The TAVI group used non-repositories CoreValve (Medtronic) and repositioned Lotus (Boston Scientific) valves. Biological prosthesis Uniline (KemKor) was used in the group of surgical patients. The efficacy of the interventions was evaluated at the hospital and annual follow-up, based on the analysis of the combined endpoint, and major adverse cardiovascular events.

Results. The mean age of the patients was 66.9 ± 5.7 years in the SAVR group and 75.3 ± 4.1 years in the TAVI group ($p = 0.003$). The average score for EuroSCORE II was 3.49 ± 0.3 in the SAVR group and 3.93 ± 1.2 in the TAVI group ($p = 0.31$). Repositionable and non-repositionable valves were implanted in 2 and 9 cases, respectively. The combined endpoint was noted in one patient in the TAVI group and in four patients in the SAVR group according to the annual observation results. There are three (13%) fatal outcomes in the surgical prosthesis group.

Conclusion. The possibility of using TAVI in low-risk patients with aortic stenosis was demonstrated on the basis of comparable results of evaluating efficacy and safety with SAVR in 1-year follow-up.

Keywords: aortic valve stenosis, transcatheter aortic valve implantation.

Information about authors:

Ganyukov Vladimir Ivanovich	M.D., Head of the Laboratory of Interventional Diagnostics and Treatment Methods for Atherosclerosis; Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", ganyukov@mail.ru, 6 Sosnoviy Blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation
Tarasov Roman Sergeyevich	M.D., Head of the Laboratory of Restorative Surgery of Multifocal Atherosclerosis; Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Roman.Tarasov@mail.ru, 6 Sosnoviy Blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation
Kochergin Nikita Aleksandrovich	Ph.D. in Medicine.; Junior Researcher, the Laboratory of Interventional Diagnostics and Treatment Methods for Atherosclerosis; Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", nikotwin@mail.ru, phone +7 (3842) 643889; 6 Sosnoviy Blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation
Stasev Alexander Nikolayevich	Ph.D. in Medicine.; Researcher, the Laboratory of Restorative Surgery of Multifocal Atherosclerosis; Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Astasev@gmail.com, 6 Sosnoviy Blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation
Nagirnyak Olga Alekseyevna	Ph.D. in Medicine.; Attending Cardiologist, the Department of Interventional Diagnostics and Treatment Methods; Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", olga.nagirniak@yandex.ru, 6 Sosnoviy Blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation
Barbarash Leonid Semenovich	Academician, Russian Academy of Sciences, Professor, M.D., Honoured Doctor of the Russian Federation, Chief Researcher; Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", director@kemcardio.ru, 6 Sosnoviy Blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation
Corresponding author: Vereshchagin Ivan Evgenyevich	Junior Researcher, the Laboratory of Diagnostics and Treatment Interventional Methods for Atherosclerosis; Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", viev1984@gmail.com, 5-32 Molodezhnaya St., Kemerovo, Russian Federation

✉ viev1984@gmail.com

For citation: Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Верещагин И.Е., Кочергин Н.А., Стасев А.Н., Нагирняк О.А., Барбараш Л.С. Транс-катетерная имплантация аортального клапана и открытая хирургия аортального порока: сравнительная оценка результатов. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Ноябрь 25; 4: 4-11 [Trans. into Eng. ed.: Ganyukov V.I., Tarasov R.S., Vereshchagin I.E., Kochergin N.A., Stasev A.N., Nagirnyak O.A., Barbarash L.S. Transcatheter aortic valve implantation vs. Surgical aortic valve replacement: comparative assessment of results. Eurasian heart journal. 2018, November 25; 4: 12-18]

INTRODUCTION

Presently, aortic stenosis (AS) is the most common pathology of the cardiac valve apparatus [1]. Increasing of life expectancy in the population during last decades resulted in increasing number of patients having calcified AS. Among 60-80 year old patients, symptoms of sclerosis and calcinosis of aortal valve are diagnosed

in 40% of cases, while among older than 80-years patients similar changes occur in 75% of cases [2].

Stenotic damage of an aortic valve (AV) is a life-threatening condition, accompanied by high risk of sudden cardiac death development. Traditional surgery aortic valve replacement (SAVR) is a golden standard for treatment patients having critical AS, which allows to extend length of and improve life quality. Nevertheless, up

Table 1. Clinical and Demographic Characteristics of Patients

Item		TAVI Group n = 11	%	SAVR Group n = 23	%	p
Age, years		75,3±4,1 (62-83)		66,91±5,73 (60 – 77)		0,003
Males		6	54,5	9	39,1	0,63
Rhythm disturbances	Complete AV block	1	9,1	0	0	0,7
	Atrial fibrillation	6	54,5	5	21,7	0,12
	Supraventricular tachycardia	1	9,1	3	13,04	0,81
	Ventricular extrasystole	4	36,4	9	39,1	0,82
	SSS	1	9,1	0	0	0,7
	Frederic's syndrome	1	9,1	0	0	0,7
Surgery	EPM implantation	2	18,2	0	0	0,18
	AV bioprosthesis	2	18,2	0	0	0,18
	PCI	3	27,3	1	4,3	0,17
Concomitant conditions	Stable angina ≥ 2 FC	1	9,1	5	21,7	0,67
	PICS	1	9,1	0	0	0,7
	CHF ≥ 3 FC (NYHA)	6	54,5	14	60,8	0,98
	Thrombosis of LAtr	2	18,2	0	0	0,18
	Ischemic heart disease	4	36,4	5	21,7	0,62
	Insignificant BCA stenoses	4	36,4	6	26,08	0,83
	CILE	1	9,1	3	13,04	0,81
	Diabetes mellitus	6	54,5	5	21,7	0,12
	Diabetic nephropathy	1	9,1	0	0	0,7
	CRD ≥ 2 Stage	2	18,2	1	4,34	0,49
	Stroke	2	18,2	1	4,34	0,49
	COPD	2	18,2	2	8,7	0,81
	Chronic cor pulmonale	1	9,1	0	0	0,7
	PATE	1	9,1	0	0	0,7
	Lung emphysema	1	9,1	1	4,3	0,81
	Hydrothorax	2	18,2	2	8,7	0,81
	Ascites	1	9,1	0	0	0,7
	EuroScore II	3,93±1,2 (2,8 – 6,1)		3,49±1,57 (1,23– 8,92)		0,31

Comments: AV – atrioventricular, SSS – sick sinus syndrome, EPM – electric pacemaker, PCI – percutaneous coronary intervention, AV – aortic valve, FC – functional class, PICS – postinfarction cardiosclerosis, CHF – congestive heart failure, LAtr – left atrium, BCA – brachiocephalic arteries, CILE – chronic ischemia of lower extremities, CRD – chronic renal disease, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, PATE – pulmonary artery thromboembolism

Table 2. Echo-CG Dynamics

	Echo-CG before treatment TAVI n = 11	Echo-CG before treatment SAVR n = 23	p	Echo-CG after TAVI n = 11	Echo-CG after SAVR n = 23	p	Echo-CG 12 month after TAVI n = 11	Echo-CG 12 month after SAVR n = 23	p
FDS, cm	5,77±0,68	5,88±0,84	0,65	5,55±0,57	5,4±0,46	0,59	5,7±0,62	5,41±0,59	0,19
FSS, cm	3,9±1,14	3,82±0,79	0,94	3,67±0,7	3,79±0,58	0,71	3,67±0,47	3,58±0,44	0,25
EDV, ml	167,8±47,3	182,5±60,5	0,53	152,6±36,8	142,4±29,4	0,55	162,2±39,9	143,6±34,2	0,41
ESV, ml	73,5±56,3	72,2±39,3	0,78	60±26,9	64,9±23,2	0,57	58,4±16,8	54,8±21,5	0,27
EF, %	59,62±18,06	61,5±12,6	0,99	61,62±11,9	55,3±9,6	0,16	64,57±3,45	61,6±7,9	0,45
IVS, cm	1,48±0,23	1,52±0,42	0,97	1,43±0,19	1,44±0,3	0,11	1,3±0,12	1,29±0,4	0,16
LVBW, cm	1,48±0,23	1,49±0,37	0,96	1,44±0,2	1,38±0,26	0,12	1,27±0,09	1,26±0,18	0,38
AA, cm	3,65±0,44	3,96±0,68	0,3	3,51±0,42	3,78±0,49	0,1	3,25±0,36	3,78±0,52	0,63
SV, ml	94,37±22,5	109,6±40,6	0,49	92,62±22,6	77,15±19,02	0,09	103,85±23,84	88,7±19,6	0,59
LA, cm	4,83±0,67	4,9±0,8	0,64	4,55±0,61	4,25±0,74	0,29	4,42±0,4	4,88±0,53	0,24
RA, cm	5,2±1,03	4,5±0,81	0,27	4,4±0,56	3,95±0,49	0,31	4,2±0,33	4,16±0,62	0,63
RV, cm	1,88±0,41	1,83±0,3	0,32	1,83±0,37	1,71±0,34	0,47	1,75±0,26	1,85±0,31	0,35
MV: regurgi-tation, n	1 (3 Deg.)	5 (2 Deg.)	0,91	2 (2 Deg.)	1 (2 Deg.)	0,34	6 (2 Deg.)	1 (2 Deg.)	0,003
Regurgi-tation, n	3 (3-4 Deg.)	5 (3-4 Deg.)	0,75	3 (2 Deg.)	0	0,02	3 (1 Deg.)	0	0,04
AV Pmax., mm Hg	75.4±11.7	84.9±37.8	0,25	19.6±7.8	21.8±14.5	0,96	15.6±6.6	22.0±14.6	0,44
Calci-nosis	11	25	0,36	11	0	0,000	11	0	0,000
TV: regurgi-tation, n	2 (2 Deg.)	3 (2 Deg.)	0,78	0	1 (2 Deg.)	0,59	1	2 (2 Deg.)	0,54
Sys. PAP, mm Hg	43,7±9,6	38,2±12,5	0,12	36±9,2	30,1±7,5	0,43	28,8±9,5	27,8±8,1	0,37

Comments: FDS – final diastolic size, FSS – final systolic size, EDV – end diastolic volume, ESV – end systolic volume, EF – ejection fraction, IVS – interventricular septum, LVBW – back wall of left ventricle, AA – ascending aorta, SV – stroke volume, LA – left atrium, RA – right atrium, RV – right ventricle, MV – mitral valve, AV – aortic valve, TV – tricuspid valve, PAP – pulmonary artery pressure.

Table 3. Echo-CG Dynamics in TAVI Group

n=11	Echo-CG before Treatment	Echo-CG before Discharge	Echo-CG Checkpoint	p	n=11	Echo-CG before Treatment	Echo-CG before Discharge	Echo-CG Checkpoint	p
FDS, cm	5,77± 0,68	5,55± 0,57	5,7± 0,62	Ptot = 0,16 P1-2 = 0,63 P1-3 = 0,23 P2-3 = 0,49	LA, cm	4,83± 0,67	4,55± 0,61	4,42± 0,4	Ptot = >0,9999 P1-2 = >0,9999 P1-3 = >0,9999 P2-3 = >0,9999
FSS, cm	3,9± 1,14	3,67± 0,7	3,67± 0,47	Ptot = 0,27 P1-2 = 0,53 P1-3: 0,001 P2-3 = 0,41	RA, cm	5,2± 1,03	4,4± 0,56	4,2± 0,33	Ptot = 0,09 P1-2: 0,000162 P1-3: 0,012 P2-3 = >0,9999
EDV, ml	167,8± 47,3	152,6± 36,8	162,2± 39,9	Ptot = 0,25 P1-2: 0,000 P1-3: 0,74 P2-3 = 0,15	RV, cm	1,88± 0,41	1,83± 0,37	1,75± 0,26	Ptot = >0,9999 P1-2 = >0,9999 P1-3 = >0,9999 P2-3 = >0,9999
ESV, ml	73,5± 56,3	60± 26,9	58,4± 16,8	Ptot = 0,83 P1-2: 0,32 P1-3: 0,73 P2-3 = 0,17	MV: regurgitation, n	1	3	6	Ptot = 0,07 P1-2 = >0,9999 P1-3: 0,003 P2-3 = 0,5
EF, %	59,62± 18,06	61,62± 11,9	64,57± 3,45	Ptot = 0,02 P1-2: 0,182 P1-3: 0,000 P2-3 = 0,075	Regurgitation, n	3 (3-4 Deg)	3 (I Deg)	3 (I Deg)	Ptot = >0,9999 P1-2 = >0,9999 P1-3 = >0,9999 P2-3 = >0,9999
IVS, cm	1,48± 0,23	1,43± 0,19	1,3± 0,12	Ptot = 0,72 P1-2: 0,16 P1-3: 0,000 P2-3 = 0,64	AV Pmax, mm Hg	75,4± 11,7	19,6± 7,8	15,6± 6,6	Ptot = 0,000 P1-2: 0,001 P1-3: 0,00001 P2-3 = 0,45
LVBW, cm	1,48± 0,23	1,44± 0,2	1,27± 0,09	Ptot = 0,62 P1-2: 0,84 P1-3: 0,000 P2-3 = 0,53	Calcinosis	11	11	11	Ptot = >0,9999 P1-2 = >0,9999 P1-3 = >0,9999 P2-3 = >0,9999
AA, cm	3,65± 0,44	3,51± 0,42	3,25± 0,36	Ptot = >0,9999 P1-2 = >0,9999 P1-3 = >0,9999 P2-3 = >0,9999	TV: regurgitation, n	2	1	1	Ptot = 0,75 P1-2 = >0,9999 P1-3 = >0,9999 P2-3 = >0,9999
SV, ml	94,37± 22,5	92,62± 22,6	103,85± 23,84	Ptot = 0,04 P1-2 = >0,9999 P1-3: 0,013 P2-3: 0,004	PAP, mm Hg	43,7± 9,6	36± 9,2	28,8± 9,5	Ptot = >0,9999 P1-2 = >0,9999 P1-3: 0,000 P2-3 = >0,9999

omments: Echo-CG – echocardiography, FDS – final diastolic size, FSS – final systolic size, EDV – end diastolic volume, ESV – end systolic volume, EF – ejection fraction, PAP – pulmonary artery pressure, IVS – interventricular septum, LVBW – back wall of left ventricle, SV – stroke volume, MW – myocardium weight, LA – left atrium, RA – right atrium, RV – right ventricle, MV – mitral valve, AV – aortic valve, TV – tricuspid valve, AA – ascending aorta.

Table 4. Echo-CG Dynamics in SAVR Group

n = 23	Echo-CG before Treatment	Echo-CG before Discharge	Echo-CG Checkpoint	p
FDS, cm	5,88±0,84	5,4±0,46	5,41±0,59	Ptot = 0,12 P1-2 = 0,15 P1-3 = 0,46 P2-3 = >0,9999
FSS, cm	3,82±0,79	3,79±0,58	3,58±0,44	Ptot = 0,86 P1-2 = 0,1 P1-3 = 0,47 P2-3 = >0,9999
EDV, ml	182,5±60,5	142,4±29,4	143,6±34,2	Ptot = 0,09 P1-2 = >0,9999 P1-3 = >0,9999 P2-3 = >0,9999
ESV, ml	72,2±39,3	64,9±23,2	54,8±21,5	Ptot = 0,86 P1-2 = >0,9999 P1-3 = >0,9999 P2-3 = >0,9999
EF, %	61,5±12,6	55,3±9,6	61,6±7,9	Ptot = 0,045 P1-2 = 0,03 P1-3 = 0,94 P2-3 = 0,6
IVS, cm	1,52±0,42	1,44±0,3	1,29±0,4	Ptot = 0,003 P1-2 = >0,9999 P1-3 = 0,003 P2-3 = 0,18
LVBW, cm	1,49±0,37	1,38±0,26	1,26±0,18	Ptot = 0,0015 P1-2 = >0,9999 P1-3 = 0,001 P2-3 = 0,29
AA, cm	3,96±0,68	3,78±0,49	3,78±0,52	Ptot = 0,43 P1-2 = >0,9999 P1-3 = 0,63 P2-3 = >0,9999
SV, ml	109,6±40,6	77,15±19,02	88,7±19,6	Ptot = 0,01 P1-2 = 0,01 P1-3 = 0,69 P2-3 = 0,41

Comments: Echo-CG – echocardiography, FDS – final diastolic size, FSS – final systolic size, EDV – end diastolic volume, ESV – end systolic volume, EF – ejection fraction, PAP – pulmonary artery pressure, IVS – interventricular septum, LVBW – back wall of left ventricle, SV – stroke volume, MW – myocardium weight, LA – left atrium, RA – right atrium, RV – right ventricle, MV – mitral valve, AV – aortic valve, TV – tricuspid valve, AA – ascending aorta

n = 23	Echo-CG before Treatment	Echo-CG before Discharge	Echo-CG Checkpoint	p
LA, cm	4,9±0,8	4,25±0,74	4,88±0,53	Ptot = 0,01 P1-2 = 0,01 P1-3 = 0,57 P2-3 = 0,1
RA, cm	4,5±0,81	3,95±0,49	4,16±0,62	Ptot = 0,42 P1-2 = 0,78 P1-3 = 0,98 P2-3 = >0,9999
RV, cm	1,83±0,3	1,71±0,34	1,85±0,31	Ptot = 0,7 P1-2 = >0,9999 P1-3 = >0,9999 P2-3 = >0,9999
MV: regurgitation, n	5 (2 Deg)	1 (2 Deg)	1 (2 Deg)	Ptot = 0,08 P1-2 = 0,15 P1-3 = 0,15 P2-3 = >0,9999
AV	Regurgitation, n	5 (3-4 Deg)	0	Ptot = 0,004 P1-2 = 0,01 P1-3 = 0,01 P2-3 = >0,9999
	Pmax, mm Hg	84,9±37,8	21,8±14,5	Ptot = 0,000 P1-2 = 0,000 P1-3 = 0,000 P2-3 = >0,9999
	Calcinosi	23	0	Ptot = 0,000 P1-2 = 0,000 P1-3 = 0,000 P2-3 = >0,9999
TV: regurgitation, n	3 (2 Deg)	1 (2 Deg)	2 (2 Deg)	Ptot = 0,58 P1-2 = 0,89 P1-3 = >0,9999 P2-3 = >0,9999
PAP, mm Hg	38,2±12,5	30,1±7,5	27,8±8,1	Ptot = 0,004 P1-2 = 0,12 P1-3 = 0,005 P2-3 = >0,9999

to 32% of patients do not undergo to the surgical treatment due to the serious co-morbidity background [3]. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) becomes more and more popular alternative to surgery AV replacement, since there is no need for thoracotomy and application of artificial circulation apparatus during the endovascular operation [4]. TAVI is the only radical treatment method in cases of inoperable patients with critical AS or patients of high surgical risk. As compared to medication therapy or valvuloplasty, TAVI has essentially better results in cases of inoperable patients with critical AS. Besides, outcomes after TAVI and surgery AV replacement in high-risk patients are comparable [4, 5].

According to Directives 2017 by European Cardiology Society on treatment of cardiac valve pathology surgical AV replacement in clinically significant AS cases can be recommended to medium surgical risk patients [6]. Recent studies have shown comparable results of endovascular and surgical methods of treatment for AS in patients of medium surgical risk [7, 8]. Results of these studies were reflected in the last directives, in which TAVI is proposed not only for patients with clinically significant AS who are ineligible for SAVR, i.e. for patients of high surgical risk or having contraindications to SAVR, but also for AS patients of medium surgical risk [6]. Presently, though, there are few comparative studies between TAVI and SAVR in AS patient groups of low surgical risk.

Objective of the present study is assessment of TAVI application possibility in low surgical risk patient group, based on comparative results evaluation in patients undergone TAVI or surgical AV replacement.

MATERIALS AND METHODS

In the present study, there were formed 2 groups of patients. Main criterion of inclusion was indications for surgical correction of isolated AV stenosis. At that, patients intended for endovascular treatment with TAVI were approved by multidisciplinary team while considering contraindications against surgical aortic valve replacement. Into the first group were included patients undergone TAVI (n = 11) during period from second half of 2014 to first half of 2017. Average follow-up period was 12.8±1.5 months. In the control group were included patients (n = 23) who underwent surgical AV replacement during period from 2015 to 2016. Average follow-up period was 11.9±1.8 months. In both patient groups before admission, before discharge, and one year after discharge was carried out echocardiographic examination (Echo-CG).

In the TAVI group two types of valves were implanted: non-repositionable CoreValve (Medtronic) (n = 9) and repositionable Lotus (Boston Scientific) valves (n = 2). Average duration of the procedure was 114.1±12.5 minutes. Among the SAVR group biological prosthesis UniLine (Kemcor) in all cases was applied.

Table 5. Hospital Complications

Показатель	TAVI Group n = 11	%	SAVR Group n = 23	%	p
Death	0	0	1	4,34	0,7
MI	0	0	0	0	-
Stroke / TIA	0	0	0	0	-
Haemorrhage 3b by BARC scale	1	9,1	1	4,34	0,81
Resternotomy due to haemorrhage	0	0	1	4,34	0,7
Progress of CHF FC (NYHA)	1	9,1	0	0	0,7
Contrast medium induced nephropathy	1	9,1	0	0	0,7
Renal dysfunction	0	0	1	4,34	0,7
Pneumonia	0	0	4	17,4	0,36
Hydrothorax	1	9,1	10	43,4	0,1
Hydropericardium with heart compression	0	0	1	4,34	0,7
Pericardium drainage	0	0	1	4,34	0,7
Rhythm and conduction disturbances	3	27,3	5	21,7%	0,93
Need in continuous pacing with EPM	2	18,2	0	0	0,18
Multiple organ failure syndrome	0	0	1	4,34	0,7
Wound complication	0	0	1	4,34	0,7
Diastasis of sternum as a result of wound complications	0	0	1	4,34	0,7
Composite safety endpoint	3	27,3	3	13	0,3

Comments: MI – myocardial infarction, TIA – transitory ischemic attack, CHF FC– functional class of congestive heart failure, EPM – electric pacemaker, DIC – disseminated intravascular clotting, BARC – Bleeding Academic Research Consortium

Table 6: Annual Follow-Up Period

Event	TAVI Group n = 11	%	SAVR Group n = 23	%	p
Death	0	0	3	13	0,1
MI	0	0	0	0	-
Stroke / TIA	0	0	0	0	-
Cardiac insufficiency FC III–IV	1	9,1	0	0	0,7
Emergency hospitalization	0	0	0	0	-
Composite efficacy endpoint	1	9,1	3	13,0	0,37
Administration of medications	11	100	20	86,9	0,54

Comments: MI – myocardial infarction, TIA – transitory ischemic attack, FC – functional class

Prosthesis sizes varied from 21 mm to 25 mm. In prevailing majority of cases was used cardioplegia with Custodiol. Average time of artificial circulation was 102.1±34.7 minutes, at that, clamping of aorta was limited by 50 to 130 minute period.

Stratification of surgical risk was carried out using EuroScore II scale. Composite safety endpoint included all-cause mortality, stroke, life-threatening bleeding, acute renal failure, serious complications at the access site, any repeated intervention during 30 days after the indicated intervention. Composite efficacy endpoint included all-cause mortality, stroke, and repeated admissions on account of cardiac insufficiency, expressed cardiac insufficiency (Functional Class III or IV) during one year after index procedure.

STATISTICAL ANALYSIS

Comparisons of quantitative features within groups were conducted using Mann-Whitney test. Qualitative features were evaluated using Pearson's 2 test with Yates' correction. Comparisons between groups were conducted using rank

dispersion analysis by Kruskal-Wallis test by ranks. Study results were processed using Statistica Application Package for Windows 8.0 (StatSoft Inc., USA).

RESULTS

Patient groups proved to be comparable by all clinical and demographic features except for age ($p = 0.003$), because there were younger patients who underwent SAVR.

Half of patients had Type II diabetes mellitus. Comorbidity included CRD, chronic pulmonary diseases (COPD, emphysema, PATE) which significantly increased risks of complications and aggravated prognoses. Thus, average EuroScore II counts in these groups were comparable (TAVI group, 3.93 ± 1.2 (2.8-6.1); surgery group, 3.49 ± 1.57 (1.23-8.92) ($p = 0.31$)) (Table 1).

ANALYSIS OF ECHOCARDIOGRAPHY RESULTS

Echocardiographic examinations (Echo-CG) were carried out in all patients at different phases of observation. No significant

differences between groups were detected. Same dynamics of pressure gradients at AV was recorded both on the hospital phase and on annual phase of observation. At early postoperative period, pressure gradients at AV significantly, by 55 mm Hg on average, decreased from initial value in the patient cohort being studied. At annual observation phase steady tendency of decreasing the gradient went on. Significant difference of regurgitation degrees between groups at aortic valve and mitral valve 12 months after surgery is, probably, evidence of more precise technology of SAVR.

During analysis of the volume indices dynamics of left ventricle decrease of the end diastolic volume (EDV) and end systolic volume (ESV) was detected already in early postoperative period; on the day of discharge from the hospital ESV decreased by 10 ml on average. At the checkpoint moment some (statistically insignificant) EDV increase, along with reduction of interventricular septum (IVS) thickness and back wall of left ventricle (BWL) thickness, was observed, as well as increase of such feature as stroke volume. Besides, there was statistically significant increase of LV ejection fraction (EF), which was detected during dynamic observation. Such positive dynamics shows compensatory positive remodelling of the heart and restoring left ventricle geometry after correction of aortic defect. Carried out treatment of AS also provided significant reduction of the heart's right part and decrease of pressure in the pulmonary artery that can additionally confirm positive hemodynamics reformation resulted from elimination of critical gradient at AV (Table 2).

During evaluation of Echo-CG among TAVI patients in each group separately significant positive dynamic of the following parameters is: left ventricle ejection fraction, final systolic size, final diastolic size, pulmonary artery pressure (PAP), interventricular septum thickness (IVS) and back wall of left ventricle (LVBW) thickness, gradient at AV, stroke volume (Table 3).

In the SAVR group against TAVI patients positive dynamic was observed as reduction of IVS and LVBW, decrease of gradient at AV and decrease of PAP (Table 4).

Therefore, positive dynamics of Echo-CG values in TAVI Group was observed in more parameters than in SAVR.

During post-operative period at the hospital there were no significant differences in development of complications compared to the control group, in spite of the fact that study group included older patients. Among SAVR patients there was one lethal case as a result of complicated multiple organ failure syndrome in the post-operative period.

One patient had a haemorrhage that required execution of emergency re sternotomy. Among most common complications in the surgery group were pneumonia and hydrothorax. SAVR also caused a number of wound complications. For example, one patient had total diastasis of the soft tissues and sternum (Table 5).

There were no statistically significant differences obtained, though the combined endpoint for treatment safety was twice as higher than in the control group.

During annual follow-up period no significant differences in complication occurrence were detected, too. However, in the surgery group two fatal outcomes were recorded additionally to the hospital period because of IM development (according to information from relatives). So, in spite of statistical insignificance, absolute values show obvious tendency for greater efficacy of TAVI procedure, based on both mortality (0% in TAVI group vs. 13% in SAVR group, $p = 0.54$) and combined endpoint analysis (9.1% vs. 17.4%, respectively, $p = 0.9$). Combined efficacy endpoints in both groups had no significant difference.

DISCUSSION

Numerous studies have shown that AV replacement surgery in patients of older age groups with expressed comorbid background is associated with rather high hospital mortality rate, which can achieve 11-15% [9, 10]. First TAVI procedure was performed in 2002 by A. Cribier in a patient having critical calcified AS, which was considered inoperable because of expressed condition gravity and high risk [11]. Recently more than 200,000 TAVI procedures in 65 countries of the world are carried out [12]. TAVI is quite often performed in inoperable patients, as well as patients having high or medium surgery risk, in which cases TAVI provides low mortality and low complication rate [13, 14]. Indications for TAVI in medium-risk patients, though, were included into international recommendations only in 2017 [15].

Results of four national European registers published in 2011, which include high-risk patients in accordance with EuroScore scale (18-30%) showed annual survival of patients in the range of 71.9 to 81.6%. These registers also stated that patients operated via transfemoral access had higher survivability [16, 17].

In their turn, M.J. Reardon et al. during two years observed 797 high-risk patients (average score by STS scale was $7.4 \pm 3.2\%$) from 45 states of the USA, randomized into two groups: TAVI and surgery AV replacement. Lower mortality rate (22.2%) was observed after TAVI, against surgery group (28.6%), $p < 0.05$, as well as lower cerebrovascular accident incidence (24%, $p < 0.01$) [18].

In 2016 results of a SURTAVI study ($n = 1,746$) were presented, which for the first time showed possibility of TAVI application in medium-risk patients. First endpoint (all-cause mortality or disabling cerebrovascular accident) occurred in 12.6% cases of TAVI group, and in 14.0% cases of surgical AV replacement group. At that, surgical replacement caused higher risk of a cerebrovascular accident (5.6% vs. 3.4%, $p < 0.05$) and acute renal insufficiency (4.4% vs. 1.7%, $p < 0.05$) during first 30 days after the index event. Authors stated that need in pacemaker implantation occurred more often after TAVI (25.9% vs. 6.6%, $p < 0.05$), compared to surgical AV replacement group. In all appearances this was associated with particular features of the transcatheter valve model, CoreValve (Medtronic), which was implanted in 84% cases [7].

Our results of treatment for AS obtained in low surgical risk patients are comparable by endpoints in both groups under study. We did not revealed statistically significant differences of efficacy or safety between surgical and endovascular interventions, though apparent tendency to more acceptable results in the TAVI group was recorded. Positive dynamics of Echo-CG data was observed in a greater number of parameters in the TAVI group than in the SAVR group, and this may serve as an additional argument for the TAVI procedure efficiency. Main limitations of our study were small excerpts under study and relatively short observation period. Extensive multicentre randomized studies of longer observation period are needed in order to get a valid conclusion about two treatment methods being compared.

CONCLUSION

Possibility of TAVI applying in low-risk patients having AV stenosis was demonstrated period on the basis of efficacy and safety evaluation results, comparable to SAVR in one-year follow-up.

REFERENCES

1. Iung B., Baron G., Butchart E.G., et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart

- Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24:1231-43. DOI: 10.1016/S0195-668X(03)00201-X
2. Buellfeld L., Gerckens U., Schuler G. et al. 2-year follow-up of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation using a self-expanding valve prosthesis. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57:1650 DOI:10.1016/j.jacc.2010.11.044
 3. Odarenko Yu.N., Rutkovskaya N.V., Rogulina N.V. et al. An analysis of 23 years of experience in the use of xeno-aortic epoxy-processing bioprostheses in the surgery of mitral heart defects. The study of the factors of the recipient from the standpoint of influence on the development of calcium degeneration. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2015;4:17-25. [in Russian] DOI:10.17802/2306-1278-2015-4-17-25
 4. Holmes DR Jr, Nishimura RA, Grover FL, et al. STS/ACC TVT Registry. Annual outcomes with transcatheter valve therapy: From the STS/ACC TVT Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 66:2813-23. DOI:10.1016/j.jacc.2015.10.021 pmid:26652232.
 5. Belyaev S.A., Leontyev S.A., Mor F.-V. Transcatheter implantation of the aortic valve. *Creative Cardiology N 4*, 2015;4:25-33. [in Russian]. DOI:10.15275/kreatkard.2015.04.03
 6. Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., De Bonis M., Hamm C., Holm P.J., Jung B., Lancellotti P., Lansac E., Muñoz D.R., Rosenhek R., Sjögren J., Tornos Mas P., Vahanian A., Walther T., Wendler O., Windecker S., Zamorano J.L.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Eur. Heart J.*, 2017 Sep 21;38(36):2739–2791. DOI:10.1093/eurheartj/ehx391
 7. Reardon M.J., Van Mieghem N.M., Popma J.J. et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients *The new England journal of medicine*. 2017;376:1321-31. DOI:10.1056/NEJMoa1700456.
 8. Leon M.B., Smith C.R., Mack M.J. et al. PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609–1620. DOI:10.1056/NEJMoa1514616
 9. Gehlot A., Mullany C.J., Ilstrup D. et al. Aortic valve replacement in patients aged eighty years and older: early and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996. 111(5):1026-36. DOI:10.1016/S0022-5223(96)70379-3
 10. Sundt T.M., Bailey M.S., Moon M.R., et al. Quality of life after aortic valve replacement at the age of >80 years. *Circulation*. 2000, Nov. 7;102(19 Suppl. 3):III70-4. DOI:10.1161/01.CIR.102.suppl_3.III-70
 11. Cribier A., Eltchaninoff H., Bash A., et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002. 106:3006-3008. DOI:10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8
 12. Vahl T.P., Kodali S.K., Leon M.B. Transcatheter aortic valve replacement 2016: A modern-day “through the looking-glass – adventure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1472–87. DOI:10.1016/j.jacc.2015.12.059.
 13. Holmes D.R. Jr., Nishimura R.A., Grover F.L., Brindis R.G., Carroll J.D., Edwards F.H., Peterson E.D., Rumsfeld J.S., Shahian D.M., Thourani V.H., Tuzcu E.M., Vemulapalli S., Hewitt K., Michaels J., Fitzgerald S., Mack M.J.; STS/ACC TVT Registry. Annual Outcomes With Transcatheter Valve Therapy: From the STS/ACC TVT Registry. *Ann Thorac Surg*. 2016;101:789-800. DOI:10.1016/j.athoracsur.2015.10.049
 14. Wenaweser P., Stortecky S., Heg D., Tueller D., Nietlispach F., Falk V., Pedrazzini G., Jeger R., Reuthebuch O., Carrel T. Short-term clinical outcomes among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation in Switzerland: the Swiss TAVI registry. *EuroIntervention*. 2014;10:982-989. DOI:10.4244/EIJV10I8A166
 15. Haude M. [Management of valvular heart disease: ESC/EACTS guidelines 2017].
 16. Bosmans J.M., Kefer J., De Bruyne B., Herijgers P. et al., Belgian TAVI Registry Participants. Procedural, 30-day and one year outcome following 141 CoreValve or Edwards transcatheter aortic valve implantation: results of the Belgian national registry. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011; 12(5):762-767. DOI:10.1510/icvts.2010.253773
 17. Kappetein A.P., Head S.J., Treede H. et al. What is the evidence allowing us to state that transcatheter aortic valve replacement via the femoral artery is a more attractive option compared to transapical valve replacement? *EuroIntervention*, 2011; 7:903–904. DOI:10.1016/j.jacc.2016.10.024
 18. Reardon M.J., Adams D.H., Kleiman N.S. et al. 2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.*, 2015;66(2):113-21. DOI:10.1016/j.jacc.2015.05.017

Accepted for publication: 22.10.2018



Алексеева Т.А.¹, Гамидов С.И.², Елфимова Е.М.¹, Старостин И.В.³, Литвин А.Ю.¹, Чазова И.Е.¹

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И ОЖИРЕНИЕМ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России,

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России,

³ООО «Клиника ТРИ ПОКОЛЕНИЯ», г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить взаимосвязь эректильной дисфункции и ожирения с выраженностью синдрома обструктивного апноэ сна у больных с артериальной гипертонией.

Материал и методы: в исследование включен 71 больной с эректильной дисфункцией различной степени выраженности, избыточной массой тела и ожирением 1 степени, синдромом обструктивного апноэ сна легкой и тяжелой степени и артериальной гипертонией. Анализировались данные кардиореспираторного мониторинга, антропометрические параметры ожирения, а также проводилась оценка выраженности эректильной дисфункции методом интракавернозной фармакодоплерографии, результаты которой сопоставлялись с субъективным мнением пациентов о степени тяжести эректильной дисфункции по опроснику МИЭФ-5. Всем пациентам проводился анализ психосоматического статуса по данным опросных шкал: оценка дневной сонливости по шкале Эпворт, выраженности личностной и ситуационной тревожности по шкале Спилбергера и уровня депрессии по шкале Бека.

Результаты: при сравнительном анализе были выявлены статистически значимые связи между антропометрическими параметрами ожирения с параметрами синдрома обструктивного апноэ сна (индекс апноэ/гипопноэ, индекс десатурации) ($p < 0.05$), тяжестью синдрома обструктивного апноэ сна и показателями пенильного кровотока ($p < 0.05$), а также выраженностью эректильной дисфункции (по степени, длительности эрекции и по данным доплерографии с оценкой скоростных показате-

лей пенильного кровотока) ($p < 0.05$). Также выявлена статистически значимая отрицательная связь качества пенильного кровотока со степенью артериальной гипертонии ($p = 0.02$). При сравнительном анализе субъективной оценки эректильной функции с результатами объективного обследования статистически значимой связи выявлено не было ($p = 0.07$). В результате применения многофакторной линейной регрессии показано, что при увеличении отношения окружности талии к окружности бедер и более высоком индексе апноэ/гипопноэ ухудшается состояние пенильного артериального кровотока, а именно, отмечается снижение пиковой систолической скорости кровотока ($\beta = -0.39$, $p = 0.05$; $\beta = -0.44$, $p = 0.03$ соответственно). При оценке психосоматического состояния больных была выявлена значимая связь между выраженностью депрессии по шкале Бека с уровнем личностной и ситуационной тревожности по шкале Спилбергера ($p < 0.05$). Была также показана взаимосвязь уровня депрессии по шкале Бека и степени ситуационной тревожности с выраженностью ЭД по шкале Юнема ($p < 0.05$).

Заключение: сочетание избыточной массы тела или ожирения с синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертонией позволяет с высокой вероятностью заподозрить наличие эректильной дисфункции различной степени выраженности. Степень тяжести ЭД прямопропорциональна уровню тревожности и депрессии по данным опросных шкал.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, ожирение, синдром обструктивного апноэ сна, артериальная гипертония.

Сведения об авторах:

Елфимова Евгения Михайловна	к.м.н., научный сотрудник, лаборатории апноэ сна института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а.
Литвин Александр Юрьевич	д.м.н., руководитель лаборатории апноэ сна института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а.
Чазова Ирина Евгеньевна	Академик РАН, профессор, д.м.н., директор института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, руководитель отдела гипертонии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а.
Гамидов Сафар Исраилович	заведующий отделением урологии и андрологии, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии факультета ФГПО I Московского Государственного Медицинского Университета им. И. М. Сеченова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Старостин Иван Васильевич	к.м.н., врач-кардиолог, ООО «Клиника ТРИ ПОКОЛЕНИЯ»
Автор, ответственный за связь с редакцией: Алексеева Татьяна Анатольевна	аспирант отдела гипертонии, лаборант-исследователь лаборатории апноэ сна отдела гипертонии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России Адрес: 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а, t-a86@mail.ru; Тел.: 8-915-405-76-85

✉ t-a86@mail.ru

Для цитирования: Алексеева Т.А., Гамидов С.И., Елфимова Е.М., Старостин И.В., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Взаимосвязь эректильной дисфункции с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением у больных с артериальной гипертензией. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Ноябрь 25; 4: 20-27 [Trans. into Eng. ed.: Alekseeva T.A., Gamidov S.I., Elfimova E.E., Starostin I.V., Litvin A.Yu., Chazova I.Ye. Erectile dysfunction and obesity in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. Eurasian heart journal. 2018, November 25; 4: 28-34]

АГ – артериальная гипертензия,
ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ;
ИД – индекс десатурации;
ИМТ – индекс массы тела,
ИР – индекс резистентности,
МИЭФ-5 – международный индекс эректильной функции,
КДСК – конечная диастолическая скорость кровотока, ОБ – окружность бедер,
ОТ – окружность талии,
ПССК – пиковая систолическая скорость кровотока,
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна;
УЗДГ – ультразвуковая доплерография,
ЭД – эректильная дисфункция.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время все большую актуальность приобретает вопрос гендерной медицины, в том числе междисциплинарный подход к мужскому здоровью. В ходе крупного эпидемиологического исследования Massachusetts Male Aging Study (MMAS), эректильная дисфункция (ЭД) наблюдалась у 52% мужчин в возрасте 40–70 лет, при этом у 2/3 из них были выявлены признаки умеренной или тяжелой ЭД. По результатам исследования Feldman H.A. и соавт., в 1995 году более 150 миллионов мужчин в общей популяции имели проблемы с эрекцией. Еще в 1992 году Laumann E.O. и соавт. проанализировали более 1400 мужчин в возрасте 18–59 лет, и более 30% из них имели ЭД различной степени выраженности [1, 2].

Согласно последним рекомендациям Европейского общества урологов, эректильной дисфункцией называется персистирующее состояние, характеризующееся невозможностью достижения или удержания эрекции, достаточной для совершения полового акта [3].

Для оценки качества эрекции, с учетом деликатности вопроса, рекомендовано использование международного индекса эректильной функции, модифицированного опросника (МИЭФ – 5) [4]. Данный опросник предназначен для оценки сексуальной функции мужчины, связанной со способностью достигать и поддерживать эрекцию, достаточную для совершения полноценного полового акта. Однако учитывая, что начальные признаки ЭД могут не проявлять себя субъективно, особенно в тех случаях, когда речь идет об органической этиологии ЭД, необходимо проведение объективной диагностики ЭД [5,6].

На современном этапе золотым стандартом верификации ЭД является неинвазивная интракавернозная фармакодоплерография. Данный метод основан на оценке качества и продолжительности эрекции по международной шкале Юнема на фоне болюсного введения простагландина E1. Удовлетворительным считается результат, если в течение 5–10 мин развивается полноценная эрекция, которая продолжается в течение 30–60 минут. Запоздалое развитие эрекции от 20 до 25 минут может свидетельствовать об артериальной не-

достаточности кровообращения полового члена. Быстрая утрата тумесценции свидетельствует о венозной недостаточности. Отсутствие тумесценции или развитие неполной тумесценции после введения препарата может свидетельствовать о склерозе кавернозной ткани и декомпенсированной артериальной и/или венозной недостаточности. Выраженность эрекции оценивается по шестибальной шкале, где E0 означает отсутствие ответа на введение простагландина; E1 – незначительная тумесценция (увеличение длины полового члена); E2 – неполная тумесценция (увеличение диаметра полового члена); E3 – полная тумесценция (максимальное увеличение диаметра при максимально возможной длине полового члена); E4 – полуригидное состояние полового члена и E5 – полноценная эрекция. В последующем проводится цветная ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов полового члена, которая необходима в диагностике органической ЭД. УЗДГ сосудов полового члена наиболее информативна, если она выполняется в состоянии покоя и после фармакологически индуцированной эрекции. При проведении УЗДГ пенильных сосудов крайне важна оценка скоростных параметров кровотока, а именно пиковой систолической скорости кровотока (ПССК), конечной диастолической скорости кровотока (КДСК) и индекса резистентности (ИР). Снижение ПССК кровотока наблюдается при артериогенной ЭД, повышение КДСК – при веноокклюзионной, снижение ИР может наблюдаться в обоих случаях, а также при смешанном генезе ЭД. Изолированное же снижение ИР зачастую является признаком компенсированной органической ЭД [7].

Согласно Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), избыточной массой тела у взрослого человека считается индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м², а ожирением – ИМТ более 30 кг/м². По последним данным около 70% населения имеет избыточную массу тела, а 30% страдают ожирением различной степени тяжести. Как показали недавние исследования, 150 минут умеренной аэробной нагрузки в неделю снижают риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета (СД) на 30 и 27%, соответственно [8].

Принято выделять избыточную массу тела (ИМТ 25–29,9 кг/м²), ожирение 1, 2 и 3 степени или морбидное ожирение (ИМТ 30–34,9; 35–39,9; 40–44,9 соответственно) [9].

Около трети всего взрослого населения земли отмечает наличие у себя такого звукового феномена как храп. Храп является одним из основных симптомов синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). Определение СОАС было сформулировано С. Guilleminault в 1973 г.: «Синдром обструктивного апноэ во сне – состояние, характеризующееся наличием храпа, периодически повторяющимся частичным или полным прекращением дыхания во время сна, достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливости. Для установки диагноза СОАС эпизоды апноэ должны длиться не менее 10 с и возникать не реже 5 раз в час» [10]. Распространенность СОАС среди взрослого населения составля-

ет 5-7%, при этом тяжелыми формами заболевания страдают 1-2% [11].

При тяжелой степени СОАС может отмечаться 500 и более остановок дыхания во время сна общей продолжительностью до 3-4 часов, что приводит к острой и хронической гипоксемии, что, в свою очередь, значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, нарушения ритма и проводимости сердца, инфаркт миокарда, инсульт и внезапная сердечная смерть [12, 13].

Артериальная гипертензия (АГ) занимает первое место по частоте встречаемости среди всех заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также является одной из основных причин, определяющих заболеваемость и смертность населения. Распространенность АГ по данным ВОЗ составляет 20-30% среди населения во всем мире. В России же около 40% взрослого населения имеет повышенное артериальное давление [14]. По данным Американской ассоциации кардиологов по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии СОАС был поставлен на первое место среди всех причин вторичных АГ, а также среди всех причин развития рефрактерной ее формы [15].

Как известно, предрасполагающим фактором развития СОАС является избыточная масса тела и ожирение [16]. Около 25% пациентов с ИМТ 25-28 кг/м² страдают, как минимум, легкой степенью СОАС, индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) менее 15 событий/час [17].

Следует отметить, что о взаимосвязи СОАС и ЭД свидетельствует тот факт, что при наличии СОАС тяжелой степени обычные методы лечения ЭД не достаточно эффективны и, наоборот, нормализация дыхания во время сна, сопровождается у большинства мужчин восстановлением потенции [18, 19].

ЭД чаще выявляется в группе мужчин с недостаточным ночным снижением уровня артериального давления (АД), у которых в последующем была выявлена более выраженная диастолическая дисфункция, повышенный уровень липидов, глюкозы и мочевой кислоты в плазме крови [20]. В настоящее время общепризнан факт того, что большинство случаев ЭД являются ранним симптомом периферического атеросклероза, что, в свою очередь, связано с широким спектром сердечно-сосудистых осложнений [21]. Доказано, что АГ способствует ремоделированию сосудистой стенки, снижению эластичности и уменьшению просвета кровеносных сосудов, обеспечивающих кровоток во время эрекции, что, в свою очередь, приводит к развитию органической ЭД [22, 23].

Учитывая неоспоримую роль СОАС в развитии ЭД, актуальным представляется оценка наличия и степени выраженности органической ЭД и выявление взаимосвязи с ожирением у мужчин работоспособного возраста с артериальной гипертензией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Характеристика больных, включенных в исследование

В исследование был включен 71 больной с ЭД разной степени тяжести, избыточной массой тела и ожирением 1 степени, СОАС легкой и тяжелой степени и АГ. Все больные проходили обследование амбулаторно или находились на обследовании и лечении в отделе гипертензии ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ с октября 2016 года по октябрь 2017 года.

Критерии включения и исключения

Критериями включения в исследование являлись: мужской пол, возраст 30-64 лет, избыточная масса тела или ожирение 1 степени (ИМТ 25-34,9 кг/м²), синдром обструктивного апноэ

Таблица 1. Исходная характеристика больных

Показатель	Медиана
Возраст, лет	47,9 [32; 64]
Вес, кг	99,2 [75; 127]
ИМТ, кг/м ²	30,8 [25,1; 34,9]
САД, мм рт.ст.	147,4 [120; 180]
ДАД, мм рт.ст.	87,9 [70; 110]
Длительность АГ, лет	8,5 [4; 13]
Степень АГ, степень	1,4 [1; 3]
ИАГ, соб/ч	25,4 [5,5; 88,5]
ИД, соб/ч	22,2 [2,6; 102,4]
Мин. SpO ₂ , %	79,2 [45; 89]
Шкала Эпворт	8,6 [0; 24]
МИЭФ-5, баллы	16,9 [5; 20]
Личностная тревожность	42,7 [26; 62]
Ситуационная тревожность	38,8 [21; 74]
Выраженность депрессии	9,4 [0; 38]

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ; ИД – индекс десатурации; мин. SpO₂ – минимальная сатурация; МИЭФ-5 – международный индекс эректильной функции.

сна легкой и тяжелой степени (5 соб/ч >ИАГ <15 соб/ч или >30 соб/ч), наличие указаний на наличие эректильной дисфункции (по данным опросника МИЭФ-5), наличие артериальной гипертензии, подписание информированного согласия.

Из исследования исключались больные с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, нарушениями ритма сердца, любым другим состоянием, требовавшим назначения препаратов из группы бета-блокаторов, ожирением 2-3 степени (ИМТ ≥ 35 кг/м²), синдромом обструктивного апноэ сна средней степени (ИАГ 15-29,9 соб/ч), значимыми нарушениями функции почек и печени.

Лабораторно-инструментальные методы обследования

Антропометрические данные получены методом измерения роста (р), веса, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), после чего произведен расчет соотношения ОТ/ОБ и ОТ/р. В настоящее время нормой принято считать показатель менее 1,0 и 0,5 для ОТ/ОБ и ОТ/р, соответственно [24]. Расчет индекса массы тела (ИМТ) производился по формуле Кетле: масса тела (кг)/рост (м) в квадрате (кг/м²). Пациенты с избыточной массой тела и ожирением 1 степени включались в исследование вне зависимости от соотношения ОТ/ОБ и Т/р. Исходные характеристики больных в таблице 4.

С целью определения степени тяжести СОАС, проводилось кардиореспираторное мониторирование аппаратами Somte/Compumedics (Австралия), Grass Technologies (США), «Инкарт/Кардиотехника» (Россия) или респираторное мониторирование аппаратом Somnocheck micro/Weinmann (Германия). Диагноз СОАС легкой или тяжелой степени выставлялся при наличии 5 соб/ч >ИАГ <15 соб/ч или >30 соб/ч, соответственно.

Предварительная оценка наличия и степени выраженности ЭД определялась методом заполнения опросника МИЭФ-5. Наличие ЭД предполагалось при балле по шкале менее 21; легкая, средняя и тяжелая степень – при баллах 16-20, 11-15 и 5-10 соответственно. Из 71 больного, после заполнения

опросников, 21-му больному на базе ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ амбулаторно проводилась фармакодоплерография сосудов полового члена с интракавернозным введением простагландина E1 (алпростадил 10 мкг болюсно) с последующей оценкой выраженности и длительности эрекции по шкале Юнема (от 0 до 5) и оценкой скоростных показателей кровотока посредством цветной доплерографии, таких как пиковая систолическая скорость кровотока (ПССК), конечная диастолическая скорость кровотока (КДСК) и индекс резистентности (ИР), рассчитываемый по формуле: (ПССК-КДСК)/ПССК. О наличии артериогенной ЭД свидетельствует снижение ПССК менее 35 см/сек, о венокклюзионной ЭД – увеличение КДСК более 5 см/сек, снижение ИР менее 0,85 может наблюдаться в обоих случаях, а также при смешанном генезе ЭД. Изолированное же снижение ИР зачастую является признаком компенсированной органической ЭД.

Уровень клинического артериального давления определялся по методу Короткова. Длительность АГ уточнялась анамнестически и по данным медицинской документации, предоставленной пациентами.

Таблица 2. Исходные показатели эректильной функции (n=21)

Показатель	Медиана
МИЭФ-5, балл	16, [5; 20]
ЕR0-5	3,6 [2; 5]
ПССК, см/сек	38,6 [18,8; 62,3]
КДСК, см/сек	9,2 [4,3; 18,7]
ИР	0,79 [0,52; 1,0]

Примечание: МИЭФ – международный индекс эректильной функции; ЭД 1-5 – степень эрекции по шкале Юнема; ПССК – пиковая систолическая скорость кровотока; КДСК – конечная диастолическая скорость кровотока; ИР – индекс резистентности.

Таблица 3. Оценка параметров эректильной функции

Взаимосвязи	r	p
ПССК/КДСК	0.678	0.000
КДСК/ИР	-0.586	0.001
ЭД 1-5/ИР	0.618	0.003

Примечание: ПССК – пиковая систолическая скорость кровотока; КДСК – конечная диастолическая скорость кровотока; ИР – индекс резистентности; ЭД 1-5 – степень эрекции по шкале Юнема.

Таблица 4. Исходные антропометрические данные

Показатель	Среднее/Медиана
Вес, кг	99,2 [75; 127]
ИМТ, кг/м ²	30,8 [25,1; 34,9]
ОТ, см	105,2 [88; 127]
ОБ, см	102,7 [111; 120]
ОТ/ОБ	1,14 [0,83; 1,91]
ОТ/p	0,55 [0,45; 0,65]

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер; ОТ/p – отношение окружности талии к росту.

Всем пациентам на этапе включения в исследование предлагалось заполнить опросники с целью определения психосоциального статуса. При оценке степени дневной сонливости по шкале Эпворт, наличие последней считается общий балл более 8, а более 10 – выраженная дневная сонливость. Для установления выраженности личностной и ситуационной тревожности применялся опросник Спилбергера, а для оценки уровня депрессии – шкала депрессии Бека. Степень тревоги и депрессии в зависимости от количества баллов выделяют легкую, среднюю и тяжелую. По шкале Спилбергера легкая степень тревожности менее 30 баллов, 31-44 – средняя степень и более 45 баллов – тяжелая. При оценке уровня депрессии по шкале Бека 10-15 баллов – легкая депрессия, 16-19 – умеренная, 20-29 – выраженная и более 30 баллов – тяжелая депрессия.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 10, Stata 15.0. Нормальность распределения параметров определялась с помощью теста Шапиро-Уилка и визуально по графику распределения. Для параметров с нормальным распределением приводится среднее значение и стандартное отклонение. Для параметров с ненормальным распределением приводится медиана с межквартильным размахом. С целью выявления и оценки связи между двумя рядами сопоставляемых данных использовался непараметрический метод Спирмена. Уровень статистической значимости применяемых статистических критериев считался менее 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 47,9±9,2 года. По данным опросника МИЭФ-5, легкая ЭД наблюдалась у 51 (71,8%) пациента, в то время как средняя и тяжелая степень наблюдалась лишь у 20 (28,2%) больных. Длительность артериальной гипертензии в среднем составила 8,5 лет, по стадии гипертонической болезни больные не различались.

По данным опросника МИЭФ-5 средний балл составил 16,9, что соответствует легкой степени ЭД. Однако при проведении фармакологической пробы и оценке степени эрекции по шкале Юнема на фоне введения препарата, степень эрекции составила 3,6, что соответствует средней степени ЭД. Таким образом, менее 30% больных адекватно оценили степень выраженности эректильной дисфункции.

Учитывая широкое применение международного опросника субъективной оценки эректильной функции МИЭФ-5, нами было принято решение о необходимости оценки прогностической значимости и предтестовой вероятности наличия и степени выраженности ЭД по данным опросника в сравнении с объективными данными оценки ЭД. В связи с этим проведен корреляционный анализ ответов пациентов на вопросы опросника со степенью и длительностью эрекции по шкале Юнема после болюсного введения простагландина интракавернозно.

При проведении корреляционного анализа, прослеживается тенденция к наличию взаимосвязи между баллом опросника МИЭФ-5 и данными доплерографии ($r=0.42$; $p=0.07$), однако высока вероятность ошибки ввиду малого количества исследуемых больных.

В дальнейшем при проведении корреляционного анализа методом Спирмена выявлена значимая связь между ПССК и КДСК ($r=0.678$; $p=0.000$), КДСК и ИР ($r=-0.586$; $p=0.001$), а также степень эрекции по шкале Юнема (ЕR0-5) и ИР ($r=0.618$; $p=0.003$) (табл. 3).

Таблица 5. Оценка взаимосвязи ожирения и СОАС

Показатели СОАС	ИАГ r, p	ИД r, p	Мин. SpO ₂ r, p
Вес	r=0.272, p=0.022	r=0.263, p=0.03	нд
ИМТ	r=0.359, p=0.002	r=0.401, p=0.001	r=-0.332, p=0.005
ОТ/р	r=0.330, p=0.005	r=0.353, p=0.003	r=-0.313, p=0.008
ОТ	r=0.491, p<0.000	r=0.527, p=0.000	r=-0.298, p=0.01
ОТ/ОБ	r=0.362, p=0.002	r=0.377, p=0.001	нд

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОТ/р – отношение окружности талии к росту; ОТ – окружность талии; ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер; ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ; ИД – индекс десатурации; мин. SpO₂ – минимальная сатурация.

Таблица 6. Оценка взаимосвязи параметров СОАС и ЭД

Показатели	ИАГ r, p	ИД r, p	Мин. SpO ₂ r, p
ЭД 1-5	r=-0.501, p=0.02	нд	нд
ПССК	r=-0.502, p=0.02	r=-0.608, p=0.003	нд
КДСК	нд	нд	нд
ИР	r=-0.668, p<0.001	r=-0.603, p=0.004	r=0.443, p=0.04

Примечание: ПССК – пиковая систолическая скорость кровотока; КДСК – конечная диастолическая скорость кровотока; ИР – индекс резистентности; ЭД 1-5 – степень эрекции по шкале Юнема; ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ; ИД – индекс десатурации; мин. SpO₂ – минимальная сатурация.

Таблица 7. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа, включившего показатели нарушения дыхания во время сна и ожирения

	ПССК
Индекс апноэ/гипопноэ	$\beta = -0.443, p = 0.03$
ОТ/ОБ	$\beta = -0.379, p = 0.05$

Примечание: ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер.

Для определения выраженности абдоминального ожирения оценивались такие антропометрические параметры как рост, вес, индекс массы тела (ИМТ=кг/м²), измерение окружности талии и бедер, расчёт отношения окружности талии к росту (ОТ/р) и окружность талии к окружности бедер (ОТ/ОБ).

Согласно данным литературы, существует неоспоримая связь между ожирением и ЭД [25]. Несмотря на малое количество исследуемых (n=21), была выявлена статистически значимая связь между соотношением ОТ/ОБ с пиковой систолической скоростью кровотока (ПССК) как признака наличия артериогенной ЭД ($\beta = -0.38, p = 0.05$, по данным многофакторного корреляционного логистического анализа).

Таблица 8. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа, включившего уровень систолического артериального давления и ОТ/ОБ

	ПССК
САД	$\beta = -0.478, p = 0.02$
ОТ/ОБ	$\beta = -0.377, p = 0.05$

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер.

Таблица 9. Оценка взаимосвязи СОАС и ЭД с уровнем тревоги и депрессии

Показатели	С.Т. по Спилбергеру r, p	Л.Т. по Спилбергеру r, p	Депрессия Бека r, p
ЭД 1-5	r=0.32 p<0.05	нд	r=0.24; p<0.05
Эпворт	нд	нд	r=0.33; p<0.05
С.Т. по Спилбергеру	-	r=0.68; p<0.05	r=0.33; p<0.05

Примечание: ЭД 1-5 – степень эрекции по шкале Юнема; Эпворт – шкала дневной сонливости; С.Т. – ситуационная тревожность по шкале Спилбергера; Л.Т. – личностная тревожность по шкале Спилбергера.

При проведении логистического корреляционного анализа было показано, что при увеличении отношения ОТ/ОБ, что отражает выраженность абдоминального ожирения, повышается и вероятность ЭД (коэффициент регрессии = -19.7; p=0.02).

Таким образом, при исходно удовлетворительной эрекции (ER5), увеличение соотношения ОТ/ОБ повышает вероятность ухудшения эрекции, и, наоборот, при исходно сниженной эректильной функции (ER2), увеличение соотношения ОТ/ОБ снижает вероятность улучшения эрекции, способствуя дальнейшему ее прогрессированию.

Учитывая, что ожирение является независимым предиктором развития СОАС, мы оценили связь различных параметров ожирения со степенью тяжести СОАС по индексу апноэ/гипопноэ, индексу десатурации и минимальным уровнем сатурации. В этом случае корреляционный анализ методом Спирмена позволил выявить статистически значимую связь между тяжестью СОАС по основным показателям (ИАГ, ИД и мин. SpO₂) и параметрами ожирения (вес, ИМТ, ОТ, ОТ/р, ОТ/ОБ) (p<0.05) (табл. 5).

При проведении корреляционного анализа с применением теста Спирмена, выявлена отрицательная корреляционная связь между индексом апноэ/гипопноэ (ИАГ) и скоростными показателями кровотока пенильных артерий, такими как ПССК (r=-0.502; p=0.02) и ИР (r=-0.668; p<0.001), а также выраженностью эрекции по шкале Юнема (r=-0.501; p=0.02). Схожие данные получены и при сравнении ПССК и ИР с индексом десатурации (ИД) (r=-0.608; p=0.003 и r=-0.603; p=0.004, соответственно) (табл. 6).

Учитывая, выявленные статистически значимые связи показателей СОАС, ожирения и ЭД, проведена оценка взаимосвязей степени тяжести СОАС и параметров ожирения, независимо ассоциированных с выраженностью ЭД у больных с АГ. Как установлено в результате применения многофактор-

ной линейной регрессии, с худшим состоянием пенильного артериального кровотока, а именно пиковой систолической скорости кровотока, независимо ассоциированы большие значения соотношения ОТ/ОБ ($\beta = -0.379$, $p=0.05$) и большие значения ИАГ ($\beta = -0.443$, $p = 0.03$).

В многофакторной модели логистической регрессии, включившей индекс апноэ/гипопноэ и отношение ОТ/ОБ, была выявлена связь с выраженностью ЭД (табл. 7).

При применении многофакторной линейной регрессии, с ухудшением худшим качества пенильного артериального кровотока, а именно пиковой систолической скорости кровотока (ПССК), независимо ассоциированы большие значения отношения ОТ/ОБ ($\beta = -0.377$, $p = 0.05$) и более высокий уровень САД ($\beta = -0.478$, $p = 0.02$).

В многофакторной модели логистической регрессии, включившей уровень систолического артериального давления и отношение ОТ/ОБ, была выявлена связь с выраженностью ЭД (табл. 8).

С целью оценки психосоматического статуса больных с ЭД и СОАС после анкетирования проведен анализ методом Спирмена для выявления взаимосвязи выраженности ЭД и СОАС с параметрами тревожности и депрессии. При оценке влияния ЭД на уровень тревожности и депрессии была выявлена значимая связь тяжести ЭД (выраженность эрекции по шкале Юнема) с уровнем ситуационной тревожности по шкале Спилбергера и депрессии по шкале Бека ($p<0.05$).

При проведении корреляционного анализа, также, выявлена положительная связь уровня дневной сонливости по шкале Эпворт у больных СОАС с уровнем депрессии по шкале Бека ($p< .05$) (табл. 9).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что увеличение массы тела является одним из главных факторов, ведущих к прогрессированию симптомов СОАС. Как показало крупное исследование Wisconsin Sleep Cohort Study, СОАС страдают до 18 миллионов трудоспособного населения. При наблюдении 690 пациентов в течение 4-х лет средний вес увеличился от 85 до 88 кг и средний ИАГ увеличился от 4,1 до 5,5 событий в час. Последующая статистическая обработка показала, что у людей с исходным ИАГ менее 15 событий в час, увеличение веса всего на 10% способствовало развитию средней или тяжелой степени СОАС (ИАГ >15 соб/ч). Было также показано, что у больных с СОАС, увеличение или уменьшение ИАГ на 3% ассоциировано с увеличением или уменьшением массы тела на 1%, соответственно [26]. Распространенность СОАС у мужчин выше, чем у женщин примерно в 2 раза, а в группе мужчин в возрасте 40-60 лет СОАС диагностируется у каждого 5-6 мужчины [27].

По данным Andersen M.L. et al., ухудшение качества сна приводило к уменьшению уровня циркулирующих андрогенов у здоровых людей, что подтверждает биологическое значение сна в регуляции тестостерона, который имеет циркадный ритм [28]. Известно, что у 80% больных, имеющих апноэ сна, выявляется эректильная дисфункция, что сопровождается снижением потенции, сокращением фазы эрекции по времени и по степени, отсутствием спонтанной эрекции во время сна. И, наоборот, почти у 45% мужчин с эректильной дисфункцией имеют ИАГ >5 соб/ч. Тяжесть ЭД прямопропорциональна степени тяжести СОАС [29]. В нашем исследовании показана статистически значимая связь между параметрами СОАС и снижением эффективности пенильного кровотока и, как следствие, снижение степени и длительности эрекции по шкале Юнема.

У мужчин с СОАС, ожирением и ЭД формируется порочный круг: ожирение приводит к возникновению и прогрессированию СОАС, дефицит тестостерона, наблюдаемый при СОАС, приводит к снижению липолиза, скорости обмена веществ, что предрасполагает к ожирению, а жировые клетки подавляют выработку тестостерона, что способствует прогрессированию ЭД [18]. В данном исследовании не ставилась целью оценка взаимосвязи гормональных нарушений с выраженностью ЭД. Однако при оценке антропометрических параметров ожирения и их взаимосвязи с ЭД было показано, что при наличии абдоминального ожирения и увеличении такого параметра как отношение окружности талии к окружности бедер, снижается скорость артериального пенильного кровотока и, соответственно, возрастает выраженность ЭД. Кроме того, при увеличении отношения ОТ/ОБ вероятность усугубления ЭД возрастает.

Для оценки выраженности ЭД во всем мире активно используют опросник МИЭФ-5 [4]. Однако этот опросник носит субъективный характер и основывается исключительно на ощущениях больного. Высокий балл по данной шкале соответствует нормальной эректильной функции, что должно подтверждаться объективными методами обследования. В противопоставление этому, по данным как отечественной, так и зарубежной литературы отмечается несоответствие оценочных баллов по опроснику объективным данным [5, 30]. В нашем исследовании мы получили схожие с литературными данными результаты. Несмотря на выявленную тенденцию к статистически значимой связи между МИЭФ-5 и объективными данными, эти результаты требуют уточнения после завершения набора пациентов и окончательного анализа.

Эректильной дисфункцией страдает более 150 миллионов мужчин по всему миру. Часто данная патология встречается у больных с СОАС, ожирением и артериальной гипертензией [31]. Современные исследования показывают, что ожирение и СОАС связаны как с артериогенной ЭД, так и со снижением уровня биодоступного тестостерона. Вполне возможно, что связанный с ожирением гипогонадизм и повышенный сердечно-сосудистый риск могут частично оправдывать более высокую распространенность ЭД у людей с избыточным весом и ожирением [32]. Как показано в ряде исследований ожирение, ЭД и СОАС зачастую сопровождаются повышенной тревожностью и депрессивными расстройствами [33, 34]. В нашем исследовании прослеживается взаимосвязь между уровнем тревожности, выраженностью сонливости и степенью ЭД у больных с СОАС.

Многие исследователи сходятся во мнении, что ЭД должна рассматриваться в качестве предиктора сердечно-сосудистых заболеваний [35, 36]. В свою очередь, ЭД, наблюдаемая у больных с АГ и СОАС, рассматривается как наиболее ранняя манифестация атеросклероза и как предиктор сердечно-сосудистых нарушений.

С практической точки зрения, основываясь на результатах нашей работы, мы можем рекомендовать больным с АГ (особенно 2 и 3 степени), избыточной массой тела и СОАС (особенно средней и тяжелой степени) не пренебрегать консультацией уроandroлога даже при отсутствии жалоб на ухудшение качества эрекции. И, наоборот, при наличии ЭД в сочетании с избыточной массой тела или ожирением, необходимо всестороннее обследование врачом-кардиологом, с целью раннего выявления и коррекции сердечно-сосудистой патологии [37], а также проведение любого метода обследования, для исключения нарушений дыхания во сне.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Henry A. Feldman, Irwin Goldstein, Dimitrios G., Hatzichristou et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study J. Urology 1994; 151:54-61.
2. Edward O. Laumann, Anthony Paik, Raymond C. Rosen. Sexual Dysfunction in the United States Prevalence and Predictors. JAMA. 1999; 281(6):537-544. doi:10.1001/jama.281.6.537
3. Hatzimouratidis K. (Chair), Giuliano F., Moncada I. et al. EAU Guidelines on Erectile Dysfunction, Premature Ejaculation, Penile Curvature and Priapism European Association of Urology 2016.
4. Rosen R.C. et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology 1997; 49:822-830.
5. Abdelrahman Elnashara Amr M., Gadallaha Alaa A., Abdelaala. Can the International Index of Erectile Function (IIEF-5) be used as a diagnostic tool to the severity of vasculogenic erectile dysfunction? Middle East Fertility Society Journal Volume 17, Issue 2, June 2012, Pages 101-104.
6. Kassouf W., Carrier S. A comparison of the International Index of Erectile Function and erectile dysfunction studies BJU Int. 2003 May; 91(7):667-9.
7. Пушкарь Д. Ю. Эректильная дисфункция — современные методы диагностики и лечения // Справочник поликлинического врача. 2004. № 2 / Pushkar D. Yu. Erectile dysfunction — modern methods of diagnosis and treatment // Handbook of a polyclinic. 2004. No. 2.
8. Bull World Health Organ 2013; 91:549–550. doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.13.020813>.
9. Burwell C. S., Robin E. D., Whaley R. D., Bicklemann A. G. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. (англ.) // Am. J. Med. 1956; 21(5):811-818. DOI: 10.1016/0002-9343(56)90094-8.
10. Guilleminault C., Eldridge F., Dement W.C. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome, 1973. Science 1973; 181, 856-8.
11. Grote L. et al Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. J Hypertens, 2000.
12. Takasaki Y., Orr D., Pipkin J. et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure on sleep apnoea in congestive heart failure. Am. Rev. Respir. Dis. 1989; 140:1578-1584.
13. Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Синдром обструктивного апноэ во время сна: механизмы развития, клиническое значение, связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принципы лечения. Кардиологический вестник, 2009; 2:89-103. / Litvin A.Yu., Chazova I.E.: Obstructive sleep apnea: mechanisms of development, clinical significance, connection with cardiovascular diseases, principles of treatment // Kardiologicheskyy vestnik, 2009; 2:89-103. [in Russian]
14. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis: World Health Day 2013.
15. Nieto, F.J., Young, T.B., Lind, B.K. et al. (2000) Association of Sleep-Disordered Breathing, Sleep Apnea, and Hypertension in a Large Community-Based Study. Sleep Heart Health Study. The Journal of the American Medical Association, 283, 1829-1836. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.283.14.1829>.
16. Буторова Е.А., Шария М.А., Литвин А.Ю. и соавт. Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке мягких тканей вокруг верхних дыхательных путей у больных с ожирением и синдромом обструктивного апноэ во время сна. Вестник рентгенологии и радиологии. 2017; 98(2):79-82. DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-2-79-85. / Butorova E.A., Shariya M.A., Litvin A.Yu. et al. "The possibilities of magnetic resonance imaging in the evaluation of soft tissues around the upper respiratory tract in patients with obesity and obstructive sleep apnea syndrome during sleep." Herald of radiology and radiology. 2017; 98(2):79-82. [in Russian]. DOI: 10.20862 / 0042-4676-2017-98-2-79-85.
17. Young T. et al.: Interactions Between Obesity and Obstructive Sleep Apnea Chest. 2010 Mar; 137(3): 711–719.
18. Lu G., Xu Z.W., Zhang Y.L. et al. Correlation among obstructive sleep apnea syndrome, coronary atherosclerosis and coronary heart disease. Chin Med J (Engl). 2007; 120 (18). 20: 1632–1634.
19. Szymanski F.M, Filipiak K.J, Hryniewicz - Szymanska A. et al. The high risk of obstructive sleep apnea-an independent risk factor of erectile dysfunction in ST-segment elevation myocardial infarction patients. J Sex Med. – 2011; 8(5): 1434-1438.
20. Pittaras F. et al. Erectile Dysfunction in Hypertension and Cardiovascular Disease: A Guide for Clinicians Journal of Hypertension. 2011, 29: 403–407.
21. Vlachopoulos C., Ioakeimidis N., Terentes-Printzios D. et al. The triad: erectile dysfunction-endothelial dysfunction-cardiovascular disease. Curr Pharm. Des. 2008; 14: 3700–14.
22. Giugliano F., Esposito K., Di Palo C. et al. Erectile dysfunction associates with endothelial dysfunction and raised proinflammatory cytokine levels in obese men. J Endocrinol Invest. 2004 Jul-Aug; 27(7):665-9.
23. Kaiser D.R., Billups K., Mason C. 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 Jan 21; 43(2):179-84.
24. Ashwell M., Gunn P., Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2012; 13:275-286.
25. Pasquali R., Macor C., Vicennati V. et al. Effects of acute hyperinsulinemia on testosterone serum concentrations in adult obese and normal-weight men. Metabolism. 1997; 46 (5): 526–529.
26. Young T., Wisconsin Sleep Cohort Study. Sleep Med Clin. Author manuscript; available in PMC 2010 Mar 1. Published in final edited form as: Sleep Med Clin. 2009 Mar 1; 4(1): 37–46.
27. Franklin K.A., Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. J Thorac Dis. 2015 Aug; 7(8): 71311–1322. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.11.
28. Andersen M.L., Tufik S. The effects of testosterone on sleep and sleep-disordered breathing in men: its bidirectional interaction with erectile function. Sleep Med Rev. 2008; 12(5): 365-379.
29. Chia-Min Chen, Ming-Ju Tsai, Po-Ju Wei et al. Erectile Dysfunction in Patients with Sleep Apnea – A Nationwide Population-Based Study. PLoS One. 2015; 10(7): e0132510. Published online 2015 Jul 15. doi:10.1371/journal.pone.0132510.
30. Rosen J.C., Cappelleri and Gendrano. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. International Journal of Impotence Research 2002; 14: 226–244.
31. Hirshkowitz M., Karacan I., Gurakar A., Williams R.L. Hypertension, Erectile Dysfunction, and Occult Sleep Apnea,

- Sleep*, 1989, 223-232, DOI: 10.1093/sleep/12.3.223.
32. Гамидов С.И., Тажетдинов О.Х., Павловичев А.А. и соавт. Особенности патогенеза, диагностики и лечения эректильной дисфункции у больных с гипогонадизмом. *Пробл. эндокринол.* 2010; 5: 33–42. / Gamidov S.I., Tazhetdinov O.H., Pavlovich A.A. et al. Features of pathogenesis, diagnosis and treatment of erectile dysfunction in patients with hypogonadism. *Probl. endocrinol.* 2010; 5: 33-42. [in Russian]
33. Lykouras L, Michopoulos J. Anxiety disorders and obesity. *Psychiatriki.* 2011; 22:307–13.
34. Lee SA1, Han SH2, Ryu HU2. Anxiety and its relationship to quality of life independent of depression in patients with obstructive sleep apnea. *J Psychosom Res.* 2015 Jul;79(1):32-6. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.01.012.
35. Schipilliti M., Caretta N., Palego P. et al. Metabolic syndrome and erectile dysfunction: the ultrasound evaluation of cavernosal atherosclerosis. *Diabetes Care.* 2011; 34 (8): 1875–1877.
36. Roth A., Kalter-Leibovici O., Kerbis Y. et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in men with diabetes, hypertension, or both diseases: a community survey among 1412 Israeli men. *ClinCardiol.* 2003; 26 (1): 25–30.
37. Montorsi P., Ravagnani P.M., Galli S. et al. The artery size hypothesis: a macrovascular link between erectile dysfunction and coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96(26):19-23.

Принята к публикации: 19.09.2018



Alekseeva T.A.¹, Gamidov S.I.², Elfimova E.M.¹, Starostin I.V.³, Litvin A.Yu.¹, Chazova I.Ye.¹

ERECTILE DYSFUNCTION AND OBESITY IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND ARTERIAL HYPERTENSION

¹*Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia,*

²*National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov of the Ministry of Health of Russia,*

³*Clinic THREE GENERATIONS, Moscow, Russia*

SUMMARY

Objective: to study the relationship between erectile dysfunction and obesity parameters and the severity of obstructive sleep apnea in patients with arterial hypertension.

Material and methods: 71 patients with different severity of erectile dysfunction, overweight and obesity of grade 1, mild and severe obstructive sleep apnea and arterial hypertension were included in the study. The data of cardiorespiratory monitoring, anthropometric parameters of obesity were analyzed and the severity of erectile dysfunction was assessed by intracavernous pharmacodopplerography, the results were compared with the subjective opinion of patients on the degree of severity of erectile dysfunction according to the IIEF-5 questionnaire. All patients underwent psychosomatic status analysis according to the questionnaire scales: assessment of daytime drowsiness on the Epworth scale, severity of personal and situational anxiety on the Spielberger scale and depression level on the Beck scale.

Results: comparative analysis revealed statistically significant links between anthropometric data of obesity with OSA parameters (apnea/hypopnea index, desaturation index) ($p<0.05$), as well as the severity of erectile dysfunction (in terms of erection and dopplerography with evaluation of the of penile blood flow) ($p<0.05$). A statistically significant negative relationship between the quality

of penile blood flow and the degree of arterial hypertension was revealed too ($p=0.02$). In a comparative analysis of the subjective state of erectile function and objective examination, no statistically significant association was revealed ($p=0.07$). As a result of the multifactorial linear regression, we have shown that with an increase of the waist circumference to the hip circumference ratio and a higher apnea/hypopnea index, the condition of penile arterial blood flow worsens, namely, a decrease in the peak systolic blood flow velocity ($\beta=-0.39$, $p=0.05$; $\beta=-0.44$, $p=0.03$, respectively). When assessing the psychosomatic state of patients, a significant correlation has been found between the severity of depression in the Beck scale and the level of personal and situational anxiety according to the Spielberger scale ($p<0.05$). The relationship between depression level on the Beck scale and the degree of situational anxiety with the severity of erectile dysfunction on the Juname scale has been also shown ($p<0.05$).

Conclusion: the combination of overweight or obesity with obstructive sleep apnea and arterial hypertension gives ground to suspect the presence of different severity of erectile dysfunction. The severity of ED is directly proportional to the level of anxiety and depression according to the questionnaire scales.

Keywords: *erectile dysfunction, obesity, obstructive sleep apnea, arterial hypertension.*

Information about authors:

Elfimova Evgenia Mikhailovna	PhD (med.), Research worker of the Laboratory of Sleep Apnea of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia; 15a, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552, Russia.
Litvin Alexander Yurievich	Dr. med habil, Head of the Laboratory of Sleep Apnea of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia; 15a, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552, Russia.
Chazova Irina Yevgenievna	Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. med habil, Director of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Head of the Department of Hypertension of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia; 15a, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552, Russia.
Gamidov Safar Israilovich	Head of the Division of Urology and Andrology, Dr. med habil, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Fertility of the Faculty for Post-graduate Occupational Education I of the Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov of the Ministry of Health of Russia; 4, Akademika Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Starostin Ivan Vasilievich	PhD (med.), physician-cardiologist, Clinic THREE GENERATIONS, LLC
Corresponding author: Alekseeva Tatiana Anatolievna	Postgraduate student of the Department of Hypertension, laboratory assistant-researcher of the Laboratory of Sleep Apnea of the Department of Hypertension of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia; 15a, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552, Russia, t-a86@mail.ru; Phone: 8-915-405-76-85

For citation: Алексеева Т.А., Гамидов С.И., Елфимова Е.М., Старостин И.В., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Взаимосвязь эректильной дисфункции с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением у больных с артериальной гипертензией. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Ноябрь 25; 4: 20-27 [Trans. into Eng. ed.: Alekseeva T.A., Gamidov S.I., Elfimova E.M., Starostin I.V., Litvin A.Yu., Chazova I.Ye. Erectile dysfunction and obesity in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. Eurasian heart journal. 2018, November 25; 4: 28-34]

AH – arterial hypertension,
 AHI – apnea/hypopnea index,
 DI – desaturation index,
 BMI – body mass index,
 RI – resistance index,
 IIEF-5 – international index of erectile function,
 EDBFV – end-diastolic blood flow velocity,
 HC – hip circumference,
 WC – waist circumference,
 PSBFV – peak systolic blood flow velocity,
 OSA – obstructive sleep apnea,
 USDG – ultrasound Dopplerography,
 ED – erectile dysfunction.

INTRODUCTION

The problem of gender medicine including an interdisciplinary approach to male health becomes more and more urgent today. A large-scale epidemiologic study, Massachusetts Male Aging Study (MMAS), revealed erectile dysfunction (ED) in 52% of males aged 40-70 years and 2/3 of them had signs of moderate or severe ED. According to the findings of the study performed by Feldman H.A. et al., more than 150 million males in the general population had erectile problems in 1995. As early as 1992 Laumann E.O. et al. analyzed more than 1,400 males aged 18-59 years and more than 30% of them had ED of different severity [1, 2].

According to the latest recommendations of the European Association of Urology, erectile dysfunction is a persistent condition characterized by the inability to achieve or maintain an erection adequate for satisfactory sexual activity [3].

Taking into account sensitivity of the issue, it is recommended to use an international index of erectile function, the modified questionnaire (IIEF-5), in order to assess erection quality [4]. This questionnaire is intended to assess the male sexual function associated with his ability to achieve and maintain erection adequate for normal sexual activity. But considering that initial signs of ED may be not manifested subjectively, especially in those cases when the matter concerns organic etiology of ED, objective diagnostics of ED should be performed [5, 6].

Noninvasive intracavernous pharmacodopplerography is a golden standard for ED verification today. This method is based on the assessment of erection quality and its duration using the international Juname scale after a bolus injection of prostaglandin E1. The result is considered satisfactory if normal erection develops within 5-10 min and lasts for 30-60 min. Delayed development of erection within 20-25 minutes may be evidence of arterial blood flow insufficiency of the penis. Rapid tumescence loss is the evidence of venous insufficiency. Absence of tumescence or development of incomplete tumescence after injection of the drug may be evidence of cavernous tissue sclerosis and decompensated arterial and/or venous insufficiency. The erection degree is assessed using a six-point scale where E0 means non-response to injection of prostaglandin; E1 – insignificant tumescence (penis elongation);

E2 – incomplete tumescence (penile diameter increase); E3 – complete tumescence (maximum diameter increase with maximum possible penis length); E4 – semi-rigid penis condition and E5 – normal erection. Color Ultrasound Dopplerography (USDG) of the penile vessels is performed subsequently; it is necessary for diagnostics of organic ED. USDG of the penile vessels is the most informative when it is performed at rest and after pharmacologically induced erection. When performing USDG of the penile vessels it is extremely important to assess blood flow velocity parameters, namely, peak systolic blood flow velocity (PSBFV), end-diastolic blood flow velocity (EDBFV), and resistance index (RI). Decreased PSBFV is observed in arteriogenic ED, increased EDBFV is seen in venous occlusive ED and decreased RI may be revealed in both cases and also in patients with mixed genesis of ED. Isolated decrease of RI is often a sign of compensated organic ED [7].

According to the World Health Organization (WHO), adult body mass index (BMI) of more than 25 kg/m² is considered as overweight and BMI of more than 30 kg/m² is assessed as obesity. According to the latest data, approximately 70% of the population are overweight and 30% of the population suffers from obesity of different severity. As recent studies show, 150 minutes of moderate aerobic physical activity per week lower the risk of coronary heart disease (CHD) and diabetes mellitus (DM) by 30 and 27%, respectively [8].

It is common to distinguish overweight (BMI of 25-29.9 kg/m²), obesity of grade 1, 2 and 3 or morbid obesity (BMI of 30-34.9; 35-39.9; 40-44.9, respectively) [9].

About one third of the whole adult population of the Earth experience such sound phenomenon as snore. Snore is one of the main symptoms of obstructive sleep apnea (OSA). The definition of OSA was formulated by C. Guilleminault in 1973: Obstructive sleep apnea is a condition characterized by presence of snore, periodically repeating partial or complete breathing interruption during sleep which is long enough to result in decreased blood oxygen level, rough sleep fragmentation and excessive daytime drowsiness. In order to diagnose OSA, apnea episodes should last for not less than 10 s and occur not rarer than 5 times per hour [10]. The prevalence rate of OSA in adult population is 5-7% and in this situation 1-2% of people suffer from severe forms of the disease [11].

The patients with severe degree of OSA may have more than 500 breathing interruptions during sleep with the total duration of up to 3-4 hours that results in acute and chronic hypoxemia, that, in its turn, increases significantly the risk of cardiovascular diseases such as arterial hypertension, cardiac rhythm and conduction disturbances, myocardial infarction, stroke and sudden cardiac death [12, 13].

Arterial hypertension (AH) takes the first place by the prevalence rate among all cardiovascular diseases and it is also one of the main reasons causing morbidity and mortality of the population. According to WHO, the prevalence rate of AH is 20-30% among the world population. In Russia approximately 40% of adult population has arterial hypertension [14]. According to the American Heart

Association data concerning prevention, diagnostics and treatment of arterial hypertension, OSA was assessed as the first one among all causes of secondary AH and also among all causes for its refractory form [15].

As it is known, overweight and obesity are predisposing causes of OSA [16]. Approximately 25% of patients with BMI of 25-28 kg/m² suffers at least from mild degree of OSA with apnea/hypopnea index (AHI) of less than 15 events/hour [17].

It should be mentioned that an interrelationship between OSA and ED is evidenced by the fact that the standard methods for treatment of ED are insufficiently effective in patients with OSA of severe degree and vice versa breathing recovery during sleep is accompanied with potency recover in most males [18, 19].

ED is more often revealed in the group of males with insufficient night decrease of blood pressure (BP) level, in whom more significant diastolic dysfunction, increased lipid, glucose and uric acid levels in the blood plasma were found later [20]. At present it is generally recognized that most cases of ED are a precursory symptom of peripheral atherosclerosis, which, in its turn, is associated with a wide range of cardiovascular complications [21]. It is proven that AH favors vascular wall remodeling, decreased elasticity and decreased lumen of blood vessels supplying blood during erection, that, in its turn, results in development of organic ED [22, 23].

Taking into account the indisputable role of OSA in the development of ED, it seems urgent to assess the presence and degree of organic ED and to reveal the relationship with obesity in males capable of working suffering from arterial hypertension.

MATERIALS AND METHODS

Characteristics of the patients included in the study

71 patients with different severity of ED, overweight and obesity of grade 1, mild and severe OSA and AH were included in the study. All patients underwent the investigation on outpatient basis or were investigated and treated at the Department of Hypertension of the

Table 1. Initial characteristics of the patients

Parameter	Median
Age, years	47,9 [32; 64]
Weight, kg	99,2 [75; 127]
BMI, kg/m ²	30,8 [25,1; 34,9]
SBP, mm Hg	147,4 [120; 180]
DBP, mm Hg	87,9 [70; 110]
Duration of AH, years	8,5 [4; 13]
Degree of AH, degree	1,4 [1; 3]
AHI, events/h	25,4 [5,5; 88,5]
DI, events/h	22,2 [2,6; 102,4]
Min. SpO ₂ , %	79,2 [45; 89]
Epworth scale	8,6 [0; 24]
IIEF-5, score	16,9 [5; 20]
Personal anxiety	42,7 [26; 62]
Situational anxiety	38,8 [21; 74]
Depression level	9,4 [0; 38]

Note: BMI – body mass index; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; AHI – apnea/hypopnea index; DI – desaturation index; min. SpO₂ – minimum saturation; IIEF-5 – international index of erectile function.

Table 2. Initial levels of erectile function (n=21)

Parameter	Median
IIEF-5, score	16, [5; 20]
ER0-5	3,6 [2; 5]
PSBFV, cm/s	38,6 [18,8; 62,3]
EDBFV, cm/s	9,2 [4,3; 18,7]
RI	0,79 [0,52; 1,0]

Note: IIEF – international index of erectile function; ED 1-5 – erection degree according to the Juname scale; PSBFV – peak systolic blood flow velocity; EDBFV – end-diastolic blood flow velocity; RI – resistance index.

Table 3. Assessment of erectile function parameters

Correlations	r	p
PSBFV/EDBFV	0.678	0.000
EDBFV/RI	-0.586	0.001
ED 1-5/RI	0.618	0.003

Note: PSBFV – peak systolic blood flow velocity; EDBFV – end-diastolic blood flow velocity; RI – resistance index; ED 1-5 – erection degree according to the Juname scale.

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia from October, 2016 to October, 2017.

Inclusion and exclusion criteria

The study inclusion criteria were: male sex, age of 30-64 years, overweight or obesity of grade 1 (BMI of 25-34.9 kg/m²), mild and severe obstructive sleep apnea

(5 events/h >AHI <15 events/h or >30 events/h), availability of findings indicative of erectile dysfunction (according to IIEF-5 questionnaire), arterial hypertension, signature of informed consent form.

The patients with coronary heart disease, diabetes mellitus, cardiac rhythm disturbances, any other condition requiring administration of beta-blocking drugs, obesity of grade 2-3 (BMI ≥ 35 kg/m²), moderate obstructive sleep apnea

(AHI of 15-29.9 events/h), significant renal and hepatic impairment were excluded from the study.

Laboratory and instrumental methods of investigation

The anthropometrical data was obtained by measuring the height (h), weight, waist circumference (WC), hip circumference (HC) and then WC/HC and WC/h ratios were calculated. At present the standard practice is to consider the values of less than 1.0 and 0.5 for WC/HC and WC/h, respectively, as normal [24]. Body mass index (BMI) was calculated using Quetelet formula: body weight (kg)/squared height (m) (kg/m²). The patients with overweight and obesity of grade 1 were included in the study irrespective of the WC/HC and WC/h ratios. The initial characteristics of the patients are shown in table 4.

In order to assess the severity of OSA we performed cardiorespiratory monitoring using the devices Somte/Compumedics (Australia), Grass Technologies (USA), Incart/Cardiotehnika (Russia) or respiratory monitoring using the device Somnocheck micro/Weinmann (Germany). The diagnosis of mild or severe OSA was made in patients with 5 events/h >AHI <15 events/h or >30 events/h, respectively.

The presence and degree of ED were assessed preliminarily by completing the IIEF-5 questionnaire. Presence of ED was supposed in patients with score of less than 21; the mild, moderate and

Table 4. Initial anthropometrical data

Parameter	Mean/Median
Weight, kg	99,2 [75; 127]
BMI, kg/m ²	30,8 [25,1; 34,9]
WC, cm	105,2 [88; 127]
HC, cm	102,7 [111;120]
WC/HC	1,14 [0,83; 1,91]
WC/h	0,55 [0,45; 0,65]

Note: BMI – body mass index; WC – waist circumference; HC – hip circumference; WC/HC – ratio of waist circumference to hip circumference; WC/h – ratio of waist circumference to height.

Table 5. Assessment of correlation between obesity and OSA

OSA parameters	AHI r, p	DI r, p	Min. SpO ₂ r, p
Weight	r=0.272, p=0.022	r=0.263, p=0.03	HD
BMI	r=0.359, p=0.002	r=0.401, p=0.001	r=-0.332, p=0.005
WC/h	r=0.330, p=0.005	r=0.353, p=0.003	r=-0.313, p=0.008
WC	r=0.491, p<0.000	r=0.527, p=0.000	r=-0.298, p=0.01
WC/HC	r=0.362, p=0.002	r=0.377, p=0.001	HD

Note: BMI – body mass index; WC/h – ratio of waist circumference to height; WC – waist circumference; WC/HC – ratio of waist circumference to hip circumference; AHI – apnea/hypopnea index; DI – desaturation index; min. SpO₂ – minimum saturation.

severe degree were supposed in patients with score of 16-20, 11-15 and 5-10, respectively. 21 patients out of 71 underwent pharmacodopplerography of penile vessels with intracavernous injection of prostaglandin E1 (bolus injection of 10 µg of Alprostadil) with subsequent assessment of erection intensity and duration using the Juname scale (from 0 to 5) and assessment of blood flow velocity parameters by means of color Dopplerography such as peak systolic blood flow velocity (PSBFV), end-diastolic blood flow velocity (EDBFV) and resistance index (RI) calculated using formula: (PSBFV – EDBFV)/PSBFV. This investigation was performed on outpatient basis after completing the questionnaires, at the National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov of the Ministry of Health of Russia. The presence of arteriogenic ED was evidenced by decreased PSBFV (to less than 35 cm/s), venous occlusive ED was confirmed by increased EDBFV (to more than 5 cm/s); decreased RI (to less than 0.85) (may be revealed in both cases and also in patients with mixed genesis of ED. Isolated decrease of RI is often a sign of compensated organic ED.

The clinical blood pressure level was measured using Korotkov's method. The AH duration was elucidated by obtaining the anamnestic survey and basing on the data of the medical documents submitted by the patients.

All patients were offered to complete the questionnaires in order to assess their psychosomatic status at the stage of inclusion in the study. When assessing the daytime drowsiness using the Epworth scale, we considered the total score of more than

8 as presence of drowsiness and the score of more than 10 as significant daytime drowsiness. The Spielberger scale was used for revealing the severity of personal and situational anxiety, and depression level was assessed with the help of the Beck scale. The anxiety and depression degrees are assessed as mild, moderate and severe depending on the score. The Spielberger scale assesses mild anxiety as a score of less than 30, the score of 31-44 indicates moderate degree and the score of more than 45 means severe anxiety. When assessing depression level using the Beck scale, the score of 10-15 means mild depression, the score of 16-19 indicates moderate depression, the score 20-29 shows significant depression and the score of more than 30 evidences severe depression.

The statistical data processing was carried out using the software Statistica 10, Stata 15.0. The parameter distribution normality was determined using Shapiro-Wilk test and visually by the graph of distribution. The mean and standard deviation are presented for parameters with normal distribution. The median with interquartile range is provided for parameters with non-normal distribution. The Spearman nonparametric method was used to reveal and assess the relationship between two rows of compared data. The statistical significance level of statistical tests used was considered as less than 0.05.

RESULTS

The average age of the patients included in the study was 47.9±9.2 years. According to findings of the IIEF-5, mild ED was observed in 51 (71.8%) patients, while moderate and severe degree was found only in 20 (28.2%) patients. The duration of arterial hypertension was on average 8.5 years; the patients did not differ in the stage of essential hypertension.

According to findings of the IIEF-5 questionnaire, average score was 16.9 which corresponded to mild ED. But while performing the pharmacological test and assessing the erection degree according to the Juname scale after the drug administration, the erection degree was 3.6 which corresponded to moderate ED. Thus, less than 30% of the patients assessed the severity of erectile dysfunction adequately.

Taking into account the wide use of the international questionnaire for subjective assessment of erectile function, IIEF-5, we made a decision that it was necessary to estimate the prognostic significance and pre-test probability of presence and severity of ED basing on the data of the questionnaire as compared to objective findings of ED assessment. Therefore, we performed correlation analysis of the patients' answers to the questions of the questionnaire with erection degree and duration according to the Juname scale and intracavernous bolus injection of prostaglandin.

The correlation analysis reveals a trend to correlation between the score of IIEF-5 questionnaire and findings of Dopplerography (r=0.42; p=0.07) but probability of error is high because of small number of the patients under study.

Subsequently, the correlation analysis using the Spearman method found a statistically significant correlation between PSBFV and EDBFV (r=0.678; p=0.000), EDBFV and RI (r=-0.586; p=0.001) and also erection degree according to the Juname scale (ER0-5) and RI (r=0.618; p=0.003) (Table 3).

In order to determine the grade of abdominal obesity we assessed such anthropometrical parameters as height, weight, body mass index (BMI=kg/m²), measured waist and hip circumference and calculated the ratio of waist circumference to the height (WC/h) and waist circumference to hip circumference (WC/HC).

Table 6. Assessment of correlation between OSA and ED parameters

Parameters	AHI r, p	DI r, p	Min. SpO ₂ r, p
ED 1-5	r=-0.501, p=0.02	no data	no data
PSBFV	r=-0.502, p=0.02	r=-0.608, p=0.003	no data
EDBFV	no data	no data	no data
RI	r=-0.668, p<0.001	r=-0.603, p=0.004	r=0.443, p=0.04

Note: PSBFV – peak systolic blood flow velocity; EDBFV – end-diastolic blood flow velocity; RI – resistance index; ED 1-5 – erection degree according to the Juname scale; AHI – apnea/hypopnea index; DI – desaturation index; min. SpO₂ – minimum saturation.

Table 7. Results of multifactorial logistic regression analysis which included parameters of apnea and obesity

	PSBFV
Apnea/hypopnea index	$\beta = -0.443$, p = 0.03
WC/HC	$\beta = -0.379$, p = 0.05

Note: WC/HC – ratio of waist circumference to hip circumference.

According to the literature, there exists an undisputable correlation between obesity and ED [25]. In spite of small number of the patients under study (n=21) we revealed a statistically significant correlation between the WC/HC ratio and peak systolic blood flow velocity (PSBFV) as a sign of arteriogenic ED ($\beta = -0.38$, p=0.05, basing on the data of multifactorial logistic analysis).

The logistic correlation analysis showed that probability of ED increased as the WC/HC ratio reflecting the degree of abdominal obesity grew (regression coefficient = -19.7; p=0.02).

Thus, in the patients with initially satisfactory erection (ER5), increased WC/HC ratio enhances probability of erection worsening and, vice versa, in the patients with initially lowered erectile function (ER2) increased WC/HC ratio lowers the probability of erection improvement and favors its further progression.

Taking into account that obesity is an independent predictor of OSA, we assessed the correlation between different obesity parameters and OSA severity by apnea/hypopnea index, desaturation index and minimum saturation level. In this case the correlation analysis using Spearman method allowed to reveal a statistically significant correlation between OSA severity (by the basic parameters AHI, DI and min. SpO₂) and obesity parameters (weight, BMI, WC, WC/h, WC/HC) (p<0.05) (Table 5).

When performing the correlation analysis using Spearman test we revealed a negative correlation between apnea/hypopnea index (AHI) and blood flow velocity parameters of the penile arteries such as PSBFV (r=-0.502; p=0.02) and RI (r=-0.668; p<0.001) and also erection degree according to the Juname scale (r=-0.501; p=0.02). The similar data was obtained when comparing PSBFV and RI with desaturation index (DI) (r=-0.608; p=0.003 and r=-0.603; p=0.004, respectively) (Table 6).

Taking into account the revealed statistically significant correlations between OSA, obesity and ED parameters we assessed the relationships between OSA severity and obesity parameters associated independently with ED severity in the patients with AH.

Table 8. Results of multifactorial logistic regression analysis which included the systolic blood pressure level and WC/HC

	PSBFV
SBP	$\beta = -0.478$, p = 0.02
WC/HC	$\beta = -0.377$, p = 0.05

Note: SBP – systolic blood pressure; WC/HC – ratio of waist circumference to hip circumference.

The multifactorial linear regression showed that increased values of WC/HC ratio ($\beta = -0.379$, p=0.05) and higher AHI values ($\beta = -0.443$, p = 0.03) were independently associated with worsened condition of the penile arterial blood flow, namely, peak systolic blood flow velocity.

A multifactorial logistic regression model, which included apnea/hypopnea index and WC/HC ratio, revealed correlation with ED severity (Table 7).

The multifactorial linear regression showed that increased values of WC/HC ratio ($\beta = -0.377$, p=0.05) and higher SBP values ($\beta = -0.478$, p=0.02) were independently associated with worsened quality of the penile arterial blood flow, namely, peak systolic blood flow velocity (PSBFV).

A multifactorial logistic regression model, which included the systolic blood pressure level and WC/HC ratio, revealed correlation with ED severity (Table 8).

In order to assess the psychosomatic status of the patients with ED and OSA, we performed analysis using the Spearman method after completing the questionnaire to reveal a correlation between ED and OSA degree and anxiety and depression parameters. The assessment of the effect exerted by ED on the anxiety and depression level revealed statistically significant correlation between ED severity (erection degree by the Juname scale) and the level of situational anxiety according to the Spielberger scale and depression according to the Beck scale (p<0.05).

The correlation analysis also found a positive correlation between the daytime drowsiness level according to the Epworth scale in patients with OSA and depression level according to the Beck scale (p<0.05) (Table 9).

CONCLUSION AND DISCUSSION

It is known that increased body weight is one of the main factors resulting in progression of OSA symptoms. As a large-scale study, Wisconsin Sleep Cohort Study, has shown, up to 18 million people capable of working suffer from OSA. When 690 patients were followed up for 4 years, their mean body weight increased from 85 to 88 kg and mean AHI grew from 4.1 to 5.5 events per hour. Subsequent statistical processing showed that the increase of the body weight only by 10% favored the development of moderate or severe OSA (AHI >15 events/h) in persons with initial AHI of less than 15 events per hour. It was also shown that the increase or decrease of AHI by 3% in the patients with OSA was associated with the increase or decrease of the body weight by 1%, respectively [26]. The prevalence rate of OSA in males is approximately 2 times as high as in females and OSA is diagnosed in every 5-6th male in the male group aged 40-60 years [27].

According to Andersen M.L. et al., the worsened sleep quality resulted in the decreased circulating androgen level in healthy patients under study which confirmed the biological significance of sleep in regulation of testosterone production which has circadian rhythm [28]. It is known that 80% of the patients with sleep apnea

Table 9. Assessment of correlation between OSA, ED and anxiety and depression level

Parameters	SA according to Spielberger scale r, p	PA according to Spielberger scale r, p	Depression according to Beck scale r, p
ED 1-5	r=0.32 p<0.05	no data	r=0.24; p<0.05
Epworth scale	no data	no data	r=0.33; p<0.05
SA according to Spielberger scale	-	r=0.68; p<0.05	r=0.33; p<0.05

Note: ED 1-5 – erection degree according to the Juname scale; Epworth scale – scale of daytime drowsiness; SA according to Spielberger scale – situational anxiety according to the Spielberger scale; PA according to Spielberger scale – personal anxiety according to the Spielberger scale.

have erectile dysfunction which is accompanied by decreased potency, shortened erection phase in terms of time and degree, absence of spontaneous erection during sleep. And vice versa almost 45% of males with erectile dysfunction have AHI of more than 5 events per hour. The severity of ED is directly proportional to OSA severity [29]. Our study has shown a statistically significant correlation between OSA parameters and decreased efficiency of the penile blood flow and, as a consequence, lowered degree and shortened duration of erection according to the Juname scale.

A vicious circle is formed in males with OSA, obesity and ED: obesity leads to onset and progression of OSA; testosterone deficit observed in males with OSA results in decreased lipolysis and metabolic rate what predisposes to obesity; and adipose cells inhibit testosterone production which favors progression of ED [18]. This study was not aimed at the assessment of the correlation between hormone disorder and ED degree. But the assessment of anthropometric obesity parameters and their relationship with ED showed that abdominal obesity and increase of such parameter as the ratio of the waist circumference to hip circumference are associated with decreased blood flow velocity in the penile arteries and, correspondingly, more severe ED. Besides that, the probability of ED aggravation grows as WC/HC ratio increases.

The IIEF-5 questionnaire is actively used all around the world to assess the severity of ED [4]. But this questionnaire has a subjective nature and is based exclusively on the patient's sensations. The high score according to this scale corresponds to normal erectile function what should be confirmed by objective methods of investigation. In contrast to this fact, the data in both home and foreign literature shows inconsistency between the questionnaire scores and objective findings [5, 30]. Our study revealed results which are similar to the literary data. In spite of the revealed trend to the statistically significant correlation between IIEF-5 and objective data, these results should be made more precise after completion of patient enrollment and final analysis.

More than 150 million males in the whole world suffer from erectile dysfunction. This pathology is often observed in the patients with OSA, obesity and arterial hypertension [31]. Modern studies show that obesity and OSA are associated with both arteriogenic ED and decreased bioavailable testosterone level. It is quite possible that hypogonadism associated with obesity and the increased cardiovascular risk may partially explain higher

prevalence rate of ED in persons with overweight and obesity [32]. As several studies show, obesity, ED and OSA are often associated with increased anxiety and depressive disorders [33,34]. Our study revealed a relationship between anxiety level, drowsiness degree and ED severity in the patients with OSA.

Many researchers agree in opinion that ED should be considered as a predictor of cardiovascular diseases [35, 36]. ED observed in the patients with AH and OSA, in its turn, is considered as the earliest manifestation of atherosclerosis and as a predictor of cardiovascular disorders.

From practical viewpoint, basing on the findings of our work we can recommend the patients with AH (especially, of degrees 2 and 3), overweight and OSA (especially, of moderate and severe degree) not to neglect a consultation of an uroandrogologist even if there are no complaints of worsened erection quality. And, vice versa, if a patient has ED in combination with overweight or obesity, he should undergo a detailed investigation by a physician-cardiologist for early revealing and correction of the cardiovascular pathology [37] and also any investigation method in order to rule out sleep breathing disturbances..

REFERENCES:

1. Henry A. Feldman, Irwin Goldstein, Dimitrios G., Hatzichristou et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study J. Urology 1994; 151:54-61.
2. Edward O. Laumann, Anthony Paik, Raymond C. Rosen. Sexual Dysfunction in the United States Prevalence and Predictors. JAMA. 1999; 281(6):537-544. doi:10.1001/jama.281.6.537
3. Hatzimouratidis K. (Chair), Giuliano F., Moncada I. et al. EAU Guidelines on Erectile Dysfunction, Premature Ejaculation, Penile Curvature and Priapism European Association of Urology 2016.
4. Rosen R.C. et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology 1997; 49:822-830.
5. Abdelrahman Elnashara Amr M., Gadallaha Alaa A., Abdelaala. Can the International Index of Erectile Function (IIEF-5) be used as a diagnostic tool to the severity of vasculogenic erectile dysfunction? Middle East Fertility Society Journal Volume 17, Issue 2, June 2012, Pages 101-104.
6. Kassouf W., Carrier S. A comparison of the International Index of Erectile Function and erectile dysfunction studies BJU Int. 2003 May; 91(7):667-9.
7. Pushkar D. Yu. Erectile dysfunction – modern methods of diagnosis and treatment // Handbook of a polyclinic. 2004. № 2. [in Russian]
8. Bull World Health Organ 2013; 91:549–550. doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.13.020813>.
9. Burwell C. S., Robin E. D., Whaley R. D., Bicklemann A. G. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. (англ.)// Am. J. Med. 1956; 21(5):811-818. DOI: 10.1016/0002-9343(56)90094-8.
10. Guilleminault C., Eldridge F., Dement W.C. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome, 1973. Science 1973; 181, 856-8.
11. Grote L. et al Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. J Hypertens, 2000.
12. Takasaki Y., Orr D., Pipkin J. et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure on sleep apnoea in congestive heart failure. Am. Rev. Respir. Dis. 1989; 140:1578-1584.
13. Litvin A.Yu., Chazova I.E.: Obstructive sleep apnea:

- mechanisms of development, clinical significance, connection with cardiovascular diseases, principles of treatment // *Kardiologichesky vestnik*, 2009; 2:89-103. [in Russian]
14. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis: World Health Day 2013.
 15. Nieto, F.J., Young, T.B., Lind, B.K. et al. (2000) Association of Sleep-Disordered Breathing, Sleep Apnea, and Hypertension in a Large Community-Based Study. *Sleep Heart Health Study. The Journal of the American Medical Association*, 283, 1829-1836. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.283.14.1829>.
 16. Butorova E.A., Shariya M.A., Litvin A.Yu. et al. "The possibilities of magnetic resonance imaging in the evaluation of soft tissues around the upper respiratory tract in patients with obesity and obstructive sleep apnea syndrome during sleep." *Herald of radiology and radiology*. 2017; 98(2):79-82. [in Russian]. DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-2-79-85.
 17. Young T. et al.: Interactions Between Obesity and Obstructive Sleep Apnea *Chest*. 2010 Mar; 137(3): 711-719.
 18. Lu G., Xu Z.W., Zhang Y.L. et al. Correlation among obstructive sleep apnea syndrome, coronary atherosclerosis and coronary heart disease. *Chin Med J (Engl)*. 2007; 120 (18). 20: 1632-1634.
 19. Szymanski F.M., Filipiak K.J., Hryniewicz - Szymanska A. et al. The high risk of obstructive sleep apnea-an independent risk factor of erectile dysfunction in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *J Sex Med.* – 2011; 8(5): 1434-1438.
 20. Pittaras F. et al. Erectile Dysfunction in Hypertension and Cardiovascular Disease: A Guide for Clinicians *Journal of Hypertension*. 2011, 29: 403-407.
 21. Vlachopoulos C., Ioakeimidis N., Terentes-Printzios D. et al. The triad: erectile dysfunction-endothelial dysfunction-cardiovascular disease. *Curr Pharm. Des.* 2008; 14: 3700-14.
 22. Giugliano F., Esposito K., Di Palo C. et al. Erectile dysfunction associates with endothelial dysfunction and raised proinflammatory cytokine levels in obese men. *J Endocrinol Invest*. 2004 Jul-Aug; 27(7):665-9.
 23. Kaiser D.R., Billups K., Mason C. 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 Jan 21; 43(2):179-84.
 24. Ashwell M., Gunn P., Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2012;13:275-286.
 25. Pasquali R., Macor C., Vicennati V. et al. Effects of acute hyperinsulinemia on testosterone serum concentrations in adult obese and normal-weight men. *Metabolism*. 1997; 46 (5): 526-529.
 26. Young T., Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep Med Clin*. Author manuscript; available in PMC 2010 Mar 1. Published in final edited form as: *Sleep Med Clin*. 2009 Mar 1; 4(1): 37-46.
 27. Franklin K.A., Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015 Aug; 7(8): 71311-1322. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.11.
 28. Andersen M.L., Tufik S. The effects of testosterone on sleep and sleep-disordered breathing in men: its bidirectional interaction with erectile function. *Sleep Med Rev*. 2008; 12(5): 365-379.
 29. Chia-Min Chen, Ming-Ju Tsai, Po-Ju Wei et al. Erectile Dysfunction in Patients with Sleep Apnea – A Nationwide Population-Based Study. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0132510. Published online 2015 Jul 15. doi:10.1371/journal.pone.0132510.
 30. Rosen J.C., Cappelleri and Gendrano. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *International Journal of Impotence Research* 2002; 14: 226-244.
 31. Hirshkowitz M., Karacan I., Gurakar A., Williams R.L. Hypertension, Erectile Dysfunction, and Occult Sleep Apnea, *Sleep*, 1989, 223-232, DOI: 10.1093/sleep/12.3.223.
 32. Gamidov S.I., Tazhetdinov O.H., Pavlovich A.A. et al. Features of pathogenesis, diagnosis and treatment of erectile dysfunction in patients with hypogonadism. *Probl. endocrinol*. 2010; 5: 33-42. [in Russian]
 33. Lykouras L, Michopoulos J. Anxiety disorders and obesity. *Psychiatriki*. 2011;22:307-13.
 34. Lee SA1, Han SH2, Ryu HU2. Anxiety and its relationship to quality of life independent of depression in patients with obstructive sleep apnea. *J Psychosom Res*. 2015 Jul;79(1):32-6. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.01.012.
 35. Schipilliti M., Caretta N., Palego P. et al. Metabolic syndrome and erectile dysfunction: the ultrasound evaluation of cavernosal atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2011; 34 (8): 1875-1877.
 36. Roth A., Kalter-Leibovici O., Kerbis Y. et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in men with diabetes, hypertension, or both diseases: a community survey among 1412 Israeli men. *Clin Cardiol*. 2003; 26 (1): 25-30.
 37. Montorsi P., Ravagnani P.M., Galli S. et al. The artery size hypothesis: a macrovascular link between erectile dysfunction and coronary artery disease. *Am. J. Cardiol*. 2005; 96(26):19-23.

Accepted for publication: 19.09.2018



Нагаева Г.А.

НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ОСТРЫХ КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ И ПРИ ВЫПИСКЕ ИЗ СТАЦИОНАРА, КОМПЛАЕНТНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ И БЛИЖАЙШИЙ ПРОГНОЗ (ДАННЫЕ РЕГИСТРА «РОКСИМ-УЗ»)

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии МЗ РУз
Ташкент, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Введение. В статье на основании данных регистра «РОКСИМ-Уз» приводится сравнительный анализ структуры и трансформации диагнозов при острых коронарных состояниях в динамике (при госпитализации и при выписке), а также оценивается приверженность больных к медикаментозной терапии в зависимости от пола, и описывается анализ её влияния на ближайший прогноз.

Материал и методы. Материал исследования составили 449 больных с ОКС/ОИМ, госпитализированных в соответствующие ЛПУ экспериментального района г. Ташкента. В зависимости от пола были выделены 2 группы пациентов: 1гр. – 243 больных мужского пола и 2гр. – 206 больных женского пола.

Результаты. В ходе регистра было установлено, что ОКС/ОИМ чаще регистрировались у мужчин, чем у женщин (54,1% против 45,9%, соответственно). Мужчины по возрасту оказались моложе женщин ($p<0,05$); у женщин превалировало ожирение различной степени выраженности (48,0% – у женщин против 29,6% – у мужчин, $p<0,05$). У лиц мужской популяции при госпитализации ОИМ регистрировался у 43 (17,7%) пациентов, однако при выписке из стационара наблюдалось увеличение числа больных с данным диагнозом (61 человек или 25,1%). Из 243 мужчин 3,7% умерли, при этом наибольшее количество смертельных случаев пришлось на начальный диагноз нестабильная стенокардия. В женской популяции при госпитализации частота ОИМ, как с зуб-

цом Q, так и без зубца Q констатировалась в 2 раза реже, чем при выписке из стационара (8,7% случаев при госпитализации и 17,5% случаев при выписке), что свидетельствует о низкой настороженности медработников при диагностике ОИМ у женщин. Смертность от ОКС/ОИМ среди женщин составила 3,4%, при этом наибольшее количество смертей пришлось на начальный диагноз ОИМбQ. COMPLIANCE у женщин была несколько выше, чем у мужчин; мужчины оказались склонны к приёму большего количества лекарственных препаратов (ЛП), хотя в пропорциональном соотношении по принимаемым ЛП существенных различий между мужчинами и женщинами выявлено не было. Между уровнем комплаентности пациентов и временным интервалом: от момента госпитализации до смерти респондента выявлена прямая корреляционная зависимость ($p>0,05$).

Заключение. ОКС/ОИМ чаще регистрировался у мужчин, нежели у женщин, при этом возраст мужчин был моложе ($p<0,05$). Настороженность медицинских работников первичного звена по ОКС/ОИМ оказалась низкой, особенно для женщин. COMPLIANCE у женщин оказалась выше, чем у мужчин. При этом, чем выше была приверженность пациентов к терапии, тем устойчивее оказался организм к кардиострессам.

Ключевые слова: регистр, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, мужчины, женщины, комплаентность.

Сведения об авторах:

Автор, ответственный
за связь с редакцией:
Нагаева
Гульнора Анваровна

к.м.н., старший научный сотрудник отдела профилактики сердечно-сосудистых заболеваний
Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии МЗ РУз,
100057, Республика Узбекистан, г.Ташкент, ул.Осиё, 4, тел.: +99897 747 75 83, e-mail: nagaeva.gulnora@mail.ru

✉ nagaeva.gulnora@mail.ru

Для цитирования: Нагаева Г.А. Нозологическая структура острых коронарных событий при поступлении и при выписке из стационара, комплаентность пациентов и ближайший прогноз (данные регистра «РОКСИМ-УЗ») Евразийский кардиологический журнал. 2018, Ноябрь 25; 4: 36-42 [Trans. into Eng. ed.: Nagaeva G.A. Nosological structure of acute coronary events at admission and at discharge, patient compliance and nearest forecast (data of the RACSMI-UZ REGISTER). Eurasian heart journal. 2018, November 25; 4: 44-50]

Список сокращений:

t – временной интервал (в данной статье – дни)
 АК – антагонисты кальция
 АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина-II
 АСК – ацетилсалициловая кислота
 БАБ – бета-адреноблокаторы
 Д/з – диагноз
 иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИМТ – индекс массы тела
 ЛП – лекарственные препараты
 ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
 НС – нестабильная стенокардия
 ОИМ – острый инфаркт миокарда
 ОИМ6Q – острый инфаркт миокарда без зубца Q
 ОИМсQ – острый инфаркт миокарда с зубцом Q
 ОКС – острый коронарный синдром
 ОКС6ST – острый коронарный синдром без ST-элевации
 ОКСсST – острый коронарный синдром с ST-элевацией
 ПИМ – перенесенный инфаркт миокарда
 СМП – служба "скорой медицинской помощи"
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ССН – стабильная стенокардия напряжения
 ЭКГ – электрокардиограмма

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последнее время стало очевидным, что регистры по заболеваниям – это самый надежный способ получения данных о реальной клинической практике [1,2]. Главным образом это касается заболеваний, которые характеризуются, с одной стороны, неблагоприятным прогнозом жизни, с другой стороны, для которых существуют конкретные доказательные возможности улучшения прогноза жизни. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) как раз относится к таким заболеваниям. Во многих цивилизованных странах проводились различные регистры. В России известно о наличии нескольких регистров острого коронарного синдрома (ОКС), включающих и ОИМ [3-6], однако в них не всегда присутствует информация о комплаентности пациентов и связанным с ней прогнозом жизни.

Прогнозирование исходов ОКС – важная составляющая ведения больных с признаками острой ишемии миокарда в ранние сроки госпитального наблюдения. Предлагаемые для этих целей модели госпитального риска оценивают вероятность летальных событий без учета особенностей развития данного состояния у мужчин и женщин [7].

Появление лекарственных препаратов (ЛП), таких как β-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина-II (АРА), аспирин (АСК), статины и др., значительно улучшило прогноз жизни больных ИБС (об этом свидетельствуют результаты контролируемых рандомизированных исследований). Однако сохраняется интерес к вопросу о том, как часто и как последовательно используются эти ЛП в реальной клинической практике, как влияют на дальнейшее течение заболевания и состояние пациентов [8]. С этих позиций оценка реальной терапии, получаемой такими больными в условиях практического здравоохранения в одном из районов г. Ташкента, представляет значительный научный и практический интерес. Не меньший интерес представляет оценка приверженности больных к врачебным рекомендациям. На территории Узбекистана подобные регистры ранее не проводились, поэтому данное исследование является не

только практически интересным и актуальным, но и востребованным.

Цель: провести сравнительный анализ структуры и трансформации диагнозов при острых коронарных состояниях в динамике (при госпитализации и при выписке), а также оценить приверженность больных к медикаментозной терапии в зависимости от пола и её влияние на ближайший прогноз.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом исследования явились созданная и обработанная в соответствии с разработанным протоколом регистра база анкетных данных пациентов, госпитализированных в ЛПУ г. Ташкента с диагнозом ОКС/ОИМ за 1 календарный (2015) год.

Для формирования поисково-справочного аппарата была использована система алфавитной картотеки, содержащая пронумерованные «Карты Регистра» на каждого обследуемого с паспортными и объективными данными.

Анализ данных всех пациентов с ОКС/ОИМ при проведении регистра предполагал соблюдение следующих условий:

- пациенты должны удовлетворять критериям включения;
- участие пациента не должно влиять на подходы к его терапии;
- включение пациента в регистр должно сопровождаться его регистрацией в базе данных регистра с заполнением «Карты регистра» на каждого пациента.

Критерии включения. В регистр включались пациенты в возрасте от 18 до 70 лет, обратившиеся в службу СМП, госпитализированные в соответствующие стационары по поводу ОКС/ОИМ.

ОКС и ОИМ диагностировались на основании общепринятых критериев:

- a) типичный болевой синдром;
- b) появление нового зубца Q на ЭКГ;
- c) динамика ST-сегмента и зубца T на ЭКГ;
- d) динамика маркеров повреждения миокарда (по мере проведения анализов).

Критерии исключения: возраст младше 18 и старше 70 лет.

В данной статье приведены результаты исследования 449 больных с ОКС/ОИМ, госпитализированных в соответствующие ЛПУ экспериментального района г. Ташкента. Представленные результаты по проведению ЧКВ, АКШ или наличию диагностически значимых стенотических сужений венечных артерий были установлены на основании анамнестических данных. Данный фрагмент исследования включает в себя оценку консервативной терапии (также согласно анамнестическим данным) и динамику трансформации диагнозов в исследуемой выборке пациентов. В зависимости от пола были выделены 2 группы пациентов: 1гр. – 243 больных мужского пола и 2гр. – 206 больных женского пола.

Статистические методы анализа проводились с использованием программы «Statica-6,0». Для установления однородности сравниваемых групп был применен метод проверки статистических гипотез об извлечении выборок из одной и той же генеральной совокупности. Проверку однородности по качественным признакам проводили с помощью описательной статистики путём нормальности распределения с использованием теста Колмогорова-Смирнова и Лиллифорса. Для установления связи между отдельными клиническими признаками определяли коэффициенты корреляции (r и t). Значимость различий между качественными характеристиками

Таблица 1. Антропометрические характеристики сравниваемых групп пациентов

Показатель	Мужчины (n=243)	Женщины (n=206)	p	χ^2
Возраст, лет	57,3±8,6	59,8±7,3	0,001	
Вес, кг	83,5±11,2	79,2±14,2	0,012	
Рост, см	171,7±5,2	162,9±6,1	0,000	
ИМТ, кг/м ²	28,4±3,7	29,7±4,6	0,020	
Измерение ИМТ проведено, n (%)	125 (51,4%)	100 (48,5%)		
Нормальный вес, n (%)	22 (17,6% от 125)	15 (15% от 100)	0,732	0,117
Избыточный вес (ИМТ=25,1-30,0 кг/м ²), n (%)	66 (52,8% от 125)	37 (37% от 100)	0,026	4,969
Ожирение 1ст., (ИМТ=30,1-35,0 кг/м ²), n (%)	33 (26,4% от 125)	35 (35% от 100)	0,211	1,562
Ожирение 2ст., (ИМТ=35,1-40,0 кг/м ²), n (%)	3 (2,4% от 125)	10 (10% от 100)	0,032	4,581
Ожирение 3ст., (ИМТ≥40,1 кг/м ²), n (%)	1 (0,8% от 125)	3 (3% от 100)	0,458	0,550

Примечания: n – количество больных; p и χ^2 – достоверность различий между группами; ИМТ – индекс массы тела.

выборки каждой категории определялось путем определения критерия χ^2 . Достоверность различий между сравниваемыми группами по определенному признаку оценивали с помощью t-критерия Стьюдента (при значении $p < 0,05$). Значения даны в виде: среднее ± СО.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования было установлено, что возраст мужчин с ОКС/ОИМ оказался моложе, чем у женщин. Возрастная разница была обусловлена тем, что среди мужчин преобладали пациенты моложе 50 лет. Напротив, возрастные категории 51-60 лет и 61+ оказались приоритетными для лиц женского пола ($p < 0,05$).

Вычисление ИМТ было проведено, в общей сложности, у 225 (50,1%) больных, из них у 125 – мужчин и 100 – женщин (табл. 1). Анализ ИМТ в зависимости от пола установил, что нормальный вес у мужчин отмечался в 17,6%, а у женщин – в 15,0% случаев. Тем не менее, наличие избыточного веса, т.е. значения ИМТ от 25 до 30 кг/м², у мужчин регистрировалось гораздо чаще, чем у женщин (52,8% против 37,0%, соответственно, $p < 0,05$).

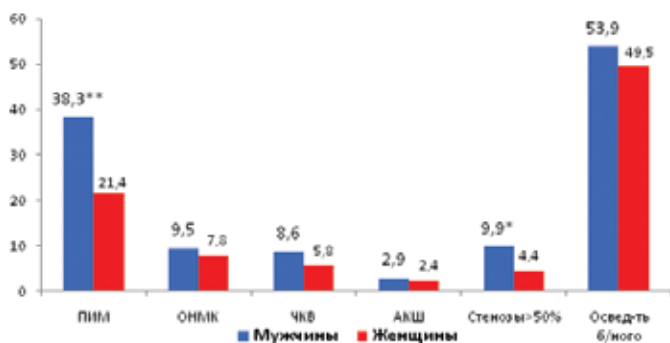


Рисунок 1. Анамнестические характеристики сравниваемых групп пациентов

Примечание: * – достоверность различий между группами при $p < 0,05$; ** – достоверность различий между группами при $p < 0,001$; ПИМ – перенесенный инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение коронарного кровообращения; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; наличие стенозов, объемом ≥50%; осведомленность больного о наличии у него сердечно-сосудистой патологии; данные представлены в процентном соотношении.

По анамнестическим данным, перенесенные сердечно-сосудистые катастрофы чаще наблюдались у лиц мужского пола, а именно: указание на перенесенный инфаркт миокарда (ПИМ) у мужчин отмечалось в 1,8 раза больше, чем у женщин ($p < 0,001$); наличие перенесенного ОНМК у мужчин оказалось на 1,7% больше, чем в женской группе; проведенные ЧКВ или АКШ у мужчин, в общей сложности, составили 11,5%, что на 3,3% было больше, чем у женщин (рис. 1). Средний возраст женщин с ПИМ составил 61,5±7,8 лет, а у мужчин – 58,4±8,4 лет [$p = 0,041$; ДИ от 0,128 до 6,072]; напротив, возраст женщин с ОНМК составил 59,6±9,5 лет, а у мужчин – 61,3±7,1 лет [$p = 0,526$; ДИ от -7,081 до 3,681].

Возраст лиц с перенесенными кардиохирургическими вмешательствами не имел какой-либо зависимости от гендерной принадлежности: у женщин = 57,7±7,1 лет и у мужчин – 58,6±5,6 лет [$p = 0,639$; ДИ от -2,945 до 4,745]. Несмотря на то, что мужчины с наличием в анамнезе ПИМ были моложе, тем не менее, у них чаще регистрировались стенотические сужения объемом ≥50% [$p = 0,041$; $\chi^2 = 4,190$].

Оценка нозологической структуры больных при поступлении и при выписке была представлена следующим образом. На момент госпитализации диагноз ОИМсQ среди мужчин имел место у 27 (11,1%) и среди женщин – у 7 (3,4%) [$p = 0,004$; $\chi^2 = 8,406$]; ОИМбQ – у 16 (6,6%) и у 11 (5,3%); ОКСсST – у 21 (8,7%) и у 10 (4,9%) [$p = 0,164$; $\chi^2 = 1,934$]; ОКСбST – у 17 (7,0%) и у 20 (9,7%); нестабильная стенокардия (НС) – у 158 (65,0%) и у 147 (71,4%), соответственно, у мужчин и женщин. С дру-

Таблица 2. Диагностическая структура пациентов на момент госпитализации и при выписке в зависимости от пола

Диагноз	при поступлении		при выписке	
	243 (муж.)	206 (жен.)	243 (муж.)	206 (жен.)
ОИМсQ	27 (11,1%)	7 (3,4%)*	37 (15,2%)	14 (6,8%)
ОИМбQ	16 (6,6%)	11 (5,3%)	25 (10,3%)	22 (10,7%)
ОКСсST	21 (8,6%)	10 (4,9%)	0	0
ОКСбST	17 (7,0%)	20 (9,7%)	0	0
НС	158 (65,0%)	147 (71,4%)	0	0
ССН	-	-	172 (70,8%)	165 (80,1%)
Другие	4 (1,7%)	11 (5,3%)	9 (3,7%)	5 (2,4%)

гими (не сердечными) диагнозами были госпитализированы 4 (1,7%) мужчин и 11 (5,3%) женщин. Из вышеперечисленного видно, что ОИМсQ на момент госпитализации достоверно чаще диагностировался у мужчин, нежели у женщин; диагноз ОКСсСТ также чаще выставлялся у лиц мужского пола, однако в данном случае разница не достигала уровня достоверности по сравнению с женщинами.

При выписке структура диагнозов была следующей (табл. 2): ОИМсQ у мужчин диагностирован в 37 (15,2%) и у женщин – в 14 (6,8%) случаях; ОИМбQ – в 25 (10,3%) и в 22 (10,7%); стабильная стенокардия напряжения (ССН) – в 172 (70,8%) и в 165 (80,1%) случаях, соответственно у мужчин и женщин. У 9 мужчин и у 5 женщин диагноз ИБС был исключен (все $p > 0,05$).

Трансформация диагнозов в мужской популяции была представлена следующей картиной (табл. 3):

- из 27 мужчин, госпитализированных с ОИМсQ: у 23 диагноз подтвердился, при этом 2 – умерли; у 1 диагноз при выписке трансформировался в ОИМбQ; у 2 – в ССН и у 1 пациента – ИБС была исключена;
- из 16 мужчин с ОИМбQ: у 14 диагноз подтвердился; у 1 – трансформировался в ОИМсQ и у 1 – в ССН;
- из 21, госпитализированных с ОКСсСТ: у 11 диагноз трансформировался в ОИМсQ, при этом 1 пациент умер; у 3 – в ОИМбQ и у 7 – в ССН;
- из 17, госпитализированных с ОКСбСТ: у 4 диагноз трансформировался в ОИМбQ, при этом 2 – умерли; у 13 – в ССН;
- из 158 с НС: у 2 диагноз трансформировался в ОИМсQ; у 3 – в ОИМбQ; у 145 – в ССН, при этом 4 – умерли; у 8 – диагноз ИБС был исключен;
- у 4 мужчин, изначально госпитализированных с другими диагнозами, при выписке была диагностирована ССН.

Таким образом, из 243 мужчин – 9 (3,7%) умерли, из которых наибольшее количество (4 человека – 44,4% от всех умерших мужчин) имели изначальный диагноз НС.

Изучение вопроса трансформации диагнозов в женской популяции выявило следующее (табл. 4):

- из 7 женщин, госпитализированных с ОИМсQ: у 7 диагноз подтвердился, при этом 2 – умерли;
- из 11 с ОИМбQ: у 10 диагноз подтвердился, при этом 1 – умерла; а у 1 пациентки диагноз посмертно был трансформирован в ОИМсQ;
- из 10 женщин, госпитализированных с ОКСсСТ: у 2 диагноз трансформировался в ОИМсQ, при этом 1 – умерла; у 3 – в ОИМбQ и у 5 – в ССН;
- из 20, госпитализированных с ОКСбСТ: у 2 диагноз трансформировался в ОИМсQ; у 3 – в ОИМбQ, из которых 2 – умерли; у 15 – в ССН;
- из 147 с НС: у 2 диагноз трансформировался в ОИМсQ; у 5 – в ОИМбQ; у 135 – в ССН и у 5 – диагноз ИБС был исключен;
- из 11 женщин, госпитализированных с другими диагнозами, в 1 случае развился ОИМбQ; у 10 была диагностирована ССН.

Таким образом, на 206 женщин, госпитализированных с подозрением на острые коронарные события, пришлось 7 (3,4%) смертельных случаев, при этом 4 женщины (57,1% от числа всех умерших женщин) имели изначальный диагноз ОИМ, а 3 (42,9% от числа всех умерших женщин) – ОКС.

Непосредственный анализ временного интервала (t) с момента госпитализации и до смерти больных с ОКС/ОИМ установил, что у мужчин данный показатель оказался меньше, чем у женщин (у мужчин $t=0,67 \pm 1,0$ дней и у женщин $t=2,57 \pm 2,94$ дней; $p > 0,05$). Возраст умерших мужчин оказался моложе, чем у умерших женщин (муж. – $59,2 \pm 8,5$ лет, жен. – $66,4 \pm 5,4$ лет; $p=0,077$).

Таблица 3. Детальный разбор трансформации диагнозов у мужчин

Д/з при поступлении (n)	ССН	ОИМсQ	ОИМбQ	ОКСсСТ	ОКСбСТ	Др.
ОИМсQ	27	2	21+2(y)	1	0	1
ОИМбQ	16	1	1	14	0	0
ОКСсСТ	21	7	10+1(y)	3	0	0
ОКСбСТ	17	13	0	2+2(y)	0	0
НС	158	141+4(y)	2	3	0	8
Другое	4	4	0	0	0	0
Д/з при выписке	243	172	37	25	0	9

Примечание: n – количество больных; НС – нестабильная стенокардия; ССН – стабильная стенокардия напряжения; (y) – умершие

Таблица 4. Детальный разбор трансформации диагнозов у женщин

Д/з при поступлении (n)	ССН	ОИМсQ	ОИМбQ	ОКСсСТ	ОКСбСТ	Др.
ОИМсQ	7	0	5+2(y)	0	0	0
ОИМбQ	11	0	1(y)	9+1(y)	0	0
ОКСсСТ	10	5	1+1(y)	3	0	0
ОКСбСТ	20	15	2	1+2(y)	0	0
НС	147	135	2	5	0	5
Другое	11	10	0	1	0	0
Д/з при выписке	206	165	14	22	0	5

Примечание: n – количество больных; НС – нестабильная стенокардия; ССН – стабильная стенокардия напряжения; (y) – умершие

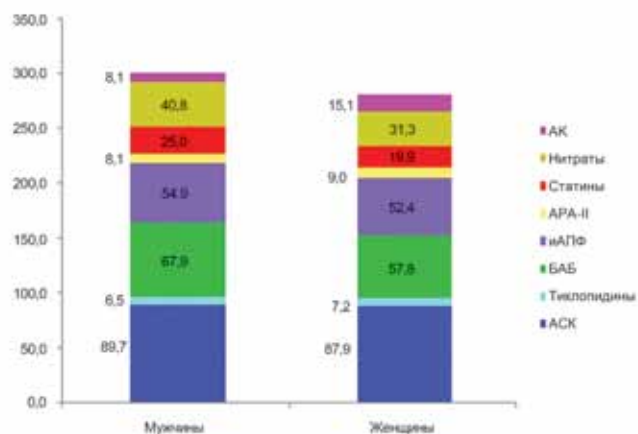


Рисунок 2. Основные группы принимаемых медикаментов в зависимости от пола

Примечание: данные представлены в процентном соотношении, все $p > 0,05$.

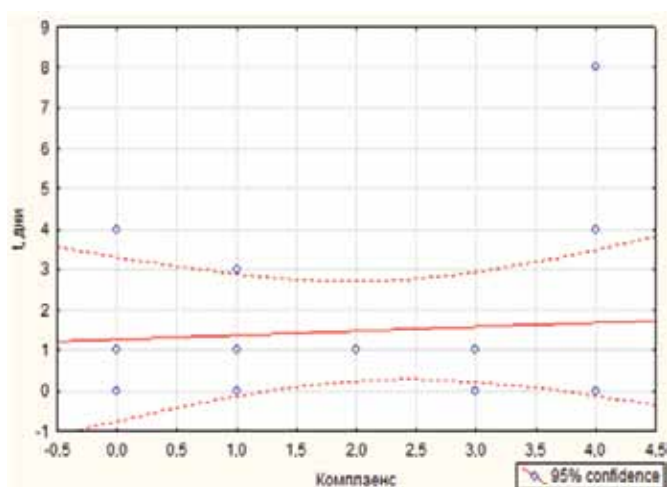


Рисунок 3. График корреляционной зависимости между комплаентностью и временным интервалом с момента госпитализации до смерти среди умерших пациентов (n=16)

Примечание: по оси X – уровень комплаентности умерших пациентов; по оси Y – временной интервал с момента госпитализации до смерти; $p = 0,772$; $t = 0,294$; $r = 0,078$.

Анализ комплаентности в зависимости от гендерной принадлежности выявил следующее. Среднее количество принимаемых в сутки медикаментов среди мужчин составило $2,2 \pm 1,7$ на 1 человека и среди женщин – $2,2 \pm 1,6$, соответственно ($p > 0,05$). Содержательный аспект консервативной терапии представлен на рисунке 2, из которого видно, что как мужчины, так и женщины имели примерно одинаковые про-

порции по основным группам принимаемых лекарственных препаратов (все $p > 0,05$).

Однако при расчёте количественных значений было установлено, что, в целом, женская популяция оказалась более приверженной к фармакотерапии, нежели мужская (количество комплаентных женщин составило 166 (80,6%) против мужчин 184 (75,7%), $p = 0,261$ и $\chi^2 = 1,264$). При этом женская группа превалировала по принимаемым от 1 до 3 медикаментов в сутки, мужская – от 4 и более фармпрепаратов в сутки, однако разница не достигала уровня достоверности (табл. 5).

Непосредственный анализ комплаентности среди умерших пациентов выявил, что женщины были более привержены к терапии, чем мужчины, а именно: среднее количество принимаемых в сутки препаратов среди умерших женщин составило $2,57 \pm 1,81$, а среди умерших мужчин – $1,88 \pm 1,69$ ($p = 0,467$).

Между уровнем комплаентности пациентов ($n = 16$) и t с момента госпитализации до смерти была выявлена прямая корреляционная зависимость, но недостоверного характера (рис. 2), т.е. чем выше был уровень комплаентности, тем больше оказалась выносливость организма к кардиологическому стрессу, а в данной ситуации, к ОКС/ОИМ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти у женщин индустриально развитых стран. На долю ССЗ приходится 55% случаев смерти женщин и 43% – мужчин [9]. Согласно данным Американской ассоциации сердца, в США 32 млн. женщин страдают ИБС (по сравнению с 30 млн. мужчин). В силу различных причин летальность у женщин выше, чем у мужчин. В США от ИБС ежегодно умирают более 0,5 млн. женщин. Летальность женщин при ИБС в России в 7–8 раз выше, чем во Франции и Италии, превышает все показатели смертности от онкологических причин, включая рак молочной железы и рак шейки матки [10]. В России у каждой восьмой женщины в возрасте 45–54 лет выявляется клиническая картина ИБС, а после 65 лет клинические признаки ИБС отмечаются уже у 30% женщин [11]. По данным нашего регистра встречаемость ОКС/ОИМ у женщин оказалась ниже, чем у мужчин (45,9% – у женщин и 54,1% – у мужчин), а возраст был старше, чем у мужчин. Соотношение умерших мужчин и женщин существенно не разнилось (3,4% – женщины и 3,7% – мужчины).

Течение ОКС отличается высокая частота летальных исходов и нефатальных осложнений, развивающихся как в стационаре, так и в ходе постгоспитального периода наблюдения [12,13]. Частота указанных событий у женщин может значительно превышать таковую у мужчин, даже на фоне относительно благоприятной структуры ОКС [14,15]. Риск леталь-

Таблица 5. Распределение больных по суточному рациону принимаемых медикаментов в зависимости от пола

Количество принимаемых ЛП	Мужчины (n=184)	Женщины (n=166)	p	χ^2
1 ЛП, n (%)	32 (17,4%)	34 (20,5%)	0,548	0,362
2 ЛП, n (%)	38 (20,6%)	37 (22,3%)	0,809	0,059
3 ЛП, n (%)	48 (26,1%)	49 (29,5%)	0,551	0,356
4 ЛП, n (%)	44 (23,9%)	33 (19,9%)	0,435	0,609
5 ЛП, n (%)	18 (9,8%)	11 (6,6%)	0,381	0,766
6 и более ЛП, n (%)	4 (2,2%)	2 (1,2%)	0,776	0,081

Примечание: ЛП – лекарственный препарат.

ного исхода, связанный с женским полом, в значительной степени определяется их относительно старшим возрастом и ассоциированными с ним факторами [16], что имело место и в нашем исследовании.

В работе Wang W. с соавт. [17] при анализе 382 пожилых пациентов из 6 медицинских центров Макао, Китай, лучшая приверженность к терапии наблюдалась у людей старше 65 лет. Аналогичная тенденция имела место и в нашем регистре. Что касается преобладания женщин в группе приверженных пациентов, полученных нами в ходе проведения работы, то данный факт подтверждается и другими исследователями, показывающими, что женщины более привержены к лечению, чем мужчины [18-20].

Таким образом, регистр «РОКСИМ-Уз» проведенный сотрудниками отдела профилактики ССЗ в условиях клиники РСНПМЦК, позволил получить объективные данные не только о клинических характеристиках больных с острой коронарной патологией, но и определить особенности течения заболевания и изменения в нозологических составляющих в зависимости от гендерной принадлежности, а также коснуться вопроса комплаентности среди данной категории пациентов. Тем не менее, полученные результаты выявили и ряд вопросов, которые требуют дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

1. ОКС/ОИМ чаще регистрировались у мужчин, составив 54,1%, встречаемость ОКС/ОИМ среди женщин составила 45,9%. В возрастном аспекте мужчины с ОКС/ОИМ оказались моложе женщин ($p < 0,05$), а по весовым характеристикам у женщин превалировало ожирение различной степени выраженности (48,0% – у женщин против 29,6% – у мужчин, $p < 0,05$).

2. У лиц мужской популяции при госпитализации частота ОИМ констатировалась у 43 (17,7%) пациентов, однако при выписке из стационара наблюдалось увеличение числа больных с данным диагнозом (61 человек или 25,1%), при этом у 66,7% случаев из ОКСсСТ, 23,5% случаев из ОКСбСТ, 3,2% случаев из НС наблюдалась трансформация диагнозов в ОИМ. Из 243 мужчин 3,7% умерли, при этом наибольшее количество смертельных случаев пришлось на начальный диагноз НС.

3. В женской популяции при госпитализации частота ОИМ, как с зубцом Q, так и без зубца Q констатировалась в 2 раза реже, чем при выписке из стационара (8,7% случаев при госпитализации и 17,5% случаев при выписке), при этом у женщин 50% случаев из ОКСсСТ, 25% случаев из ОКСбСТ, 4,8% случаев из НС и 9,1% без подозрения на ИБС наблюдалась трансформация диагнозов в ОИМ, что свидетельствует о низкой настороженности медработников при диагностике ОИМ у женщин. Смертность от ОКС/ОИМ среди женщин составила 3,4%, при этом наибольшее количество смертей пришлось на начальный диагноз ОИМбQ.

4. Комплаентность у женщин была несколько выше, чем у мужчин; мужчины оказались склонны к приёму большего количества лекарственных препаратов, хотя в пропорциональном соотношении по принимаемым группам медикаментов существенных различий между мужчинами и женщинами выявлено не было. Между уровнем комплаентности пациентов и временным интервалом от момента госпитализации до смерти респондента выявлена прямая корреляционная зависимость ($p > 0,05$).

БЛАГОДАРНОСТЬ

Выражается благодарность сотрудникам регистра «РОКСИМ-Уз», принимавшим участие в сборе информации: Мамутову Р.Ш., Аминову А.А., Абидовой Д.Э., Алиевой З.Х., Мун О.Р., Уринову О., Мамараджаровой Д.А.

Также от имени участников регистра «РОКСИМ-Уз» сотрудников Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии МЗРУз выражается благодарность административным и медицинским работникам городских клинических больниц, семейных поликлиник и скорой медицинской помощи Мирзо-Улугбекского района г. Ташкента за сотрудничество и содействие в проведении данного проекта.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

В ходе проведения регистра «РОКСИМ-Уз» никаких конфликтов интересов не возникло.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alpert J.S. Are data from clinical registries of any value? *Eur Hear. J.* 2000; 21(17):1399-1401.
2. O'Shea J.C., Calif R.M. Inter-regional differences in acute coronary syndrome trials. *Eur Hear. J.* 2000;21(17):1397-1399.
3. Гафаров В.В., Гафарова А.В., Благинина М.Ю. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: 25-летнее эпидемиологическое исследование инфаркта миокарда в России (1977-2001). *Кардиология.* 2005;8: 48-50. / Gafarov V.V., Gafarova A.V., Blaginina M.Yu. The WHO program "Register of acute myocardial infarction": a 25-year epidemiological study of myocardial infarction in Russia (1977-2001). *Cardiology.* 2005;8:48-50 [in Russian].
4. Космачева Е.Д., Позднякова О.А., Круберг Л.К. и соавт. Первые результаты регистра острых коронарных синдромов в Краснодарском крае. Атеротромбоз. 2010;1(4):109-114. / Kosmacheva E.D., Pozdnyakova O.A., Kruberg L.K. et al. The first results of the register of acute coronary syndromes in the Krasnodar region. *Atherothrombosis.* 2010;1(4):109-114 [in Russian].
5. Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и пути по ее снижению. *Кардиология.* 2009. 2:267-272. / Oshchepkova E.V. Mortality of the population from cardiovascular diseases in the Russian Federation and ways to reduce it. *Cardiology.* 2009.2:267-272 [in Russian].
6. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром без подъемов ST в реальной практике российских стационаров. Сравнительные данные регистров «РЕКОРД-2» и «РЕКОРД». *Кардиология.* 2012;10:9-16. / Erlich A.D., Gratsiansky N.A. Acute coronary syndrome without ST elevations in the real practice of Russian hospitals. Comparative data registers «RECORD-2» and «RECORD». *Cardiology.* 2012;10:9-16 [in Russian].
7. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O.M. et al. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Int Med.* 2003;163:2345-53.
8. Fox K.A., Poole-Wilson P., Clayton T.C., Henderson R.A. et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial / *Lancet.* 2005;366(9489):914-920.

9. Peterson S., Peto V., Rayner M. et al. *European Cardiovascular Disease Statistics*, 2nd edn. London: British Heart Foundation, 2005.
10. Свистов А.С., Галиуллина Р.Х., Обрезан А.Г. Особенности факторов риска ИБС, данных велоэргометрических проб, суточного мониторинга ЭКГ и коронарографии у женщин молодого возраста, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология*. 2003;3:54-58. / Svistov A.S., Galiullina R.Kh., Obrezan A.G. Features of risk factors for coronary artery disease, exercise test samples, 24-hour ECG monitoring and coronary angiography in young women with myocardial infarction *Cardiology*. 2003; 3:54-58 [In Russian].
11. Маколкин В.И. Оптимизация лечения стабильной стенокардии. *Consilium Medicum*. 2007;9(5):44-48. / Makolkin V.I. Optimization of treatment of stable angina. *Consilium Medicum*. 2007;9(5):44-48 [in Russian].
12. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т., Семенов Д.П. и соавт. Острый коронарный синдром у пожилых: прогноз госпитальной смертности. *Клин. геронт*. 2005;11(1):13-20. / Gleser M.G., Saigitov R.T., Sementsov D.P. et al. Acute coronary syndrome in the elderly: a prognosis for hospital mortality. *Wedge. geront*. 2005; 11(1):13-20 [in Russian].
13. Hasdai D., Behar S., Wallentin L. et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes. *Eur Heart J*. 2002; 23(15):1190-201.
14. Hochman J.S., McCabe C.H., Stone P.H. et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIB. *JACC*. 1997;30:141-8.
15. Rosengren A., Wallentin L., Gitt A. et al. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2004; 25(8):663-670.
16. Fiebach N.H., Viscoli C.M., Horwitz R.I. Differences between women and men in survival after myocardial infarction. *Biology or methodology?* *JAMA*. 1990; 263(8):1092-1096.
17. Wang W., Lau Y., Loo A. et al. Medication adherence and its associated factors among Chinese community-dwelling older adults with hypertension. *Heart Lung*. 2014; 43(4):278-283.
18. Fodor G.J., Kotrec M., Bacskai K. et al. Is interview a reliable method to verify the compliance with antihypertensive therapy? An international Central-European study. *J Hypertens*. 2005; 23:1261-1266.
19. Rao C.R., Veena K.G., Shetty A. et al. Treatment Compliance among patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus in a coastal population of Southern India. *Int J Prev Med*. 2014; 5(8):992-998.
20. Raymundo NAC, Pierin AMG. Adherence to anti-hypertensive treatment within a chronic disease management program: A longitudinal, retrospective study. *Rev Esc Enferm USP*. 2014; 48(5):809-817.

Принята к публикации: 18.10.2018 г.



Nagaeva G.A.

NOSOLOGIC STRUCTURE OF ACUTE CORONARY EVENTS AT ADMISSION AND DISCHARGE FROM THE HOSPITAL, COMPLIANCE OF PATIENTS AND SHORT-TERM PROGNOSIS (DATA OF THE RACSMI-UZ REGISTER)

*Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology
of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan,
Tashkent, Uzbekistan*

SUMMARY

Introduction. Basing on the data of the "RACSMI-UZ" register, the article provides comparative analysis of the structure and transformation of diagnoses during acute coronary conditions in the dynamics (at admission and discharge), assesses patients' adherence to drug therapy depending on gender and also describes analysis of its effect on the short-term prognosis.

Material and methods. The study material included 449 patients with ACS/AMI hospitalized to relevant health care facilities of the experimental district of Tashkent. Two groups of patients were distinguished depending on the gender: group 1 included 243 male patients, and group 2 consisted of 206 female patients.

Results. The registration showed that ACS/AMI was more often observed in men than in women (54.1% vs. 45.9%, respectively). Male patients proved to be younger than female ones ($p < 0.05$); obesity of different degree prevailed in women (48.0% in women vs. 29.6% in men, $p < 0.05$). In the male population, AMI at admission was registered in 43 (17.7%) patients but the number of patients with this diagnosis increased at discharge (61 subjects, or 25.1%). Out of 243 men, 3.7% died and the largest number of deaths occurred in patients with initial diagnosis of unstable angina. In

the female population, the incidence of AMI both with and without Q at admission was recorded 2 times less frequent than that at discharge from the hospital (8.7% of cases at admission and 17.5% of cases at discharge), which shows low vigilance of healthcare professionals in diagnostics of AMI in women. Mortality from ACS/AMI in women was 3.4% with the largest number of deaths being associated with the initial diagnosis of AMI without Q. Compliance in females was somewhat higher than in males; men were prone to taking more medications (Mc's), though there were no significant differences between men and women by the proportion of Mc's taken. The direct correlation was found between the patients' compliance level and the time interval: from admission to death of the respondent ($p > 0.05$).

Conclusion. ACS / AMI was more often recorded in men than in women, while the age of men was younger ($p < 0.05$). Alertness of primary care physicians in ACS / AMI was low, especially for women. Compliance in women was higher than in men. Thus, the higher was the patient adherence to therapy, the more stable the body appeared to cardio stress.

Keywords: register, acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, men, women, compliance.

Information about authors:

Corresponding author:
Nagaeva
Gulnora Anvarovna

Ph.D., Senior Researcher of the Department of Prevention of Cardiovascular Diseases of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.
100057, The Republic of Uzbekistan, Tashkent, Osiyo Street, 4,
phone: +99897 747 75 83, e-mail: nagaeva.gulnora@mail.ru

✉ nagaeva.gulnora@mail.ru

For citation: Нагаева Г.А. Нозологическая структура острых коронарных событий при поступлении и при выписке из стационара, комплаентность пациентов и ближайший прогноз (данные регистра «РОКСИМ-УЗ») Евразийский кардиологический журнал. 2018, Ноябрь 25; 4: 36-42 [Trans. into Eng. ed.: Nagaeva G.A. Nosologic structure of acute coronary events at admission and discharge from hospital, compliance of patients and short-term prognosis ("RACSMI-UZ" register). Eurasian Heart Journal. 2018, November 25; 4: 44-50]

List of abbreviations:

ACE inhibitors – angiotensin-converting enzyme inhibitors
 ACS – acute coronary syndrome
 ACS with ST – acute coronary syndrome with ST-elevation
 ACS without ST – acute coronary syndrome without ST-elevation
 Amb – ambulance service
 AMI – acute myocardial infarction
 AMI with Q – acute myocardial infarction with a Q-wave
 AMI without Q – acute myocardial infarction without Q-wave
 ARA – angiotensin II receptor antagonists
 ASA – acetylsalicylic acid
 BAB – beta-adrenoblockers
 BMI – body mass index
 CA – calcium antagonists
 CH – clinical hospital
 CHD – coronary heart disease
 CVD – cardiovascular diseases
 Ds – diagnosis
 ECG – electrocardiogram
 Mc's – medications
 SEA – stable exertional angina
 t – time interval (in this article – days)
 Tf-MI – the transferred myocardial infarction
 UA – unstable angina

URGENCY

Recently it has become obvious that disease registers are the most reliable way to obtain data about actual clinical practice [1, 2]. This mainly concerns diseases which are characterized, on the one hand, by an unfavourable life prognosis, and on the other hand, for which there exist specific evident possibilities for life prognosis improvement. Acute myocardial infarction (AMI) is exactly one of these diseases. Various registers were implemented in many civilized countries. It is known that there are several Russian registers of acute coronary syndrome (ACS) including AMI [3-6], but these registers not always contain any information about patient compliance and related life prognosis.

ACS outcome prediction is an important component in management of the patients with signs of acute myocardial ischemia at early stages of hospital follow-up. Hospital risk models suggested for these purposes estimate probability of lethal events without taking into account the features of this condition development in males and females [7].

Appearance of medications (Mc's) such as beta-adrenoblockers (BAB), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), angiotensin-II receptor antagonists (ARA), aspirin (ASA), statins, etc., significantly improved the life prognosis for patients with CHD (this is proven by results of controlled randomized studies). However, interest is still generated by the problem associated with the frequency and consistency of these Mc's use in the actual clinical practice and their influence on the further course of the disease and the patients' condition [8]. From this point of view the assessment of the actual therapy received by such patients in the health care practice in one of the districts of Tashkent is of considerable scientific and practical interest. The assessment of patient adherence to medical recommendations is not less interesting. Such registers were not previously carried out on the territory of Uzbekistan that is why this study is not only practically interesting and relevant but also is in demand.

Objective: to perform comparative analysis of the diagnoses structure and transformation in the patients with acute coronary conditions in the dynamics (at admission and discharge) as well

as to assess patients' adherence to drug therapy depending on gender and its effect on the short-term prognosis.

MATERIAL AND METHODS OF THE STUDY

A database of patients admitted to CH of Tashkent with diagnosis of ACS/AMI during one calendar (2015) year generated and processed in accordance with the developed register protocol served as the study material.

We used an alphabetical card register system containing numbered "Register Cards" for each subject with passport and objective data in order to form a search and reference apparatus.

When implementing the register, the analysis of the data for all patients with ACS/AMI implied observing the following conditions:

- patients must meet inclusion criteria;
- patient participation shall not affect the approaches to his (her) therapy;
- inclusion of the patient in the register must be accompanied by his (her) registration in the database of the register with filling in a "Register Card" for each patient.

Inclusion criteria. Register included patients aged from 18 to 70 years who presented to Emergency Service and were hospitalized to relevant hospitals because of ACS/AMI.

ACS and AMI were diagnosed basing on generally accepted criteria:

- a) typical pain syndrome;
- b) appearance of a new Q wave in ECG;
- c) dynamics of ST segment and T wave in ECG;
- d) myocardial damage markers changes over time (from analysis to analysis).

Exclusion criteria: age under 18 and above 70 years.

This article presents results of investigation of 449 patients with ACS/AMI hospitalized in appropriate health care facilities in the experimental district of Tashkent. Presented results concerning performed PCI (percutaneous coronary intervention) and ACB (aortocoronary bypass) or presence of diagnostically significant stenoses in the coronary arteries were obtained basing on the data from medical histories. This study fragment includes assessment of the conservative therapy (also according to the data from medical histories) and dynamics of diagnosis transformation in the patient sample. Two groups of patients were distinguished depending on the gender: group 1 included 243 male patients, and group 2 consisted of 206 female patients.

Statistical analysis was carried out using the "Statica-6,0" software. A method for testing statistical hypotheses on the extraction of samples from the same general population was used in order to assess homogeneity of the compared groups. Homogeneity by the qualitative characteristics was checked using descriptive statistics by assessment of normality distribution with the help of the Kolmogorov-Smirnov and Lilliefors test. Correlation coefficients (r and t) were calculated in order to establish a relationship between individual clinical signs. Significance of the differences between the quality characteristics of the samples of each category was found by determining the test χ^2 . Confidence of differences between the compared groups by a particular feature was assessed using Student's t -test (for a value of $p < 0.05$). Values are given in the form: mean $\pm$ SD.

RESULTS

The study found that males with ACS/AMI were younger than females. Age difference was determined by the fact that patients aged under 50 years prevailed among males. On the contrary, age categories of 51-60 years and 61+ proved to be priority for females ($p < 0.05$).

Table 1. Anthropometric characteristics of the compared patient groups

Parameter	Males (n=243)	Females (n=206)	p	χ^2
Age, years	57,3±8,6	59,8±7,3	0,001	
Weight, kg	83,5±11,2	79,2±14,2	0,012	
Height, cm	171,7±5,2	162,9±6,1	0,000	
BMI, kg/m ²	28,4±3,7	29,7±4,6	0,020	
BMI measured, n (%)	125 (51,4%)	100 (48,5%)		
Normal weight, n (%)	22 (17,6% от 125)	15 (15% от 100)	0,732	0,117
Overweight (BMI=25.1-30.0 kg/m ²), n (%)	66 (52,8% от 125)	37 (37% от 100)	0,026	4,969
Obesity, grade 1 (BMI=30.1-35.0 kg/m ²), n (%)	33 (26,4% от 125)	35 (35% от 100)	0,211	1,562
Obesity, grade 2 (BMI=35.1-40.0 kg/m ²), n (%)	3 (2,4% от 125)	10 (10% от 100)	0,032	4,581
Obesity, grade 3 (BMI≥40.1 kg/m ²), n (%)	1 (0,8% от 125)	3 (3% от 100)	0,458	0,550

Notes: n – quantity of the patients; p and χ^2 – confidence of differences between groups; BMI – body mass index.

BMI was calculated in total in 225 (50.1%) patients, 125 of whom were males and 100 females (Table 1). Analysis of BMI depending on the gender showed that normal weight was observed in 17.6% of males and in 15.0% of females. However, overweight, i.e. BMI values from 25 to 30 kg/m², was found in males much more often than in females (52.8% vs. 37.0%, respectively, $p < 0.05$).

According to the data from medical histories, previous cardiovascular catastrophes were more often observed in males, namely: previous myocardial infarction (PMI) was recorded 1.8 times more often in males than in females ($p < 0.001$); history of ACE (acute coronary event) was present 1.7% more often in males than in the female group; total number of performed PCI and ACB in males was 11.5%, which was 3.3% more often than in females (Fig. 1). The average age of patients with PMI was 61.5 ± 7.8 years in females and 58.4 ± 8.4 years in males [$p = 0.041$; CI from 0.128 to 6.072]; on the contrary, the age of patients with history of ACE was 59.6 ± 9.5 years in females and 61.3 ± 7.1 years in males [$p = 0.526$; CI from -7.081 to 3.681].

The age of subjects with history of cardiac surgery did not depend on the gender: it was 57.7 ± 7.1 years in females and 58.6 ± 5.6 years in males [$p = 0.639$; CI from -2.945 to 4.745]. In spite of the fact that males with history of PMI were younger, nevertheless, they more often had stenoses with volume $\geq 50\%$ [$p = 0.041$; $\chi^2 = 4.190$].

Assessment of the patients' nosologic structure at admission and discharge is presented as follows. At the time of hospitalization

AMI with Q was diagnosed in 27 cases (11.1%) in males and in 7 cases (3.4%) in females [$p = 0.004$; $\chi^2 = 8.406$]; AMI without Q in 16 (6.6%) and in 11 (5.3%); ACS in 21 (8.7%) and in 10 (4.9%) [$p = 0.164$; $\chi^2 = 1.934$]; ACS without S-T in 17 (7.0%) and in 20 (9.7%); unstable angina (UA) in 158 (65.0%) and in 147 (71.4%) in males and females, respectively. Four (1.7%) males and 11 (5.3%) females were hospitalized with other (non-cardiac) diagnoses. The above data shows that AMI with Q at the time of admission was diagnosed significantly more often in males than in females; ACS with S-T was also more often diagnosed in males, but in this case the difference did not reach the confidence level as compared to females.

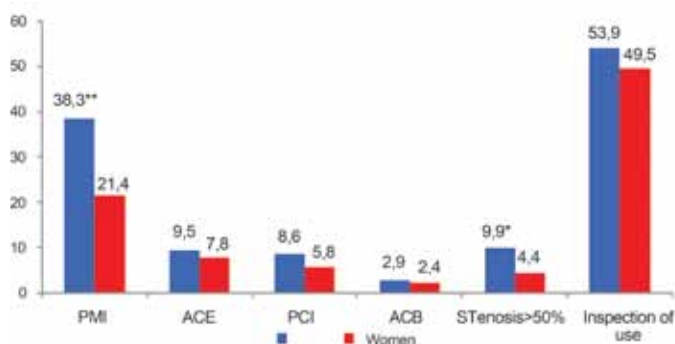
At discharge the structure of diagnoses was as follows (Table 2): AMI with Q was diagnosed in 37 (15.2%) cases in males and in 14 (6.8%) cases in females; AMI without Q in 25 (10.3%) and in 22 (10.7%) cases; stable exertional angina (SEA) in 172 (70.8%) and in 165 (80.1%) cases in males and females, respectively. The diagnosis of CHD was ruled out in 9 males and 5 females (all $p > 0.05$).

Diagnosis transformation in the male population was represented by the following pattern (Table 3):

- out of 27 males hospitalized with AMI with Q: the diagnosis was confirmed in 23 patients, 2 of them died; the diagnosis

Table 2. Patients' diagnosis structure at admission and discharge depending on the gender

Diagnosis	at admission		at discharge	
	243 (males)	206 (females)	243 (males)	206 (females)
AMI with Q	27 (11,1%)	7 (3,4%)*	37 (15,2%)	14 (6,8%)
AMI without Q	16 (6,6%)	11 (5,3%)	25 (10,3%)	22 (10,7%)
ACS with S-T	21 (8,6%)	10 (4,9%)	0	0
ACS without S-T	17 (7,0%)	20 (9,7%)	0	0
UA	158 (65,0%)	147 (71,4%)	0	0
SEA	-	-	172 (70,8%)	165 (80,1%)
Others	4 (1,7%)	11 (5,3%)	9 (3,7%)	5 (2,4%)

**Figure 1. Anamnestic characteristics of compared patient groups**

Note: * – confidence of differences between groups at $p < 0.05$; ** – confidence of differences between groups at $p < 0.001$; PMI – previous myocardial infarction; ACE – acute coronary event; PCI – percutaneous coronary intervention; CAB – coronary artery bypass; presence of stenoses with volume $\geq 50\%$; patient awareness of the presence of a cardiovascular pathology; data is presented as percentage.

transformed at discharge to AMI without Q in 1 case; to SEA in 2 patients and CHD was ruled out in 1 patient;

- out of 16 males with AMI without Q: the diagnosis was confirmed in 14 patients; it transformed to AMI with Q in 1 case and to SEA in 1 patient;
- out of 21 patients hospitalized with ACS with S-T: the diagnosis transformed to AMI with Q in 11 cases, 1 patient died; the diagnosis transformed in AMI without Q in 3 patients and to SEA in 7 cases;
- out of 17 patients hospitalized with ACS without S-T: the diagnosis transformed to AMI without Q in 4 patients, 2 of them died; the diagnosis transformed to SEA in 13 cases;
- out of 158 patients with UA: the diagnosis transformed to AMI with Q in 2 patients; to AMI without Q in 3 patients; to SEA in 145 patients, 4 of them died; the diagnosis of CHD was ruled out in 8 patients;
- SEA was diagnosed at discharge in 4 males initially hospitalized with other diagnoses.

Thus, out of 243 males 9 (3.7%) died; out of these, the largest number (4 subjects (44.4% of all deceased males)) had initial diagnosis of UA.

Investigation of diagnosis transformation in the female population revealed the following (Table 4):

- out of 7 females hospitalized with AMI with Q: the diagnosis was confirmed in 7 patients, 2 of them died;
- out of 11 females with AMI without Q: the diagnosis was confirmed in 10 patients, 1 of them died; the diagnosis transformed post-mortem to AMI with Q in 1 patient;
- out of 10 females hospitalized with ACS with S-T: the diagnosis transformed to AMI with Q in 2 patients, 1 of them died; the diagnosis transformed to AMI without Q in 3 patients and the diagnosis transformed to SEA in 5 cases;
- out of 20 patients hospitalized with ACS without S-T: the diagnosis transformed to AMI with Q in 2 cases; to AMI

without Q in 3 patients, two of whom died; the diagnosis transformed to SEA in 15 cases;

- out of 147 patients with UA: the diagnosis transformed to AMI with Q in 2 patients; to AMI without Q in 5 cases, to SEA in 135 cases and the diagnosis of CHD was ruled out in 5 cases;
- out of 11 females hospitalized with other diagnoses 1 patient developed AMI without Q; SEA was diagnosed in 10 cases.

Thus, 7 (3.4%) deaths were observed among 206 females hospitalized with suspected acute coronary events, with 4 females (57.1% of all deceased females) having initial diagnosis of AMI and 3 females (42.9% of the all deceased females) having ACS.

Direct analysis of the time interval (t) from admission to death of patients with ACS/AMI showed that this parameter was shorter for males than for females ($t = 0.67 \pm 1.0$ days for males and $t = 2.57 \pm 2.94$ for females days; $p > 0.05$). The age of the deceased males proved to be less than age of the deceased females (males: 59.2 ± 8.5 years, females: 66.4 ± 5.4 years; $p = 0.077$).

Compliance analysis depending on the gender revealed the following. Average number of medications taken per day was 2.2 ± 1.7 per person in males and 2.2 ± 1.6 per person in females, respectively ($p > 0.05$). The composition of the conservative therapy is presented in Figure 2, which shows that both males and females had approximately the same proportions by the main groups of medications taken (all $p > 0.05$).

However, calculation of the quantitative values showed that, in general, the female population proved to be more adherent to pharmacotherapy than the male population (quantity of compliant women was 166 (80.6%) vs. 184 men (75.7%), $p = 0.261$, and $\chi^2 = 1.264$). At the same time the female group prevailed in taking from 1 to 3 medications per day, the male group – from 4 or more pharmaceuticals per day, but the difference did not reach the confidence level (Table 5).

Table 3. Detailed analysis of diagnosis transformation in males

Diagnosis at admission (n)		SEA	AMI with Q	AMI without Q	ACS with S-T	ACS without S-T	Other
AMI with Q	27	2	21+2(y)	1	0	0	1
AMI without Q	16	1	1	14	0	0	0
ACS with S-T	21	7	10+1(y)	3	0	0	0
ACS without S-T	17	13	0	2+2(y)	0	0	0
UA	158	141+4(y)	2	3	0	0	8
Other	4	4	0	0	0	0	0
Diagnosis at discharge	243	172	37	25	0	0	9

Note: n – number of patients; UA – unstable angina; SEA – stable exertional angina; (d) – deceased

Table 4. Detailed analysis of the diagnosis transformation in females

Diagnosis at admission (n)		SEA	AMI with Q	AMI without Q	ACS with S-T	ACS without S-T	Other
AMI with Q	7	0	5+2(y)	0	0	0	0
AMI without Q	11	0	1(y)	9+1(y)	0	0	0
ACS with S-T	10	5	1+1(y)	3	0	0	0
ACS without S-T	20	15	2	1+2(y)	0	0	0
UA	147	135	2	5	0	0	5
Other	11	10	0	1	0	0	0
Diagnosis at discharge	206	165	14	22	0	0	5

Note: n – number of patients; UA – unstable angina; SEA – stable exertional angina; (d) – deceased

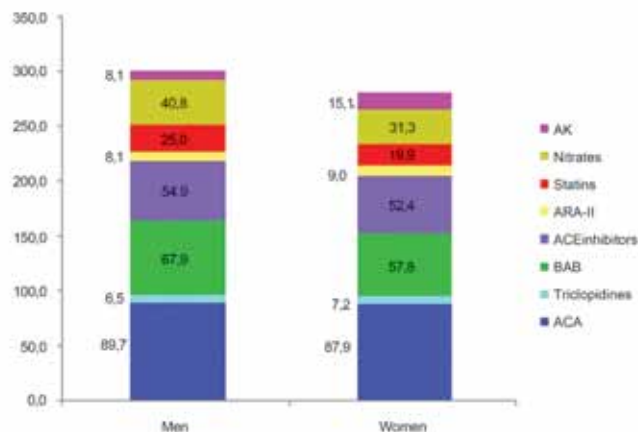


Figure 2. Main groups of medications taken depending on the gender

Note: data is presented as percentage, all $p > 0.05$.

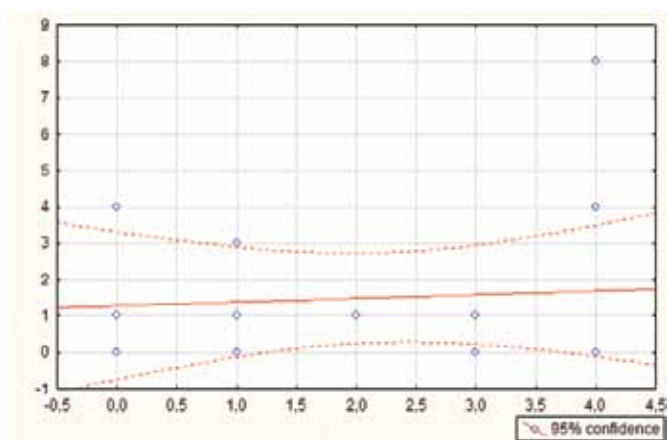


Figure 3. Graph of correlation between compliance and time interval from admission to death among the deceased patients (n = 16)

Note: X axis shows the compliance level of deceased patients; Y axis shows time interval from admission to death; $p = 0.772$; $t = 0.294$; $r = 0.078$.

Direct analysis of compliance among deceased patients revealed that females were more adherent to therapy than males, namely: the average number of medications taken per day among deceased females was 2.57 ± 1.81 , and that among deceased males 1.88 ± 1.69 ($p = 0.467$).

A direct correlation was found between the patient compliance level ($n = 16$) and t from admission to death, but it was not significant (Fig. 2), i.e. the higher compliance level was, the higher the organism resistance to cardiologic stress, and, in this situation, to ACS/AMI was.

DISCUSSION

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause for death in females of industrialized countries. CVD account for 55% of female deaths and 43% of male deaths [9]. According to the American Heart Association, 32 million women suffer from coronary heart disease (compared with 30 million men) in the United States. Due to various reasons, mortality in females is higher than that in males. In the USA more than 0.5 million women die from CHD every year. Female lethality because of CHD in Russia is 7-8 times higher than that in France and Italy, exceeds all mortality rates from oncologic causes including breast cancer and cervical cancer [10]. In Russia every eighth woman aged 45–54 years has a clinical picture of CHD and clinical signs of CHD are already observed in 30% of women aged above 65 years [11]. According to our register, prevalence of ACS/AMI was lower in females than that in males (45.9% in females and 54.1% in males); females was older than males. Ratio of deceased males and females did not differ significantly (3.4% in females and 3.7% in males).

The course of ACS is characterized by high incidence of deaths and non-fatal complications, which develop both at the hospital and during post-hospital follow-up period [12, 13]. Frequency of these events in females can significantly exceed that in males, even in case of the relatively favourable structure of ACS [14, 15]. Risk of death associated with the female gender is largely determined by their relatively older age and age-associated factors [16], which also took place in our study.

The publication by Wang W. et al. [17] presents analysis of 382 elderly patients from 6 medical centres of Macau, China. The best adherence to therapy was observed in people aged above 65 years. A similar tendency is present in our register. As for the predominance of females in the group of adherent patients revealed by us in our work, this fact is confirmed by other researchers who show that females are more adherent to treatment than males [18–20].

Thus, the “RACSMI-UZ” register implemented by employees of the Department of CVD prevention at the clinic of the Republican Specialized Research and Practical Medical Center of Cardiology allowed to obtain objective data not only on the clinical characteristics of patients with acute coronary pathology but also to determine the features of the disease course and changes of nosologic components depending on the gender and also touch upon the problem of compliance in patients of this category. Nevertheless, obtained results revealed a number of issues which require further investigation.

CONCLUSIONS

1. ACS/AMI were more often recorded in males with rate being 54.1%; prevalence of ACS/AMI in females was 45.9%. In the age-

Table 5. Patient distribution by the daily ration of medications taken, depending on the gender

Quantity of the Mc's taken	Males (n=184)	Females (n=166)	p	χ^2
1 Mc, n (%)	32 (17,4%)	34 (20,5%)	0,548	0,362
2 Mc's, n (%)	38 (20,6%)	37 (22,3%)	0,809	0,059
3 Mc's, n (%)	48 (26,1%)	49 (29,5%)	0,551	0,356
4 Mc's, n (%)	44 (23,9%)	33 (19,9%)	0,435	0,609
5 Mc's, n (%)	18 (9,8%)	11 (6,6%)	0,381	0,766
6 and more Mc's, n (%)	4 (2,2%)	2 (1,2%)	0,776	0,081

Note: Mc – medication.

related aspect, males with ACS/AMI proved to be younger than females ($p < 0.05$), and obesity of varying severity prevailed in women in terms of weight characteristics (48.0% in females vs. 29.6% in males, $p < 0.05$).

2. In the male population AMI at admission was diagnosed in 43 (17.7%) patients, however, the number of patients with this diagnosis increased at discharge from the hospital (61 subjects or 25.1%) and the diagnosis transformed to AMI from ACS with S-T in 66.7% of cases, from ACS without S-T in 23.5% and from UA in 3.2% of cases. Out of 243 males 3.7% died, largest number of deaths was observed in the patients with initial diagnosis of UA.

3. In the female population, the rate of AMI both with and without Q at admission was 2 times less than that at discharge from the hospital (8.7% of cases at admission and 17.5% of cases at discharge). In females diagnosis transformed to AMI from ACS with S-T in 50% of cases, from ACS without S-T in 25% of cases, from UA in 4.8% of cases and 9.1% had no suspicion of coronary heart disease and their diagnosis also transformed to AMI which shows low vigilance of healthcare professionals in diagnostics of AMI in females. Mortality from ACS/AMI in women was 3.4% with the largest number of deaths being associated with the initial diagnosis of AMI without Q.

4. Compliance in females was somewhat higher than in males; men were prone to taking more medications, though there were no significant differences between men and women by the proportion of medications taken. The direct correlation was found between the patients' compliance level and the time interval: from admission to death of the respondent ($p > 0.05$).

ACKNOWLEDGEMENT

Thanks are expressed to the employees of the "RACSMI-UZ" register who took part in the collection of information: to Mamutov R.Sh, Aminov A.A., Abidova D.E., Aliyeva Z.Kh., Mun O.R., Urinov O., Mamarajapova D.A.

Also, gratitude is expressed on behalf of the participants of the "RACSMI-UZ", employees of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of Republic Uzbekistan to the administrative staff and healthcare professionals of the city clinical hospitals, family outpatient clinics and emergency call service in the Mirzo-Ulugbek district of Tashkent, for their cooperation and assistance in carrying out this project.

CONFLICT OF INTEREST

During the course of the "RACSMI-UZ" register there were no conflicts of interest.

BIBLIOGRAPHY

- Alpert J.S. Are data from clinical registries of any value? *Eur Heart J.* 2000; 21(17):1399-1401.
- O'Shea J.C., Galif R.M. Inter-regional differences in acute coronary syndrome trials. *Eur Heart J.* 2000;21(17):1397-1399.
- Гафаров В.В., Гафарова А.В., Благинина М.Ю. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: 25-летнее эпидемиологическое исследование инфаркта миокарда в России (1977-2001). *Кардиология.* 2005;8: 48-50. / Gafarov V.V., Gafarova A.V., Blaginitina M.Yu. The WHO program "Register of acute myocardial infarction": a 25-year epidemiological study of myocardial infarction in Russia (1977-2001). *Cardiology.* 2005;8:48-50 [in Russian].
- Космачева Е.Д., Позднякова О.А., Круберг Л.К. и соавт. Первые результаты регистра острых коронарных синдромов в Краснодарском крае. Атеротромбоз. 2010;1(4):109-114. / Kosmacheva E.D., Pozdnyakova O.A., Kruberg L.K. et al. The first results of the register of acute coronary syndromes in the Krasnodar region. *Atherothrombosis.* 2010;1(4):109-114 [in Russian].
- Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и пути по ее снижению. *Кардиология.* 2009. 2:267-272. / Oshchepkova E.V. Mortality of the population from cardiovascular diseases in the Russian Federation and ways to reduce it. *Cardiology.* 2009.2:267-272 [in Russian].
- Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром без подъемов ST в реальной практике российских стационаров. Сравнительные данные регистров «РЕКОРД-2» и «РЕКОРД». *Кардиология.* 2012;10:9-16. / Erlich A.D., Gratsiansky N.A. Acute coronary syndrome without ST elevations in the real practice of Russian hospitals. Comparative data registers "RECORD-2" and "RECORD". *Cardiology.* 2012;10:9-16 [in Russian].
- Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O.M. et al. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Int Med.* 2003;163: 2345-53.
- Fox K.A., Poole-Wilson P., Clayton T.C., Henderson R.A. et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial / *Lancet.* 2005;366(9489):914-920.
- Peterson S., Peto V., Rayner M. et al. *European Cardiovascular Disease Statistics, 2nd edn.* London: British Heart Foundation, 2005.
- Свистов А.С., Галиуллина Р.Х., Обрезан А.Г. Особенности факторов риска ИБС, данных велоэргометрических проб, суточного мониторирования ЭКГ и коронарографии у женщин молодого возраста, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология.* 2003;3:54-58. / Svistov A.S., Galiullina R.Kh., Obrezan A.G. Features of risk factors for coronary artery disease, exercise test samples, 24-hour ECG monitoring and coronary angiography in young women with myocardial infarction. *Cardiology.* 2003; 3:54-58 [In Russian].
- Маколкин В.И. Оптимизация лечения стабильной стенокардии. *Consilium Medicum.* 2007;9(5):44-48. / Makolkin V.I. Optimization of treatment of stable angina. *Consilium Medicum.* 2007; 9(5):44-48 [in Russian].
- Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т., Семенов Д.П. и соавт. Острый коронарный синдром у пожилых: прогноз госпитальной смертности. *Клин. геронт.* 2005;11(1):13-20. / Gleser M.G., Saigitov R.T., Sementsov D.P. et al. Acute coronary syndrome in the elderly: a prognosis for hospital mortality. *Wedge. geront.* 2005; 11(1):13-20 [in Russian].
- Hasdai D., Behar S., Wallentin L. et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes. *Eur Heart J.* 2002; 23(15):1190-201.
- Hochman J.S., McCabe C.H., Stone P.H. et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIB. *JACC.* 1997;30:141-8.
- Rosengren A., Wallentin L., Gitt A. et al. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2004; 25(8):663-670.

16. Fiebach N.H., Viscoli C.M., Horwitz R.I. Differences between women and men in survival after myocardial infarction. *Biology or methodology?* JAMA. 1990; 263(8):1092-1096.
17. Wang W., Lau Y., Loo A. et al. Medication adherence and its associated factors among Chinese community-dwelling older adults with hypertension. *Heart Lung*. 2014; 43(4):278-283.
18. Fodor G.J., Kotrec M., Bacskai K. et al. Is interview a reliable method to verify the compliance with antihypertensive therapy? An international Central-European study. *J Hypertens*. 2005; 23:1261-1266.
19. Rao C.R., Veena K.G., Shetty A. et al. Treatment Compliance among patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus in a coastal population of Southern India. *Int J Prev Med*. 2014; 5(8):992-998.
20. Raymundo NAC, Pierin AMG. Adherence to anti-hypertensive treatment within a chronic disease management program: A longitudinal, retrospective study. *Rev Esc Enferm USP*. 2014; 48(5):809-817.

Accepted for publication: 18.10.2018

Хасанов А.Х.¹, Давлетшин Р.А.¹, Карамова И.М.², Колчина Э.М.², Чудновец Л.Г.², Амирова А.М.²

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАННЕГО СТЕНОЗИРУЮЩЕГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ВЫСОКОГО РИСКА С НАЛИЧИЕМ МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

¹Башкирский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации,²Больница скорой медицинской помощи города Уфа,
г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Цель. Выявление лиц с повышенной частотой ранних признаков стенозирующего атеросклероза коронарных артерий с учетом особенностей коморбидной отягощенности у больных ИБС высокого риска с наличием МФА.

Материал и методы. Больные среднего возраста методом иерархического анализа категориальных переменных были разделены на 3 кластера согласно клинической манифестации атеросклеротического поражения сердца, головного мозга и артерий нижних конечностей. У больных проводили оценку клинического состояния, ЭКГ, коронароангиографию, эхоплероскопию сонных и артерий нижних конечностей. По показаниям проводили магнитно-резонансную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, спирографию, фиброгастродуоденоскопию, УЗИ органов брюшной полости и почек, при необходимости УЗИ малого таза.

Результаты. Было установлено, что одним из проявлений ИБС был ОКС с гемодинамически значимым стенозом ПКА (76-90%), который развился у 50% женщин с преимущественным поражением 3-го сегмента ПКА, относящиеся к 3-му кластеру обследованных. В структуре гемодинамически значимых изменений ветвей ЛКА преобладали мужчины 1-го кластера с поражением 6-го

сегмента ПМЖА, ДВ, 15 сегмента ОА, при этом нестабильная стенокардия установлена у 54,2% из них, ИМ в анамнезе – у 51,1%. Среди мужчин из числа пациентов 1-го кластера, перенесших ОИМ, элевация сегмента ST выявлена у 36,4% обследованных в сочетании с мерцательной аритмией (21,2%), атерокальцинозом аорты и ее ветвей (15,2%). Частота встречаемости пограничного уровня стеноза (50-75%) ветвей ЛКА показала преобладание мужчин 1-го кластера с поражением 6-го сегмента ПМЖА, с вовлечением ДВ, а также 15 сегмента ОА, сопровождавшиеся клиникой стабильной стенокардии. Выводы. Характер поражения коронарных сосудов у мужчин и женщин средней возрастной категории выявил лиц с повышенной частотой признаков стенозирующего ремоделирования с учетом клинической симптоматики и особенностей сосудистой коморбидной отягощенности у больных ИБС высокого риска с наличием МФА.

Ключевые слова: коморбидная отягощенность, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, стенокардия, цереброваскулярное заболевание, острое и хроническое нарушение мозгового кровообращения, артериальная гипертензия, перемежающаяся хромота, хроническая артериальная ишемия нижних конечностей.

Сведения об авторах:

Давлетшин Рашит Ахметович	д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Башкирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, doctor.dra43@mail.ru
Карамова Ирина Марсильевна	д.м.н., профессор, главный врач Больницы скорой медицинской помощи города Уфа, karamovaim@mail.ru
Колчина Эмма Михайловна	врач, заведующая неврологическим отделением с ОНМК Больницы скорой медицинской помощи города Уфа, KOLCHINA@mail.ru
Чудновец Лев Георгиевич	врач, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2 Больницы скорой медицинской помощи города Уфа, xray_ufa@list.ru
Амирова Альбина Мухарямовна	врач отделения ультразвуковой и функциональной диагностики Больницы скорой медицинской помощи города Уфа, uzd.ufa@gmail.com
Автор, ответственный за связь с редакцией: Хасанов Азат Хамитович	к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №2 Башкирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, azat.hasanov.71@mail.ru, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3

✉ azat.hasanov.71@mail.ru

Для цитирования: Хасанов А.Х., Давлетшин Р.А., Карамова И.М., Колчина Э.М., Чудновец Л.Г., Амирова А.М. Гендерные особенности раннего стенозирующего поражения коронарных артерий у больных высокого риска с наличием мультифокального атеросклероза. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Ноябрь 25; 4: 52-57 [Trans. into Eng. ed.: Khasanov A.Kh., Davletshin R.A., Karamova I.M., Kolchina E.M., Chudnovets L.G., Amirova A.M. Gender features of early stenotic lesions of coronary arteries in high-risk patients with the presence of multifocal atherosclerosis. Eurasian heart journal. 2018, November 25; 4: 58-63]

ВВЕДЕНИЕ

Мультифокальный атеросклероз (МФА) как системное заболевание, склонное к постоянному прогрессированию независимо от локализации, гемодинамически значимое поражение нескольких сосудистых бассейнов, определяющее тяжесть заболевания [1], имеет неблагоприятный прогноз клинических событий [2], а также высокую частоту встречаемости при ишемической болезни сердца (ИБС) [3–5]. Имеются данные о негативном влиянии МФА на отдаленный прогноз в группе больных со стабильной ИБС и при остром коронарном синдроме (ОКС). Около половины больных МФА с сосудистой коморбидной отягощенностью умирают, главным образом, от инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта в течение 7 лет после установления диагноза [6].

Тем не менее, в литературе отсутствуют единые общепринятые критерии оценки уровня стенозов, подлежащих учету и описание методов их оценки [7], а также сегментарные особенности поражения коронарных сосудов у мужчин и женщин МФА средней возрастной категории [8, 9]. Гендерный разрыв в риске ИБС сохраняется на протяжении всей жизни, но относительный риск уменьшается с возрастом [8–11]. В последние годы раннее развитие ИБС у женщин [12, 13] сопровождается более благоприятным течением, а у мужчин, напротив, моложе 60 лет риск коронарных событий выше [10, 14].

Основываясь на этих выводах, для решения задач выявления характера поражения коронарных сосудов у мужчин и женщин средней возрастной категории мы провели исследовательскую работу с целью выявления лиц с повышенной частотой признаков стенозирующего атеросклероза с учетом клинической симптоматики и особенностей сосудистой коморбидной отягощенности у больных ИБС высокого риска с наличием МФА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 1637 больных, находившиеся на стационарном лечении в Региональном сосудистом центре №1 на базе «Больницы скорой медицинской помощи» города Уфы в период с 2010 по 2017 годы, из них с наличием МФА были отобраны 288 человек среднего возраста. В зависимости от преимущественного поражения сосудистого бассейна больные методом иерархического анализа категориальных переменных были разделены на 3 кластера согласно клинической манифестации атеросклеротического поражения сердца (1-й кластер – 96 человек), головного мозга (2-й кластер – 96 человек) и артерий нижних конечностей (3-й кластер – 96 человек), подтвержденных коронароангиографией (КАГ), ультразвуковой доплероскопией (УЗДС) магистральных артерий головы (МАГ) и нижних конечностей. Средний возраст больных 1-го кластера составил 50,06±8,49 года, 2-го кластера – 48,42±9,86 года, 3-го кластера – 55,06±4,11 года.

Коронароангиографию провели 288 обследованным больным МФА, перенесшим острый инфаркт миокарда, а также

с клиникой острого коронарного синдрома (ОКС), вазоспастической, нестабильной и прогрессирующей стенокардии с преимущественным использованием трансфеморального доступа на цифровой моноплановой универсальной ангиографической установке «Innova 3100». В соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по стабильной стенокардии 2011 года, поражение коронарных артерий (КА) >50% считали существенным, а <50% – гемодинамически незначимым [15], а также руководствуясь с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов по ведению острого инфаркта миокарда у пациентов с подъемом сегмента ST от 2017 года, поражение от 50 до 75% считали пограничными, от 76 до 90% – гемодинамически значимым или субкритическим [16].

У всех пациентов определяли клиническую особенность поражения артериальных бассейнов с учетом ранее перенесенных острого инфаркта миокарда (ОИМ), стабильной, нестабильной, прогрессирующей, вазоспастической стенокардии, острого и хронического нарушения мозгового кровообращения (ОНМК, ХНМК), хронической артериальной ишемии нижних конечностей (ХАИНК) средней возрастной категории, которым были также проведены эхо-кардиография (ЭХО-КГ). Во время нахождения больных на стационарном лечении в нашем центре по показаниям проводили магнитно-резонансную томографию органов грудной клетки и брюшной полости (МРТ ОГК, МРТ ОБП), УЗИ ОБП и почек, при необходимости УЗИ малого таза. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «БГМУ». От каждого пациента получено информированное согласие.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью методов вариационной статистики с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 22, для определения вида распределения – критерий Шапиро-Уилка. При сравнении более двух групп по качественному и количественному признакам использовался метод рангового анализа Краскела-Уоллиса. Для сравнения двух связанных выборок по количественным признакам при распределении, отличном от нормального, использован критерий Вилкоксона. Комбинацию значений категориальных переменных реализовывали с помощью иерархического алгоритма трех-кластерной модели с использованием критерия χ^2 . На основании дендрограмм, диаграмм и цифровых характеристик выполняли стратификацию клинко-инструментальных данных на кластеры МФА с определением их количества и высчитыванием процентного соотношения. Статистическую значимость различия определяли при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного анализа данных пациентов, входящих в группу высокого риска (табл. 1) установлено, частота

Таблица 1. Общая клинико-сосудистая характеристика МФА высокого риска

Показатель	Р	1 кластер (n=96)	2 кластер (n=96)	3 кластер (n=96)
Средний возраст, лет		50,06±8,49	48,42±9,86	55,06±4,11
Пол, мужчины / женщины	всего	48/48	48/48	48/48
Инфаркт миокарда в анамнезе всего	P1–2,3=0,0000 P3–2=0,0000	49 (51,1%)	4 (4,2%)	14 (14,6%)
ОНМК в анамнезе всего	P2–1,3=0,0000 P3–1=0,1032	8 (8,3%)	50 (52,1%)	10 (10,4%)
Перемежающая хромота всего	P3–1,2=0,0000 P2–1=0,0861	32 (33,3%)	39 (40,6%)	75 (78,1%)
Артериальная гипертензия III стадии всего	P1–2=0,0012 P3–2=0,0687	92 (95,8%)	64 (66,7%)	71 (73,9%)

встречаемости артериальной гипертензии III стадии (АГ III) в 1-ом кластере была высокой и составила 95,8%, во 2-ом – 66,7% (p1–2=0,0012). Инсульт в анамнезе у пациентов 2-го кластера определялся в 52,1% случаев, у больных 3-го кластера – в 10,4%, у 1-го кластера – в 8,3% (p2–1,3=0,0000). Перемежающая хромота выявлена у пациентов 3-го кластера в 78,1%, 2-го – 40,6% и 1-го – 33,3% (p 3–1,2=0,0000).

Все мужчины 1-го кластера (n=48) сочетались с АГ III стадии, в 54,2% – с нестабильной стенокардией, в 68,7% – с ИМ в анамнезе. Среди мужчин из числа пациентов 1-го кластера, перенесших ОИМ, элевация сегмента ST выявлена у 36,4% обследованных в сочетании с мерцательной аритмией (21,2%), атерокальцинозом аорты и ее ветвей (15,2%).

При динамическом наблюдении больных 2-го кластера АГ III стадии установлено у 66,7% больных, которые сочетались

со стабильной стенокардией 2-го ФК в 43,7% случаев, а также в 30,2% – с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), при этом отмечался достаточно высокий уровень перенесенного инсульта в анамнезе – 52,1%.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) на момент осмотра установлено у 43,7% пациентов, среди них ишемический инсульт выявлен в 38,5%, внутримозговое кровоизлияние – в 18,7% случаев. Геморрагический инсульт у 11,5% обследованных развился в результате аневризмы СМА. Транзиторные церебральные ишемические приступы диагностированы у 21,2% больных, поздний восстановительный период ОНМК – у 11,5%.

Анализ клинических симптомов и функциональных показателей больных 3-го кластера выявил наличие ОКС у 50% женщин, преобладание у мужчин АГ II степени с четвертым

Таблица 2. Частота поражения сегментов правой коронарной артерии у больных МФА средней возрастной категории

Степень стенозирующего поражения коронарных артерий, %		Кластер	Мужчины n (%)	Женщины n (%)	Р 1-2, 2-1
			1	2	
Средняя возрастная категория (45-60 лет)					
2 сегмент правой коронарной артерии	< 50%	1	28 (58,3%)	39 (81,3%)	P2–1= 0,0201
		2	40 (83,3%)	42 (87,5%)	P2–1= 0,7412
		3	34 (70,8%)	28 (58,3%)	P1–2= 0,0309
	50–75%	1	7 (14,6%)	7 (14,6%)	P2–1= 0,8958
		2	8 (16,6%)	6 (12,5%)	P1–2= 0,0851
		3	–	–	–
	76–90%	1	3 (6,3%)	1 (2,1%)	P1–2= 0,1220
		2	–	–	–
		3	14 (29,2%)	20 (41,6%)	P2–1= 0,0654
3 сегмент правой коронарной артерии	< 50%	1	37 (77,1%)	46 (95,8%)	P2–1= 0,0135
		2	46 (95,8%)	48 (100%)	P2–1= 0,9112
		3	48 (100%)	6 (50,0%)	P1–2= 0,0000
	50–75%	1	2 (4,2%)	1 (2,1%)	P2–1= 0,9784
		2	1 (2,1%)	–	P1–2= 0,1854
		3	–	–	–
	76–90%	1	2 (4,2%)	–	P1–2= 0,6325
		2	–	–	–
		3	–	24 (50,0%)	P2–1= 0,0000

риском (58,3%), стабильной стенокардии с ФК2 (64,6%), раннего начала ЦВЗ без перенесенного инсульта в анамнезе (77,1%). Среди мужчин и женщин перемежающаяся хромота установлена у 79,2% больных, при этом функциональное ЭКГ-исследование выявило косонисходящее снижение сегмента ST у 20,8% обследованных лиц, ГЛЖ – у 17,7%, желудочковые экстрасистолы в сочетании с рубцовыми изменениями ЛЖ – у 20,8%.

Анализ частоты и степени (табл. 2) стенозирующего поражения 2 сегмента ПКА показал, что у больных средней возрастной категории чаще выявлялись гемодинамически незначимые стенозы (степень стенозирования <50%), преобладавшие у женщин 1-го кластера – 81,3% ($P2-1=0,0201$) и мужчин 3-го кластера – 70,8% ($P1-2=0,0309$). Характер стенозирующего поражения 3-го сегмента ПКА также имел преимущественное сужение <50% у женщин 1-го кластера – 95,8% ($P2-1=0,0135$) и мужчин 3-го кластера – 100% ($P1-2=0,0000$), что свидетельствовало о тенденции к большей выраженности у них субклинического поражения ПКА с наличием стабильной стенокардии у женщин 1-го кластера в 35,4% случаев и мужчин 3-го кластера – в 33,3% случаев (табл. 3). Стабильная стенокардия по нашим данным длительное время не проявляла себя. С увеличением сужения артерий в диаметре от 45 до 50% у больных проявлялись кратковременные приступы стенокардии – наличием загрудинной боли.

Гемодинамически значимые стенозы ПКА (76-90%) установлены у больных 1 и 3 кластеров. При сравнительном анализе поражений 2-го сегмента ПКА значимых различий у мужчин и женщин не были получены. Среди женщин значимым изменением было преимущественное поражение 3-го сегмента ПКА у 50% больных с острым коронарным синдро-

мом (ОКС), относящиеся к 3-му кластеру обследованных в соответствии с одноцентровым исследованием ($P2-1=0,0000$).

Сравнительная характеристика поражения ветвей левой коронарной артерии (ЛКА) показала (табл. 4) преобладание у женщин гемодинамически незначимых стенозов (<50%) 6 сегмента ПМЖА, выявленных у 93,8% обследованных 1-го кластера ($P2-1=0,0000$), также у 100% больных 3-го кластера ($P2-1=0,0223$). При степени стеноза диагональной ветви (ДВ) менее 50% среди больных, относящиеся к 1-му кластеру, зарегистрировано у 100% женщин ($P2-1=0,0105$), сочетавшиеся с вазоспастической стенокардией в 27,1% случаев и впервые возникшей стенокардией в 20,8% случаев (табл. 3). Гемодинамически незначимым изменением 15 сегмента огибающей артерии (ОА) было достоверное преобладание женщин 1-го кластера – 81,3% ($P2-1=0,0000$), а также мужчин 3-го кластера – 70,8% ($P1-2=0,0171$).

Частота встречаемости пограничного уровня стеноза (50-75%) ветвей ЛКА показал преобладание мужчин 1-го кластера с поражением 6-го сегмента ПМЖА у 25,0% ($P1-2=0,0063$), с вовлечением ДВ у 20,8% ($P1-2=0,0152$), а также 15 сегмента ОА у 31,3% ($P1-2=0,0000$), сопровождавшиеся наличием стабильной стенокардии в 41,6% случаев (табл. 4). В тоже время пограничные цифры стеноза 6-го сегмента ПМЖА были получены у 29,2% мужчин с 3-им кластером ($P1-2=0,0002$) и у 10,4% женщин со 2-ым кластером ($P2-1=0,0366$).

Большинство пациентов с гемодинамически значимым изменением ветвей ЛКА (76–90%) относились к 1-му кластеру с поражением 6-го сегмента ПМЖА у 22,9% мужчин ($P1-2=0,0105$), ДВ у 20,8% мужчин ($P1-2=0,0149$), 15 сегмента ОА у 27,1% мужчин ($P1-2=0,0359$), при этом нестабильная стенокардия установлена у 54,2% мужчин (табл. 4). Субтотальное

Таблица 3. Частота встречаемости различных форм стенокардии у мужчин и женщин при МФА средней возрастной категории

Форма стенокардии	Кластер	Мужчины п (%)	Женщины п (%)	Р 1-2, 2-1
		1	2	
Средняя возрастная категория (45-60 лет)				
Вазоспастическая стенокардия	1	4 (8,3%)	13 (27,1%)	P2-1= 0,0105
	2	3 (6,2%)	3 (6,2%)	P2-1= 0,9521
	3	—	—	—
Впервые возникшая стенокардия	1	3 (6,2%)	10 (20,8%)	P2-1= 0,0326
	2	4 (8,3%)	2 (4,2%)	P1-2= 0,5412
	3	—	—	—
Прогрессирующая стенокардия	1	5 (10,4%)	7 (14,6%)	P2-1= 0,4589
	2	7 (14,6%)	3 (6,2%)	P1-2= 0,3361
	3	—	—	—
Стенокардия напряжения	1	1 (2,1%)	—	P1-2= 0,7851
	2	5 (10,4%)	4 (8,3%)	P1-2= 0,7569
	3	—	—	—
Стабильная стенокардия	1	20 (41,6%)	17 (35,4%)	P1-2= 0,0698
	2	26 (54,2%)	17 (35,4%)	P1-2= 0,0098
	3	16 (33,3%)	48 (100%)	P2-1= 0,0000
Нестабильная стенокардия	1	26 (54,2%)	—	P1-2= 0,0000
	2	4 (8,3%)	—	P1-2= 0,1254
	3	—	—	—

Таблица 4. Частота поражения ветвей и сегментов левой коронарной артерии у мужчин и женщин при МФА средней возрастной категории

Степень стенозирующего поражения коронарных артерий, %		Кластер	Мужчины	Женщины	Р 1-2, 2-1
			п (%)	п (%)	
			1	2	
Средняя возрастная категория (45-60 лет)					
6 сегмент ПМЖА	< 50%	1	24 (50%)	45 (93,8%)	P2-1= 0,0000
		2	42 (87,5%)	42 (87,5%)	P2-1= 0,8257
		3	34 (70,8%)	48 (100%)	P2-1= 0,0223
	50-75%	1	12 (25,0%)	1 (2,1%)	P1-2= 0,0063
		2	–	5 (10,4%)	P2-1= 0,0366
		3	14 (29,2%)	–	P1-2= 0,0002
	76-90%	1	11 (22,9%)	1 (2,1%)	P1-2= 0,0105
		2	7 (14,6%)	1 (2,1%)	P1-2= 0,0332
		3	–	–	–
	Диагональная ветвь	< 50%	1	25 (52,1%)	48 (100%)
2			42 (87,5%)	42 (87,5%)	P2-1= 0,8257
3			48 (100%)	48 (100%)	P2-1= 0,9635
50-75%		1	10 (20,8%)	–	P1-2= 0,0152
		2	–	–	–
		3	–	–	–
76-90%		1	10 (20,8%)	–	P1-2= 0,0149
		2	6 (12,5%)	6 (12,5%)	P1-2= 0,8752
		3	–	–	–
15 сегмент огибающей артерии	< 50%	1	14 (29,2%)	39 (81,3%)	P2-1= 0,0000
		2	48 (100%)	48 (100%)	P2-1= 0,9635
		3	34 (70,8%)	24 (50,0%)	P1-2= 0,0171
	50-75%	1	15 (31,3%)	1 (2,1%)	P1-2= 0,0000
		2	–	–	–
		3	–	–	–
	76-90%	1	13 (27,1%)	7 (14,6%)	P1-2= 0,0359
		2	–	–	–
		3	14 (29,2%)	24 (50,0%)	P2-1= 0,0228

сужение 6-го сегмента ПМЖА от 76 до 90% также наблюдалось у 14,5% мужчин среднего возраста со 2-ым кластером (P1-2=0,0332). Среди женщин отмечалось достоверное гемодинамически значимое сужение только среди обследованных 3-го кластера с поражением 15 сегмента ОА, установленное у 50% больных с ОКС (P2-1=0,0228).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Характер поражения коронарных сосудов у мужчин и женщин средней возрастной категории выявил лиц с повышенной частотой признаков стенозирующего ремоделирования с учетом клинической симптоматики и особенностей сосудистой коморбидной отягощенности у больных ИБС высокого риска с наличием МФА.

Одним из проявлений ИБС был ОКС с гемодинамически значимым стенозом ПКА (76-90%), который развивался у 50% женщин с преимущественным поражением 3-го сегмента ПКА, относящиеся к 3-му кластеру обследованных. В структуре гемодинамически значимых изменений ветвей ЛКА преобладали мужчины 1-го кластера с поражением 6-го сегмента ПМЖА, ДВ, 15 сегмента ОА, при этом нестабильная стенокардия установлена у 54,2% из них, ИМ в анамнезе – у 51,1%. Среди мужчин из числа пациентов 1-го кластера, перенесших ОИМ, элевация сегмента ST выявлена у 36,4% обследованных в сочетании с мерцательной аритмией (21,2%), атерокальцинозом аорты и ее ветвей (15,2%).

Частота встречаемости пограничного уровня стеноза (50-75%) ветвей ЛКА показала преобладание мужчин 1-го кластера с поражением 6-го сегмента ПМЖА, с вовлечением ДВ, а

также 15 сегмента ОА, сопровождавшиеся клиникой стабильной стенокардии. Анализ частоты и степени стенозирующего поражения сегментов ПКА показал, что у больных чаще выявлялись гемодинамически незначимые стенозы (степень стенозирования <50%), преобладавшие у женщин 1-го кластера и мужчин 3-го кластера, что свидетельствовало о тенденции к большей выраженности у них субклинического поражения ПКА с наличием стабильной стенокардии, которая по нашим данным длительное время не проявляла себя. С увеличением сужения артерий в диаметре от 45 до 50% у больных проявлялись кратковременные приступы стенокардии.

Сравнительная характеристика поражения ветвей левой коронарной артерии показала преобладание у женщин гемодинамически незначимых стенозов (<50%) 6 сегмента ПМЖА, выявленных преимущественно у обследованных 1-го кластера, также у больных 3-го кластера. При степени стеноза диагональной ветви (ДВ) менее 50% среди больных, относящиеся к 1-му кластеру, зарегистрировано у всех женщин, сочетавшиеся с вазоспастической стенокардией в 27,1% случаев и впервые возникшей стенокардией в 20,8% случаев.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Бухарин В.А., Работников В.С., Алшибая М.Д. Хирургическое лечение больных ишемической болезнью сердца с поражением брахиоцефальных артерий. М: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2006. / Bokeriya L.A., Bukharin V.A., Rabotnikov V.S., Alshibaya M.D. Surgical treatment of patients with ischemic heart disease with brachiocephalic arteries. M: Izd-vo NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN, 2006.
2. Bhatt D.L., Eagle K.A., Ohman E.M. et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. JAMA. 2010; 304:1350–1357. DOI: 10.1001/jama.2010.1322
3. Грацианский Н.А., Эрлих А.Д. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. Кардиология. 2009; 7:4–12. / Gratsianskiy N.A., Erlikh A.D. Register of acute coronary syndromes RECORD. Characteristics of patients and treatment before discharge from hospital. Cardiology. 2009; 7: 4–12. [in Russian]
4. American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistic. 2004. <http://www.americanheart.org>.
5. Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W. et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA. 2007; 297:1197–1206. DOI: 10.1001/jama.297.11.1197
6. World Health Organization. The World Health Report: conquering, suffering, enriching humanity. Geneva: World Health Organization. 2005.
7. Ferreira-González I., Permanyer Miralda G., Heras M. et al. Prognosis and Management of Patients with Acute Coronary Syndrome and Polyvascular Disease. Rev. Esp. Cardiol. 2009; 62(9):1012–1021.
8. Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J., Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease. A prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. Circulation. 1999; 99(9):1165–1172.
9. Солодков А.С., Защирина О.В., Малахова А.Н., Ятманов А.Н. Навыки невербальной коммуникации как фактор социальной адаптации школьников с легкой умственной отсталостью. Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2016; 1(131):323–327. / Solodkov A.S., Zashchirinskaya O.V., Malakhova A.N., Yatmanov A.N. Skills of non-verbal communication as a factor of social adaptation of students with mild mental retardation. Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta. 2016; 1(131):323–327. [in Russian]
10. Albrechtsen G., Heuch I., Løchen M.L. et al. Lifelong gender gap in risk of incident myocardial infarction. The Tromsø Study, JAMA Intern. Med. 2016; 176:1673–1679. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.5451
11. Fritz J., Edlinger M., Kelleher C. et al. Mediation analysis of the relationship between sex, cardiovascular risk factors and mortality from coronary heart disease: findings from the population-based VHM&PP cohort. Atherosclerosis. 2015; 243:86–92. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.048
12. Coutinho T. Arterial stiffness and its clinical implications in women. Can. J. Cardiol. 2014; 30:756–764. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.03.020
13. Yahagi K., Davis H.R., Arbustini E., Virmani R. Sex differences in coronary artery disease: pathological observations. Atherosclerosis. 2015; 239:260–267. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.017
14. Berry J.D., Dyer A., Cai X. Lifetime risks of cardiovascular disease. N. Engl. J. Med. 2012; 366:321–329. DOI: 10.1056/NEJMoa1012848
15. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2008. http://old.kazangmu.ru/files/Hosp_ther/ishemhdus_2008.pdf. / National guidelines for the diagnosis and treatment of stable angina. Cardiovascular therapy and prevention, 2008. http://old.kazangmu.ru/files/Hosp_ther/ishemhdus_2008.pdf. [in Russian]
16. Ibanez B., James S., Agewall S. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal. 2018; 39(2):119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393

Принята к публикации: 01.11.2018 г.



Khasanov A.Kh.¹, Davletshin R.A.¹, Karamova I.M.², Kolchina E.M.², Chudnovets L.G.², Amirova A.M.²

GENDER FEATURES OF EARLY STENOTIC LESIONS OF CORONARY ARTERIES IN HIGH-RISK PATIENTS WITH THE PRESENCE OF MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS

¹Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation,
²Ufa Emergency Hospital,
Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

SUMMARY

The aim of the study was to identify individuals with increased frequency of early symptoms of stenosing atherosclerosis of the coronary arteries with consideration of the peculiarities of comorbid abnormalities in CHD patients high risk with the presence of MFA.

Materials and methods. Patients of middle age were divided into 3 clusters by the method of hierarchical analysis of categorical variables according to the clinical manifestation of atherosclerotic lesions of the heart, brain and arteries of the lower extremities. Patients evaluated the clinical status, ECG, CAG, echodopplerography carotid and lower limb arteries. According to the indications, magnetic resonance imaging of the chest and abdomen, spirometry, fibro-gastroduodenoscopy, ultrasound of the abdominal cavity and kidneys, if necessary, ultrasound of the pelvis were performed.

Results. It was found that one of the manifestations of coronary artery disease was ACS with hemodynamically significant PKA stenosis (76-90%), which developed in 50% of women with primary lesion of the 3rd segment of PKA, belonging to the 3rd

cluster of the examined. The structure of hemodynamically significant changes in LCA branches was dominated by men of the 1st cluster with lesions of the 6th segment of PHA, DV, 15 segment of OA, while unstable angina was established in 54,2% of them, in the anamnesis – in 51,1%. Frequency of the level of the border of stenosis (50-75%) branches LKA showed a male predominance of the 1-St cluster with a lesion of the 6th segment PMRA involving DV and 15 of the OA segment, coupled with clinic stable angina.

Conclusion. The nature of coronary vessels lesions in men and women of the middle age category revealed persons with an increased frequency of signs of stenotic remodeling, taking into account the clinical symptoms and features of vascular comorbid burden in patients with high-risk IHD with the presence of MFA.

Keywords: *comorbid burden, ischemic heart disease, acute coronary syndrome, myocardial infarction, angina pectoris, cerebrovascular disease, acute and chronic cerebral circulation disorders, arterial hypertension, intermittent claudication, chronic arterial ischemia of the lower extremities.*

✉ azat.hasanov.71@mail.ru

For citation: Хасанов А.Х., Давлетшин Р.А., Карамова И.М., Колчина Э.М., Чудновец Л.Г., Амирова А.М. Гендерные особенности раннего стенозирующего поражения коронарных артерий у больных высокого риска с наличием мультифокального атеросклероза. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Ноябрь 25; 4: 52-57 [Trans. into Eng. ed.: Khasanov A.Kh., Davletshin R.A., Karamova I.M., Kolchina E.M., Chudnovets L.G., Amirova A.M. Gender features of early stenotic lesions of coronary arteries in high-risk patients with the presence of multifocal atherosclerosis. Eurasian heart journal. 2018, November 25; 4: 58-63]

Information about authors:

Rashit A. Davletshin	Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy №2 of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, doctor.dra43@mail.ru
Irina M. Karamova	Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Doctor of the Ufa Emergency Hospital, karamovaim@mail.ru
Emma M. Kolchina	Doctor, Head of the Neurological Department with Stroke of the Ufa Emergency Hospital, kolchina@mail.ru
Lev G. Chudnovets	Doctor, Head of the Department of X-Ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment № 2 of the Ufa Emergency Hospital, xray_ufa@list.ru
Albina M. Amirova	Doctor of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics of the Ufa Emergency Hospital, uzd.ufa@gmail.com
Corresponding author: Azat Kh. Khasanov	Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy №2 of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, azat.hasanov.71@mail.ru, 450000, Ufa, Lenin Str., 3

INTRODUCTION

Multifocal atherosclerosis (MFA) as a systemic disease prone to continuous progression regardless of localization, hemodynamically significant lesion of several vascular basins, determining the severity of the disease [1], has an unfavorable prognosis of clinical events [2], as well as a high frequency of incidence of ischemic heart disease (IHD) [3-5]. There is a data of the negative effect of MFA on the remote prognosis in the group of patients with stable coronary artery disease and in acute coronary syndrome (ACS). About the half of patients with MFAs with vascular comorbid burdening die mainly from myocardial infarction (MI) and stroke within 7 years after the diagnosis has been established [6].

However, in the literature there are no uniform generally accepted criteria for assessing the level of stenosis, which are subject to accounting and the description of methods for their assessment [7], as well as segmental features of coronary vascular lesions in men and women of MFAs of the middle age category [8, 9]. The gender gap in the risk of IHD persists throughout life, but the relative risk decreases with the age [8-11]. In recent years, the early development of IHD in women [12, 13] has been accompanied by a more favorable clinical course, and in men, on the contrary, for that, who younger than 60 years, the risk of coronary course is higher [10, 14].

Based on these conclusions, to solve the problems of identifying the nature of coronary vascular lesions in middle-aged men and women, we conducted research to identify individuals with an increased incidence of signs of stenotic atherosclerosis, taking into account the clinical symptomatology and features of vascular comorbid aggravation in patients with IHD of high-risk with the presence of MFA.

MATERIALS AND METHODS

The study involved 1637 patients who were hospitalized at the Regional Vascular Center No. 1 on the basis of the "Emergency Hospital" of the city of Ufa in the period from 2010 to 2017, of which 288 people of middle age were selected with the presence of MFA. Depending on the predominant lesion of the vascular basin, patients

were divided into 3 clusters according to the clinical manifestations of atherosclerotic heart failure (1st cluster – 96 people), head brain (2nd cluster – 96 people) and lower limb arteries (3rd cluster – 96 people), confirmed by coronary angiography (CAG), by ultrasound doppleroscopy (UZDS) of the trunk arteries of the head (MAH) and lower extremities. The average age of patients of the 1st cluster was 50.06 ± 8.49 years, the 2nd cluster – 48.42 ± 9.86 years, the 3rd cluster – 55.06 ± 4.11 years.

The coronary angiography was got by the 288 examined patients with MFA who had acute myocardial infarction, as well as with the clinic for acute coronary syndrome (ACS), vasospastic, unstable and progressive angina pectoris with the predominant use of transfemoral access on the digital monoplanar universal angiographic installation named "Innova 3100". According to the National Clinical Recommendations for Stable Angina 2011, damage to the coronary arteries (CA) > 50% were considered significant, and <50% – hemodynamically insignificant [15]. And also guided by the clinical recommendations of the European Society of Cardiology for the management of acute myocardial infarction patients with ST segment elevation from 2017, the lesion from 50 to 75% was considered as borderline, from 76 to 90% – hemodynamically significant or subcritical [16].

In all patients, the clinical feature of the lesion of the arterial basins was determined taking into account the previous acute myocardial infarction (AMI), stable, unstable, progressive, vasospastic angina pectoris, acute and chronic cerebral circulation disorders (OCCD, CCCD), a chronic arterial ischemia of lower limbs (CAILL) of the middle age category, which were also held echocardiography (ECHO-KG). During the hospitalization of patients in our center, according to indications, magnetic resonance imaging of the chest and abdominal organs (MRI of CO, MRI of AO), ultrasound of abdominal organs and kidneys, and if necessary, pelvic ultrasound were performed. The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and approved by the Ethics Committee of FSBEI HE "BSMU". Informed agreement was obtained from each patient.

Statistical processing of the obtained data was carried out using the methods of variation statistics using the IBM SPSS Statistics 22 software package for determining the kind of distribution; the

Table 1. General clinical-vascular characteristics of high-risk MFA

index	P	1 cluster (n=96)	2 cluster (n=96)	3 cluster (n=96)
Middle age, year		50,06±8,49	48,42±9,86	55,06±4,11
Gender, men / women	total	48/48	48/48	48/48
Myocardial infarction in anamnesis, total	P1–2,3=0,0000 P3–2=0,0000	49 (51,1%)	4 (4,2%)	14 (14,6%)
OCCD in anamnesis, total	P2–1,3=0,0000 P3–1=0,1032	8 (8,3%)	50 (52,1%)	10 (10,4%)
Intermittent claudication, total	P3–1,2=0,0000 P2–1=0,0861	32 (33,3%)	39 (40,6%)	75 (78,1%)
Arterial hypertension of stage III, total	P1–2=0,0012 P3–2=0,0687	92 (95,8%)	64 (66,7%)	71 (73,9%)

Shapiro-Wilk criterion was used. When comparing more than two groups according to qualitative and quantitative characteristics, the Kruskal-Wallis method of rank analysis was used. The Wilcoxon test was used to compare two related samples by quantitative characteristics with a distribution other than normal. The combination of the values of categorical variables was implemented using a hierarchical algorithm of the three-cluster model using the χ^2 criterion. Based on dendrograms, diagrams and numerical characteristics, the clinical and instrumental data were stratified into MFA clusters with the determination of their number and the percentage calculation. The statistical significance of the differences was determined at a significance level of $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

As a result of the analysis of the data which was made, in patients entering into the high-risk group (Table 1), the incidence of stage III arterial hypertension (AH III) in the 1st cluster was high and amounted to 95.8%, in 2nd – 66.7% ($p_{1-2}=0.0012$). The stroke in a history in patients of the 2nd cluster was determined in 52.1% of cases, in patients of the 3rd cluster – in 10.4%, in the 1st cluster – in 8.3% ($p_{2-1,3}=0.0000$). The intermittent claudication was detected in patients of the 3rd cluster in 78.1%, 2-nd – 40.6% and 1-st – 33.3% ($p_{3-1,2}=0.0000$).

All men of the 1st cluster ($n = 48$) were combined with the arterial hypertension of the stage III, in 54.2% with unstable angina, in

Table 2. The frequency of lesion of the segments of the right coronary artery in patients with MFA of the middle age category

The degree of stenosing lesion of the coronary arteries,%		Cluster	Men n (%)	Women n (%)	P 1–2, 2–1
			1	2	
Middle age category (45–60 year)					
the 2nd segment of the right coronary artery	< 50%	1	28 (58,3%)	39 (81,3%)	P2–1= 0,0201
		2	40 (83,3%)	42 (87,5%)	P2–1= 0,7412
		3	34 (70,8%)	28 (58,3%)	P1–2= 0,0309
	50–75%	1	7 (14,6%)	7 (14,6%)	P2–1= 0,8958
		2	8 (16,6%)	6 (12,5%)	P1–2= 0,0851
		3	–	–	–
	76–90%	1	3 (6,3%)	1 (2,1%)	P1–2= 0,1220
		2	–	–	–
		3	14 (29,2%)	20 (41,6%)	P2–1= 0,0654
the 3rd segment of the right coronary artery	< 50%	1	37 (77,1%)	46 (95,8%)	P2–1= 0,0135
		2	46 (95,8%)	48 (100%)	P2–1= 0,9112
		3	48 (100%)	6 (50,0%)	P1–2= 0,0000
	50–75%	1	2 (4,2%)	1 (2,1%)	P2–1= 0,9784
		2	1 (2,1%)	–	P1–2= 0,1854
		3	–	–	–
	76–90%	1	2 (4,2%)	–	P1–2= 0,6325
		2	–	–	–
		3	–	24 (50,0%)	P2–1= 0,0000

68.7% with MI in anamnesis. Among male patients of 1st cluster who had an acute myocardial infarction, ST segment elevation was detected in 36.4% of patients examined in combination with atrial fibrillation (21.2%), atherocalcinosis of aorta and its branches (15.2%).

Under the dynamic observation of patients of the 2nd cluster the arterial hypertension of the III stage were found in 66.7% of patients which was combined with stable angina of the 2nd FC in 43.7% of cases, and also in 30.2% with left ventricular hypertrophy (LVH) at the same time, a rather high level of transferred stroke in anamnesis was noted – 52.1%.

Acute cerebrovascular deceases (ACVA) at the time of inspection were found in 43.7% of patients, among them ischemic stroke was detected in 38.5%, intracerebral hemorrhage – in 18.7% of cases. Hemorrhagic stroke in 11.5% of those surveyed developed as a result of MBA aneurysm. Transferred cerebral ischemic seizures were diagnosed in 21.2% of patients; the late recovery period of ACVA is in 11.5%.

Analysis of the clinical symptoms and functional parameters of patients of the 3rd cluster revealed the presence of ACS in 50% of women, the prevalence of grade II hypertension in men with fourth risk (58.3%), stable angina pectoris with FC2 (64.6%), early onset of CEH without transferred stroke in anamnesis (77.1%). Among men and women, intermittent claudication was established in 79.2% of patients, while a functional ECG study revealed a spontaneous ST segment decline in 20.8% of the examined individuals, LVH – in 17.7%, the ventricular extrasystoles in combination with cicatricial changes in LV in 20.8%.

Analysis of the frequency and extent (Table 2) of the stenosing lesion of the 2 RCA segment showed that in patients of middle age

group hemodynamically insignificant stenosis (degree of stenosis <50%) was more frequent, prevailing in women of the 1st cluster – 81.3% = 0.0201) and men of the 3rd cluster – 70.8% (P1–2= 0.0309). The nature of stenosing lesions of the 3rd segment of RKA also had a predominant narrowing of <50% in women of the 1st cluster – 95.8% (P2–1= 0.0135) and men of the 3rd cluster – 100% (P1–2= 0, 0000), which indicated a tendency for the subclinical lesion of RKA to be more pronounced with the presence of stable angina pectoris in women of the 1st cluster in 35.4% of cases and men of the 3rd cluster in 33.3% of cases (Table 3). Stable angina according to our data did not manifest itself for a long time. With an increase in the narrowing of the arteries in diameter from 45 to 50%, the patients showed short-term attacks of angina pectoris — the presence of chest pain.

Hemodynamically significant stenoses of PKA (76-90%) were found in patients with 1 and 3 clusters. In a comparative analysis of lesions of the 2nd segment of RKA, no significant differences in men and women were obtained. Among women, a significant change was the primary lesion of the third PKA segment in 50% of patients with acute coronary syndrome (ACS), belonging to the 3rd cluster examined in accordance with a single center study (P2–1=0.0000).

Comparative characteristics of the lesion of the branches of the left coronary artery (LCA) showed (Table 4) the prevalence in women of hemodynamically insignificant stenoses (<50%) of the 6th segment of the PMRA, detected in 93.8% of the examined of the 1st cluster (P2-1 = 0.0000) , also in 100% of patients of the 3rd cluster (P2-1 = 0.0223). When the degree of stenosis of the diagonal branch (DB) is less than 50% among patients belonging to the 1st cluster, were registered in 100% of women (P2-1 = 0.0105), combined with vasospastic angina in 27.1% of cases and

Table 3. The frequency of the occurring different forms of angina pectoris in men and women with MFA of the middle age category

Form of angina pectoris	Cluster	Men n (%)	Women n (%)	P 1-2, 2-1
		1	2	
Middle age category (45-60 year)				
Vasospastic angina pectoris	1	4 (8,3%)	13 (27,1%)	P2-1= 0,0105
	2	3 (6,2%)	3 (6,2%)	P2-1= 0,9521
	3	–	–	–
First-time angina pectoris	1	3 (6,2%)	10 (20,8%)	P2-1= 0,0326
	2	4 (8,3%)	2 (4,2%)	P1-2= 0,5412
	3	–	–	–
Progressive angina pectoris	1	5 (10,4%)	7 (14,6%)	P2-1= 0,4589
	2	7 (14,6%)	3 (6,2%)	P1-2= 0,3361
	3	–	–	–
Angina pectoris of tension	1	1 (2,1%)	–	P1-2= 0,7851
	2	5 (10,4%)	4 (8,3%)	P1-2= 0,7569
	3	–	–	–
Stable angina pectoris	1	20 (41,6%)	17 (35,4%)	P1-2= 0,0698
	2	26 (54,2%)	17 (35,4%)	P1-2= 0,0098
	3	16 (33,3%)	48 (100%)	P2-1= 0,0000
Not stable angina pectoris	1	26 (54,2%)	–	P1-2= 0,0000
	2	4 (8,3%)	–	P1-2= 0,1254
	3	–	–	–

Table 4. The frequency of lesions of the branches and segments of the left coronary artery in men and women of the middle age category with MFA

The degree of stenosing lesion of the coronary arteries,%		Cluster	Men n (%)	Women n (%)	P 1-2, 2-1
			1	2	
Middle age category (45-60 year)					
6th segment of the PMRA	< 50%	1	24 (50%)	45 (93,8%)	P2-1= 0,0000
		2	42 (87,5%)	42 (87,5%)	P2-1= 0,8257
		3	34 (70,8%)	48 (100%)	P2-1= 0,0223
	50-75%	1	12 (25,0%)	1 (2,1%)	P1-2= 0,0063
		2	–	5 (10,4%)	P2-1= 0,0366
		3	14 (29,2%)	–	P1-2= 0,0002
	76-90%	1	11 (22,9%)	1 (2,1%)	P1-2= 0,0105
		2	7 (14,6%)	1 (2,1%)	P1-2= 0,0332
		3	–	–	–
Diagonal branch	< 50%	1	25 (52,1%)	48 (100%)	P2-1= 0,0105
		2	42 (87,5%)	42 (87,5%)	P2-1= 0,8257
		3	48 (100%)	48 (100%)	P2-1= 0,9635
	50-75%	1	10 (20,8%)	–	P1-2= 0,0152
		2	–	–	–
		3	–	–	–
	76-90%	1	10 (20,8%)	–	P1-2= 0,0149
		2	6 (12,5%)	6 (12,5%)	P1-2= 0,8752
		3	–	–	–
15 segment of the circumflex artery	< 50%	1	14 (29,2%)	39 (81,3%)	P2-1= 0,0000
		2	48 (100%)	48 (100%)	P2-1= 0,9635
		3	34 (70,8%)	24 (50,0%)	P1-2= 0,0171
	50-75%	1	15 (31,3%)	1 (2,1%)	P1-2= 0,0000
		2	–	–	–
		3	–	–	–
	76-90%	1	13 (27,1%)	7 (14,6%)	P1-2= 0,0359
		2	–	–	–
			14 (29,2%)	24 (50,0%)	P2-1= 0,0228

for the first time arising angina pectoris in 20.8% of cases (table 3). A hemodynamically insignificant change in the 15th segment of the circumflex artery (CA) was a significant predominance of women of the 1st cluster – 81.3% (P2-1= 0.0000), and also a men of the 3rd cluster – 70.8% (P1-2=0.0171).

The frequency of incidence of borderline stenosis (50-75%) of the LCA branches showed the prevalence of men of the 1st cluster with a lesion of the 6th segment of the PMRA in 25.0% (P1-2= 0.0063), with DB involvement in 20.8% (P1-2= 0.0152), as well as 15 CA segment in 31.3% (P1-2 = 0.0000), accompanied by the presence of stable angina in 41.6% of cases (Table 4). At the same time, borderline numbers of stenosis of the 6th segment of PMRA were obtained in 29.2% of men with the 3rd cluster (P1-2= 0.0002) and in 10.4% of women with the 2nd cluster (P2-1= 0.0366).

The majority of patients with hemodynamically significant changes in the branches of LCA (76-90%) belonged to the 1st cluster with damage of the 6th segment of PMRA in 22.9% of men (P1-2= 0.0105), DB at the 20.8% of men (P1-2= 0.0149), 15 segment of CA at 27.1% of men (P1-2= 0.0359), wherein, unstable angina pectoris is established in 54.2% of men (Table 4). A subtotal narrowing of the 6th segment of the PMRA from 76 to 90% was also observed in 14.5% of middle-aged men with the 2nd cluster (P1-2 = 0.0332). Among women, there was a reliable hemodynamically significant narrowing only among the examined 3rd cluster with a lesion of the 15th segment of CA, established in 50% of patients with ACS (P2-1 = 0.0228).

CONCLUSION

The nature of the lesion of the coronary vessels in men and women of the middle age group revealed individuals with an increased frequency of signs of stenotic remodeling, taking into account the clinical symptomatics and features of vascular comorbid aggravation in high-risk coronary heart disease patients with the presence of MFA.

One of the manifestations of ischemic heart disease was ACS with hemodynamically significant stenosis of PKA (76-90%), which developed in 50% of women with a primary lesion of the 3rd segment of PKA, belonging to the 3rd cluster of the patients. In the structure of hemodynamically significant changes in the branches of LKA, were prevailed men of the 1st cluster with a lesion of the 6th segment of the PMRA, DB, 15th segment of CA, while unstable angina pectoris was found in 54.2% of them, MI in the anamnesis – in 51.1%. Among male patients of 1st cluster who had an acute myocardial infarction, ST segment elevation was detected in 36.4% of patients examined in combination with atrial fibrillation (21.2%), the atherocalcinosis of the aortic and its branches (15.2%).

The frequency of meeting of borderline stenosis (50-75%) of the LKA branches showed the predominance of men of the 1st cluster with damage of the 6th segment of the PMRA, with the involvement of DB, as well as 15 segments of CA, accompanied by a clinic of stable angina pectoris. Analysis of the frequency and degree of stenosing lesions of the PKA segments showed that hemodynamically insignificant stenoses (degree of stenosis <50%), which prevailed in women of the 1st cluster and men of the 3rd cluster, were more common in patients, that indicating a tendency for their subclinical lesions of PKA with the presence of stable angina, which according to our data for a long time did not manifest itself. With an increase in the narrowing of the arteries in the diameter from 45 to 50%, at the patients showed short-term attacks of angina pectoris.

Comparative characteristics of the lesion of the branches of the left coronary artery showed the prevalence in women of hemodynamically insignificant stenoses (<50%) of the 6th segment of the PMRA, detected mainly in the 1st cluster examined and also in patients of the 3rd cluster. With the degree of stenosis of the diagonal branch (DB) less than 50% among patients belonging to the 1st cluster, were registered at all women, combined with vasospastic angina in 27.1% of cases and for the first time developed angina pectoris in 20.8% of cases.

REFERENCES

1. Bokeriya L.A., Bukharin V.A., Rabotnikov V.S., Alshibaya M.D. *Surgical treatment of patients with ischemic heart disease with brachiocephalic arteries.* M: Izd-vo NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN, 2006.
2. Bhatt D.L., Eagle K.A., Ohman E.M. et al. *Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis.* JAMA. 2010; 304:1350–1357. DOI: 10.1001/jama.2010.1322
3. Gratsianskiy N.A., Erlikh A.D. *Register of acute coronary syndromes RECORD. Characteristics of patients and treatment before discharge from hospital.* Cardiology. 2009; 7: 4–12. [in Russian]
4. American Heart Association: *Heart Disease and Stroke Statistic.* 2004. <http://www.americanheart.org>.
5. Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W. et al. *One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis.* JAMA. 2007;

- 297:1197–1206. DOI: 10.1001/jama.297.11.1197
6. World Health Organization. *The World Health Report: conquering, suffering, enriching humanity.* Geneva: World Health Organization. 2005.
7. Ferreira-González I., Permanyer Miralda G., Heras M. et al. *Prognosis and Management of Patients with Acute Coronary Syndrome and Polyvascular Disease.* Rev. Esp. Cardiol. 2009; 62(9):1012–1021.
8. Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J., Puska P. *Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease. A prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland.* Circulation. 1999; 99(9):1165–1172.
9. Solodkov A.S., Zashchirinskaya O.V., Malakhova A.N., Yatmanov A.N. *Skills of non-verbal communication as a factor of social adaptation of students with mild mental retardation.* Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta. 2016; 1(131):323–327. [in Russian]
10. Albrektsen G., Heuch I., Løchen M.L. et al. *Lifelong gender gap in risk of incident myocardial infarction. The Troms Study.* JAMA Intern. Med. 2016; 176:1673–1679. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.5451
11. Fritz J., Edlinger M., Kelleher C. et al. *Mediation analysis of the relationship between sex, cardiovascular risk factors and mortality from coronary heart disease: findings from the population-based VHM&PP cohort.* Atherosclerosis. 2015; 243:86–92. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.048
12. Coutinho T. *Arterial stiffness and its clinical implications in women.* Can. J. Cardiol. 2014; 30:756–764. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.03.020
13. Yahagi K., Davis H.R., Arbustini E., Virmani R. *Sex differences in coronary artery disease: pathological observations.* Atherosclerosis. 2015; 239:260–267. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.017
14. Berry J.D., Dyer A., Cai X. *Lifetime risks of cardiovascular disease.* N. Engl. J. Med. 2012; 366:321–329. DOI: 10.1056/NEJMoa1012848
15. *National guidelines for the diagnosis and treatment of stable angina. Cardiovascular therapy and prevention, 2008.* http://old.kazangmu.ru/files/Hosp_ther/ishemhdrus_2008.pdf. [in Russian]
16. Ibanez B., James S., Agewall S. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal.* 2018; 39(2):119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393

Accepted for publication: 01.11.2018 r.



Муркамилов И.Т.^{1,2}, Айтбаев К.А.³, Муркамилова Ж.А.⁴, Фомин В.В.⁵,
Райимжанов З.Р.⁶, Реджапова Н.А.⁷, Юсупов Ф.А.⁷, Айдаров З.А.¹

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЁРОВ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ В СТРАТИФИКАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

¹Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева;

²Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина;

³Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины;

⁴Центр семейной медицины №7;

⁵ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет);

⁶ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко»
Министерства обороны Российской Федерации;

⁷Ошский государственный университет;

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: Изучить значение цистатина С плазмы крови и его взаимосвязи с центральным артериальным давлением и толщиной комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий в стратификации сердечно-сосудистого риска.

Материалы и методы. Проведено общеклиническое и лабораторное обследование 206 пациентов в возрасте от 16 до 88 лет, из них мужчин – 101 (49%), женщин – 105 (51%). Средний возраст обследованных лиц составил 51,8±14,3 года. Исследовались показатели липидного спектра [общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)], цистатина С, мочевой кислоты плазмы и фибриногена крови. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась с помощью формулы F.J. Ноек и соавт. (2003). Для оценки центрального АД всем пациентам проводили контурный анализ пульсовой волны на аппарате «АнгиоСкан-01» («АнгиоСкан-Электроникс», Россия) и ультразвуковое исследование сонных артерий (СА) на устройстве «Vivid Q» (США). Тип исследования – одномоментное поперечное. В зависимости от содержания цистатина С плазмы крови все обследованные лица были разделены на три группы. В 1-ю группу (n=62) вошли пациенты с концентрацией цистатина С до 0,99 мг/л; во 2-ю группу (n=91) – от 1,0 мг/л до 1,5 мг/л; в 3-ю группу (n=53) – более 1,51 мг/л.

Результаты. Пациенты с избыточной массой тела, стабильной стенокардией, СД 2-го типа, ЦВЗ и ХГН достоверно преобладали в 3-й группе, по сравнению с 1-й и 2-й группами (p<0,5). Средние

уровни систолического и центрального артериального давления (АД) были существенно выше у пациентов 3-й группы (p<0,05). В этой же группе наблюдалось достоверное снижение уровня ХС ЛПВП (p<0,05), увеличение концентрации ТГ (p<0,05) и содержания мочевой кислоты плазмы крови (p<0,05), а также толщины КИМ СА. Статистически и клинически значимое снижение СКФ и повышение уровня цистатина С плазмы крови отмечалось как во 2-й, так и в 3-й группах (p<0,05). Положительная корреляционная связь толщины КИМ СА с уровнем цистатина С плазмы крови (r=0,578; p<0,05) и отрицательная – с величиной СКФ (r=-0,556; p<0,05) регистрировалась среди пациентов 1-й группы. Во 2-й группе, тесная связь была получена между толщиной КИМ СА и содержанием ХС ЛПВП плазмы крови (r=-0,343; p<0,05). Начиная прямая взаимосвязь толщины КИМ СА с уровнем систолического (r=0,482; p<0,05) и центрального АД (r=0,479; p<0,05) выявлялась среди лиц 3-й группы. Заключение. Исследование содержания цистатина С плазмы крови в сочетании с определением СКФ имеет приоритетное значение для ранней диагностики ренальной дисфункции и оценки сердечно-сосудистых нарушений, обеспечивая стратификацию групп кардиоваскулярного риска и последующее проведение в них превентивных мер по снижению уровня суммарного сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: ренальная дисфункция, цистатин С, скорость клубочковой фильтрации, комплекс интима-медиа, центральное артериальное давление, сердечно-сосудистые заболевания.

✉ murkamilov.i@mail.ru

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Райимжанов З.Р., Реджапова Н.А., Юсупов Ф.А., Айдаров З.А. Клиническое значение маркеров почечной дисфункции в стратификации сердечно-сосудистого риска. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Ноябрь 25;4: 64-71 [Trans. into Eng. ed.: Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Murkamilova Zh.A., Fomin V.V., Raimzhanov Z.R., Redzhapova N.A., Yusupov F.A., Aidarov Z.A. Clinical importance of markers of renal dysfunction in cardio-vascular risk stratification. Eurasian heart journal. 2018, November 25;4: 72-78 [in Russian]]

Сведения об авторах:

Айтбаев Кубаныч Авеневич	Руководитель лаборатории патологической физиологии НИИ молекулярной биологии и медицины МЗ КР, член правления общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, профессор, д.м.н., тел. 8 (312) 66-23-18, 720040, г. Бишкек, ул. Т. Молдо, 3
Муркамилова Жамила Абдилалимовна	Врач терапевт, Центр семейной медицины №7, тел. 8 (312) 66-22-35, 720040, г. Бишкек, ул. Т. Молдо, 3
Фомин Виктор Викторович	Проректор по научно-исследовательской и клинической работе, руководитель кафедры факультетской терапии №1, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), член-корр. РАН, профессор, д.м.н., тел. +7 (495) 609-14-00, доб. 2142, 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2
Райимжанов Зафарбек Рахимович	Заочный аспирант КГМА им. И.К. Ахунбаева; врач-невролог, ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, тел. +7 (499) 263-53-00, +7(499) 263-55-55, 105229, г. Москва, ул. Госпитальная площадь, 3
Реджапова Нодира Абдулахатовна	Аспирант медицинского факультета ОшГУ, врач-невролог, тел. 8 (3222) 2-31-63, 8 (3222) 7-70-93, 714000, г. Ош, ул. Ленина, 331
Юсупов Фуркат Абдулахатович	Руководитель кафедры неврологии, психиатрии и медицинской генетики медицинского факультета ОшГУ, член правления общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, профессор, д.м.н., тел. 8 (3222) 2-31-63, 8 (3222) 7-70-93, 714000, г. Ош, ул. Ленина, 331
Айдаров Зиябидин Абдирайимович	Руководитель кафедры общественного здоровья и здравоохранения КГМА им. И.К. Ахунбаева, член правления общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, профессор, д.м.н., 8 (312) 54-58-81, 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92
Автор, ответственный за связь с редакцией: Муркамилов Илхом Торобекович	Председатель правления общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, ассистент кафедры факультетской терапии КГМА им. И.К. Ахунбаева, к.м.н., нефролог, murkamilov.i@mail.ru; тел. 8 (312) 62-09-91, 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92

ВВЕДЕНИЕ

Во многих клинико-эпидемиологических и наблюдательных исследованиях показано [1,2,3], что патология сердечно-сосудистой системы доминирует в структуре заболеваемости и смертности пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Очевидно, это объясняется тем, что в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при ХБП играет роль множество традиционных и нетрадиционных «почечных» факторов [4]. Так, роль артериальной гипертензии [5], анемии [6,7], протеинурии [8,9], гипер- и дислипидемии [10,11], гиперурикемии [12,13] и других метаболических нарушений в развитии ССЗ у лиц с патологиями почек изучены достаточно полно [14]. Здесь уместно будет отметить тот факт, что изучение роли указанных неиммунных механизмов в развитии сердечно-сосудистых нарушений были проведены, в основном, у пациентов с ХБП в клинически манифестной стадии заболевания. В то же время, значение субклинических форм нарушений функции почек в стратификации сердечно-сосудистого риска у лиц терапевтического профиля все еще остаётся малоизученным. К тому же, долгие годы ХБП оставалась в тени таких социально значимых заболеваний, как сахарный диабет (СД) 2-го типа, гипертоническая болезнь (ГБ), коронарная болезнь сердца (КБС) и др. [15]. Структурно-функциональные изменения сосудов у пациентов с ХБП обусловлены двумя различными патологическими процессами: атеросклерозом и артериосклерозом [16]. Атеросклероз – заболевание интимы с образованием фиброзно-атеросклеротической бляшки и окклюзией сосуда [17]. При ХБП атеросклеротические пораже-

ния характеризуются повышенной кальцификацией бляшки и увеличением толщины интимы и меди, особенно на поздней стадии [18]. Артериосклероз является заболеванием среднего слоя сосудистой стенки и сопровождается увеличением в нём содержания коллагена, кальцификацией, гиперплазией и гипертрофией гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к соответствующей гипертрофии артериальной стенки и увеличению сосудистой жесткости [17,19]. Накопленные в настоящее время данные позволяют рассматривать утолщение КИМ сонных артерий (СА) как важный фактор сердечно-сосудистого риска, значимость которого многократно выше среди лиц с ХБП [20,21,22]. Своевременная диагностика субклинической дисфункции почек и поражения СА – одно из важнейших направлений в клинической медицине. Учитывая «тихую» пандемию ХБП, а также неуклонный рост числа пациентов с ССЗ нами была предпринята попытка определить ассоциацию ренальной дисфункции на разных ее стадиях с повышенным сердечно-сосудистым риском.

Цель исследования. Изучить значение цистатина С плазмы крови и его взаимосвязи с центральным артериальным давлением и толщиной комплекса интима-медиа каротидных артерий в стратификации сердечно-сосудистого риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленных задач проведено общеклиническое и лабораторное обследование 206 пациентов в возрасте от 16 до 88 лет, из них мужчин – 101 (49%), женщин

Таблица 1. Нозологическая и клиническая характеристика обследованных пациентов

Нозологические формы заболевания	1-я группа (n=62)	2-я группа (n=91)	3-я группа (n=53)
Гипертоническая болезнь, n (%)	18 (29,0)	20 (21,9)	11 (20,7)
Избыточная масса тела, n (%)	8 (12,9)	5 (5,4)	7 (13,2)*
КБС. Стабильная стенокардия, II-III ФК, n (%)	2 (3,2)	21 (23,0)	11 (20,7)*
Коморбидные заболевания, n (%)	-	19 (20,8)	12 (22,6)
Ожирение, n (%)	12 (19,3)	15 (16,4)	9 (16,9)
Полиморбидные заболевания, n (%)	3 (4,8)	6 (6,5)	2 (3,7)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	1 (1,6)	1 (1,0)	8 (15,0)*
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	1 (1,6)	2 (2,1)	1 (1,8)
Хронический гломерулонефрит, n (%)	5 (8,0)	7 (7,6)	13 (24,5)*
ЦВЗ, n (%)	5 (8,0)	13 (14,2)	10 (18,8)*
Хронический пиелонефрит (первичная/вторичная), n (%)	7 (11,2)	6 (6,5)	7 (13,2)
Тяжесть почечной дисфункции, KDIGO, 2002			
1 стадия хронической болезни почек, n (%)	39	-	-
2 стадия хронической болезни почек, n (%)	23	65	-
3 «А» стадия хронической болезни почек, n (%)	-	26	14
3 «Б» стадия хронической болезни почек, n (%)	-	-	15
4 стадия хронической болезни почек, n (%)	-	-	16
5 стадия хронической болезни почек, n (%)	-	-	8

Примечание: КБС – коронарная болезнь сердца; ФК – функциональный класс; ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания; KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes; n – число пациентов; * – $p < 0,05$.

Таблица 2. Клинико-лабораторные показатели обследованных пациентов

Параметры	1-я группа (n=62)	2-я группа (n=91)	3-я группа (n=53)
Возраст, лет	45,5±12,7	54,6±13,1	54,3±15,9*
Пол, муж/жен	20/42	52/38	29/25
ИМТ, кг/м ²	27,4±4,8	28,2±6,0	28,2±5,6
САД, мм рт. ст.	125±16	129±16	140±21*
ДАД, мм рт. ст.	79±10	83±10	82±9
ЦАД, мм рт. ст.	123±16	127±17	138±22*
ЧСС, уд. в мин.	80±11	77±13	80±15
Средний КИМ, см	0,07 (0,07-0,09)	0,95 (0,08-0,13)	0,10 (0,07-0,16)*
Мочевая кислота, ммоль/л	0,29 (0,24-0,37)	0,36 (0,31-0,40)	0,43 (0,35-0,56)
Холестерин, ммоль/л	4,66 (4,20-5,51)	4,87 (3,93-5,90)	4,67 (3,50-5,87)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,19 (1,04-1,36)	1,14 (0,99-1,31)	1,0 (0,90-1,21)*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,09 (2,71-4,05)	3,30 (2,65-4,12)	2,90 (1,78-3,85)
Триглицериды, ммоль/л	1,22 (1,0-1,73)	1,30 (0,96-1,82)	1,54 (0,95-2,06)*
Фибриноген, г/л	4,16 (3,32-4,87)	3,94 (3,40-4,52)	4,72 (3,76-6,64)
Цистатин С, мг/л	0,88 (0,79-0,94)	1,18 (1,08-1,26)	2,40 (1,71-3,42)*
рСКФ, мл/мин	86,2 (81,1-97,3)	63,7 (59,4-70,0)**	31,6 (19,1-44,3)*

Примечание: САД – Систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЦАД – центральное артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела; КИМ – комплекс интима-медиа; ХС ЛПВП – холестерин липопротеины высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеины низкой плотности; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; n – число пациентов; * – $p < 0,05$ (между 1 и 3 группой); ** – $p < 0,05$ (между 2 и 3 группой).

Таблица 3. Корреляционный анализ между средней толщиной комплекса интима-медиа СА и клинико-лабораторными показателями обследованных пациентов

Параметры	1-я группа (n=62)	2-я группа (n=91)	3-я группа (n=53)
	Среднее толщина комплекса интима-медиа СА, см		
Систолическое АД, мм рт.ст.	0,302	0,046	0,482*
Диастолическое АД, мм рт.ст.	0,175	0,029	0,149
Центральное АД, мм рт.ст.	0,345	0,109	0,479*
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	-0,301	-0,343*	0,092
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	0,225	0,033	0,234
Триглицериды, ммоль/л	0,113	0,293	0,149
Цистатин С, мг/л	0,578*	0,259	0,211
Расчетная СКФ, мл/мин	-0,556*	-0,277	0,194

Примечание: СА – сонные артерии; АД – артериальное давление; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; n – число пациентов; * – $p < 0,05$.

– 105 (51%). Средний возраст обследованных лиц составил $51,8 \pm 14,3$ года. Структура нозологии в исследуемых группах представлена в таблице 1. Клинические диагнозы гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД) 2-го типа, стабильная стенокардия, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хронический гломерулонефрит (ХГН) и хронический пиелонефрит (ХПН) подтверждались представленной медицинской документацией. Критерием включения в исследование явилось наличие ренальной дисфункции на разной преддиализной стадии ХБП у лиц старше 16 лет. Из исследования исключались: лица, находящиеся на режимах программного гемодиализа и/или интенсивной кортикостероидной терапии; с наличием тиреотоксикоза; онкологические и беременные пациенты; в возрасте младше 16 и старше 90 лет, в том числе с лихорадкой неясного генеза. Наряду со сбором жалоб и анамнестических данных проводился физикальный осмотр пациентов с подсчетом частоты сердечных сокращений (ЧСС), измерялось артериальное давление (АД) и определялся индекс массы тела (ИМТ) в кг/м². Исследовались также показатели липидного спектра плазмы крови [общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)] на аппарате Respons 920 DiaSys Diagnostic System (Германия). Кроме того, всем пациентам были проведены дополнительные лабораторные исследования, включавшие определение концентрации цистатина С, мочевой кислоты плазмы и фибриногена крови. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали с помощью формулы F.J. Ноек и соавт. [23] на основании показателя цистатина С,

содержание которого в плазме крови определяли методом иммунотурбидиметрии. Для оценки центрального АД у всех пациентов выполнялся контурный анализ пульсовой волны на аппарате «АнгиоСкан-01» («АнгиоСкан-Электроникс», Россия) в соответствии с требованиями по подготовке испытуемого и процедуре проведения тестов [24]. За 24 часа до исследования исключались физические нагрузки и курение, прием кофеина, алкоголя и других стимуляторов. Кроме того, всем пациентам проводили ультразвуковое исследование СА (Vivid Q, США) в В-режиме линейным датчиком с частотой 5–8 МГц. Измерение толщины КИМ выполнялось трижды по задней (относительно поверхности датчика) стенке сосуда на 1,0–1,5 см проксимальнее бифуркации общей СА. Исследовалась толщина КИМ проксимального и дистального отделов СА. В работе использовалась средняя толщина КИМ, представляющая собой среднее арифметическое между ТИМ правой и левой общей СА. За увеличение толщины КИМ принимались значения более 0,9 мм. Структуру, выступающую в просвет сонной артерий, описывали как атеросклеротическую бляшку, если её высота на 0,5 мм или на 50% превышала толщину КИМ прилежащих сегментов артерии [25].

Дизайн исследования. Данная работа является результатом одномоментного поперечного исследования пациентов общетерапевтического профиля с наличием ренальной дисфункции. В зависимости от содержания цистатина С плазмы крови все обследованные лица были разделены на три группы. В 1-ю группу (n=62) вошли пациенты с концентрацией цистатина С до 0,99 мг/л; во 2-ю группу (n=91) – от 1,0 мг/л до 1,5 мг/л; в 3-ю группу (n=53) – более 1,51 мг/л.

Статистический анализ. Результаты исследования анализировали с помощью статистической компьютерной программы «Statistica 10.0» компании StatSoft. Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При описании выборки использовались: среднее арифметическое (M) и среднее квадратичное отклонение (SD) для признаков с нормальным распределением и межквартильный размах (25-й квартиль; 75-й квартиль) – для случаев с непараметрическим распределением признака [26]. При оценке значимости различий средних величин использовали t-критерий Стьюдента для признаков с нормальным распределением, а для сравнения двух независимых групп – критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ при нормальном распределении выборки осуществлялся с помощью коэффициента Пирсона, при ненормальном – коэффициента Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как уже было отмечено, после получения результатов исследования уровня цистатина С плазмы крови все обследованные пациенты были подразделены на 3 группы. При этом численность пациентов с ГБ, ожирением, ХОБЛ и первичными патологиями почек во всех трех группах были схожими (табл. 1). Как показал внутrigрупповой анализ, в 1-й и 2-й когортах пациенты с ГБ, ожирением и избыточной массой тела встречались чаще по сравнению с другими нозологическими формами заболевания. Обращает на себя внимание тот факт, что во 2-й группе доля лиц с КБС, ЦВЗ и коморбидными патологиями была выше. Дальнейший анализ показал более частую встречаемость пациентов с СД 2-го типа, ХГН и ХПН в 3-й группе (табл. 1).

Сравнительный межгрупповой анализ показал, что лица с избыточной массой тела, стабильной стенокардией, СД

2-го типа, ЦВЗ и ХГН достоверно преобладали в 3-й группе, по сравнению с 1-й и 2-ми группами ($p < 0,05$). Согласно классификации возрастов, принятой Всемирной организацией здравоохранения, участники нашего исследования соответствовали зоне среднего возраста [27]. Как видно из таблицы 2, средний возраст обследованных лиц в 3-й группе был достоверно выше по сравнению с 1-й группой ($p < 0,05$).

Гендерный анализ продемонстрировал, что число лиц мужского пола было достоверно выше во 2-й по сравнению с 1-й и 3-й группами ($p < 0,05$), а женского пола существенно выше в 1-й группе по сравнению с 3-й ($p < 0,05$). Средние значения ИМТ во всех группах были одинаковыми (табл. 2). Статистически значимое увеличение уровней систолического и центрального АД отмечались у пациентов 3-й по сравнению с 1-й и 2-й группами ($p < 0,05$). По уровню диастолического АД и ЧСС обследованные группы были равнозначными (табл. 2). Важно отметить, что медиана толщины КИМ у представителей 1-й группы не превышала 0,09 см. Тогда как достоверное увеличение толщины КИМ имело место среди пациентов 2-й и 3-й групп ($p < 0,05$). Примечательно, что медиана и межквартильный размах по концентрациям ОХС, ХС ЛПНП и фибриногена крови в исследованных группах существенно не различались (табл. 2). Напротив, наблюдался достоверный спад уровня ХС ЛПВП ($p < 0,05$) и подъём концентрации ТГ плазмы крови в 3-й группе ($p < 0,05$).

Согласно критериям деления, число пациентов с начальным снижением СКФ преобладало в 1-й группе. Тогда как умеренный спад СКФ, начальные проявления почечной недостаточности и выраженное торможение гломерулярной фильтрации были свойственны пациентам 2-й и 3-й групп, соответственно (табл. 2). Кроме того, в последних двух группах также имело место достоверное увеличение содержания мочевой кислоты плазмы крови ($p < 0,05$). Справедливости ради надо отметить, что статистически и клинически значимое снижение СКФ отмечалось как во 2-й, так и в 3-й группе ($p < 0,05$).

При проведении корреляционного анализа выявлены значимые положительные взаимосвязи толщины КИМ с содержанием цистатина С плазмы крови (в 1-й группе $r = 0,578$; $p < 0,05$) – с одной стороны, и обратной связи с СКФ (в 1-й группе $r = -0,556$; $p < 0,05$) – с другой. Интересным оказался тот факт, что каких-либо значимых взаимовлияний между величиной КИМ и параметрами гемодинамики, липидному спектру, в том числе среди пациентов 1-й группы выявлено не было (табл. 3). Во 2-й группе отрицательная корреляционная связь регистрировалась между толщиной КИМ и уровнем ХС ЛПВП ($r = -0,343$; $p < 0,05$). Статистически значимая положительная взаимосвязь КИМ с величиной систолического ($r = 0,482$; $p < 0,05$) и центрального ($r = 0,479$; $p < 0,05$) АД была отмечена у пациентов 3-й группы (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время накоплено достаточно много доказательств исключительно важной роли выраженной почечной дисфункции в определении сердечно-сосудистого риска в общей популяции [1,15]. Однако мало работ где изучались бы возможные патогенетические механизмы участия почечной дисфункции в начальных «субклинических» стадиях её возникновения. С клинических позиций исследование толщины КИМ СА даёт возможность надёжно оценить не только риск атеросклероза и темпы его развития, но и раскрывает потенциальные механизмы прогрессирования ССЗ и почечной дисфункции в том числе [28,29]. По данным многочисленных ис-

следований, утолщение КИМ СА ассоциируется с увеличением числа сердечно-сосудистых событий [30,31]. Этот показатель, считающийся самостоятельным фактором риска ЦВЗ (транзиторные ишемические атаки, мозговые инсульты) и инфаркта миокарда [32], является предиктором развития атеросклероза коронарных артерий и фактором, снижающим коронарный перфузионный резерв [33]. Доказано, что различие в толщине КИМ даже в 0,1 мм ассоциируется с увеличением риска развития ИМ до 15%, а риска развития церебрального инсульта – до 18% [34]. Согласно результатам нашего исследования, при наличии утолщения КИМ СА (3-я группа) отмечается существенное увеличение доли пациентов, страдающих ЦВЗ и стабильными формами КБС (табл. 1,2). В ряде работ показано, что морфофункциональные изменения сонных артерий могут служить объектом тяжести полиморбидных заболеваний [35]. Этот факт нашёл подтверждение и в нашем исследовании, т.е. число пациентов с коморбидными заболеваниями было выше во 2-й и 3-й группах, где регистрировалось достоверное утолщение КИМ СА (табл. 1,2). Предполагается, что обнаружение нарушений экоструктуры КИМ в преклинической стадии атеросклероза, когда величина КИМ ещё не превышает 0,9 мм, является важным признаком развивающегося атеросклеротического процесса [35]. Как уже отмечалось, у наших пациентов 3-й группы (табл. 2) изменения в липидном спектре плазмы крови (повышение концентрации ТГ и снижение – ХС ЛПВП) ассоциировались с увеличением КИМ СА. Здесь важно отметить, что нам удалось продемонстрировать значимую корреляционную взаимосвязь между утолщением КИМ СА и снижением содержания ХС ЛПВП в плазме крови (табл. 3). Наши данные согласуются с результатами исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study), где предикторами прогрессирования увеличения КИМ, наряду с другими факторами, были содержание холестерина ЛПВП в плазме крови [36]. Однако следует также отметить, что в более ранних проспективных исследованиях не было установлено каких-либо связей между уровнем ХС ЛПВП и артериальной гипертензией, уровнем АД и прогрессированием структурных изменений СА [37]. Несмотря на межгрупповые различия по показателям гемодинамики (табл. 2), выявить наличие тесной корреляционной связи между АД и КИМ СА (кроме 3-й группы) не удалось (табл. 3). Этот факт объясняется немногочисленностью пациентов в каждой исследуемой когорте, где средние значения АД у обследованных лиц практически колебались в «целевом» коридоре и низкой степенью тяжести ренальной дисфункции. Поскольку при ощутимом снижении СКФ (3-я группа) взаимосвязь между параметрами гемодинамики с толщиной КИМ СА уже становится более тесной (табл. 3). Безусловно, здесь очевидна роль существенного торможения СКФ, так как известно, что при снижении СКФ выраженность почечных факторов сердечно-сосудистого риска становится весьма значимой. Ассоциация увеличения толщины КИМ в СА с замедлением СКФ у лиц, страдающих ХБП, показаны в недавно проведенных нами исследованиях [38,39]. Не менее важным моментом настоящего исследования является также связь центрального АД (ЦАД) с ренальной дисфункцией и утолщением КИМ СА. Увеличение показателя ЦАД создает нагрузку на левый желудочек и свидетельствует о существовании скрытой миокардиальной дисфункции [40,41,42]. В свою очередь, увеличение ЦАД приводит не только к повышению потребности миокарда в кислороде, но и способствует увеличению артериальной ригидности [43,44]. Следовательно, ухудшается растяжимость миокарда левого желудочка и ауторегуляция почечного кровотока [45, 46]. Это в конечном итоге

может привести к развитию сердечной недостаточности, наложение которой на ХБП служит дополнительным фактором, способствующим снижению СКФ и росту уровня цистатина С плазмы крови [47]. Из таблиц 2 и 3 видно, что у пациентов 3-й группы прослеживается достоверное увеличение уровня ЦАД, толщины КИМ СА, цистатина С плазмы крови и снижение СКФ. В недавно опубликованных исследованиях установлено, что показатель цистатина С плазмы крови предсказывает увеличение сопротивления почечных артерий [47] и является биомаркером сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [48,49,50,51]. Таким образом, при снижении СКФ, установленного на основе измерения содержания цистатина С плазмы крови, заметно увеличивается частота и выраженность сердечно-сосудистых факторов риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение содержания цистатина С плазмы крови с оценкой СКФ имеет приоритетное значение для ранней диагностики ренальной дисфункции и сердечно-сосудистых нарушений, обеспечивая стратификацию групп кардиоваскулярного риска и последующее проведение в них превентивных мер по снижению уровня суммарного сердечно-сосудистого риска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и соавт. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;8:7-37. / Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;8:7-37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37 [in Russian].
- Di Lullo L., Gorini A., Russo D. et al. Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients: from pathophysiology to treatment. *Cardiorenal medicine*. 2015; 5(4):254-266. doi:https://doi.org/10.1159/000435838.
- Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol*. 1995; 5:2024-2031. PMID:7579050.
- Мухин Н.А., Глыбочко П.В., Свистунов А.А. и соавт. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий как компоненты кардиоренального континуума. *Терапевтический архив*. 2016;6:4-8. doi:10.17116/terarkh20168864-8. / Mukhin N.A., Glybochko P.V., Svistunov A.A. et al. Chronic kidney disease and atrial fibrillation as components cardiorenal continuum. *Therapeutic Archives*. 2016;6:4-8. doi:10.17116/terarkh20168864-8. [in Russian].
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и соавт. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;10:4-12. / Chazova I.E., Zhernakova Iu.V., Oshchepkova E.V. et al. Rasprostranennost' faktorov riska razvitiia serdechno-sosudistykh zabolevanii v rossiiskoi populatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. *Kardiologiya*. 2014; 10:4-12. [in Russian].
- Шило В.Ю., Земченков А.Ю., Гуревич К.Я. и соавт. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. *Нефрология и диализ*. 2016;18(1): 19-34. / Shilo V.Yu., Zemchenkov A.Yu., Gurevich K.Ya. et al. Russian national guidelines for the diagnosis and treatment of anemia in chronic kidney disease. *Nephrology and Dialysis*. 2016;18(1):19-34. [in Russian].
- Astor B.C., Muntner P., Levin A. et al. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch. Intern. Med.* 2002; 162:1401–1408. PMID:12076240.
- Бобкова И.Н., Щукина А.А., Шестакова М.В. Оценка уровня нефрина и подоцина в моче у больных с сахарным диабетом. *Нефрология*. 2017;21(2):33-40. / Bobkova I.N., Shchukina A.A., Shestakova M.V. Assessment of nephrin and podocin levels in the urine of patients with diabetes mellitus. *Nephrology*. 2017;21(2):33-40. [in Russian].
- Fuhrman D.Y., Schneider M.F., Dell K.M. et al. Albuminuria, proteinuria, and renal disease progression in children with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017; 6:912-920. CJN. 11971116.
- Tsimihodimos V., Mitrogianni Z., Elisaf M. Dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *The open cardiovascular medicine journal*. 2011; 5:C.41-48. doi:10.2174/1874192401105010041.
- Visconti L., Benvenega S., Lacquaniti A. et al. Lipid disorders in patients with renal failure: Role in cardiovascular events and progression of chronic kidney disease. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. 2016;6:8-14. doi:10.1016/j.jcte.2016.08.002.
- Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В. и др. Гиперурикемия при хроническом гломерулонефрите: клинико-функциональные особенности. *Клиническая нефрология*. 2018;1:31-37. / Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V. et al. Hyperuricemia in chronic glomerulonephritis: clinical and functional features. *Clinical nephrology*. 2018;1:31-37. [in Russian].
- Ramirez-Sandoval J.C., Madero M. Treatment of Hyperuricemia in Chronic Kidney Disease. *Uric Acid in Chronic Kidney Disease*. Karger Publishers. 2018;192:135-146. doi:https://doi.org/10.1159/000484288
- Whitfield J. B. Genetic insights into cardiometabolic risk factors. *The Clinical Biochemist Reviews*. 2014; 35(1):15-36. PMID: 24659834
- Мухин Н.А. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. Москва. 2016. С. 608. / Mukhin N.A. Nephrology. National leadership. Quick Edition. 2016; 608 p. [in Russian].
- Kon V., Linton M.R.F., Fazio S. Atherosclerosis in chronic kidney disease: the role of macrophages. *Nature Reviews Nephrology*. 2011;7(1):45-54. doi: 10.1038/nrneph.2010.157
- Аничков Н. Н. Об этиологии и патогенезе атеросклероза. *Архив биол. наук*. 1935;9:51-85. / Anichkov N.N. On the etiology and pathogenesis of atherosclerosis. *Archives of Biol. sciences*. 1935;9:51-85. [in Russian].
- Bundy J.D., Chen J., Yang W. et al. Risk factors for progression of coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease: The CRIC study. *Atherosclerosis*. 2018;271:53–60. doi: https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.009
- Bozic M., Méndez-Barbero N., Gutiérrez-Muñoz C. et al. Combination of biomarkers of vascular calcification and sTWEAK to predict cardiovascular events in chronic kidney disease. *Atherosclerosis*. 2018;270:13-20. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.011.
- Sikri T., Chander R., Singh P. et al. Correlation of carotid intimal-medial thickness with estimated glomerular filtration rate and cardiovascular risk factors in patients of chronic kidney disease. *Journal of evolution of medical and dental sciences-jemds*. 2017;6(3):202-206. DOI: 10.14260/Jemds/2017/47.

21. Kokubo Y., Watanabe M., Higashiyama A. et al. Impact of Intima-Media Thickness Progression in the Common Carotid Arteries on the Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Suita Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;1;7(11). pii: e007720. doi: 10.1161/JAHA.117.007720.
22. Lorenz M.W., Gao L., Ziegelbauer K. et al. Predictive value for cardiovascular events of common carotid intima media thickness and its rate of change in individuals at high cardiovascular risk - Results from the PROG-IMT collaboration. *PLoS One.* 2018;12.13(4):e0191172. doi: 10.1371/journal.pone.0191172.
23. Hoek F.J., Kemperman F.A., Krediet R.T. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(10):2024-2031. doi:10.1093/ndt/gfg349.
24. Парфенов А.С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан -01». *Поликлиника.* 2012;2:1:70-74. [Parfenov AS. Early diagnosis of cardiovascular diseases using hardware-software complex "Angioscan -01". *Poliklinika.* 2012;2:1:70-74. [in Russian]
25. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2007;28(12):1462–1536. doi:https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm236
26. Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / сост.: Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П., Жиров И.В., Наконечников С.Н., С.Н. Терещенко – М.: РКНПК, 2012. – 42 с. / *Methods of statistical processing of medical data: Methodological recommendations for residents and graduate students of medical schools, researchers / comp.: Kochetov A.G., Lyang O.V., Masenko V.P., Zhiron I.V., Nakonechnikov S.N., S.N. Tereshchenko - M.: RKNPK, 2012. – 42 p. [in Russian]*
27. Кувшинова О. А. Проблемы социального конструкта пожилого возраста. *Вестник Томского государственного университета. Философия. Социология. Политология.* 2012;1(17):24-30. / *Kuvshinova O.A. Problems of social construct of the elderly. Bulletin of Tomsk State University. Philosophy. Sociology. Political science.* 2012;1(17):24-30. [in Russian]
28. Bosevski M., Stojanovska L. Risk Factors for Carotid Artery Disease and Chronic Kidney Disease: Same or Unique? *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* 2018. doi:https://doi.org/10.1111/1744-9987.12667
29. Figurek A., Spasovski G., Popovic Pejicic S. FGF23 Level and Intima-Media Thickness Are Elevated From Early Stages of Chronic Kidney Disease. *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* 2018;22(1):40-48. doi:https://doi.org/10.1111/1744-9987.12592
30. Shah A.S., Dabelea D., Fino N.F. et al. Predictors of increased carotid intima media thickness in youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *Diabetes care.* 2015.C.dc151963. doi:https://doi.org/10.2337/dc15-1963
31. Liu B., Ni J., Shi M. et al. Carotid Intima-media Thickness and its Association with Conventional Risk Factors in Low-income Adults: A Population-based Cross-Sectional Study in China. *Scientific reports.* 2017;7:41500. doi: 10.1038/srep41500.
32. Safar M.E., Levy B.I., Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation.* 2003;10(22):2864-2869. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000069826.36125.B4
33. Kieltyka L., Urbina E., Tang R. Framingham risk score to carotid intima-media thickness in both white and black young adult: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis.* 2003;170(1):125-130. doi:https://doi.org/10.1016/S0021-9150(03)00244-2
34. Laurent S., Cockcroft J., Bortel L. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.* 2006;27(1):2588-2605. doi:https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254
35. Башук В.В., Аносова Е.В., Процаев Н.И. и соавт. Комплекс интима-медиа как новый морфофункциональный объект оценки тяжести полиморбидности. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация.* 2013;4(147). Выпуск 21/1.C.22-27. / *Bashuk V.V., Anosova E.V., Prashchayev K.I. et al. The intima-media complex as new morphofunctional object for investigation of processes of polymorbidty. Scientific bulletins. Series Medicine. Pharmacy.* 2013. No. 4 (147). Issue 21/1. C.22-27. [in Russian]
36. Chambless L.E., Folsom A.R., Davis V. et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987–1998. *Am J Epidemiol.* 2002;155(1):38–47. PMID:11772783
37. Salonen R., Salonen J.T. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis.* 1990;81(1):33–40. PMID:2407252
38. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Юсупов Ф.А. Субклиническое ремоделирование каротидных артерий при хроническом гломерулонефрите. *Архив внутренней медицины.* 2017;7(4):300-305. doi:https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-4-300-305 / *Murkamilov I.T., Aitbaev R.A., Fomin V.V., Yusupov F.A. Subclinical lesion of carotid arteries in chronic glomerulonephritis. The Russian Archives of Internal Medicine.* 2017;7(4):300-305. doi:https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-4-300-305. [in Russian]
39. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Сарыбаев А.Ш. и соавт. Взаимосвязь ремоделирования сонных артерий и геометрии левого желудочка у больных с хроническим гломерулонефритом. *Кардиология.* 2018;58(4):45–52. doi:10.18087/cardio.2018.4.10108. / *Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Sarybaev A.Sh. et al. Relationship of Remodeling of Carotid Arteries and Left Ventricular Geometry in Patients With Chronic Glomerulonephritis. Kardiologiya.* 2018;58(4):45-52. doi:10.18087/cardio.2018.4.10108. [in Russian]
40. Safar M.E., Blacher J., Pannier B. et al. Central Pulse Pressure and Mortality in End-Stage Renal Disease Hypertension. 2002;39:735-738. PMID:11897754
41. Ohno Y., Kanno Y., Takenaka T. Central blood pressure and chronic kidney disease. *World journal of nephrology.* 2016;5(1):90-100. doi:10.5527/wjn.v5.i1.90
42. Rahman M., Hsu J.Y., Desai N. et al. Central Blood Pressure and Cardiovascular Outcomes in Chronic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2018.C. CJN. 08620817. doi:10.2215/CJN.08620817
43. Townsend R.R. Arterial Stiffness in CKD: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2018.pii: S0272-6386(18)30649-8. doi:10.1053/j.ajkd.2018.04.005.
44. Kong X., Ma X., Tang L. et al. Arterial stiffness evaluated by carotid-femoral pulse wave velocity increases the risk of chronic kidney disease in a Chinese population-based cohort.

- Nephrology* (Carlton). 2017;22(3):205-212. doi:10.1111/nep.12750
43. Kuczera P., Kwiecień K., Adamczak M. et al. Different Relevance of Peripheral, Central or Nighttime Blood Pressure Measurements in the Prediction of Chronic Kidney Disease Progression in Patients with Mild or No-Proteinuria. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2018;43(3):735-743.
 44. Mastanvalli B., Kumar K.P., Madhav D. et al. Evaluation of arterial stiffness in nondiabetic chronic kidney disease patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2017;28(1):61-67. doi:http://www.sjkdt.org/text.asp?2017/28/1/61/198136
 45. Krishnasamy R., Tan S.J., Hawley C.M. et al. Progression of arterial stiffness is associated with changes in bone mineral markers in advanced CKD. *BMC nephrology*. 2017;18(1):281. doi:https://doi.org/10.1186/s12882-017-0705-4
 46. Zhao R., Li Y., Dai W. Serum cystatin C and the risk of coronary heart disease in ethnic chinese patients with normal renal function. *Laboratory medicine*. 2016;47(1):13-19. doi:https://doi.org/10.1093/labmed/lmv004
 47. Ayu Ogawa-Akiyama et al. Serum cystatin C is an independent biomarker associated with the renal resistive index in patients with chronic kidney disease. *PLOS ONE*. 2018;13(3):P. e0193695.
 48. Маянская С.Д., Гребенкина И.А., Ощепкова О.Б., Михопарова О.Ю. Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии как ранний предиктор развития артериальной гипертензии у пациентов с наследственной отягощенностью. *Вестник современной клинической медицины*. 2016;9(6):67-72. doi:10.20969/VSKM.2016.9(6).67-72 / Mayanskaya S.D., Grebenkina I.A., Oshchepkova O.B., Mihoparova O.J. Intima-media thickness of common carotid artery as an early predictor of arterial hypertension in patients with hereditary load. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2016;9(6):67-72. doi:10.20969/VSKM.2016.9(6).67-72 [in Russian]
 49. Wang F., Xiong R., Feng S. et al. Association of Circulating Levels of ADMA with Carotid Intima-Media Thickness in Patients with CKD: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2018;43(1):25-33.
 50. Kobayashi T., Yokokawa H., Fujibayashi K. et al. Association between high cystatin C levels and carotid atherosclerosis. *World journal of cardiology*. 2017; 9(2):174-181. doi: 10.4330/wjc.v9.i2.174
 51. Chhajed N., Chandra B.S., Shetty M.S., & Shetty C. Correlation of carotid intimal-medial thickness with estimated glomerular filtration rate and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2014; 25(3):572-576. doi:http://www.sjkdt.org/text.asp?2014/25/3/572/132186

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Принята к печати: 02.11.2018



Murkamilov I.T.^{1,2}, Aitbaev K.A.³, Murkamilova Zh.A.⁴, Fomin V.V.⁵,
Raimzhanov Z.R.⁶, Redzhapova N.A.⁷, Yusupov F.A.⁷, Aidarov Z.A.¹

CLINICAL IMPORTANCE OF MARKERS OF RENAL DYSFUNCTION IN CARDIO-VASCULAR RISK STRATIFICATION

¹Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev;

²Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin;

³Scientific and research Institute of molecular biology and medicine;

⁴Center for Family Medicine №7;

⁵FSAEI HE First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov;

⁶FSBI « Main Military Clinical Hospital named after Acad. N.N. Burdenko»
of the Ministry of Defense of the Russian Federation;

⁷Osh State University;

SUMMARY

Purpose of the study. To study the significance of cystatin C of blood plasma and its relationship with central arterial pressure and carotid intima-media thickness (CIMT) in the stratification of cardiovascular risk.

Materials and methods. A general clinical and laboratory examination of 206 patients aged 16 to 88 years was performed, of which men were 101 (49%), women – 105 (51%). The mean age of the examined subjects was 51.8±14.3 years. Lipid spectrum parameters [total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)], cystatin C, plasma uric acid and fibrinogen were studied. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the F.J. Hoek et al. (2003) formula. To assess the central blood pressure, all patients underwent a contour analysis of the pulse wave on the AngioScan-01 (AngioScan-Electronics, Russia) and ultrasound examination of carotid artery (CA) on Vivid Q (USA). The type of research was single-step cross-sectional. Depending on the content of cystatin C of the blood plasma, all the examined subjects were divided into three groups. Group 1 (n=62) consisted of patients with cystatin C concentration of up to 0.99 mg/l; group 2 (n=91) – from 1.0 mg/l to 1.5 mg/l; group 3 (n=53) – over 1.51 mg/l.

Results. Patients with excessive body weight, stable angina, type 2 diabetes, cerebrovascular diseases (CVD) and chronic glomerulonephritis (CGN) significantly prevailed in group 3, in

comparison with groups 1 and 2 ($p<0.5$). Mean levels of systolic and central blood pressure (BP) were significantly higher in patients from group 3 ($p<0.05$). In the same group, there was a significant decrease in HDL cholesterol level ($p<0.05$), an increase in TG concentration ($p<0.05$), and blood plasma uric acid ($p<0.05$), as well as CIMT. Statistically and clinically significant decrease in GFR and an increase in the level of cystatin C in blood plasma was noted both in groups 2 and 3 ($p<0.05$). Positive correlation between CIMT and the level of cystatin C of blood plasma ($r=0.578$, $p<0.05$) and negative correlation with the value of GFR ($r=-0.556$, $p<0.05$) were recorded among the patients of group 1. In group 2, strong correlation was observed between CIMT and the content of HDL cholesterol plasma ($r=-0.343$; $p<0.05$). A significant direct relationship between CIMT and systolic level ($r=0.482$, $p<0.05$) and central arterial pressure ($r=0.479$, $p<0.05$) was found in individuals from group 3.

Conclusion. Studying the content of cystatin C of blood plasma in conjunction with determination of GFR is a priority for early diagnosis of renal dysfunction and assessment of cardiovascular disorders, providing stratification of groups of cardiovascular risk and subsequent implementation of preventive measures to reduce the level of total cardiovascular risk.

Keywords: renal dysfunction, cystatin C, glomerular filtration rate, carotid intima-media thickness, central arterial pressure, cardiovascular diseases.

✉ murkamilov.i@mail.ru

For citation: Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Райимжанов З.Р., Реджапова Н.А., Юсупов Ф.А., Айдаров З.А. Клиническое значение маркеров почечной дисфункции в стратификации сердечно-сосудистого риска. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Ноябрь 25;4: 64-71 [Trans. into Eng. ed.: Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Murkamilova Zh.A., Fomin V.V., Raimzhanov Z.R., Redzhapova N.A., Yusupov F.A., Aidarov Z.A. Clinical importance of markers of renal dysfunction in cardio-vascular risk stratification. Eurasian heart journal. 2018, November 25;4: 72-78 [in Russian]

Information about authors:

Aytbaev Kubanych Avenovich	Head of the pathological physiology laboratory of the molecular biology and medicine research institute of the Ministry of Health of the Republic of Kyrgyzstan, member of the Kyrgyz Chronic Renal Disease Specialists Society's Management Board, professor, holder of habilitation degree in Medicine, tel. 8 (312) 66-23-18, 720040, the city of Bishkek, T. Moldo street, 3
Murkamilova Zhamila Abdilalimovna	General physician, Family Medicine Center No.7, tel. 8 (312) 66-22-35, 720040, the city of Bishkek, T. Moldo street, 3
Fomin Viktor Viktorovich	Research and Clinical Services Vice-rector, Head of the Chair of Intermediate Level Therapy No.1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Associate Member of Russian Academy of Sciences, professor, holder of Habilitation degree in Medicine, tel. +7 (495) 609-14-00, ext. 2142, 119991, the city of Moscow, Bolshaya Pirogovskaya street, 2
Rayimzhanov Zafarbek Rakhimovich	Extramural post-graduate student of I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy; neurologist, Federal State Institution "N.N. Burdenko Central Clinical Military Hospital" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, tel. +7 (499) 263-53-00, +7 (499) 263-55-55, 105229, the city of Moscow, Gospitalnaya ploshchad street, 3
Redzhapova Nodira Abdulakhatovna	Post-graduate student of the Medical Faculty, Osh State University, neurologist, tel. 8 (3222) 2-31-63, 8 (3222) 7-70-93, 714000, the city of Osh, Lenina street, 331
Yusupov Furkat Abdulakhatovich	Head of Neurology, Mental Science and Medical Genetics department of the Osh State University Medical Faculty, member of the Kyrgyz Chronic Renal Disease Specialists Society's Management Board, professor, holder of Habilitation degree in Medicine, tel. 8 (3222) 2-31-63, 8 (3222) 7-70-93, 714000, the city of Osh, Lenina street, 331
Aydarov Ziyabidin Abdirayimovich	Head of the Public Health and Health Care department of I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, member of the Kyrgyz Chronic Renal Disease Specialists Society's Management Board, professor, holder of Habilitation degree in Medicine, tel. 8 (312) 54-58-81, 720020, the city of Bishkek, Akhunbaeva street, 92
Author responsible for communication with the editors: Ilkhom Torobekovich Murkamilov	Chairman of the Kyrgyz Chronic Renal Disease Specialists Society's Management Board, Assistant of the Chair of Intermediate Level Therapy of I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, holder of Doctorate degree in Medicine, nephrologist, murkamilov.i@mail.ru; tel. 8 (312) 62-09-91, 720020, the city of Bishkek, Akhunbaeva street, 92

INTRODUCTION

Many of clinical and epidemiological surveys and observational researches show [1,2,3] domination of the cardiovascular system pathology in the structure of disease and deaths of patients with chronic kidney disease (CKD). Apparently, this is caused by many of inherent and abnormal renal factors of cardiovascular diseases (CVD) of patients with CKD [4]. The role of arterial hypertension [5], anemia [6,7], proteinuria [8,9], hyper- and dyslipidemia [10,11], hyperuricemia [12,13] and other metabolic diseases in development of CVD of people having renal pathology is studied completely enough [14]. It is consistent to note that the study of the role of mentioned non-immune mechanisms in development of cardiovascular diseases has generally been done on the patients with CKD at the clinical symptomatic stage of disease. At the same time, importance of subclinical forms of renal diseases for the cardiovascular risk stratification for the therapeutic profile persons remains poorly studied. Moreover, CKD was staying in the background of such socially significant diseases, as diabetes mellitus (DM) type II, essential hypertension, coronary artery disease (CAD), etc. for many years [15]. Structural-functional transformations of vessels of patients with CKD are caused by two various pathological processes: atherosclerosis and arteriosclerosis [16]. Atherosclerosis is a disease of intima with generation of an atherosclerosis fibrous plaque and vessel occlusion [17]. In case of CKD, atherosclerotic diseases are characterized by high calcification

of the plaque and increase of the intimal medial thickness, especially at the late stage [18]. Atherosclerosis is a disease of the vessel wall medium layer accompanied by the collagen content increase, calcification, hyperplasia and hypertrophy of the vascular smooth muscle cells, which results in a corresponding arterial wall hypertrophy and increase of the vessel stiffness [17,19]. The data gathered by this time allow us to consider thickening of the carotid artery (CA) Intima-media complex as a cardiovascular risk factor with a much higher significance for patients with CKD [20,21,22]. Timely diagnostics of the subclinical renal malfunction and CA disease is one of the most important areas in the clinical medicine. Taking into account latent pandemic of CKD and steadily growing number of patients with CVD, we attempted to determine the renal malfunction association with high cardiovascular risk at the different stages.

Study Purpose. Study significance of the plasma cystatin C and the correlation thereof with the central arterial pressure and the carotid artery Intima-media complex for the cardiovascular risk stratification.

MATERIALS AND METHODS

To achieve the goals set we have carried out general and laboratory examination of 206 patients within the ranges of ages from 16 to 88 years, of which 101 (49%) are men and 105 (51%) are women. Average age of the examined persons is 51.8 ± 14.3

Table 1. Nosology and clinical description of the patients under study

Nosological entity	Group 1 (n=62)	Group 2 (n=91)	Group 3 (n=53)
Essential hypertension, n (%)	18 (29,0)	20 (21,9)	11 (20,7)
Excessive body weight, n (%)	8 (12,9)	5 (5,4)	7 (13,2)*
CAD. Stable angina, II-III FC, n (%)	2 (3,2)	21 (23,0)	11 (20,7)*
Comorbidity, n (%)	-	19 (20,8)	12 (22,6)
Obesity, n (%)	12 (19,3)	15 (16,4)	9 (16,9)
Multimorbidity, n (%)	3 (4,8)	6 (6,5)	2 (3,7)
Diabetes mellitus type II, n (%)	1 (1,6)	1 (1,0)	8 (15,0)*
Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	1 (1,6)	2 (2,1)	1 (1,8)
Chronic glomerulonephritis, n (%)	5 (8,0)	7 (7,6)	13 (24,5)*
Cerebrovascular disease, n (%)	5 (8,0)	13 (14,2)	10 (18,8)*
Chronic pyelonephritis (primary/secondary), n (%)	7 (11,2)	6 (6,5)	7 (13,2)
Renal malfunction severity, KDIGO, 2002			
Stage 1 of chronic kidney disease, n (%)	39	-	-
Stage 2 of chronic kidney disease, n (%)	23	65	-
Stage 3 "A" of chronic kidney disease, n (%)	-	26	14
Stage 3 "B" of chronic kidney disease, n (%)	-	-	15
Stage 4 of chronic kidney disease, n (%)	-	-	16
Stage 5 of chronic kidney disease, n (%)	-	-	8

Note: CAD – coronary artery disease; FC – functional class; KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes; n – number of patients; * – $p < 0.05$

Table 2. Clinical and laboratory values of the patients under study

Nosological entity	Group 1 (n=62)	Group 2 (n=91)	Group 3 (n=53)
Age, years	45,5±12,7	54,6±13,1	54,3±15,9*
Gender, male/female	20/42	52/38	29/25
BMI, kg/m ²	27,4±4,8	28,2±6,0	28,2±5,6
SAP, mm Hg	125±16	129±16	140±21*
DAP, mm Hg	79±10	83±10	82±9
CAP, mm Hg	123±16	127±17	138±22*
Heart rate, beats per minute	80±11	77±13	80±15
Average IMC, cm	0,07 (0,07-0,09)	0,95 (0,08-0,13)	0,10 (0,07-0,16)*
Uric acid, mmol/l	0,29 (0,24-0,37)	0,36 (0,31-0,40)	0,43 (0,35-0,56)
Cholesterol, mmol/l	4,66 (4,20-5,51)	4,87 (3,93-5,90)	4,67 (3,50-5,87)
HDL-C, mmol/l	1,19 (1,04-1,36)	1,14 (0,99-1,31)	1,0 (0,90-1,21)*
LDL-C, mmol/l	3,09 (2,71-4,05)	3,30 (2,65-4,12)	2,90 (1,78-3,85)
Triglycerides, mmol/l	1,22 (1,0-1,73)	1,30 (0,96-1,82)	1,54 (0,95-2,06)*
Fibrinogen, g/l	4,16 (3,32-4,87)	3,94 (3,40-4,52)	4,72 (3,76-6,64)
Cystatin C, mg/l	0,88 (0,79-0,94)	1,18 (1,08-1,26)	2,40 (1,71-3,42)*
eGFR, ml/min	86,2 (81,1-97,3)	63,7 (59,4-70,0)**	31,6 (19,1-44,3)*

Note: SAP – systolic arterial pressure; DAP – diastolic arterial pressure; CAP – central arterial pressure; BMI – body mass index; IMC – Intima-media complex; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; eGFR – estimated glomerular filtration rate; n – number of patients; * – $p < 0.05$ (between groups 1 and 3); ** – $p < 0.05$ (between groups 2 and 3).

Table 3. Correlation analysis between the average thickness of the CA Intima-media complex and clinical and laboratory values of the patients under study

Parameters	Group 1 (n=62)	Group 2 (n=91)	Group 3 (n=53)
	Average CA Intima-media complex thickness, cm		
Systolic BP, mm Hg	0,302	0,046	0,482*
Diastolic BP, mm Hg	0,175	0,029	0,149
Central arterial pressure, mm Hg	0,345	0,109	0,479*
HDL-C, mmol/l	-0,301	-0,343*	0,092
LDL-C, mmol/l	0,225	0,033	0,234
Triglycerides, mmol/l	0,113	0,293	0,149
Cystatin C, mg/l	0,578*	0,259	0,211
Estimated GFR, ml/min	-0,556*	-0,277	0,194

Note: CA – carotid artery; BP – arterial pressure; HDL – high-density lipoprotein; LDL – low-density lipoprotein; GFR – glomerular filtration rate; n – number of patients; * – $p < 0.05$.

years. Nosology structure in the groups under study is given in Table 1. Clinical diagnosis include essential hypertension, diabetes mellitus type II, stable angina, cerebrovascular diseases, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic glomerulonephritis (CGN) and chronic pyelonephritis (CP) are confirmed by medical evidencing documents. A criterion for being covered by the study was renal malfunction at any pre-dialysis stage of CKD of patients over 16 years old. The study did not cover persons under long-term hemodialysis and/or intensive corticosteroid therapy; patients with thyrotoxicosis; persons with oncological diseases and pregnant patients; persons under 16 years and over 90 years old, including ones with a fever of unknown origin. Along with collection of complaints and medical history data, we have done physical examination of patients by counting heart rate, measuring arterial pressure (AP) and determining the body mass index (DMI) in kg/m². Blood plasm fats [total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)] were examined as well by using Respens 920 DiaSys Diagnostic System (Germany). Moreover, all patients additionally undergone laboratory investigation, which included determination of cystatin C concentration, plasma uric acid and blood fibrinogen. The glomerular filtration rate (GFR) was calculated by using the formula of F.J. Hoek et al. [23] on the basis of cystatin C, which content in the plasma was determined by immunoturbidimetry. To measure the central artery pressure, all patients have undergone the pulse-wave circuit analysis by using AngioScan-01 (by AngioScan Electronics, Russia) in accordance with the requirements for preparation of the patient under study and test procedures [24]. 24 hours before the investigation physical exercises, smoking, caffeine, alcohol and other excitants were excluded. Furthermore, all patients have undergone ultrasonic examination of CA (Vivid Q, USA) in B-mode with a linear sensor at the frequency of 5–8 MHz. The Intima-media complex thickness was measured three times on the rear (relative to the sensor surface) vessel wall 1.0–1.5 cm more proximal of common CA bifurcation.

Proximal and distal CA segments IMC was studied. We used the average IMC thickness in our work representing the simple average of the right and left common CA IMC. The values over 0.9 mm were considered as the IMC thickening. The structure narrowing the carotid artery clearance is described as the atherosclerosis plaque if its height is higher by 0.5 mm or by 50% than the thickness of adjacent artery segments IMC [25].

Study Design. This work represents the outcome of the one-time cross study of the general therapeutic profile patients having renal malfunction. All persons under study were divided in three groups depending on the cystatin C content in the plasma. The group 1 (n=62) included the patients with cystatin C concentration of up to 0.99 mg/l; the group 2 (n=91) – 1.0 mg/l to 1.5 mg/l; the group 3 (n=53) – over 1.51 mg/l.

Statistical Analysis. The results of the study were analyzed by using the Statistica 10.0 statistics software by StatSoft. Verification of the quantitative attributes distribution normality was performed on the basis of Kolmogorov-Smirnov criterion. The following was used for the series description: simple average (M) and standard deviation (SD) for the attributes with normal distribution and interquartile range (the 25th quartile; the 75th quartile) – for cases with non-parametrical distribution of the attribute [26]. When assessing the importance of differences of the average values we used Student's t-test for the attributes with normal distribution, and the Mann-Whitney test for comparison of two independent groups. The correlation analysis with normal series distribution was done by using Pearson's coefficient, and Spearman's coefficient for abnormal distribution. The differences of $p < 0.05$ are statistically significant.

RESULTS OF THE STUDY

As noted earlier, all patients were divided in three groups after the study depending on the cystatin C content in the plasma. However, the number of patients with essential hypertension, obesity, COPD and primary renal pathology is similar within all three groups (see Table 1). According to the intra-group analysis, the number of patients with essential hypertension, obesity and excessive body weight in groups 1 and 2 is higher than one with other nosology diseases. We noted that the number of patients in the group 2 with CAD, cerebrovascular diseases and comorbidity was higher. Further analysis has shown more frequent DM type II, CGN and CP patients within the group 3 (Table 1).

The comparative inter-group analysis has shown, that the persons with excessive body weight, stable angina, diabetes mellitus type II, cerebrovascular diseases and CGN are reliably predominating in the group 3 relative to the groups 1 and 2 ($p < 0.5$). According to the World Health Organization's age classification, the patients under our study correspond to the medium age zone [27]. As we see in Table 2, the average age of persons under study within the group 3 was reliably higher relative to the group 1 ($p < 0.05$).

The gender analysis has shown that the number of men is reliably higher in the group 2 relative to the groups 1 and 3 ($p < 0.05$), and the number of women is considerably higher in the group 1 than in the group 3 ($p < 0.05$). Average BMI values within all groups were the same (Table 2). The group 3 patients have statistically significant increase of systolic and central arterial pressure in comparison with the groups 1 and 2 ($p < 0.05$). In terms of diastolic arterial pressure and heart rate, the groups under study are equivalent (Table 2). It is important to note, that the IMC thickness median line of the group 1 representatives did not exceed 0.09 cm, while the groups 2 and 3 patients had reliable IMC thickness increase ($p < 0.05$). It is interesting that the median line and interquartile range of TC,

LDL-C and blood fibrinogen concentrations within the groups under study were not differed considerably (Table 2). Instead, a reliable HDL-C decrease ($p < 0.05$) and TC concentration increase was observed in the plasma of the group 3 ($p < 0.05$).

According to the division criteria, the number of patients with original decrease of GFR was predominating in the group 1. At the same time moderate GFR decrease, initial renal disease developments and express retardation of the glomerular filtration rate were specific for the patients of the groups 2 and 3, respectively (Table 2). Moreover, in the latter two groups reliable increase of uric acid content in the plasma also took place ($p < 0.05$). To be fair, one should note, that statistically and clinically significant GFR decrease was observed both within the group 2 and the group 3 ($p < 0.05$).

The correlation analysis has discovered significant positive correlations between the IMC thickness and plasma cystatin C (within the group 1: $r = 0.578$; $p < 0.05$) – on the one hand, and inverse correlation with GFR (within the group 1: $r = -0.556$; $p < 0.05$) – on the other hand. It was interesting to note that there were no significant intercorrelations between the IMC value and hemodynamics parameters and fats, incl. within the patients of the group 1 (Table 3). The negative correlation within the group 2 was recorded between the IMC thickness and the HDL-C value ($r = -0.343$; $p < 0.05$). Statistically significant positive intercorrelation of IMC with the value of systolic arterial pressure ($r = 0.482$; $p < 0.05$) and central arterial pressure ($r = 0.479$; $p < 0.05$) within the patients of the group 3 (Table 3).

DISCUSSION

Today, many evidences of very significant role of express renal malfunction for determination of the cardiovascular risk within the general population have been collected [1,15]. However, the number of works devoted to potential pathogenesis mechanisms of the renal malfunction role in its initial subclinical stages is too low. From the clinical point of view, the study of CA IMC thickness enables reliable assessment of the risk of atherosclerosis and its development rate, and furthermore, describes potential mechanisms of cardiovascular diseases progress, including renal malfunction [28,29]. According to the data from many studies, the CA IMC thickening is associated with increase of the number of cardiovascular events [30,31]. This value, which is considered to be the independent risk factor of cerebrovascular diseases (transient ischemic attacks, cerebral strokes) and myocardial infarction [32], seems to be the predictor of coronary artery atherosclerosis and the factor diminishing the coronary perfused reserve [33]. It was proven that even the 0.1-mm difference in the IMC thickness is associated with increase of the MI risk by up to 15%, and cerebral strokes development risk – up to 18% [34]. According to the outcome of our study, in case of CA IMC thickening (group 3) we note significant increase of a portion of patients with cerebrovascular diseases and stable CAD forms (Table 1, 2). A set of the works has shown that morphofunctional transformations of carotid artery could be the reason for severity of multimorbid diseases [35]. This fact was evidenced also in our study, i.e. the number of patients with comorbidity was higher within the groups 2 and 3, where reliable CA IMC thickening was recorded (Tables 1, 2). It is supposed that revelation of IMC echostructure diseases at the pre-clinical stage of atherosclerosis, when the value of IMC has not exceed 0.9 mm yet, seems to be an important attribute of the developing atherosclerosis [35]. As it was noted earlier, our patients within the group 3 (Table 2) have developments in the plasma fats (TC concentration increase and

HDL-C decrease) that was associated with the CA IMC thickening. It is important to note that we have succeeded in demonstration of a significant intercorrelation between the CA IMC thickening and HDL-C decrease in the plasma (Table 3). Our data comply with the outcome of ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study), where IMC thickening progress predictors, among other factors, are HDL-C content in the plasma [36]. However, we should also note, that in earlier prospective studies no correlation between the HDL-C and arterial hypertension, BP and CA structural developments progress was found [37]. Despite the intergroup differences between hemodynamics values (Table 2), no close correlation between arterial pressure and CA IMC (except for the group 3) was found (Table 3). Such a fact is explained by low number of patients within each group under study, where average BP values of examined patients were virtually within the target range, as well as by low severity of renal malfunction. Whereas, in case of considerable decrease of GFR (group 3) the intercorrelation between the hemodynamics parameters and CA IMC thickness becomes more evident (Table 3). This is apparently caused by great retardation of GFR, because it is known, that in case of GFR decrease, the renal factors of cardiovascular risk become very significant. The association of the CA IMC thickness increase with GFR retardation as observed for patients with CKD is shown in our recent studies [38,39]. One more important aspect hereof is also the correlation of the central arterial pressure (CAP) with renal malfunction and CA IMC thickening. Increase of the CAP value gives pressure to the left ventricle and is the evidence of latent myocardial malfunction [40,41,42]. In turn, CAP increase results in the increased myocardial need for the oxygen, as well as contributes to the arterial stiffness development [43,44]. Therefore, elasticity of the left ventricle myocard and the renal blood flow auto-regulation are getting deteriorated [45, 46]. Eventually, this could result in heart insufficiency, which, overlapping the CKD, represents an additional factor contributing the GFR decrease and the plasma cystatin C growth [47]. As it can be seen from Tables 2 and 3, the group 3 patients have reliably tracked CAP increase, CA IMC thickening, plasma cystatin C growth and GFR decrease. The recently published studies have determined that the plasma cystatin C is a predictor of the renal artery resistance increase [47] and a biomarker of cardiovascular and cerebrovascular events [48,49,50,51]. Therefore, lower GFR determined by measurement of the plasma cystatin C, considerably increases the frequency and activity of cardiovascular risk factors.

CONCLUSION

Determination of the plasma cystatin C, with assessment of GFR shall have a priority for the early diagnostics of renal malfunction and cardiovascular diseases, providing the stratification of the cardiovascular risk groups and subsequent preventive measures taking in order to decrease total cardiovascular risk.

BIBLIOGRAPHY

1. Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;8:7-37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37 [in Russian].
2. Di Lullo L., Gorini A., Russo D. et al. Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients: from pathophysiology to treatment. *Cardiorenal medicine*. 2015; 5(4):254-266. doi:https://doi.org/10.1159/000435838.
3. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al. The prognostic

- importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol.* 1995; 5:2024-2031. PMID:7579050.
4. Mukhin N.A., Glybochko P.V., Svistunov A.A. et al. Chronic kidney disease and atrial fibrillation as components cardiorenal continuum. *Therapeutic Archives.* 2016;6:4-8. doi:10.17116/terarkh20168864-8. [in Russian].
 5. Chazova I.E., Zhernakova Iu.V., Oshchepkova E.V. et al. Rasprostranennost' faktorov riska razvitiia serdechno-sosudistykh zabolevanii v rossiiskoi populiatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. *Kardiologiya.* 2014; 10:4-12. [in Russian]
 6. Shilo V.Yu., Zemchenkov A.Yu., Gurevich K.Ya. et al. Russian national guidelines for the diagnosis and treatment of anemia in chronic kidney disease. *Nephrology and Dialysis.* 2016;18(1):19-34. [in Russian]
 7. Astor B.C., Muntner P., Levin A. et al. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch. Intern. Med.* 2002; 162:1401–1408. PMID:12076240.
 8. Bobkova I.N., Shchukina A.A., Shestakova M.V. Assessment of nephrin and podocin levels in the urine of patients with diabetes mellitus. *Nephrology.* 2017;21(2):33-40. [in Russian]
 9. Fuhrman D.Y., Schneider M.F., Dell K.M. et al. Albuminuria, proteinuria, and renal disease progression in children with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2017; 6:912-920. CJN. 11971116.
 10. Tsimihodimos V., Mitrogianni Z., Elisaf M. Dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *The open cardiovascular medicine journal.* 2011; 5:C.41-48. doi:10.2174/1874192401105010041.
 11. Visconti L., Benvenga S., Lacquaniti A. et al. Lipid disorders in patients with renal failure: Role in cardiovascular events and progression of chronic kidney disease. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology.* 2016;6:8-14. doi:10.1016/j.jcte.2016.08.002.
 12. Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V. et al. Hyperuricemia in chronic glomerulonephritis: clinical and functional features. *Clinical nephrology.* 2018;1:31-37. [in Russian]
 13. Ramirez-Sandoval J.C., Madero M. Treatment of Hyperuricemia in Chronic Kidney Disease. *Uric Acid in Chronic Kidney Disease.* Karger Publishers. 2018;192:135-146. doi:https://doi.org/10.1159/000484288
 14. Whitfield J. B. Genetic insights into cardiometabolic risk factors. *The Clinical Biochemist Reviews.* 2014; 35(1):15-36. PMID: 24659834
 15. Mukhin N.A. *Nephrology. National leadership.* Quick Edition. 2016; 608 p. [in Russian]
 16. Kon V., Linton M.R.F., Fazio S. Atherosclerosis in chronic kidney disease: the role of macrophages. *Nature Reviews Nephrology.* 2011;7(1):45-54. doi: 10.1038/nrneph.2010.157
 17. Anichkov N.N. On the etiology and pathogenesis of atherosclerosis. *Archives of Biol. sciences.* 1935;9:51-85. [in Russian]
 18. Bundy J.D., Chen J., Yang W. et al. Risk factors for progression of coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease: The CRIC study. *Atherosclerosis.* 2018;271:53–60. doi: https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.009
 19. Bozic M., Méndez-Barbero N., Gutiérrez-Muñoz C. et al. Combination of biomarkers of vascular calcification and sTWEAK to predict cardiovascular events in chronic kidney disease. *Atherosclerosis.* 2018;270:13-20. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.011.
 20. Sikri T., Chander R., Singh P. et al. Correlation of carotid intimal-medial thickness with estimated glomerular filtration rate and cardiovascular risk factors in patients of chronic kidney disease. *Journal of evolution of medical and dental sciences-jemds.* 2017;6(3):202-206. DOI: 10.14260/Jemds/2017/47.
 21. Kokubo Y., Watanabe M., Higashiyama A. et al. Impact of Intima-Media Thickness Progression in the Common Carotid Arteries on the Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Suita Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;1;7(11). pii: e007720. doi: 10.1161/JAHA.117.007720.
 22. Lorenz M.W., Gao L., Ziegelbauer K. et al. Predictive value for cardiovascular events of common carotid intima media thickness and its rate of change in individuals at high cardiovascular risk - Results from the PROG-IMT collaboration. *PLoS One.* 2018;12.13(4):e0191172. doi: 10.1371/journal.pone.0191172.
 23. Hoek F.J., Kemperman F.A., Krediet R.T. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(10):2024-2031. doi:10.1093/ndt/fgf349.
 24. Parfenov AS. Early diagnosis of cardiovascular diseases using hardware-software complex "Angioscan -01". *Poliklinika.* 2012;2:1:70-74. [in Russian]
 25. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2007;28(12):1462–1536. doi:https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm236
 26. Methods of statistical processing of medical data: Methodological recommendations for residents and graduate students of medical schools, researchers / comp.: Kochetov A.G., Lyang O.V., Masenko V.P., Zhirov I.V., Nakonechnikov S.N., S.N. Tereshchenko - M.: RKNPK, 2012. – 42 p. [in Russian]
 27. Kuvshinova O.A. Problems of social construct of the elderly. *Bulletin of Tomsk State University. Philosophy. Sociology. Political science.* 2012;1(17):24-30. [in Russian]
 28. Bosevski M., Stojanovska L. Risk Factors for Carotid Artery Disease and Chronic Kidney Disease: Same or Unique?. *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* 2018. doi:https://doi.org/10.1111/1744-9987.12667
 29. Figurek A., Spasovski G., Popovic Pejicic S. FGF23 Level and Intima-Media Thickness Are Elevated From Early Stages of Chronic Kidney Disease. *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* 2018;22(1):40-48. doi:https://doi.org/10.1111/1744-9987.12592
 30. Shah A.S., Dabelea D., Fino N.F. et al. Predictors of increased carotid intima media thickness in youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *Diabetes care.* 2015.C.dc151963. doi:https://doi.org/10.2337/dc15-1963
 31. Liu B., Ni J., Shi M. et al. Carotid Intima-media Thickness and its Association with Conventional Risk Factors in Low-income Adults: A Population-based Cross-Sectional Study in China. *Scientific reports.* 2017;7:41500. doi: 10.1038/srep41500.
 32. Safar M.E., Levy B.I., Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation.* 2003;10(22):2864-2869. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000069826.36125.B4
 33. Kieltyka L., Urbina E., Tang R. Framingham risk score to carotid intima-media thickness in both white and black young adult: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis.* 2003;170(1):125-130.

doi:[https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(03\)00244-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(03)00244-2)

34. Laurent S., Cockcroft J., Bortel L. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.* 2006;27(1):2588-2605. doi:<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>
35. Bashuk V.V., Anosova E.V., Prashchayeu K.I. et al. The intima-media complex as new morphofunctional object for investigation of processes of polymorridity. *Scientific bulletins. Series Medicine. Pharmacy.* 2013. No. 4 (147). Issue 21/1. C.22-27. [in Russian]
36. Chambless L.E., Folsom A.R., Davis V. et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987–1998. *Am J Epidemiol.* 2002;155(1):38–47. PMID:11772783
37. Salonen R., Salonen J.T. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis.* 1990;81(1):33–40. PMID:2407252
38. Murkamilov I.T., Aitbaev R.A., Fomin V.V., Yusupov F.A. Subclinical lesion of carotid arteries in chronic glomerulonephritis. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2017;7(4):300-305. doi:<https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-4-300-305>. [in Russian]
39. Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Sarybaev A.Sh. et al. Relationship of Remodeling of carotid Arteries and Left Ventricular Geometry in Patients With Chronic Glomerulonephritis. *Kardiologiya.* 2018;58(4):45-52. doi:10.18087/cardio.2018.4.10108. [in Russian]
40. Safar M.E., Blacher J., Pannier B. et al. Central Pulse Pressure and Mortality in End-Stage Renal Disease Hypertension. 2002;39:735-738. PMID:11897754
41. Ohno Y., Kanno Y., Takenaka T. Central arterial pressure and chronic kidney disease. *World journal of nephrology.* 2016;5(1):90-100. doi:10.5527/wjn.v5.i1.90
42. Rahman M., Hsu J.Y., Desai N. et al. Central Arterial pressure and Cardiovascular Outcomes in Chronic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2018.C. CJN. 08620817. doi:10.2215/CJN.08620817
43. Townsend R.R. Arterial Stiffness in CKD: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2018.pii: S0272-6386(18)30649-8. doi:10.1053/j.ajkd.2018.04.005.
44. Kong X., Ma X., Tang L. et al. Arterial stiffness evaluated by carotid-femoral pulse wave velocity increases the risk of chronic kidney disease in a Chinese population-based cohort. *Nephrology (Carlton).* 2017;22(3):205-212. doi:10.1111/nep.12750
43. Kuczera P., Kwiecień K., Adamczak M. et al. Different Relevance of Peripheral, Central or Nighttime Arterial pressure Measurements in the Prediction of Chronic Kidney Disease Progression in Patients with Mild or No-Proteinuria. *Kidney and Arterial pressure Research.* 2018;43(3):735-743.
44. Mastanvalli B., Kumar K.P., Madhav D. et al. Evaluation of arterial stiffness in nondiabetic chronic kidney disease patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation.* 2017;28(1):61-67. doi:<http://www.sjkdt.org/text.asp?2017/28/1/61/198136>
45. Krishnasamy R., Tan S.J., Hawley C.M. et al. Progression of arterial stiffness is associated with changes in bone mineral markers in advanced CKD. *BMC nephrology.* 2017;18(1):281. doi:<https://doi.org/10.1186/s12882-017-0705-4>
46. Zhao R., Li Y., Dai W. Serum cystatin C and the risk of coronary heart disease in ethnic chinese patients with normal renal function. *Laboratory medicine.* 2016;47(1):13-19. doi:<https://doi.org/10.1093/labmed/lmv004>
47. Ayu Ogawa-Akiyama et al. Serum cystatin C is an independent biomarker associated with the renal resistive index in patients with chronic kidney disease. *PLOS ONE.* 2018;13(3):P. e0193695.
48. Mayanskaya S.D., Grebenkina I.A., Oshchepkova O.B., Mihoparova O.J. Intima-media thickness of common carotid artery as an early predictor of arterial hypertension in patients with hereditary load. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2016;9(6):67-72. doi:10.20969/VSKM.2016.9(6).67-72 [in Russian]
49. Wang F., Xiong R., Feng S. et al. Association of Circulating Levels of ADMA with Carotid Intima-Media Thickness in Patients with CKD: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney and Arterial pressure Research.* 2018;43(1):25-33.
50. Kobayashi T., Yokokawa H., Fujibayashi K. et al. Association between high cystatin C levels and carotid atherosclerosis. *World journal of cardiology.* 2017; 9(2):174-181. doi: 10.4330/wjc.v9.i2.174
51. Chhajed N., Chandra B.S., Shetty M.S., & Shetty C. Correlation of carotid intimal-medial thickness with estimated glomerular filtration rate and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation.* 2014; 25(3):572-576. doi:<http://www.sjkdt.org/text.asp?2014/25/3/572/132186>

Study Transparency. The study had no sponsorship. The authors assume full responsibility for presenting the final work for publication .

Declaration on financial and other interrelations. All authors took part in the development of concept, design of the study and writing the paper. Final version of the work was approved by all authors. The authors were not subjected to a remuneration for the study.

Accepted for printing: November 02, 2018



Панахова Н.А.

РОЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ И ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С РЕСТЕНОЗОМ ПОСЛЕ ИНВАЗИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА, ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Азербайджанский Медицинский Университет,
Научно-Исследовательский Институт Кардиологии имени Дж. М. Абдуллаева,
Баку, Азербайджан

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение значения иммуновоспалительных процессов и гемореологических изменений у пациентов, страдающих стабильной ишемической болезнью сердца, после коронарной ангиопластики и стентирования, а также установление клинического эффекта лечения, оптимизированного противовоспалительными препаратами и иммунокорректорами.

Материал и методы. В исследование включено 103 пациента в целом и 64 пациента с имплантированным стентом. В течение 2-28 месяцев после имплантации стента проведено ангиографическое исследование с определением коагулограммы, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, а также провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухолей (ФНА- α), интерлейкинов (ИЛ), ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке крови пациентов, страдающих ИБС.

Результаты. После коронарной ангиопластики и стентирования у пациентов, страдающих ИБС, средние показатели концентрации СРБ и цитокинов были достоверно выше по сравнению, как с контрольной группой, так и с группой без рестеноза. Данный показатель в группах с и без рестеноза составил, соответственно, $16,4 \pm 1,2$ (внутригрупповая вариация 6-36) мг/Л и $6,8 \pm 0,4$ (внутригрупповая вариация 5-10) мг/Л; $p < 0,001$. А из цитокинов концентрация ИЛ-6 в группах без и с рестенозом составила, соответственно, $3,5 \pm 0,2$ и $18,7 \pm 3,1$ ($p < 0,01$). При коррелятивном анализе в группе с рестенозом установлена ожидаемая тесная взаимосвязь между ТНФ-альфа и ИЛ-6, равная $r = 0,707$, $p < 0,01$, между СРБ и ИЛ-6, равная $r = 0,575$, $p < 0,01$, а между ТНФ-альфа и ИЛ-8, равная $r = 0,610$, $p < 0,05$.

Ключевые слова: иммуно-воспалительные реакции, цитокиновый дисбаланс, медиаторы воспаления, С-реактивный белок, фибриноген, рестеноз стента.

Сведения об авторах:

Панахова Н.А.

Докторант, Азербайджанский Медицинский Университет, Кафедра Клинической Фармакологии, Научно-Исследовательский Институт Кардиологии имени Дж. М. Абдуллаева, Баку, Азербайджан; адрес: Фатали хан Хойский, 101 А, Баку, Нариманов, AZ1072; +99412564-69-78; doktorpanahova@mail.ru

✉ doktorpanahova@mail.ru

Для цитирования: Панахова Н.А. Роль воспалительных реакций и гемореологических показателей у пациентов с рестенозом после инвазивного вмешательства, оптимизация лечения. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Ноябрь 25;4: 80-83 [Trans. into Eng. ed.: Panahova N.A. The role of inflammatory reactions and hemorheological indications in patients with restenosis after coronary angioplasty, optimization of treatment. Eurasian heart journal. 2018, Ноябрь 25;4: 84-87 [in Russian]

ВВЕДЕНИЕ

По данным различных исследователей, повреждение интимы и формирование пристеночного тромба и последующее обнажение тромбогенного субэндотелия как начальный механизм развития рестеноза коронарных артерий у пациентов с ИБС, подвергшихся эндоваскулярным вмешательствам [1], может быть охарактеризован как развитие воспалительной реакции в ответ на повреждение или имплантацию стента и экспрессии рецепторов адгезии [2]. По данным двух широко рандомизированных исследований – BENESTENT и STRESS [3,4,5], частота развития рестеноза после стентирования продолжает оставаться неизменно высоким и меняется от 22% до 31%. При рассмотрении с позиции сегодняшнего дня, бо-

лее ясная и четкая характеристика дается в статье, озаглавленной «A monk's prayer: O Lord what is the answer to in-stent restenosis?», напечатанной в European Heart Journal: «рестеноз стента является ятрогенным заболеванием, охватившим в 2001 году более 200 000 пациентов во всем мире» [6].

Предложенный метод прогнозирования рестеноза внутри коронарных стентов основывается на развитии местной реакции, активирующей персистентное воспаление, приводящее к усилению экспрессии иммунокомпетентных клеток, включая цитокины, моноциты, макрофаги, эндотелиоциты, Т-лимфоциты, которые повреждаются в результате нарушения целостности эндотелия на фоне существующей гиперцикотинемии, отражающей хроническое иммунное воспаление при атеросклерозе и в период проведения ангиопластики и/

или стентирования стенозированной целевой коронарной артерии [7]. Роль воспалительных медиаторов в патогенезе стенозирующего коронарного атеросклероза активно обсуждается среди кардиологов, кардиохирургов и патофизиологов. При этом конкретные механизмы атеросклеротического повреждения коронарного русла остаются недостаточно ясными, несмотря на доказанность значительного увеличения выработки локальных цитокинов, ассоциируемых гиперплазией неоинтимы внутри стента и чрезмерной активацией и последующей гиперпролиферацией неоинтимального апоптоза после стентирования КА в ходе эксперимента [8,9]. Все это стимулирует развитие клеточно-пролиферативных реакций системного характера в форме реакции по гиперчувствительному типу, развивающейся в удаленных периодах, как в локусе имплантированного стента непосредственно после вмешательства, так и после эндоваскулярной реваскуляризации, тем самым повышая риск развития коронарного рестеноза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены пациенты, обратившиеся в Научно-Исследовательский Институт Кардиологии имени Дж. М. Абдуллаева, которым ранее имплантирован коронарный стент и запланирована повторная коронарная ангиография по какой-либо причине. Критериями включения были стабильная стенокардия напряжения II и III функционального класса, а также рестеноз одной или более коронарных артерий (сужение просвета сосуда более чем на 51% по сравнению с прежним размером) в течение 2-24 месяцев и более после стентирования. Критериями включения пациентов в исследование стали клинические проявления в форме стенокардии покоя (НСС) при поступлении в блок интенсивной терапии (продолжительностью более 10, но менее 30 минут); стенокардии напряжения (при нагрузке, ранее не приводящей к стенокардии); депрессия сегмента ST (более 0,1 мВ) в ЭКГ и/или увеличение числа приступов с преходящими изменениями в виде инверсии Т-зубца в двух или более отведениях без образования новых Q-зубцов на ЭКГ.

Причинами проведения пациентам повторной ангиографии стали либо ишемия, доказанная инвазивными тестами (миокардиальная перфузионная сцинтиграфия или тредмил-тест), либо наличие у пациентов стенокардии III-IV функционального класса. После проведения клинических, ангиографических и лабораторных анализов пациенты с доказанным рестенозом стента были включены в группу рестеноза (ангиографически сужения более 51% признаны в качестве группы рестеноза) (n=44). 44 пациента с рестенозом стента выделены на 2 группы. Пациентам, вошедшим в первую группу (n=20), проведена первая помощь и традиционная терапия в соответствии со степенью тяжести болезни. А пациентам, вошедшим во 2-ю

группу (n=24), в дополнение к базовой терапии назначены иммуномодуляторы (SELVERIN 200 мг, 1,5 месяца) и противовоспалительные селективные (блокаторы циклооксигеназы 2 – Мелоксикам 15 мг, 1 раз в день, 2 месяца) лекарственные препараты. А пациенты с ангиографически открытыми стен-тами были включены в контрольную группу. Из исследования исключены пациенты с острым коронарным синдромом в течение 3 месяцев до ангиопластики. Критериями исключения были также внутривенный тромбоз, наличие в анамнезе любого воспалительного заболевания, пролеченного противовоспалительными и иммуносупрессивными препаратами, кроме аспирина, в течение последних 6 месяцев. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Лабораторные исследования. В течение 2-28 месяцев после имплантации стента у всех пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, были взяты образцы крови. Из воспалительных маркеров и медиаторов были исследованы С-реактивный белок (СРБ), лейкоформула, а также из гемореологических показателей – INR, протромбиновое время, фибриноген, а из цитокинов – фактор некроза опухолей (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) ИЛ-6.

Количество биологически активных молекул было определено методом иммуноферментации.

34 пациентам имплантирован 1, 24-м – 2, 6-м – 3 стента. После стентирования среди групп с рестенозом и без него не было значимой разницы с точки зрения использования лекарств, включая б-блокаторы, аспирин, статины, клопидогрел.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как и следует из таблицы, у пациентов со стенокардией после стентирования уровень фибриногена был $4,20 \pm 0,11$ (внутригрупповая вариация 3,8-6). А в контрольной группе с открытым стентом (без рестеноза) составил $3,47 \pm 0,08$ (внутригрупповая вариация 2,9-4,4).

Уровень фибриногена в первой группе до лечения у 13 пациентов (65,0%) был выше нормы, а у остальных 7 пациентов (35,0%) в пределах нормы ($\chi^2=13,30$, $p<0,001$). Полученные результаты у пациентов со стенокардией после стентирования показывают статистически значимое повышение фибриногена. Данное повышение было выше в 1,2 раза по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$). А после лечения уровень фибриногена, составив $4,28 \pm 0,08$ (внутригрупповая вариация 3,6 и 4,8), не показал статистическую разницу по сравнению с показателем до лечения. А также у 15 пациентов (75%) был выше нормы, а у остальных 5 пациентов (25%) оставался в пределах нормы ($\chi^2=17,60$, $p<0,001$). По сравнению с контрольной группой оставался выше в 1,2 раза ($p<0,001$).

Во второй группе уровень фибриногена до лечения, составив $4,22 \pm 0,11$, у 15 пациентов (62,5%) был выше нормы, а у

Таблица 1. Гемореологические показатели до и после лечения

Показатели	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=24)		Контрольная группа (n=20)
	До	После	До	После	
Фибриноген (г/л)	$4,20 \pm 0,11$ ***	$4,28 \pm 0,08$ ***	$4,22 \pm 0,11$ ***	$3,62 \pm 0,05$ ^^^###	$3,47 \pm 0,08$
INR	$1,21 \pm 0,04$ ***	$1,20 \pm 0,04$ ***	$1,15 \pm 0,01$ ***	$1,28 \pm 0,04$ *** ^^	$1,57 \pm 0,07$
Протромбиновое время (сек)	$12,1 \pm 0,4$ **	$11,8 \pm 0,3$ ***	$12,0 \pm 0,1$ ***	$12,7 \pm 0,2$ *## ^^	$13,3 \pm 0,1$
СОЭ (мм/час)	$22,9 \pm 3,5$ **	$18,9 \pm 2,1$ ***	$23,1 \pm 1,9$ ***	$9,3 \pm 0,4$ ^^^###	$10,1 \pm 0,8$

По контрольной группе * – $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$

По группе сравнения # – $p<0,05$, ## – $p<0,01$, ### – $p<0,001$

В той же группе до лечения ^ – $p<0,05$, ^^ – $p<0,01$, ^^^ – $p<0,001$

остальных 9 пациентов (37,5%) в пределах нормы ($\chi^2=13,20$, $p<0,001$). Данный показатель по сравнению с контрольной группой был выше в 1,2 раза ($p<0,001$).

После лечения уровень фибриногена, составив $3,62\pm 0,05$ (внутригрупповая вариация 2,9 и 4,1), был $p<0,001$ по сравнению с показателем до лечения, снизился в 1,2 раза и не показал статистическую разницу по сравнению с контрольной группой. Также у 1 пациента (4,2%) остался выше нормы, а у 23 пациентов (95,8%) был в пределах нормы ($\chi^2=0,35$). По сравнению с показателем группы, получающей стандартную терапию, после лечения (1-я группа) уровень фибриногена снизился с разницей $p<0,001$.

INR. Как следует из вышеприведенной таблицы, в показателе INR между группами до лечения статистически достоверной разницы не было. У пациентов со стенокардией после стентирования данный показатель до лечения составил $1,21\pm 0,04$ (внутригрупповая вариация 1,11-1,86). Данный показатель по сравнению с контрольной группой был ниже в 1,3 раза, отличаясь от показателя контрольной в виде $p<0,001$. В контрольной группе составил $1,57\pm 0,07$ (внутригрупповая вариация 1,06-1,77).

В первой группе уровень INR до лечения у 1 пациента (5,0%) отклонялся от нормы, а у 19 пациентов (95,0%) был в пределах нормы ($\chi^2=13,30$, $p<0,001$). Полученные результаты показывают, что у большинства пациентов со стенокардией после стентирования INR был в пределах нормы, тогда как по сравнению с контрольной группой данный показатель был ниже в 1,3 раза ($p<0,001$). А после лечения уровень INR, составив $1,20\pm 0,04$ (внутригрупповая вариация 1,06 и 1,77), изменился статистически незначительно по сравнению с показателем до лечения. А также у 2 пациентов (10%) отклонялся от нормы, а у 18 пациентов (90%) был в пределах нормы ($\chi^2=10,67$, $p<0,001$). Но по сравнению с контрольной группой оставался ниже в 1,3 раза ($p<0,001$).

Во второй группе (получающей противовоспалительное лечение) уровень INR до лечения был $1,15\pm 0,01$. Несмотря на то, что у большинства пациентов INR был в пределах нормы, по сравнению с контрольной группой данный показатель был ниже в 1,4 раза ($p<0,001$). А после терапии уровень INR, составив $1,28\pm 0,04$ (внутригрупповая вариация 1,11 и 2,05), по сравнению с показателем до лечения показал статистически значимый рост ($p<0,01$). Также у 5 пациентов (20,8%) отклонялся от нормы, а у 19 пациентов (79,2%) был в пределах нормы ($\chi^2=8,80$, $p<0,01$). Показатель INR в данной группе, получающей оптимизированную терапию, до и после лечения был ниже по сравнению с контрольной группой в 1,4 и 1,2 раза, соответственно, имел разницу в виде $p<0,001$. По сравнению с показателем группы, получающей стандартную терапию, разница не отмечена.

ФНО-а. У пациентов со стенокардией после стентирования уровень ФНО-а был выше в 4,4 раза по сравнению с контрольной группой, составив $13,6\pm 2,0$ (в контрольной группе $3,1\pm 0,2$) до лечения у пациентов, получающих стандартную терапию ($p<0,001$). В первой группе уровень ФНО-а был выше нормы у 18 пациентов (90,0%) до лечения, а у остальных 2 пациентов (10,0%) в пределах нормы ($\chi^2=29,19$, $p<0,001$). Полученные результаты показывают статистически значимое повышение ФНО-а у пациентов со стенокардией после стентирования. Данный рост был выше в 4,4 раза по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$). А после лечения уровень ФНО-альфа, составив $10,9\pm 1,4$ (внутригрупповая вариация 2,1 и 27), показал статистически незначительное снижение по сравнению с показателем до лечения. По сравнению с контрольной группой оставался выше в 3,6 раз ($p<0,001$).

Во второй группе уровень ФНО-альфа, составив $12,9\pm 1,6$ до лечения, был выше нормы у 24 пациентов (100%). Данный показатель был выше в 4,2 раза по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$). А после лечения уровень ФНО-альфа, составив $5,9\pm 0,3$ (внутригрупповая вариация 3,1 и 8,5), снизился в 2,2 раза по сравнению с показателем до лечения ($p<0,001$). По сравнению с контрольной группой оставался выше в 1,9 раз ($p<0,001$). А по сравнению с показателем после лечения в группе пациентов, получивших стандартную терапию, снизился в виде $p<0,001$.

В ходе коррелятивного анализа установлена ожидаемая тесная взаимосвязь между ФНО-альфа и ИЛ-6 в виде $r=0,707$, $p<0,01$, а между ФНО-альфа и ИЛ-8 в виде $r=0,610$, $p<0,05$.

ИЛ-6. У пациентов со стенокардией после стентирования, получающих стандартную терапию, из цитокинов уровень ИЛ-6, составив $19,3\pm 4,8$ (в контрольной группе $3,5\pm 0,2$) до лечения, превысил контрольную группу в 5,6 раз ($p<0,01$). В первой группе уровень ИЛ-6 до лечения был выше нормы у 14 пациентов (70,0%), а у остальных 6 пациентов (30,0%) был в пределах нормы ($\chi^2=18,57$, $p<0,001$). Полученные результаты показывают статистически значимое увеличение ИЛ-6 у пациентов со стенокардией после стентирования. Данный рост был выше в 5,6 раз по сравнению с контрольной группой ($p<0,01$). После лечения уровень ИЛ-6, составив $14,6\pm 3,3$ (внутригрупповая вариация 2,7 и 68), снизился статистически незначительно по сравнению с показателем до лечения. Также у 8 пациентов (40%) был выше нормы, а у 12 пациентов (60,0%) в пределах нормы ($\chi^2=7,66$; $p<0,01$). Оставался выше в 4,2 раза по сравнению с контрольной группой ($p<0,01$).

Во второй группе уровень ИЛ-6 до лечения, составив $18,1\pm 4,1$, у 19 пациентов (79,2%) был выше нормы, а у остальных 5 пациентов (20,8%) в пределах нормы ($\chi^2=24,73$, $p<0,001$). Данный показатель был выше в 5,3 раза по сравнению с контрольной группой ($p<0,01$). А после лечения уровень

Таблица 2. Уровень иммунологических показателей до и после лечения

Показатели	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=27)		Контрольная группа (n=20)
	До	После	До	После	
ФНО-альфа пг/мл	$13,6\pm 2,0^{***}$	$10,9\pm 1,4^{***}$	$12,9\pm 1,6^{***}$	$5,9\pm 0,3^{***\#\#\#^{\wedge\wedge\wedge}}$	$3,1\pm 0,2$
ИЛ-6 пг/мл	$19,3\pm 4,8^{**}$	$14,6\pm 3,3^{**}$	$18,1\pm 4,1^{**}$	$6,8\pm 0,4^{**\wedge\wedge\#}$	$3,5\pm 0,2$
ИЛ-8 пг/мл	$9,9\pm 1,8^{***}$	$7,1\pm 1,2^{***}$	$10,4\pm 1,6^{***}$	$4,3\pm 0,4^{***\wedge\wedge\#}$	$2,2\pm 0,1$
СРП (мг/л)	$17,6\pm 2,0^{***}$	$13,0\pm 1,1^{***}$	$17,3\pm 1,5^{***}$	$7,0\pm 0,4^{\wedge\wedge\wedge\#\#\#}$	$6,8\pm 0,4$

По контрольной группе * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$

По группе сравнения # – $p<0,05$, ## – $p<0,01$, ### – $p<0,001$

В той же группе до лечения $^{\wedge}$ – $p<0,05$, $^{\wedge\wedge}$ – $p<0,01$, $^{\wedge\wedge\wedge}$ – $p<0,001$

ИЛ-6, составив $6,8 \pm 0,4$ (внутригрупповая вариация $4,4$ и $11,9$), снизился в $2,7$ раза по сравнению с показателем до лечения ($p < 0,01$). Также у 1 пациента ($4,2\%$) продолжал оставаться выше нормы, а у 23 пациентов ($95,8\%$) был в пределах нормы ($\chi^2 = 0,01$). По сравнению с контрольной группой оставался выше в 2 раза ($p < 0,01$). А по сравнению с показателем группы пациентов, получающих стандартную терапию, после лечения снизился с разницей $p < 0,05$. При проведенном у пациентов коррелятивном анализе между уровнями ИЛ-6 и СРБ установлена ожидаемая тесная взаимосвязь в виде $r = 0,575$, $p < 0,01$, а с фибриногеном в виде $r = 0,316$, $p < 0,05$.

ИЛ-8. У пациентов со стенокардией после стентирования, получающих стандартную терапию, из цитокинов уровень ИЛ-8, составив $9,9 \pm 1,8$ до лечения, был выше по сравнению с контрольной группой в $4,5$ раз ($p < 0,001$). Так, ИЛ-8, составив в контрольной группе $2,2 \pm 0,1$, колебался внутри группы от $1,1$ до $3,2$. А после лечения уровень ИЛ-8, составив $7,1 \pm 1,2$ (внутригрупповая вариация $0,2$ и $22,3$), снизился по сравнению с показателем до лечения в $1,4$ раза. По сравнению с контрольной группой оставался выше в $3,2$ раза ($p < 0,001$).

Во второй группе уровень ИЛ-8, составив $10,4 \pm 1,6$ до лечения, был выше в $4,7$ раз по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). А после лечения уровень ИЛ-8, составив $4,3 \pm 0,4$ (внутригрупповая вариация $1,1$ и $8,3$), снизился в $2,4$ раза по сравнению с показателем до лечения ($p < 0,001$). По сравнению с показателем группы пациентов, получающих стандартную терапию, после лечения разница была $p < 0,05$. Оставался выше в $1,9$ раз по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

СРБ. Как следует из таблицы, уровень СРБ у пациентов со стенокардией после стентирования, в группе пациентов, получающих стандартную терапию, до лечения составил $17,6 \pm 2,0$ (внутригрупповая вариация 6 - 36). У пациентов контрольной группы составил $6,8 \pm 0,4$. (внутригрупповая вариация 5 - 10). Полученные результаты показывают статистически значимое повышение СРБ у пациентов со стенокардией после стентирования. Данный рост был выше в $2,6$ раз по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). А после лечения СРБ, составив $13,0 \pm 1,1$ (внутригрупповая вариация 6 и 22), снизился в $1,4$ раза по сравнению с показателем до лечения. Также у 17 пациентов (85%) был выше нормы, а у 3 пациентов (15%) в пределах нормы ($\chi^2 = 10,23$, $p < 0,01$). А по сравнению с контрольной группой оставался выше в $1,9$ раз ($p < 0,001$).

Во второй группе уровень СРБ до лечения, составив $17,3 \pm 1,5$, у 23 пациентов ($95,8\%$) был выше нормы, а у оставшегося 1 пациента ($4,2\%$) в пределах нормы ($\chi^2 = 18,21$, $p < 0,001$). Данный показатель был в $2,5$ раз по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). А после лечения уровень СРБ, составив $7,0 \pm 0,4$ (внутригрупповая вариация 6 и 12), снизился в $2,5$ раз по сравнению с показателем до лечения ($p < 0,001$). Также, у 6 пациентов ($25,0\%$) оставался выше нормы, а у остальных 18 пациентов ($63,0\%$) был в пределах нормы ($\chi^2 = 0,14$). Не имел статистически значимую разницу по сравнению с контрольной группой. По сравнению с показателем группы пациентов, получающих стандартную терапию, после лечения снизился в $1,9$ раз ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании, проведенном в Швейцарии, при котором 10.000 пациентов наблюдались в течение 8 лет, заявлено, что фибриноген является сильным предиктором смерти у паци-

ентов обоих полов в связи со смертельной и не смертельной ИБС, и любой другой причиной (124). В исследовании, проведенном Гоффмейстером и его коллегами, показано, что у пациентов с НСС уровень фибриногена был выше по сравнению с контрольной группой. В том же исследовании установлена значимая связь между морфологическим стадированием комплекса коронарного стеноза по АСС/АНА у пациентов с НСС (126). Данный показатель еще раз нашел свое подтверждение в нашем исследовании (табл.1).

Таким образом, провоспалительный ИЛ-6 и ФНО-альфа после стентирования коронарных артерий являются предикторами концентрации цитокина, а оценка динамики медиаторов острой фазы в комбинации с клинико-ангиологическим мониторингом состояния коронарного кровообращения – проявлением признаков клинического рестеноза внутри стента. А также положительный клинический эффект иммуномодуляторного и противовоспалительного лечения, проведенного дополнительно к стандартной терапии, патогенетически обоснован нами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schwartz R., Huber K., Murphy J. et al. Restenosis and proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(2):267-274.
2. Schwartz R., Murphy J., Edwards W. et al. Restenosis after balloon angioplasty: a practical proliferative model in porcine coronary arteries. *Circulation* 1990;82(6):2190-2200.
3. Serruys P., Kay I., Disco C et al. Periprocedural quantitative coronary angiography after Palmaz-Schatz stent implantation predicts the restenosis rate at six month: results of a meta-analysis of the BELgian NETHERlands Stent study (BENESTENT) I, BENESTENT. II Pilot, BENESTENT II and MUSIC trials. *Multicenter Ultrasound Stent In Coronaries. J Am Coll Cardiol* 1999;34(4):1067-1074.
4. Fischman D., Leon M., Bairn D, et al. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease: Stent Restenosis Study Investigators. *N. Engl. J. Med* 1994;331(8):496-501.
5. Kinlay S., Schwartz G.G., Olson A.G., et al. for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. *Circulation*. 2003;Vol. 108(13):1560-1566.
6. Murphy J. A monk's prayer: O Lord what is the answer to in-stent restenosis? *Eur. Heart J* 2001;22(20): 1847-1849.
7. Hokimoto S, Ogawa H, Saito T, et al. Increased plasma antigen levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Jpn. Circ. J.* 2000;64:831-834.
8. Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-Stent reestenosis: contribution of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:224-30.
9. Sousa J., Costa M., Abizaid A. et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103(2):192-195.

Принята к публикации: 02.11.2018



Panahova N.A.

THE ROLE OF INFLAMMATORY REACTIONS AND HEMORHEOLOGICAL INDICATIONS IN PATIENTS WITH RESTENOSIS AFTER CORONARY ANGIOPLASTY, OPTIMIZATION OF TREATMENT

*Azerbaijan Medical University, the department of clinical pharmacology,
The-scientific-research institute of cardiology named by acad. C. Abdullayev,
Baku, Azerbaijan*

SUMMARY

Purpose. The aim of the trial was to study the importance of immuno-inflammatory processes and hemo-rheological changes in patients suffering from stable coronary heart disease after coronary angioplasty and stenting, as well as establishing the clinical effect of treatment optimized with anti-inflammatory drugs and immune-correctors.

Material and methods. The study included 103 patients in total and 64 patients with an implanted stent. Within 2-28 months after stent implantation, an angiographic study was performed with the definition of a coagulogram, C-reactive protein (CRP), fibrinogen, and pro-inflammatory cytokines – tumor necrosis factor (FNA- α), interleukins (IL), IL-6, IL-8 in the serum of patients with coronary artery disease.

Results. After coronary angioplasty and stenting in patients with

coronary artery disease, the average concentrations of CRP and cytokines were significantly higher compared with both the control group and the group without restenosis. This indicator in the groups with and without restenosis was 16.4 ± 1.2 (intragroup variation 6-36) mg/L and 6.8 ± 0.4 (intragroup variation 5-10) mg/L, respectively; $p < 0.001$. And from cytokines, the concentration of IL-6 in groups with and without restenosis was respectively 3.5 ± 0.2 and 18.7 ± 3.1 ($p < 0.01$). In the correlative analysis in the group with restenosis, the expected close relationship between TNF-alpha and IL-6 is equal to $r = 0.707$, $p < 0.01$, between CRP and IL-6, equal to $r = 0.575$, $p < 0.01$, and between TNF-alpha and IL-8, equal to $r = 0.610$, $p < 0.05$.

Keywords: immuno-inflammatory reactions, cytokine imbalance, inflammatory mediators, C-reactive protein, fibrinogen, stent restenosis.

About the author:

Panahova N.A.

Azerbaijan Medical University, The department of clinical pharmacology, The-scientific-research institute of cardiology named by acad. C. Abdullayev, Baku, Azerbaijan, +99412564-69-78; doktorpanahova@mail.ru

✉ doktorpanahova@mail.ru

Для цитирования: Панахова Н.А. Роль воспалительных реакций и гемореологических показателей у пациентов с рестенозом после инвазивного вмешательства, оптимизация лечения. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Ноябрь 25;4: 80-83 [Trans. into Eng. ed.: Panahova N.A. The role of inflammatory reactions and hemorheological indications in patients with restenosis after coronary angioplasty, optimization of treatment. Eurasian heart journal. 2018, Ноябрь 25;4: 84-87 [in Russian]

INTRODUCTION

According to the data of various research workers, a damage to intima, mural thrombus formation and further thrombogenic subendothelial layer exposure could be described as initial mechanism of coronary artery restenosis development for patients with ischemic heart disease undergone endovascular intervention [1], as the development of inflammatory response into a damage or implantation of a stent and expression of the adhesion receptors [2]. According to the data of two widely randomized studies – BENESTENT and STRESS [3,4,5], the frequency of the restenosis development after stent placement remains steadily high and varies within 22% to 31%. From the today's point of view, more clear and distinct description is given in the article

titled "A monk's prayer: O Lord what is the answer to in-stent restenosis?", printed in the European Heart Journal: "the in-stent restenosis is an iatrogenic disease affected in 2001 over 200,000 patients all over the world" [6].

The proposed coronary in-stent restenosis forecasting method is based on the local response development, which activates persistent inflammation leading to increased expression of the immune competent cells, including cytokines, monocytes, macrophages, endotheliocytes, T-lymphocytes, damaged as a result of the loss of endothelial layer integrity against a background of existing hypercytokinaemia, reflecting chronic immune inflammation in case of atherosclerosis and during angioplasty and/or stent placement into a stenosed target coronary artery [7]. The role of the inflammation mediators for pathogenesis of

the stenotic coronary atherosclerosis is actively discussed by cardiologists, cardiovascular surgeons and pathophysiologists. However, certain mechanisms of atherosclerotic damage to a coronary bed remain poorly clear, despite having proven a significant increase of local cytokines generation associated with hyperplasia of neointima inside a stent and excessive activation and further hyperproliferation of neointimal apoptosis after the stent placement into a coronary artery (CA) during the experiment [8,9]. All of this stimulates consistent cell-proliferative responses development in the form of hypersensitive responses as developed in early periods, both in the implanted stent locus immediately after intervention, and after endovascular revascularization, thus increasing the risk of the coronary restenosis development.

MATERIALS AND METHODS

The study covered the patients of the D.M. Abdullaev Cardiology Research Institute, with the coronary stent implanted earlier and the repeated coronary angiography planned for any reason. The criteria for being included into the study were stable effort angina of the functional classes II and III, as well as restenosis of one or more coronary artery (vessel clearance narrowing by more than 51% in comparison with the original size) during 2-24 months and more after the stent placement. The criteria for the patients to be included into the study were clinical developments of rest angina (unstable heart angina) at the moment of getting to the intensive care unit (with duration of at least 10, but not more than 30 minutes); effort angina (in case of efforts not resulted in angina in the past); ST segment depression (over 0.1 mV) in the electrocardiogram and/or increase of the number of attacks with transient transformations in the form of the T-peak inversion in two or more branches without creating new Q-peaks on the ECC.

The reasons for a repeated angiography for the patients were either ischemia proven by the invasive tests (myocardial perfused scintigraphy or treadmill testing) or the functional class III-IV angina. After clinical, angiographical and laboratory analyses, the patients with proven in-stent restenosis were included in the restenosis group (angiographic narrowing of more than 51% were recognized as the restenosis group) (n=44). 44 in-stent restenosis patients were divided in 2 groups. The group 1 patients (n=20) got the first aid and traditional therapy in line with the disease severity. And the group 2 patients (n=24), in addition to the basic therapy, were provided with immunomodulators (SELVERIN 200 mg, 1.5 month) and selective anti-inflammatory (cyclooxygenase blocking agents 2 – Meloxicam 15 mg, 1 per day, 2 months) medicines. The patients with open angiographic stents were included into a control group. The study did not cover the patients with acute coronary syndrome within 3 months before the angioplasty. The criteria for being included also were the in-stent thrombosis, any inflammatory disease in the medical history which has been cured

by using anti-inflammatory and immune suppressive medicines, excluding aspirin, within the last 6 months. Clinical characteristic of the patients is given in Table 1.

Laboratory Investigation. Blood samples were taken within 2-28 months after the placement of stent, from all patients with ischemic heart disease. The studied inflammation markers and mediators were C-reactive protein (CRP), differential white blood cell count, as well as hemoreologic values – INR, prothrombin time, fibrinogen, and of cytokines – tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin (IL) IL-6.

The number of biologically active molecules was determined by immunoenzymometric method.

34 patients were implanted with 1 stent, 24 patients with 2 and 6 patients with 3 stents. After the stent placement, there was no significant difference between the groups with and without restenosis in terms of using medicines, including b-blocking agents, aspirin, statin, clopidogrel.

RESULTS

As it can be seen from the Table, the patients with angina after the stent-placement had the fibrinogen of 4.20+0.11 (the intra-group variation is 3.8-6). And within the open stent control group (without restenosis) it was 3.47+0.08 (the intra-group variation is 2.9-4.4).

The fibrinogen of 13 patients (65.0%) within the group 1 before curing was higher than the normal value, and of the rest of 7 patients (35.0%) it was within the normal range ($\chi^2=13.30$, $p<0.001$). The results obtained for the patients with angina after the stent placement show a statistically significant fibrinogen increase. Such an increase was 1.2 time higher than for the control group ($p<0.001$). And after curing the fibrinogen was 4.28+0.08 (the intra-group variation is 3.6 and 4.8), demonstrating no statistical difference in comparison with the value before curing. Also, for 15 patients (75%) it was higher than the normal value, for 5 patients (25%) it was within the normal range ($\chi^2=17.60$, $p<0.001$). It was staying 1.2 time higher in comparison with the control group ($p<0.001$).

The fibrinogen of 15 patients (62.5%) within the group 2 before curing was higher than the normal value, and of the rest of 9 patients (37.5%) it was within the normal range ($\chi^2=13.20$, $p<0.001$). This value was 1.2 time higher in comparison with the control group ($p<0.001$).

After curing the fibrinogen, being 3.62+0.05 (the intra-group variation is 2.9 and 4.1), was $p<0.001$ in comparison with the value before curing, decreased 1.2 time and demonstrating no statistical difference in comparison with the control group. Also for 1 patient (4.2%) it remained higher than the normal value, and for 23 patients (95.8%) it was within the normal range ($\chi^2=0.35$). In comparison with the value of the group undergone standard

Table 1. Hemorheologic values before and after curing

Parameters	Group 1 (n=20)		Group 2 (n=24)		Control group (n=20)
	Before	After	Before	After	
Fibrinogen, g/l	4,20+0,11 ***	4,28+0,08***	4,22+0,11***	3,62+0,05 ^{^^^###}	3,47+0,08
INR	1,21+0,04***	1,20+0,04***	1,15+0,01***	1,28+0,04*** ^{^^}	1,57 +0,07
Prothrombin time (s)	12,1+0,4**	11,8+0,3***	12,0+0,1***	12,7+0,2* ^{##^{^^}}	13,3+0,1
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hour)	22,9+3,5 **	18,9+2,1***	23,1+1,9***	9,3+0,4 ^{^^^###}	10,1+0,8

For the control group * – $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

For the group of comparison # – $p<0.05$, ## – $p<0.01$, ### – $p<0.001$

For the same group before curing [^] – $p<0.05$, ^{^^} – $p<0.01$, ^{^^^} – $p<0.001$

therapy, the fibrinogen decrease after curing (group 1) with the difference of $p<0.001$.

INR. According to the Table given above, there was no statistically reliable difference between the groups before curing in terms of the INR value. For the patients with angina after the placement of stent, this value before curing was 1.21 ± 0.04 (the intra-group variation $1.11-1.86$). This value was 1.3 time lower in comparison with the control group, by differing from the control group's value as $p<0.001$. In the control group it was 1.57 ± 0.07 (the intra-group variation $1.06-1.77$).

In the group 1 the INR of 1 patient (5.0%) before curing was deviated from the normal value, and for 19 patients (95.0%) it was within the normal range ($\chi^2=13.30$, $p<0.001$). The obtained results show that the majority of patients with angina after the stent placement had INR within the normal range, while in comparison with the control group such a value was 1.3 time lower ($p<0.001$). And after curing the INR, being 1.20 ± 0.04 (the intra-group variation is 1.06 and 1.77), had changed without statistical significance in comparison with the value before curing. Also for 2 patients (10%) it deviated from the normal value, and for 18 patients (90%) it was within the normal range ($\chi^2=10.67$, $p<0.001$). However, It was staying 1.3 time lower in comparison with the control group ($p<0.001$).

The INR within the group 2 (provided with the anti-inflammatory medicines) was 1.15 ± 0.01 before curing. Despite the INR of the majority of the patients was within the normal range in comparison with the control group, such a value was 1.4 time lower ($p<0.001$). And after therapy the INR, being 1.28 ± 0.04 (the intra-group variation is 1.11 and 2.05), has demonstrated a statistically significant growth in comparison with the value before curing ($p<0.01$). Also for 5 patients (20.8%) it deviated from the normal value, and for 19 patients (79.2%) it was within the normal range ($\chi^2=8.80$, $p<0.01$). INR value in this group, provided with the optimized therapy, before and after curing was 1.4 and 1.2 times lower in comparison with the control group, respectively, with the difference of $p<0.001$. In comparison with the standard therapy group, no difference was noted.

TNF-a. For the patients with angina after stent placement TNF-a was 4.4 times higher in comparison with the control group, being 13.6 ± 2.0 (within the control group 3.1 ± 0.2) before curing for the patients provided with the standard therapy ($p<0.001$). The TNF-a of 18 patients (90.0%) within the group 1 before curing was higher than the normal value, and of the rest of 2 patients (10.0%) it was within the normal range ($\chi^2=29.19$, $p<0.001$). The results obtained for the patients with angina after the stent placement show a statistically significant TNF-a increase. Such an increase was 4.4 time higher in comparison with the control group ($p<0.001$). And after curing the TNF-a, being 10.9 ± 1.4 (the intra-group variation is 2.1 and 27), had

decreased without statistical significance in comparison with the value before curing. It was staying 3.6 times higher in comparison with the control group ($p<0.001$).

Within the group 2 the TNF-a being 12.9 ± 1.6 before curing, was higher than the normal value for 24 patients (100%). This value was 4.2 time higher in comparison with the control group ($p<0.001$). And after curing the TNF-alpha, being 5.9 ± 0.3 (the intra-group variation is 3.1 and 8.5), had decreased 2.2 times in comparison with the value before curing ($p<0.001$). It was staying 1.9 time higher in comparison with the control group ($p<0.001$). And in comparison with the value after curing within the group of patients provided with the standard therapy, it was decreased as $p<0.001$.

The correlation analysis has shown the expected close intercorrelation between the TNF-alpha and IL-6 as $r=0.707$, $p<0.01$, and between TNF-alpha and IL-8 as $r=0.610$, $p<0.05$.

IL-6. The patients with angina after the stent placement provided with the standard therapy, of cytokines the IL-6, being 19.3 ± 4.8 (within the control group 3.5 ± 0.2) before curing, exceeded the control group's value 5.6 times ($p<0.01$). The IL-6 of 14 patients (70.0%) within the group 1 before curing was higher than the normal value, and of the rest of 6 patients (30.0%) it was within the normal range ($\chi^2=18.57$, $p<0.001$). The results obtained for the patients with angina after the stent placement show a statistically significant IL-6 increase. Such an increase was 5.6 time higher in comparison with the control group ($p<0.01$). And after curing the IL-6, being 14.6 ± 3.3 (the intra-group variation is 2.7 and 68), had decreased without statistical significance in comparison with the value before curing. Also for 8 patients (40%) it was higher than the normal value, and for 12 patients (60.0%) it was within the normal range ($\chi^2=7.66$; $p<0.01$). It was staying 4.2 times higher in comparison with the control group ($p<0.01$).

The IL-6 of 19 patients (79.2%) within the group 2 before curing, being 18.1 ± 4.1 , was higher than the normal value, and of the rest of 5 patients (20.8%) it was within the normal range ($\chi^2=24.73$, $p<0.001$). This value was 5.3 time higher in comparison with the control group ($p<0.01$). And after curing the IL-6, being 6.8 ± 0.4 (the intra-group variation is 4.4 and 11.9), had decreased 2.7 times in comparison with the value before curing ($p<0.01$). Also for 1 patient (4.2%) it continued remaining higher than the normal value, and for 23 patients (95.8%) it was within the normal range ($\chi^2=0.01$). It was staying 2 times higher in comparison with the control group ($p<0.01$). And in comparison with the value of the group of patients undergone standard therapy, the decrease after curing had the difference of $p<0.05$. The correlation analysis carried out for the patients between IL-6 and CRP has shown expected close intercorrelation as $r=0.575$, $p<0.01$, and for fibrinogen it was $r=0.316$, $p<0.05$.

Table 2. Level of immunological values before and after curing

Parameters	Group 1 (n=20)		Group 2 (n=27)		Control group (n=20)
	Before	After	Before	After	
TNF-alpha pg/ml	$13,6\pm2,0^{***}$	$10,9\pm1,4^{***}$	$12,9\pm1,6^{***}$	$5,9\pm0,3^{***\#\#\#^{\wedge\wedge\wedge}}$	$3,1\pm0,2$
IL-6 pg/ml	$19,3\pm4,8^{**}$	$14,6\pm3,3^{**}$	$18,1\pm4,1^{**}$	$6,8\pm0,4^{**\wedge\wedge\#}$	$3,5\pm0,2$
IL-8 pg/ml	$9,9\pm1,8^{***}$	$7,1\pm1,2^{***}$	$10,4\pm1,6^{***}$	$4,3\pm0,4^{***\wedge\wedge\#}$	$2,2\pm0,1$
CRP (mg/l)	$17,6\pm2,0^{***}$	$13,0\pm1,1^{***}$	$17,3\pm1,5^{***}$	$7,0\pm0,4^{\wedge\wedge\wedge\#\#\#}$	$6,8\pm0,4$

For the control group * – $p<0.05$, ** – $p<0.01$, *** – $p<0.001$

For the group of comparison # – $p<0.05$, ## – $p<0.01$, ### – $p<0.001$

For the same group before curing ^ – $p<0.05$, ^^ – $p<0.01$, ^^ ^ – $p<0.001$

IL-8. For the patients with angina after the placement of stent provided with the standard therapy, of cytokines the IL-8, being 9.9 ± 1.8 before curing, was 4.5 times higher in comparison with the control group ($p < 0.001$). Thus, IL-8, being 2.2 ± 0.1 within the control group, was varying within group from 1.1 to 3.2. And after curing the IL-8, being 7.1 ± 1.2 (the intra-group variation is 0.2 and 22.3), had decreased 1.4 times in comparison with the value before curing. It was staying 3.2 times higher in comparison with the control group ($p < 0.001$).

IL-8, being 10.4 ± 1.6 within the second group before curing, was 4.7 times higher in comparison with the control group ($p < 0.001$). And after curing the IL-8, being 4.3 ± 0.4 (the intra-group variation is 1.1 and 8.3), had decreased 2.4 times in comparison with the value before curing ($p < 0.001$). In comparison with the value of the group of patients undergone standard therapy, after curing the difference was $p < 0.05$. It was staying 1.9 time higher in comparison with the control group ($p < 0.001$).

CRP. According to the Table, the CRP for the patients with angina after the stent placement within the group provided with the standard therapy, was 17.6 ± 2.0 (the intra-group variation of 6-36). For the control group patients it was 6.8 ± 0.4 (the intra-group variation 5-10). The results obtained for the patients with angina after the stent placement show a statistically significant CRP increase. Such an increase was 2.6 time higher in comparison with the control group ($p < 0.001$). And after curing the CRP, being 13.0 ± 1.1 (the intra-group variation is 6 and 22), had decreased 1.4 time in comparison with the value before curing. Also for 17 patients (85%) it was higher than the normal value, and for 3 patients (15%) it was within the normal range ($\chi^2 = 10.23$; $p < 0.01$). It was staying 1.9 time higher in comparison with the control group ($p < 0.001$).

The CRP of 23 patients (95.8%) within the group 2 before curing, being 17.3 ± 1.5 , was higher than the normal value, and of the rest of 1 patient (4.2%) it was within the normal range ($\chi^2 = 18.21$, $p < 0.001$). This value was 2.5 time higher in comparison with the control group ($p < 0.001$). And after curing the CRP, being 7.0 ± 0.4 (the intra-group variation is 6 and 12), had decreased 2.5 times in comparison with the value before curing ($p < 0.001$). Also, for 6 patients (25.0%) it was higher than the normal value, for 18 patients (63.0%) it was within the normal range ($\chi^2 = 0.14$). This had not a statistically significant difference in comparison with the control group. In comparison with the value of the group of patients undergone standard therapy, the decrease after curing was 1.9 time ($p < 0.001$).

DISCUSSION

The study performed in Switzerland, when 10 000 patients were under observation for 8 years, it was declared, that fibrinogen is a strong predictor of death for the patients of both genders, in relation with lethal and non-lethal ischemic heart disease, and for any other reason (124). The study performed by Goffmeister et al. has shown that patients with unstable heart angina had higher fibrinogen value in comparison with the control group. The same study determined a significant association between the morphological staging of the coronary stenosis complex according to ACC/AHA for the patients with unstable heart angina (126). This value has been confirmed one more time in our study (Table 1).

Therefore, the anti-inflammatory IL-6 and TNF-alpha after the placement of stent into the coronary artery are the cytokine concentration predictors, and assessment of the acute phase mediators dynamics in combination with the clinical and angiologic

monitoring of the coronary blood circulation is the indication of clinical in-stent restenosis. We have justified a positive clinical effect of immunomodulating and anti-inflammatory curing provided in addition to the standard therapy in terms of the pathogenesis.

BIBLIOGRAPHY

1. Schwartz R., Huber K., Murphy J. et al. Restenosis and proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(2):267-274.
2. Schwartz R., Murphy J., Edwards W. et al. Restenosis after balloon angioplasty: a practical proliferative model in porcine coronary arteries. *Circulation* 1990;82(6):2190-2200.
3. Serruys P., Kay I., Disco C et al. Periprocedural quantitative coronary angiography after Palmaz-Schatz stent implantation predicts the restenosis rate at six month: results of a meta-analysis of the BELgian NETHERlands Stent study (BENESTENT) I, BENESTENT. II Pilot, BENESTENT II and MUSIC trials. Multicenter Ultrasound Stent In Coronaries. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(4):1067-1074.
4. Fischman D., Leon M., Bairn D, et al. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease: Stent Restenosis Study Investigators. *N. Engl. J. Med* 1994;331(8):496-501.
5. Kinlay S., Schwartz G.G., Olson A.G., et al. for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. *Circulation*. 2003;Vol. 108(13):1560-1566.
6. Murphy J. A monk's prayer: O Lord what is the answer to in-stent restenosis? *Eur. Heart J* 2001;22(20): 1847-1849.
7. Hokimoto S, Ogawa H, Saito T, et al. Increased plasma antigen levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Jpn. Circ. J.* 2000;64:831-834.
8. Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-Stent reestenosis: contribution of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:224-30.
9. Sousa J., Costa M., Abizaid A. et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103(2):192-195.

Accepted for publication: November 02, 2018



Грамович В.В., Алеевская А.М., Мартынюк Т.В.

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ АНТАГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИНА У ПАЦИЕНТКИ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И АТРИОСЕПТОСТОМИЕЙ

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

АННОТАЦИЯ

У пациентки с идиопатической лёгочной гипертензией инициации ЛАГ-специфической терапии предшествовало выполнение атриосептостомии. Выбранная тактика лечения подвергла больную неприемлемому риску и не способствовала улучшению её клинического состояния. Описанный в статье клинический случай демонстрирует важность обоснованного подхода к выполнению

паллиативных хирургических вмешательств у пациентов с лёгочной гипертензией в соответствии с современными клиническими рекомендациями, а также возможности оптимизации медикаментозной терапии антагонистами рецепторов эндотелина.

Ключевые слова: лёгочная артериальная гипертензия, идиопатическая лёгочная гипертензия, атриосептостомия, антагонисты рецепторов эндотелина, мацитентан.

Сведения об авторах:

Грамович Владимир Владимирович	К.м.н., старший научный сотрудник отдела лёгочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, vgramovich@yandex.ru, тел. +7 (495) 414-68-61; 121552, Москва, 3-я Черепковская, 15 а
Мартынюк Тамила Витальевна	Д.м.н., руководитель отдела лёгочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, trukhiniv@mail.ru, тел. +7 (495) 414-64-50; 121552, Москва, 3-я Черепковская, 15 а
Автор, ответственный за связь с редакцией: Алеевская Анна Магомедовна	клинический ординатор отдела лёгочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России; aaleevskaya@mail.ru, тел. +7 (495) 414-68-02; 121552, Москва, 3-я Черепковская, 15 а

✉ aaleevskaya@mail.ru

Для цитирования: Грамович В.В., Алеевская А.М., Мартынюк Т.В. Возможности оптимизации медикаментозной терапии антагонистами рецепторов эндотелина у пациентки с идиопатической лёгочной гипертензией и атриосептостомией. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Ноябрь 25; 4: 88-92 [Trans. into Eng. ed.: Gramovich V.V., Aleevskaya A.M., Martynyuk T.V. Opportunities for optimization of drug therapy by endothelin receptor antagonists for the patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension and atrial septostomy. Eurasian heart journal. 2018, November 25; 4: 94-97]

Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — это тяжелое прогрессирующее заболевание, при котором выраженное ремоделирование мелких лёгочных артерий и артериол приводит к повышению давления в сосудах малого круга кровообращения, перегрузке правого желудочка, развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и фатальному исходу [1].

Диагностическими критериями ЛАГ является триада гемодинамических параметров: повышение среднего давления в лёгочной артерии (ср. ДЛА) до 25 мм рт. ст. и выше, лёгочного сосудистого сопротивления (ЛСС) более 3 ед. Вуда при давлении заклинивания лёгочной артерии (ДЗЛА) не выше 15

мм рт. ст. по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) в покое [2].

По данным регистров различных стран около половины больных с ЛАГ имеют идиопатическую лёгочную гипертензию [3].

Идиопатическая лёгочная гипертензия (ИЛГ) — это редкое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся выраженным повышением лёгочного сосудистого сопротивления и давления в лёгочной артерии, часто прогрессирующим течением с развитием декомпенсации правого желудочка, что является причиной преждевременной смерти пациентов [4].

До начала эры патогенетической терапии лёгочной арте-

риальной гипертензии (ЛАГ) прогноз пациентов с ИЛГ был весьма неблагоприятным. По данным первого регистра ЛАГ, выполненного в Соединённых Штатах Америки в 80-90 гг. XX века, выживаемость у 187 больных с ИЛГ в течение 1 года, 3 и 5 лет составляла, соответственно, 68, 48 и 34% [5]. Благодаря внедрению в клиническую практику патогенетической терапии ЛАГ увеличилась продолжительность жизни таких пациентов.

В настоящее время для лечения больных с ЛАГ рекомендованы следующие группы: ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), аналоги простаглицина (простаноиды), а также препарат из класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы – риоцигуат. Однако не у всех больных удаётся достичь значимого улучшения и/или стабилизации клинического состояния даже на фоне комбинированной терапии, воздействующей на такие патогенетические мишени, вовлечённые в развитие и прогрессирование ЛАГ, как активация системы эндотелина-1, дефицит эндогенного простаглицина и оксида азота. В соответствии с современными представлениями о ведении больных с ЛГ, только при отсутствии эффекта от тройной терапии ЛАГ-специфическими препаратами, когда исчерпаны все возможности медикаментозного лечения, в качестве паллиативного вмешательства, позволяющего подготовить больного к трансплантации, может рассматриваться атриосептостомия.

В качестве примера, отражающего важность обоснованного подхода к выполнению паллиативных хирургических вмешательств у пациентов с лёгочной гипертензией, а также возможности оптимизации медикаментозной терапии антагонистами рецепторов эндотелина у пациентов с ИЛГ представляется следующий клинический случай.

Пациентка П., 39 лет, длительно наблюдается в отделе лёгочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова с диагнозом ИЛГ. Из анамнеза заболевания известно, что уже в возрасте 7 лет (в 1984 году) у пациентки впервые была выявлена лёгочная гипертензия, при этом систолическое давление в лёгочной артерии (СДЛА), по данным катетеризации правых отделов сердца, в то время составляло 82 мм рт. ст. Тогда же при обследовании пациентки было подозрение на врождённый порок сердца (открытый артериальный проток), которое в последующем не подтвердилось. Спустя 4 года (1988 год) в возрасте 11 лет у больной, по данным эхокардиографии, отмечалось повышение СДЛА до 104 мм рт. ст. Пациентке ежегодно проводилось стационарное обследование, однако возможности назначить ЛАГ-специфическую терапию в то время не было.

В июле 2012 года в одном из федеральных научных центров больной была выполнена операция предсердной септостомии со стентированием межпредсердной перегородки, а в августе 2012 года была инициирована ЛАГ-специфическая терапия бозентаном в дозе 125 мг в сутки с дальнейшей титрацией дозы до 250 мг в сутки.

Однако на фоне проводимой терапии улучшения состояния пациентки не отмечалось, выраженность одышки нарастала, снижалась толерантность к физическим нагрузкам.

В 2013 году больная впервые поступила в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. По результатам обследования была подтверждена ИЛГ. Необходимо отметить, что при проведении катетеризации правых отделов сердца были получены следующие результаты: СДЛА 63 мм рт. ст., ср. ДЛА 49 мм рт. ст., ЛСС 782 дин*сек/см⁵, соотношение лёгочного и системно-

го кровотока (Qp:Qs) 1,6, что свидетельствовало о значимом артериовенозном сбросе крови (слева направо) через септостому в межпредсердной перегородке.

В последующем больная ежегодно стационарно обследовалась в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, рекомендовалось продолжать приём бозентана в дозе 250 мг в сутки, проводилась коррекция пульсурежающей терапии (дилтиазем в последующем был заменён на ивабрадин).

Во время госпитализации в 2017 г. в связи с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке по данным физикального обследования состояние пациентки на момент поступления было расценено как средней тяжести. Кожные покровы чистые, физиологической окраски, лимфатические узлы на пальпировались, видимой патологии костно-суставной и мышечной системы не было отмечено. Форма грудной клетки нормостеническая, обе половины грудной клетки участвовали в акте дыхания равномерно, пальпация грудной клетки безболезненная, перкуторно определялся ясный лёгочный звук. Над лёгкими выслушивалось везикулярное дыхание, хрипов не было. При обследовании органов кровообращения расширения границ относительной тупости сердца выявлено не было. При аускультации сердца обращал внимание акцент второго тона над лёгочной артерией (Р2), шумы над областью сердца не выслушивались. Ритм сердца был правильный с ЧСС 70 ударов в минуту, АД 120/85 мм рт. ст. При исследовании органов пищеварения, мочевыделительной системы патологические изменения выявлены не были. Нервно-психический статус и функция органов чувств не нарушены.

По данным лабораторных исследований существенных отклонений от нормальных значений не отмечено. В тесте 6-минутной ходьбы дистанция составила 410 м, при этом одышка по шкале Борга была 3 балла.

На ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 73 удара в минуту, отклонение электрической оси сердца вправо, признаки гипертрофии правого желудочка (рис. 1).



Рисунок 1. Электрокардиограмма больной П.

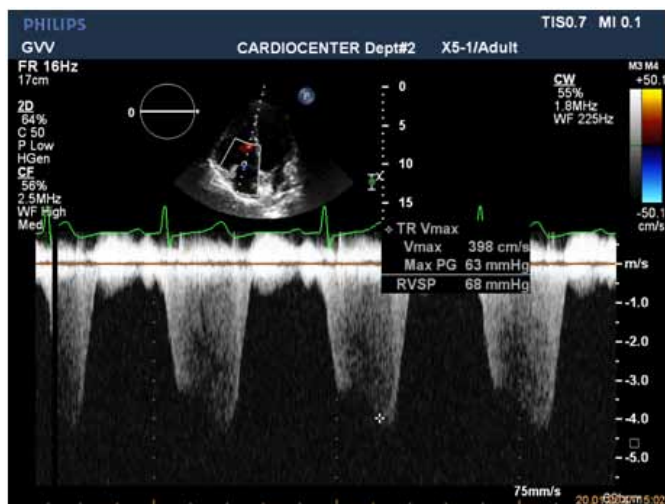


Рисунок 2. Исследование потока трикуспидальной регургитации в режиме постоянно-волнового доплера для оценки СДЛА. СДЛА = 68 мм рт. ст.

По результатам эхокардиографии было выявлено небольшое расширение правого желудочка (относительно левого) (рис. 4), а также увеличение размеров лёгочного ствола до 2,9 см. Кроме того, определялась трикуспидальная регургитация 1-2 степени, СДЛА 68 мм рт. ст. (рис. 2). В области межпредсердной перегородки визуализировался стент с артериовенозным (слева направо) шунтированием крови (рис. 3)

При проведении рентгенографии органов грудной клетки определялись изменения, соответствующие высокой артериальной лёгочной гипертензии (увеличен коэффициент Мура – 40% (N = 22-30%), увеличена выпуклость (высота) лёгочного сегмента – 4,5 мм (N = 0-1 мм); коэффициент Люпи 33% (N = до 33%), увеличение правого желудочка.

Пациентке был поставлен диагноз: «Идиопатическая лёгочная гипертензия. Функциональный класс III (ВОЗ). Относительная недостаточность трикуспидального клапана 1-2 степени. Состояние после предсердной септостомии со стентированием межпредсердной перегородки от сентября 2012 года.

Учитывая появление жалоб на тошноту, неспецифические боли в животе при отсутствии патологии желудочно-кишечного тракта и лабораторных признаков гепатотоксичности

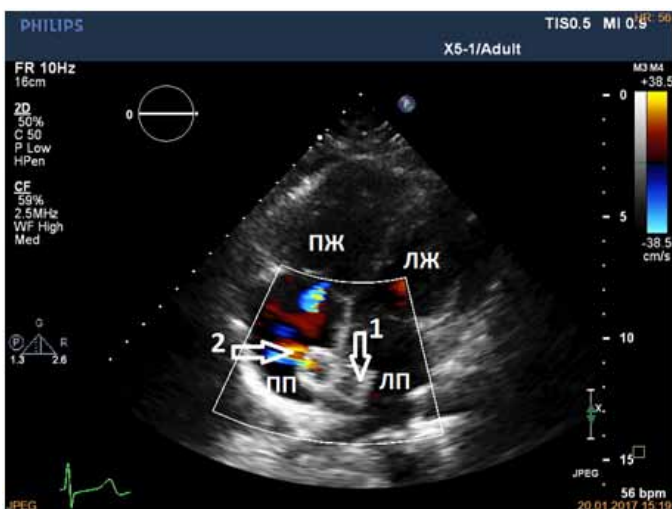


Рисунок 3. Исследование межпредсердного сообщения в режиме цветового доплеровского картирования из модифицированной 4-х камерной позиции. Стент – 1, поток артериовенозного шунта (слева направо) – 2.

(нормальный уровень активности трансаминаз в крови), а также принимая во внимание недостижение клинического улучшения на фоне терапии бозентаном, было принято решение заменить бозентан (250 мг/сут) на мацитантан (10 мг/сут).

В дальнейшем после вышеуказанной коррекции проводимой терапии диспептические явления больную не беспокоили, отмечалось улучшение самочувствия больной, переносимости физических нагрузок, в связи с чем было рекомендовано продолжить приём мацитантана в ранее рекомендованной дозе 10 мг в сутки. Планируется повторная госпитализация для объективной оценки динамики состояния пациентки.

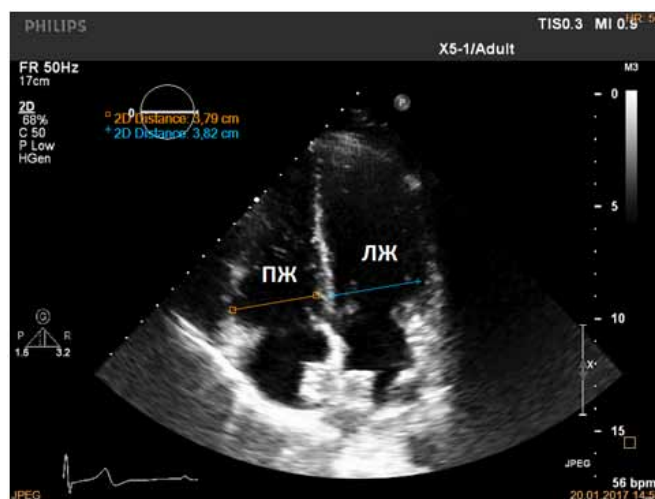


Рисунок 4. Оценка базальных размеров желудочков из 4-х камерной позиции с вершины сердца.

ПЖ/ЛЖ = 3,8/3,8 = 1 (N < 1)

ОБСУЖДЕНИЕ

Терапия, воздействующая на ключевые механизмы патогенеза, является важным достижением современного медикаментозного лечения ЛАГ. Эффект ЛАГ-специфических препаратов направлен на стабилизацию и улучшение клинического состояния, повышение переносимости физических нагрузок, формирование положительной динамики гемодинамических показателей и качества жизни, замедление темпов прогрессирования заболевания, а также улучшение прогноза больных [6]. В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению лёгочной гипертензии на основании алгоритма лечения больных с ЛАГ (рис. 5) пациентам с идиопатической лёгочной гипертензией показано назначение медикаментозной терапии. В случае положительной пробы на вазореактивность это будут антагонисты кальциевых каналов, во всех остальных случаях – ЛАГ-специфические препараты. Выбор препарата зависит от формы ЛАГ, функционального статуса больного, наличия противопоказаний, доступности препарата, пути введения, профиля побочных эффектов. Однако не всегда удается достичь улучшения или даже стабилизации состояния на фоне монотерапии патогенетическими препаратами для лечения ЛАГ. В таком случае возникает необходимость в назначении комбинированной терапии двумя и даже тремя препаратами, оказывающими влияние на основные патогенетические мишени. При неэффективности сочетания трёх ЛАГ-специфических препаратов обсуждается вопрос о возможности выполнения у больных трансплантации лёгких. В качестве «моста» к трансплантации лёгких с целью декомпрессии правого желудочка и стабилизации гемодинамики возможно рассмотрение такого паллиативного интервенционного вмешательства как атриосептостомия.

Атриосептостомия – это паллиативное интервенционное вмешательство, заключающееся в создании сообщения в межпредсердной перегородке для шунтирования крови справа налево с целью декомпрессии правых отделов сердца и увеличения системного кровотока. Однако повышение сердечного выброса сопровождается десатурацией артериальной крови из-за право-левого шунта, при этом достижение баланса между этими параметрами является непростой задачей. Проведённая по показаниям атриосептостомия приводит к повышению сердечного индекса, снижению давления в правом предсердии и увеличению дистанции в тесте 6-минутной ходьбы, при этом существенно не влияет на давление в лёгочной артерии.

Однако в случае нашей пациентки выполненная атриосептостомия ни в коей мере не улучшает внутрисердечную гемодинамику, наоборот, вследствие значимого лево-правого шунта через межпредсердное сообщение лишь создаёт дополнительную перегрузку правого желудочка объёмом.

Следует заметить, что в настоящее время отсутствует доказательная база в отношении влияния атриосептостомии на продолжительность жизни больных с лёгочной гипертензией. Кроме того, летальность после атриосептостомии в зависимости от категории риска пациента может колебаться в ши-

роких пределах – от 0 до 42% [7].

В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению лёгочной гипертензии тактика ведения больных подразумевает, в первую очередь, назначение специфической патогенетической терапии.

Каждый из ЛАГ-специфических препаратов имеет свой профиль побочных эффектов, поэтому у ряда больных в связи с их развитием возникает необходимость в замене препарата. Даже препараты из одной группы могут иметь разный профиль безопасности и эффективности.

Выделяют определённые категории пациентов и клинические ситуации, при которых целесообразна оптимизация терапии АРЭ. В настоящее время интенсивно накапливаются клинические данные в пользу стратегии переключения АРЭ – замены бозентана на мацитантан у пациентов с ЛАГ.

К таким клиническим ситуациям можно отнести следующие:

- 1) пациенты, принимающие комбинацию бозентана и силденафила, при которой вследствие межлекарственных взаимодействий возможно снижение её эффективности;
- 2) пациенты с риском межлекарственных взаимодействий с различными медикаментами (бозентан является умеренным индуктором CYP3A4, CYP2C9 и, возможно, CYP2C19) [8];

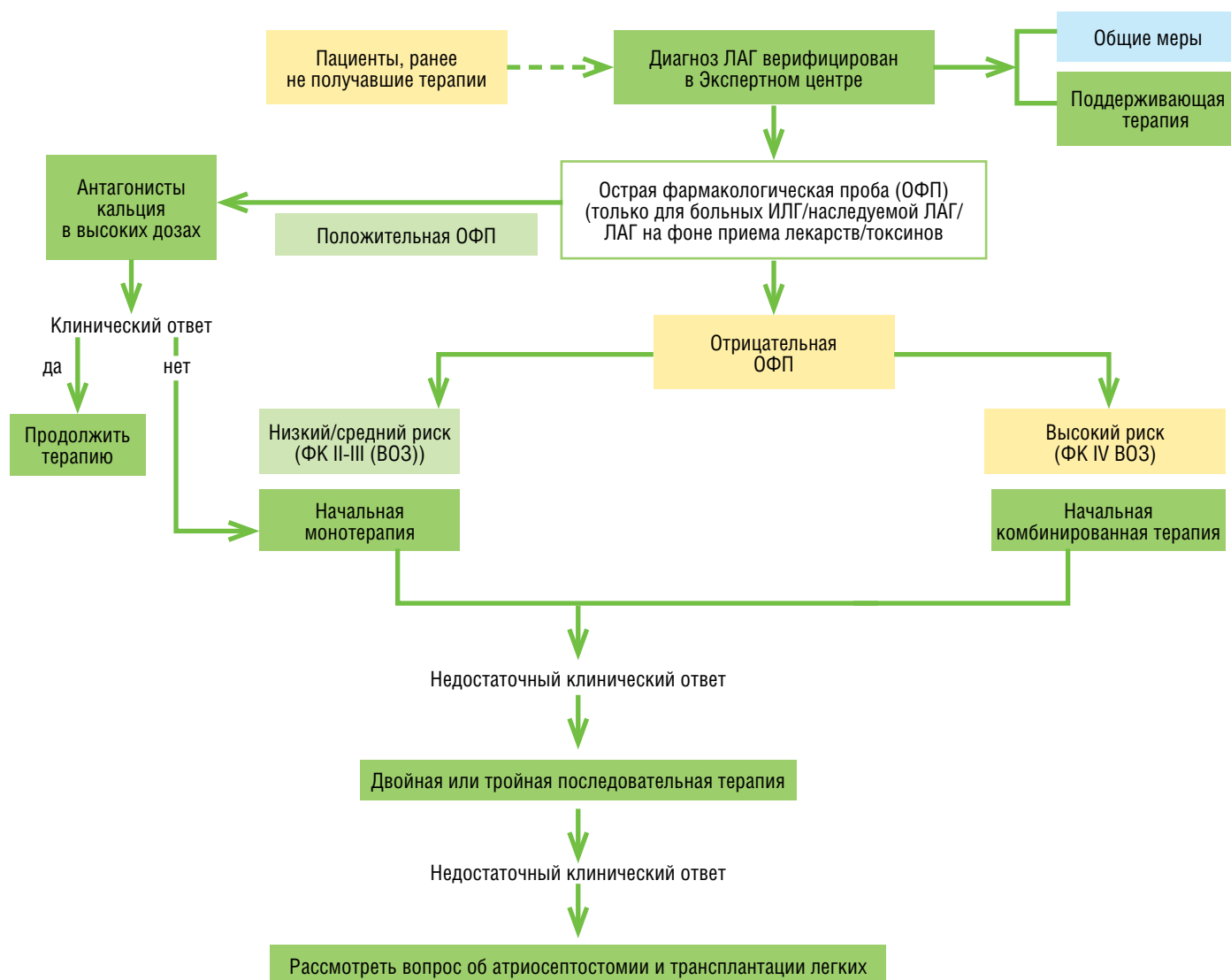


Рисунок 5. Алгоритм лечения больных ЛАГ

3) пациентки, которые принимают гормональные контрацептивы (совместный приём с бозентаном снижает их эффективность);

4) пациенты с ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией (мацитентан в данном случае демонстрирует большую эффективность);

5) у пациентов с впервые выявленной ЛАГ мацитентан может рассматриваться как препарат для стартовой терапии в связи с наилучшими показателями эффективности;

6) у пациентов с нарушением функции печени на фоне терапии бозентаном;

7) у пациентов с неудовлетворительной приверженностью к терапии в связи с возможностью однократного приёма мацитентана [9].

Таким образом, оптимизация терапия АРЭ, а именно, переход с терапии бозентаном на мацитентан, представляется эффективной и может рассматриваться у ряда больных с ЛАГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай наглядно подтверждает необходимость обоснованного подхода к лечению пациентов с ЛАГ в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Лечение таких больных всегда должно начинаться с медикаментозной терапии, кроме того, с целью достижения результата в настоящее время существуют возможности как для ее эскалации (присоединения 2 и даже 3 ЛАГ-специфического препарата), так и оптимизации (замена на наиболее безопасный и эффективный). Немедикаментозные методы лечения у больных ЛАГ (атриосептостомия, трансплантация лёгких) следует рассматривать только при неэффективности комбинированной медикаментозной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мартынюк Т.В. Лёгочная гипертензия: диагностика и лечение/ Т.В. Мартынюк. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. с. 304
2. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016 Jan 1;37(1):67-119.
3. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Survival in patients with idiopathic, familial and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the management era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:A4812
4. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Лёгочная гипертензия. М.: Практика, 2015.
5. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann. Intern Med.* 1991;115: 343-349
6. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению лёгочной гипертензии. *Терапевтический архив.* 2014;9:4-23.
7. Sandoval J., Torbick A. In: Voelkel N.F., Schranz D. *Right Ventricle in Health and Disease.* NY: Humans Press, Springer Science; 2015: 419-437.
8. Tracleer E.U. Summary of Product Characteristics (SPC). Actelion Pharmaceuticals Ltd. 14.07.2017; Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000401/WC500041597.pdf
9. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Оптимизация специфической терапии лёгочной артериальной гипертензии: возможности применения антагонистов рецепторов эндотелина. *Евразийский кардиологический журнал.* 2017 Май 25; 2:20-27.

Статья принята к публикации: 18.10.2018



Gramovich V.V., Aleevskaya A.M., Martynyuk T.V.

OPPORTUNITIES FOR OPTIMIZATION OF DRUG THERAPY BY ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS FOR THE PATIENT WITH IDIOPATHIC PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION AND ATRIAL SEPTOSTOMY

*National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russia,
Moscow, Russia*

ABSTRACT

The initiation of PAH-specific therapy in this case of IPAH was preceded by atrial septostomy. The chosen treatment plan put the patient at an unacceptable risk and did not contribute to the improvement of her clinical condition. The clinical case described in the paper demonstrates the importance of a reasonable approach to the implementation of palliative surgical interventions

in patients with pulmonary hypertension in accordance with modern guidelines, as well as the possibility of optimizing drug therapy with endothelin receptor antagonists.

Keywords: *pulmonary arterial hypertension, idiopathic pulmonary arterial hypertension, atrial septostomy, endothelin receptor antagonists, macitentan.*

Information about authors:

Gramovich Vladimir Vladimirovich	PhD, Senior Researcher of the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Disease at the Institute of Clinical Cardiology. named after A.L. Myasnikova, National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health of Russia, vgramovich@yandex.ru, tel. +7 (495) 414-68-61; 121552, Moscow, 3-ya Cherepkovskaya St., 15 a
Martynyuk Tamila Vitalevna	MD, Head of the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Disease at the Institute of Clinical Cardiology. named after A.L. Myasnikova, National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health of Russia, trukhiniv@mail.ru, tel. +7 (495) 414-64-50; 121552, Moscow, 3-ya Cherepkovskaya St., 15 a
Corresponding author: Aleevskaya Anna Magomedovna	Clinical intern of the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Disease at the Institute of Clinical Cardiology. named after A.L. Myasnikova, National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health of Russia, aaleevskaya@mail.ru, tel. +7 (495) 414-68-02; 121552, Moscow, 3-ya Cherepkovskaya St., 15 a

✉ aaleevskaya@mail.ru

For citation: Грамович В.В., Алеевская А.М., Мартынюк Т.В. Возможности оптимизации медикаментозной терапии антагонистами рецепторов эндотелина у пациентки с идиопатической легочной гипертензией и атриосептостомией. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Ноябрь 25; 4: 88-92 [Trans. into Eng. ed.: Gramovich V.V., Aleevskaya A.M., Martynyuk T.V. Opportunities for optimization of drug therapy by endothelin receptor antagonists for the patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension and atrial septostomy. Eurasian heart journal. 2018, November 25; 4: 94-97]

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a severe progressive disease in which pronounced remodeling of the small pulmonary arteries and arterioles leads to an increase of pulmonary resistance, overload of the right ventricle, development of right ventricular heart failure and leads to fatal outcome [1].

The diagnostic criteria for PAH are a triad of the following hemodynamic parameters: an increase of the mean pulmonary artery pressure (PAPm) ≥ 25 mm Hg, pulmonary vascular resistance (PVR) of more than 3 Wood units with pulmonary artery wedge pressure (PAWP) ≤ 15 mm Hg by right heart catheterization (RHC) at rest [2].

According to the data of various registries, about half of patients with PAH have idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) [3].

IPAH is a rare disease of unknown etiology characterized by a pronounced increase in pulmonary vascular resistance and pressure in the pulmonary artery, often progressive course with the

development of right ventricular failure, which causes premature death of patients [4].

Prior to the era of pathogenetic therapy of PAH, the prognosis of IPAH patients was dramatically poor. According to the first registry of IPAH, executed in the United States in 80-90s of the XXth century, the survival rate of 187 patients for 1, 3 and 5 years was 68, 48 and 34%, respectively [5]. Due to the implementation of PAH-specific therapy into clinical practice, the life expectancy of such patients has improved.

Currently, the following 4 drug classes are recommended for the treatment of patients with PAH: PDE-5 inhibitors, endothelin receptor antagonists (ERA), prostacyclin analogues (prostanoids), as well as the soluble guanylate cyclase stimulator riociguat. However, not all patients can achieve a significant improvement and/ or stabilization of the clinical condition even on the basis of

combination therapy affecting such pathogenetic targets, involved in the development and progression of PAH, as activation of endothelin-1 system, deficiency of endogenous prostacyclin and nitric oxide. In accordance with modern concepts of PAH management, only in the lack of the efficacy of triple PAH-specific therapy, when all possibilities of drug treatment have been depleted, an atrial septostomy can be considered as a palliative intervention to bridge the patient for lung transplantation.

The following clinical case is presented as an example, underlining the importance of a reasonable approach to the implementation of palliative surgical interventions in patients with pulmonary hypertension, as well as the possibility of optimizing drug therapy by endothelin receptor antagonists for the patients with IPAH.

Patient P., female, 39 years old with the diagnosis of IPAH has been followed in the Department of Pulmonary hypertension and Heart disease of the Institute of Clinical Cardiology named after Myasnikov A.L. since 2013. From the medical history: first signs of the disease appeared at the age of 7 years (1984). At that time pulmonary hypertension was firstly diagnosed with PAPs of 82 mm Hg assessed by RHC. At the same time, there was an assumption of congenital heart disease (open arterial ductus) which was not confirmed.

4 years later (1988), at the age of 11 years, patient had an increase of PAPs to 104 mm Hg, calculated by echocardiography. The patient was recommended to be followed every year; however, but at that time there was no possibility to prescribe PAH-specific therapy.

In July 2012, in one of the federal centers, the patient underwent atrial septostomy with interatrial septum stenting, and in August 2012, PAH-specific therapy with bosentan at a daily dose of 125 mg was initiated with further dose titration to 250 mg per day. However, despite performed therapy, there was no improvement in the patient's condition: the severity of dyspnea increased, and physical tolerance impaired.

In 2013, the patient was firstly admitted to the Federal State Budget Institution "National Medical Research Center of Cardiology". According to the examination results, the diagnosis of IPAH was confirmed. It should be noted that the right heart catheterization showed the following results: systolic PAP 63 mm Hg, PAPm 49 mm Hg, PVR 782 dyne*sec/cm⁵, the ratio of pulmonary to systemic blood flow (Qp:Qs) 1.6 indicated a significant arteriovenous blood bypass from left to right through septostoma in the interatrial septum.

Subsequently, it was recommended to continue the treatment with bosentan at a dose of 250 mg per day, the correction of cardiac rhythm therapy was carried out (diltiazem was later replaced with ivabradine). The patient was hospitalized at the National Medical Research Center of Cardiology annually.

During hospitalization in 2017 due to complaints of breath shortness with minimal physical activity, the patient's condition was considered as moderate at the time of admission. The skin was clean, the lymph nodes were not palpated, no visible pathology of the osteoarticular and muscular system was found. The form of the chest was normosthenic, both halves of the chest participated in the breathing evenly, palpation of the chest was painless, clear pulmonary sound was determined by percussion. Vesicular breathing was heard above the lungs without wheezing. Examination of the circulatory system did not reveal an expansion of the relative dullness of the heart. At the heart auscultation the accent of the second tone over pulmonary artery (P2) paid attention; murmurs were not heard over the heart area. Heart rhythm was regular with heart rate of 70 beats per minute, BP 120/85 mm Hg. Digestive and urinary systems were normal.

According to laboratory data, no significant deviations from normal values were noted. In the six-minute walking test, the distance was 410 m, while the Borg scale dyspnea was 3 points.

On ECG: sinus rhythm with heart rate 73 per minute, deviation of the heart electrical axis to the right, signs of right ventricular hypertrophy (Fig. 1).

According to the results of echocardiography, a small increase size of the right ventricle (relative to the left) was detected (Fig. 4), as well as an increase in the size of the pulmonary trunk to 2.9 cm. In addition, tricuspid regurgitation of grades 1–2 was found with PAPs of 68 mm Hg (Fig. 2). In the area of the interatrial septum, a stent with arteriovenous (from left to right) shunting of blood was visualized (Fig. 3)

Chest radiography revealed changes in favor of significant pulmonary arterial hypertension (Moore's ratio increased to 40% (N = 22–30%), height of the pulmonary segment increased to 4.5 mm (N = 0–1 mm); Lyupi coefficient 33% (N = up to 33%), the right ventricle dilation.

The clinical diagnosis was made as "Idiopathic pulmonary arterial hypertension. Functional class III (WHO). Tricuspid valve insufficiency 1-2. State after atrial septostomy with interatrial septum stenting from September 2012".

Considering the appearance of complaints of nausea, nonspecific abdominal pain in the absence of gastrointestinal pathology and laboratory signs of hepatotoxicity (normal transaminases activity in the blood), as well as taking into account not achieving clinical improvement with bosentan therapy, it was decided to replace bosentan (250 mg / day) with macitentan (10 mg / day).

In the future. A result of the the above-mentioned treatment correction, the patient did not experienced dyspeptic symptoms, there was achieved the improvement in the patient's well-being, exercise tolerance, and therefore it was recommended to continue macitentan at the previously recommended dose of 10 mg per day. Re-hospitalization is being planned for the objective assessment of the patient's condition dynamics.

DISCUSSION

PAH-specific therapy, affecting the key pathogenesis mechanisms, is an important achievement of modern treatment of PAH. The effects of PAH-specific drugs are aimed at stabilizing and

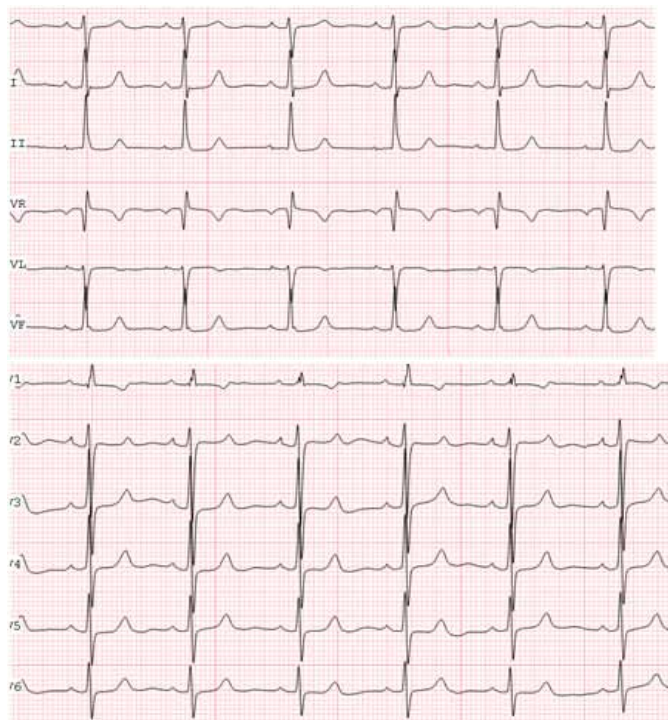


Figure 1. ECG of the patient P.

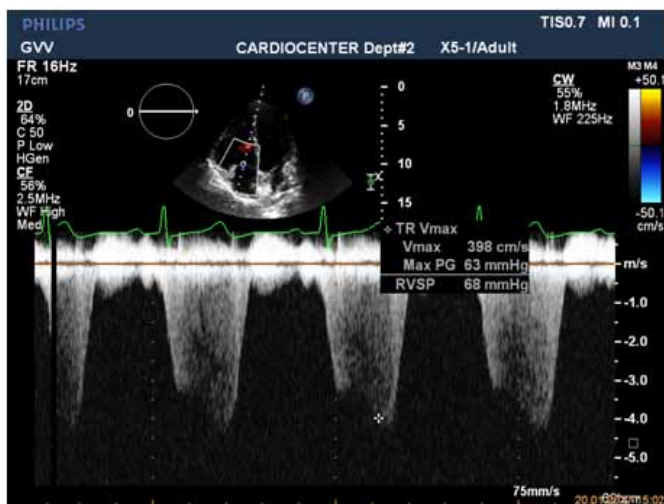


Figure 2. Continuous wave Doppler study of the tricuspid regurgitation for evaluating of systolic PAP (68 mm Hg).

improving the clinical condition, increasing of exercise tolerance, achieving positive dynamics of hemodynamic parameters and quality of life, slowing the rate of disease progression, and improving the prognosis of patients [6].

The prescription of drug therapy is indicated for patients with IPAH based on the algorithm for PAH patients in accordance with the Russian national guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, based on the algorithm for PAH patients (Fig. 5), the prescription of drug therapy is indicated for patients with IPAH. In case of a positive testing for vasoreactivity, calcium channel blockers will be a choice, in all other cases – PAH-specific drugs. The drug choice depends on the form of PAH, the functional status of the patient, the presence of contraindications, the availability of the drug, the route of administration and profile of side effects.

However, it is not always possible to achieve an improvement or even stabilization of the condition of the patient when using monotherapy with pathogenetic drug for the treatment of PAH. In this case, there is a need to recommend a combination therapy with two or even three drugs which affect the main pathogenetic targets. The ineffective triple PAH-specific drugs combination points to the possible lung transplantation. As a “bridge” to lung

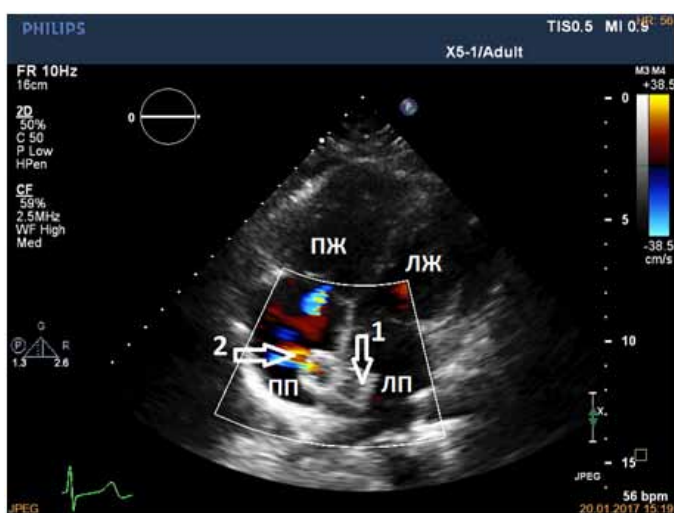


Figure 3. Modified apical 4-chamber view with color Doppler demonstrating L→R flow across the stent in the interatrial fenestration. 1 – butterfly stent, 2 – note the left-to-right shunt through the stent.

transplantation for the purpose of decompression of the right ventricle and stabilization of hemodynamics, it is possible to consider such palliative intervention as atrial septostomy.

Atrial septostomy is a palliative endovascular interventional procedure with creating a fenestration in the interatrial septum for shunting blood from right to left in order to decompress the right heart and increase systemic blood flow. However, an increase in cardiac output is accompanied by desaturation of arterial blood due to a right-left shunt, while achieving a balance between these parameters is not an easy task.

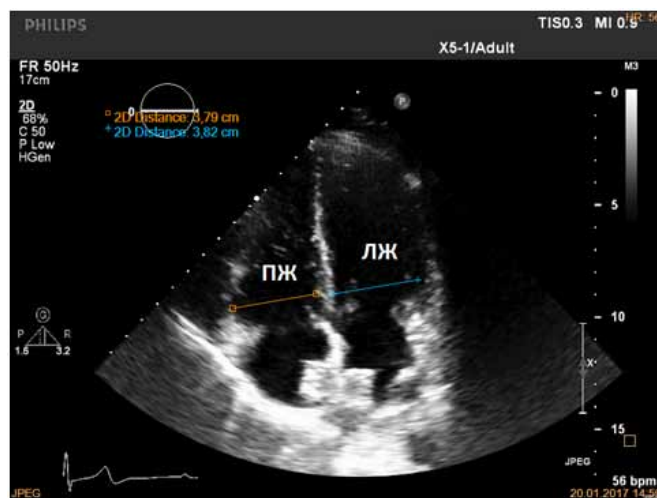


Figure 4. Apical four-chamber echocardiogram demonstrating basal diameters of the ventricles. RV / LV = 3.8 cm / 3.8 cm = 1 (N <1)

According to the indications, an atrial septostomy leads to an increase of cardiac index, a decrease in right atrium pressure and an increase of the distance in the six minute walking test, while not significantly affecting pulmonary artery pressure.

However, in the case of our patient, the performed atrial septostomy does not influence intracardiac hemodynamics, on the contrary, due to a significant left-right shunting through the interatrial fenestration only it creates an additional volume overload of the right ventricle.

It should be noted that there is currently no evidence based on the effect of atrial septostomy on the life expectancy of patients with pulmonary hypertension. In addition, mortality after the procedure, depending on the risk category of the patient, can vary widely – from 0 to 42% [7].

Management IPAH patients based on the PAH specific therapy in accordance with the Russian national guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.

Each of PAH-specific drugs has its own side effects profile; therefore, in a certain number of patients there is a need to replace the drug. Even agents from the same class may have a different safety and efficacy profile.

There are certain categories of patients and clinical situations in which it is reasonable to optimize the treatment of ERA. Currently, clinical data are intensively accumulated in favor of the strategy of switching the ERA – replacing bosentan with macitentan for patients with PAH.

These clinical situations include the following:

- 1) patients taking a combination of bosentan and sildenafil, in which the efficacy may be reduced, as a result of drug-drug interactions;
- 2) patients at risk of drug-to-drug interactions with various drugs (bosentan is a moderate inducer of CYP3A4, CYP2C9 and,

possibly, CYP2C19) [8];

3) patients who take hormonal contraceptives (co-administration with bosentan reduces their efficacy);

4) patients with PAH associated with systemic sclerosis; macitentan can be considered as a drug of choice;

5) patients with newly diagnosed PAH, macitentan can be considered as a drug for starting therapy due to efficacy;

6) patients with impaired liver function on bosentan therapy;

7) non-compliant patients possibility o.d. taking of macitentan [9].

Thus, the optimization of ERA therapy, namely, the transition from therapy with bosentan to macitentan, seems to be effective and can be considered in patients with PAH.

CONCLUSION

The described clinical case clearly confirms need for an informed approach to the treatment of patients with PAH in accordance with current clinical guidelines. Treatment of such patients should always begin with drug therapy in order to achieve the treatment goals, there are currently opportunities for both escalation (joining the 2d and even the 3d PAH-specific drugs) and optimization (replacement with the safest and most effective) of the drug therapy. Non-drug treatment for patients with PAH (atrial septostomy, lung transplantation) should be considered only when the combined PAH-specific therapy is inefficient.

REFERENCES

1. Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment/ T.V. Martynyuk. – Moscow: LLS “Medical information agency”, 2018. p. 304 [in Russian].

2. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016 Jan 1;37(1):67-119.

3. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Survival in patients with idiopathic, familial and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the management era. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: A4812

4. Chazova I.Ye., Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension. M.: Practice, 2015 [in Russian].

5. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann. Intern Med.* 1991;115: 343-349.

6. Chazova I.Ye., Avdeev S.N., Tsareva N.A., Volkov A.V., Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Therapeutic archive.* 2014; 9: 4-23 [in Russian].

7. Sandoval J., Torbick A. In: Voelkel N.F., Schranz D. *Right Ventricle in Health and Disease*. NY: Humans Press, Springer Science; 2015: 419-437.

8. Tracleer E.U. Summary of Product Characteristics (SPC). Actelion Pharmaceuticals Ltd. 14.07.2017; Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000401/WC500041597.pdf

9. Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.Ye. Optimization of specific therapy for pulmonary arterial hypertension: the possibility of using endothelin receptor antagonists. *Eurasian Heart Journal.* 2017 May 25;2:20-27 [in Russian].

Article accepted for publication: 18/10/2018

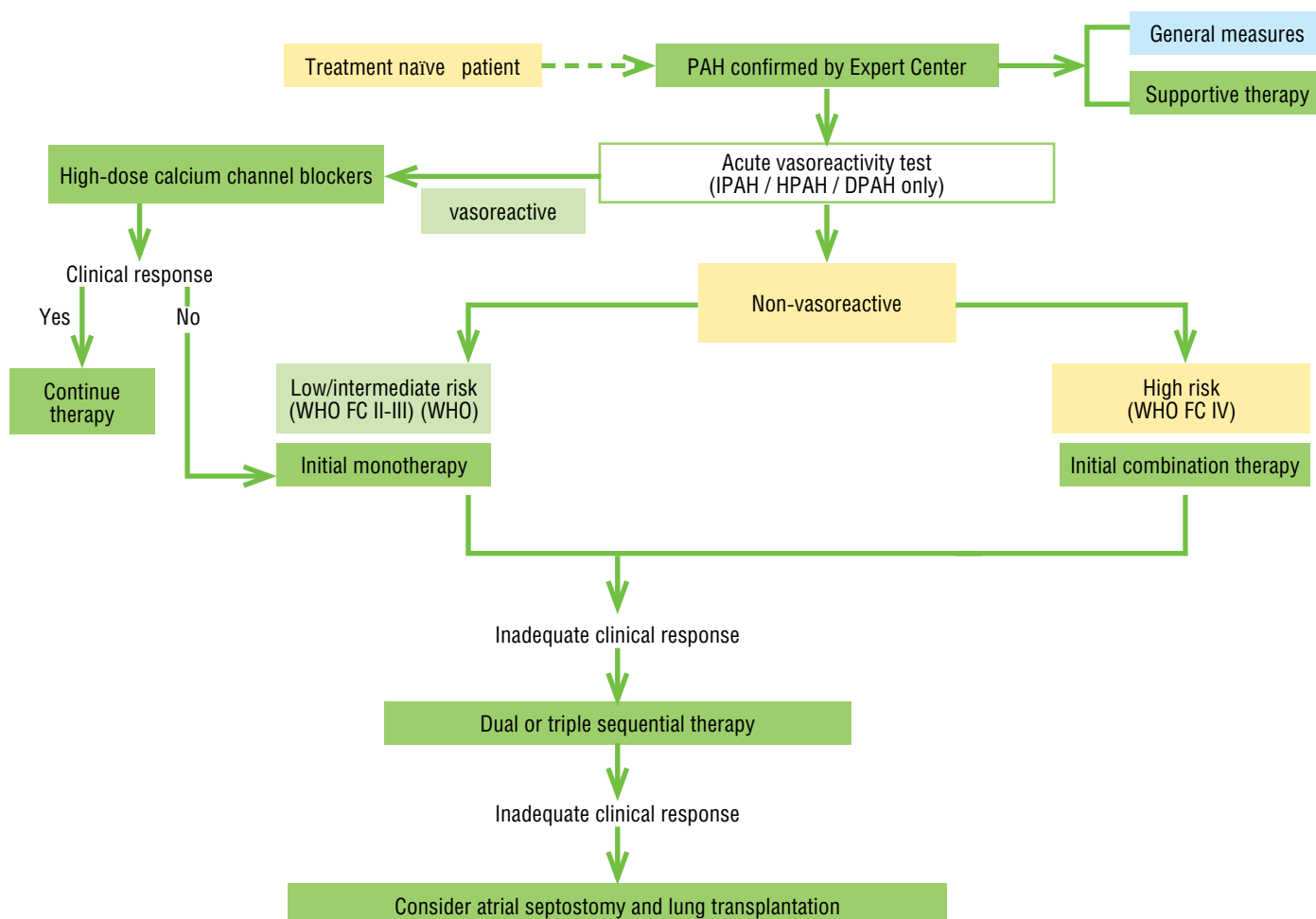


Figure 5. Treatment algorithm for patients with PAH (group 1)



Быков А.Н.¹, Архипов М.В.², Климушева Н.Ф.¹, Иофин А.И.¹

СИНДРОМ СДАВЛЕНИЯ СТВОЛА ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ ПРИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. ПЕРВЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

¹ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», г. Екатеринбург, Россия,
²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Боль в груди является частым симптомом у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ). Компрессия коронарных артерий является редким осложнением ЛАГ, что иногда является причиной стенокардических болей у пациентов с ЛАГ в стадии прогрессии заболевания. Стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА) расширенным стволом легочной артерии зачастую ассоциирован со стенокардией, при этом общепринятых подходов к диагностике и лечению данного состояния в настоящее время нет. В данной работе представлен клинический случай пациентки (38 лет) с диагностированной идиопатической ЛАГ, у которой наблюдалась ишемия миокарда ввиду сдавления ствола ЛКА расширенным стволом легочной артерии. Синдром стеноза ствола ЛКА был

подтвержден по данным коронарной ангиографии и мультиспиральной компьютерной томографии. Стентирование ствола ЛКА и применение ЛАГ-специфических препаратов (с целью фармакотерапии ЛАГ) позволили существенно улучшить состояние пациента, включая улучшения функции сердца и качества жизни. Чрезкожное коронарное вмешательство, по-видимому, является эффективным и безопасным методом коррекции синдрома сдавления ствола ЛКА расширенным стволом ЛА

Ключевые слова: идиопатическая легочная артериальная гипертензия, ствол левой коронарной артерии, расширение ствола легочной артерии, легочная гипертензия

Сведения об авторах:

Архипов Михаил Викторович	ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России» г. Екатеринбург, Россия, заведующий кафедрой терапии ФПК и ПП, д.м.н., профессор, markhipov55@mail.ru, +7 (343) 2424913
Климушева Наталия Федоровна	ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», г. Екатеринбург, Россия, заместитель главного врача по медицинской части, д.м.н., klimusheva@okb1.ru, +7 (343) 3511616
Иофин Александр Ильич	ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», г. Екатеринбург, Россия, заведующий отделением кардиологии, заслуженный врач РФ, iofin@okb1.ru, +7 (343) 3511510
Автор, ответственный за связь с редакцией: Быков Александр Николаевич	ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», г. Екатеринбург, Россия, врач-кардиолог, sashacor83@yandex.ru, +7 (343) 3511539, г. Екатеринбург, 620043, ул. Репина 99А, кв. 30

✉ sashacor83@yandex.ru

Для цитирования: Быков А.Н., Архипов М.В., Климушева Н.Ф., Иофин А.И. Синдром сдавления ствола левой коронарной артерии при легочной артериальной гипертензии. Первый клинический опыт. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Ноябрь 25; 4: 98-107 [Trans. into Eng. ed.: Bykov A.N., Arkhipov M.V., Klimusheva N.F., Iofin A.I. Left main coronary artery compression syndrome in patient with pulmonary arterial hypertension. First clinical experience. Eurasian heart journal. 2018, November 25; 4: 108-117]

Легочная гипертензия (ЛГ) – это группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления, что в итоге приводит к правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов [7,8].

Диагностическим критерием ЛГ является повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛА ср.) ≥ 25 мм рт. ст. в покое по данным манометрии, проведенной во время катетеризации правых отделов сердца (КПОС). Для определения гемодинамического типа ЛГ во время катетеризации прово-

дят измерение также таких показателей как давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), диастолический градиент давления (ДГД) [8].

ЛГ – это редкое прогрессирующее и угрожающее жизни заболевание. Одним из ключевых моментов патогенеза ЛГ является утрата способности легочных сосудов к адекватной констрикции и дилатации. В результате сосудистого ремоделирования, когда стенка легочных артерий утолщается и становится ригидной, правым отделам сердца приходится преодолевать большее сопротивление для переноса крови через суженные артерии. В результате описанных процессов происходит дилатация правых отделов сердца, что дополнительно ослабляет их насосную функцию, это приводит к правожелудочковой сердечной недостаточности и смерти [1,2,9-12].

Термин «легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)» описывает группу пациентов с ЛГ, которые гемодинамически характеризуются наличием прекапиллярной ЛГ, определяемой при ДЗЛК ≤ 15 мм рт. ст и ЛСС >3 единиц по Вуду при отсутствии других причин прекапиллярной ЛГ, таких как ЛГ вследствие заболеваний легких, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) или других редких заболеваний [7,8,14].

По принципу схожести патогенетических особенностей, клиники, подходов к диагностике и лечению выделяют 5 групп ЛГ [13]:

1. легочная артериальная гипертензия (ЛАГ);
2. легочная гипертензия вследствие патологии левых отделов сердца;
3. легочная гипертензия вследствие заболеваний легких или/и гипоксии;
4. хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и другие обструкции легочной артерии;
5. легочная гипертензия с неясными и/или многофакторными механизмами.

ЛГ сопровождается не только повышением давления в легочной артерии и изменениями иных параметров гемодинамики, но также может сопровождаться и увеличением ее диаметра, что в некоторых случаях может приводить к синдрому сдавления ствола левой коронарной артерии (ЛКА). Дилатация легочной артерии является общей чертой среди группы пациентов с тяжелой формой легочной гипертензии, которая, согласно некоторым исследованиям, присутствует в 76,6% случаев [67].

Симптомы ЛАГ связаны с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности и включают в себя одышку инспираторного характера, слабость и быструю утомляемость, сердцебиение, обмороки, кашель, боль в грудной клетке, периферические отеки, и, в конечном итоге, ухудшение качества жизни [13].

Боли в груди при ЛГ имеют обычно неопределенный характер. При анализе жалоб у больных иЛАГ боли в груди определялись у 53,4%, при этом у 12,1% пациентов отмечались типичные приступы стенокардии [13].

В возникновении боли могут играть такие факторы, как [13]:

- уменьшение сердечного выброса (СВ) и снижение давления в коронарных артериях, особенно при физической нагрузке, когда минутный объем сердца увеличивается неадекватно нагрузке;
- выраженная гипертрофия правого желудочка с развитием относительной коронарной недостаточности за счет низкого минутного объема и повышенных потребностей миокарда в кислороде, а также относительно слабого развития коронарных коллатералей;
- перерастяжение легочной артерии в связи с выраженной ЛГ, что приводит к компрессии коронарных артерий.

Несмотря на недавние достижения в лечении ЛАГ, прогноз для пациентов остается неблагоприятным, особенно при тяжелом течении болезни [16].

Ранняя диагностика может быть затруднена в связи с тем, что типичные симптомы для ЛАГ, такие как одышка, усталость и боль в груди при нагрузке не являются специфическими.

У пациентов с ЛАГ боль в груди обычно отмечается примерно в 29% случаев [18-21]. В некоторых случаях боли в груди напоминают симптомы классической стенокардии (описаны как «прекардиальный дискомфорт»), вызываются физической нагрузкой и быстро регрессируют в покое [17].

Gomez и соавт. описывают классическую стенокардию и ангинозные симптомы у пациентов с ЛАГ, обычно встречающиеся при гипертрофированном и перегруженном правом желудочке, также как и при стенозе коронарных артерий [22].

Однако внешнее сдавление ствола ЛКА расширенным основным стволом легочной артерии все чаще признается причиной стенокардии при ЛАГ [17]. Частота компрессии ствола ЛКА у пациентов с ЛАГ доподлинно не известна [23,24]. В ряде случаев сообщалось, что из 26 пациентов с иЛАГ и клиникой стенокардии, у 7 из них наблюдалась компрессия ствола ЛКА [25].

Наряду со стенокардией, компрессия ствола ЛКА может стать причиной осложнений тяжелой ишемии миокарда, таких как инфаркт миокарда [26], аритмия и, в конечном итоге, внезапная смерть [28-30].

Среди всех смертей среди пациентов с ЛАГ на долю внезапной смерти приходится $>25\%$ [31], некоторые из этих событий могут быть связаны с компрессией ствола ЛКА, что является потенциально корригируемым осложнением [17].

Синдром сдавления ствола левой коронарной артерии расширенным стволом легочной артерии (ЛА) является редким осложнением у пациентов с легочной гипертензией и был впервые описан Corday и соавт. в 1957 году как причина коронарной недостаточности у пациентов с ЛГ [33, 84]. Синдром сдавления ствола ЛКА является причиной возникновения боли в груди по типу стенокардии и приводит к дисфункции левого желудочка и даже к внезапной сердечной смерти у пациентов с ЛГ. При сдавлении ствола ЛКА ангинозные приступы отмечаются у 41% пациентов с ЛАГ [23].

Несмотря на то, что легочная гипертензия и синдром сдавления ствола ЛКА являются редкими патологическими состояниями, они представляют большой интерес, поскольку могут возникать у лиц трудоспособного возраста, быстро прогрессируют, значительно снижая качество жизни, и являются жизнеугрожающими.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Самая низкая оценка распространенности ЛАГ и иЛАГ составляет 15 случаев и 5,9 случаев на миллион взрослого населения, соответственно, тогда как наиболее низкая заболеваемость ЛАГ составляет 2,4 случая на миллион взрослого населения в год. В Европе заболеваемость и распространенность ЛАГ находится в пределах 15-60 пациентов на миллион населения и 5-10 пациентов на миллион в год, соответственно [8].

В Свердловской области регистр пациентов с иЛАГ ведётся с 2013 г., согласно которому распространенность иЛАГ составляет 6,2 случаев на миллион взрослого населения. Но если в настоящий момент в Свердловской областной клинической больнице №1 у нас имеется достаточный опыт и определенные эпидемиологические данные о заболеваемости и распространенности ЛАГ, то истинная распространенность синдрома сдавления ствола ЛКА у пациентов с ЛАГ остается неизвестной.

В небольшом проспективном исследовании у большинства

пациентов с ЛАГ с ангинозными приступами отмечалось сдавление ствола левой коронарной артерии аневризмой легочной артерии [25].

Kajita и соавт. сообщают о группе пациентов со значительным стенозом основного ствола ЛКА ($\geq 50\%$) расширенной ЛА [30].

Внешняя компрессия ствола ЛКА стволом ЛА является редким и плохо изученным явлением, обычно связанным с наличием ВПС.

Также описаны подобные случаи сочетанной патологии у детей и подростков. В обоих случаях имело место наличие ЛГ у пациентов в сочетании с дефектом межпредсердной перегородки. Гемодинамические исследования подтвердили диагноз, а также продемонстрировали внешнее сдавление ЛКА расширенной легочной артерией. Хирургическое закрытие дефекта в дополнение к пластике легочного ствола было успешно, с улучшением гемодинамических показателей и исчезновением симптомов стенокардии [34,35].

Другие авторы в своих работах описывают пациентов с синдромом Эйзенменгера с синдромом сдавления ствола ЛКА. В обоих случаях пациенты были успешно прооперированы с установкой стентов в ствол ЛКА [36,37].

АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ

Если на сегодняшний день у нас имеются международные и российские рекомендации по диагностике и лечению ЛГ [7,8], то алгоритма диагностики синдрома сдавления ствола ЛКА при ЛГ не существует.

Внешняя компрессия левой коронарной артерии дилатированной легочной артерией является редким синдромом. В большинстве случаев ЛАГ не сопровождается наличием ишемической болезни сердца, в связи с чем, редко проводится коронарная ангиография. Таким образом, установка окончательного диагноза и правильное лечение часто запаздывает у таких пациентов [51].

Постановка диагноза требует со стороны врача особого внимания, особенно в отношении пациентов с ЛГ и жалобами на стенокардитические боли. Боль в грудной клетке является распространенной жалобой среди пациентов с ЛГ и часто объясняется увеличением размеров легочной артерии или ишемией миокарда [23,30]. Диагностические и лечебные подходы остаются мало изученными [23,30,68].

Perez и соавт. в своих клинических случаях стенокардии у пациентов с ЛАГ, вызванных компрессией ствола ЛКА расширенной легочной артерией, диагноз стеноза ствола ЛКА подтверждали выполнением коронарной ангиографии с последующим проведением КТ-коронарной ангиографии, что подтвердило расширение легочной артерии, как источника внешней компрессии. Восстановление проходимости ЛКА чрескожным коронарным вмешательством и лечение легочной гипертензии привело к значительному улучшению сердечной функции и качества жизни пациентов, а также уменьшению проявления стенокардии. Авторы рекомендуют рассмотреть этот синдром в дифференциальном диагнозе стенокардии или систолической дисфункции ЛЖ у пациентов с тяжелой ЛГ [23].

В своём клиническом случае Choi и соавт. описывают пациента с ЛГ, клинической стенокардией и синдромом сдавления ствола ЛКА стволом легочной артерии, которому было успешно выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с имплантацией стента, что продемонстрировало необходимость проведения коронарной ангиографии с перспективой ЧКВ у пациентов с легочной гипертензией, страдающих стенокардией или дисфункцией левого желудочка [51].

Дилатация ствола легочной артерии является серьезным

последствием ЛГ и обычно диагностируется при проведении эхокардиографического исследования, а также при проведении компьютерной томографии [28]. Быстрая диагностика может быть выполнена с использованием неинвазивных методов, таких как КТ коронарной ангиографии и трансторакальной эхокардиографии.

При наличии существенной дилатации ствола легочной артерии необходимо провести дополнительную оценку, чтобы исключить синдром сдавления ствола ЛКА [57], особенно у пациентов со стенокардией, поскольку вероятность сдавления левой коронарной артерии у пациентов с ЛАГ напрямую коррелирует как с диаметром легочной артерии, так и с соотношением диаметра легочной артерии к диаметру аорты [30].

У Kajita и соавт. [30], в серии случаев, где везде присутствовал синдром сдавления ствола ЛКА, среднее значение отношения диаметра легочного ствола к корню аорты составляло 2,0.

Это было также подтверждено Mesquita и соавт. [25], который сообщил, что в группе пациентов с легочной гипертензией средний диаметр легочной артерии составлял 55 мм, а среднее отношение диаметра корня легочного ствола к аорте 1,98 у пациентов с синдромом сдавления ствола ЛКА, в сравнении с теми пациентами, у которых отсутствовал данный синдром, с показателями 37 мм и 1,46, соответственно. В исследование было включено 36 пациентов с ЛАГ (идиопатическая, ассоциированная с ВПС). Синдром сдавления основного ствола ЛКА был подтвержден ангиографически, как обструкция ЛКА $\geq 50\%$. Диаметр легочной артерии и аорты измерялся трансторакальной эхокардиографией. Из 26 пациентов, имеющих клинику стенокардии, 7 пациентов были с компрессией ствола ЛКА. Компрессия была связана с диаметром легочной артерии ($p=0,002$) и отношением диаметра ствола легочной артерии к диаметру аорты ($p=0,02$). Компрессия не наблюдалась при диаметре легочной артерии <40 мм; среди 19 пациентов с диаметром ЛА ≥ 40 мм частота компрессии составила 37%. Аналогично, компрессия не происходила при отношении диаметра ствола ЛА к аорте $<1,21$; среди 27 пациентов с коэффициентом $\geq 1,21$ частота компрессии составила 26%. Авторы пришли к выводу, что неинвазивные методы измерения диаметра ствола легочной артерии у пациентов с ЛГ могут быть полезны для определения вероятности наличия компрессии ствола ЛКА, а также для выбора пациентов для дальнейшего дообследования в объеме коронарной ангиографии.

Компьютерная томография или магнитно-резонансная ангиография являются полезными инструментами для неинвазивного скрининга [47]; коронарная ангиография [57], однако, считается «золотым стандартом» для окончательной диагностики синдрома сдавления ствола ЛКА [60].

Для оценки тяжести и степени сдавления ствола ЛКА также использовались внутрисосудистое ультразвуковое исследование и оценка резерва фракционного кровотока [56,60,61].

Методы перфузии миокарда, по-видимому, не помогают в постановке диагноза. В соответствии с представленными в литературе случаями только 4 из 10 пациентов с документированным синдромом сдавления ствола ЛКА имели признаки региональной ишемии по данным MPT миокарда [30,62,63].

Seabra L и соавт. описывают применение ультразвукового метода диагностики у пациентов с ЛГ, который позволяет визуализировать механизм появления перемежающихся симптомов стенокардии и говорит в пользу применения метода ЧКВ с последующим стентированием у пациентов с ЛГ [40].

Преыдушие анализы подобных клинических случаев позволяют предположить, что случаи синдрома сдавления ствола ЛКА могут быть связаны с высоким расположением устья основного ствола ЛКА на правой стороне левого синуса Вальсальвы, а угол бифуркации $<45^\circ$ ассоциирован со случаями

внезапной смерти [30,69]. Эти наблюдения показывают, что взаиморасположение ствола ЛКА и ствола легочной артерии являются важным аспектом данного синдрома.

В своем исследовании Lee и соавт. пришли к выводу, что коронарная ангиография с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием является «золотым стандартом» диагностики этого синдрома, напротив КТ коронарная ангиография и магнитно-резонансная ангиография являются неинвазивными инструментальными методами обследования для проведения скрининга таких пациентов [47].

ЛЕЧЕНИЕ

Следует отметить, что для легочной гипертензии, на сегодняшний день, созданы специфические методы медикаментозного лечения, причем только для некоторых подтипов 1-й и 4-й групп ЛГ согласно клинической классификации.

Без специфического лечения ожидаемая продолжительность жизни у пациентов с иЛАГ снижается до 2,8 лет после постановки диагноза, в то время как в актуальных регистрах в эру современной ЛАГ-специфической терапии выживаемость через 1 и 3 года повысилась до 83% и 58%, соответственно [3,4].

На сегодняшний день отсутствует единый взгляд на проблему лечения пациентов с ЛАГ с синдромом сдавления ствола ЛКА. Одни исследования показывают регресс симптомов стенокардии после приема силденафила и простаноидов [23], в то время как другие сообщали о необходимости коронарной реваскуляризации из-за отсутствия улучшения симптомов стенокардии после лечения такими препаратами, как бозентан [23,56]. Перед началом терапии важно подтвердить ишемию миокарда, вызванную именно стенозом ввиду компрессии ствола ЛКА [60], что будет играть ключевую роль в выборе тактики лечения.

Имеющиеся специфичные для ЛАГ варианты терапии включают стимулятор рГЦ, аналоги простациклинов, антагонисты эндотелиновых рецепторов и ингибиторы ФДЭ-5. Несмотря на успехи в области лечения подобных пациентов благодаря появлению препаратов для терапии ЛГ, медицинская помощь таким больным сохраняет свою актуальность, поскольку по-прежнему наблюдается высокая смертность пациентов с ЛАГ (15% на протяжении первого года и 32% за три года) [6].

Несмотря на то, что большинство авторов говорит о том, что нет однозначного мнения, какой из способов лечения данной патологии является оптимальным, во многих публикациях описывается успешное применение метода чрескожной коронарной интервенции [44-47] с последующим стентированием [36,37,40,48-51].

Некоторые авторы полагают, что хирургическую коронарную реваскуляризацию необходимо проводить лишь в случаях значительного стеноза ствола ЛКА [58]. В случае синдрома сдавления основного ствола ЛКА крайне важно восстановить беспрепятственный коронарный поток; это, по-видимому, снижает частоту внезапной сердечной смерти. Лечение показано при задокументированной ангиографической компрессии; неинвазивная оценка ишемии миокарда, по-видимому, не представляет интереса в такой ситуации [60].

В 2001 году Рич и соавт. [64] сообщили об успешном стентировании основного ствола ЛКА у двух пациентов с идиопатической ЛАГ с синдромом сдавления ствола ЛКА. Позже и другие авторы [26,29,65,66] также сообщили об успешных ангиографических и краткосрочных клинических исходах.

Ogiso и соавт. [44] под контролем УЗИ и МСКТ продемонстрировали успешное стентирование у пациентки 60 лет с депрессией сегмента ST с иЛАГ и синдромом сдавления ствола ЛКА расширенным стволом легочной артерии. Подкожное

введение эпипростенола в нарастающих дозах было начато сразу после установки стента. В течение 1 года наблюдения была достигнута стабильная гемодинамика без эпизодов обострения синдрома сдавления ствола ЛКА.

Так Galie и соавт. [17] в исследовании, целью которого стало оценка частоты сдавления ствола ЛКА расширенной легочной артерией у пациентов с ЛАГ и стенокардией или симптомами схожими со стенокардией, определение необходимости скрининга КТ коронарной ангиографии и оценки эффективности и безопасности ЧКВ с последующим стентированием. Из 765 включенных в исследование пациентов с ЛАГ, 121 имели симптомы стенокардии. 94 пациента имели изменения в отношении ЛА и ЛКА по данным КТ коронарной ангиографии и были направлены на селективную коронарную ангиографию. Стеноз ствола ЛКА $\geq 50\%$ был обнаружен у 48 пациентов из 94. Сорок пять пациентов были подвергнуты коронарному стентированию, из которых у 41 был отмечен регресс симптомов стенокардии. Трем другим пациентам была выполнена хирургическая пластика ЛА. Через девять месяцев после выполненного ЧКВ у 5 пациентов наблюдался рецидив стеноза ствола ЛКА (им была повторно проведена ЧКВ). Лучший предиктор стеноза ЛКА $\geq 50\%$ – это диаметр ствола ЛА ≥ 40 мм. Авторы пришли к выводу, что распространенность стеноза ствола ЛКА у пациентов с ЛАГ и клиникой стенокардии высока. Эти результаты свидетельствуют о том, что пациентам с ЛАГ и стенокардией или симптомами, схожими с ней, показана КТ коронарная ангиография. ЧКВ пациентами переносилась хорошо, что способствовало регрессу симптоматики и благоприятному долгосрочному исходу.

Lee и соавт. по итогам своего исследования приходят к выводам: лечение пациентов с внешней компрессией ствола ЛКА расширенной ЛА методом ЧКВ является выполнимым, безопасным и эффективным способом лечения. Учитывая высокий риск послеоперационных осложнений (правожелудочковая недостаточность и смертность), наблюдаемые при хирургической реваскуляризации у таких пациентов, авторы рекомендуют врачам рассматривать чрескожное коронарное вмешательство с последующим стентированием как предпочтительную методику реваскуляризации для некоторых пациентов с синдромом сдавления ствола ЛКА при ЛГ [47].

Albadri K и соавт. [50] описали случай успешного лечения пациентки с ЛАГ с синдромом сдавления ствола ЛКА методом ЧКВ с имплантацией стента в ствол ЛКА.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай. В региональном центре ЛАГ Свердловской области на базе ГБУЗ СО «СОКБ №1» в настоящее время под наблюдением находятся 26 взрослых пациентов с диагнозом идиопатическая легочная артериальная гипертензия.

В период с 2015 по 2018 гг. все пациенты были обследованы на предмет наличия возможной ишемии миокарда. У 19 из 32 пациентов выявлены признаки ишемии миокарда (клинически, по данным ХМ ЭКГ).

Этим пациентам была проведена КТ коронарная ангиография (данных об атеросклеротических стенозах коронарных артерий получено не было) и коронарная ангиография (КАГ), по данным которых у 6 пациентов было выявлено сдавление ствола ЛКА расширенным стволом ЛА.

Описание кейса. Пациентке М. (38 лет), при комплексном обследовании в ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1» г. Екатеринбурга в 2009 г. установлен диагноз идиопатической ЛАГ, III ФК по ВОЗ.

По данным КПОС (2009 г.): сердечный выброс 4,8 л/мин., Ср.ДЛА 92 мм рт. ст., ДЗЛА 5 мм рт. ст., ЛСС 1442 дин х сек/см⁵, СИ 2,8 л/мин/м². Данных за ВПС не было получено. Дан-

ные острой фармакологической пробы отрицательные. Тест с Д6МХ 280 м.

Ранее проводимая терапия ЛАГ включала в себя лишь варфарин и диуретики. Участие в международном клиническом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ SERAPHIN NCT00660179) неселективного ЭРА позволило назначить ЛАГ-специфическую терапию в виде монотерапии мацитентаном с 2009 г.

Несмотря на положительную динамику проводимой ЛАГ-специфической терапии (2013 г.) по данным КПОС, когда наблюдалось улучшение по ряду показателей: снижение Ср.ДЛА до 72 мм рт. ст., ЛСС 998 дин х сек/см⁵, а также положительную динамику в тесте с Д6МХ (310 м), и общее улучшение состояния пациента, по данным ЭХО-КГ дилатация ствола ЛА прогрессировала. Почти за 4 года наблюдения с 2009 г. по 2013 г. диаметр увеличился с 38 до 42 мм.

Завершение участия пациентки в исследовании SERAPHIN и старт Орфанной программы в Свердловской области в 2013 г. радикально поменяли вектор ЛАГ-специфической терапии. Отменен мацитентан и последовательно назначена трехкомпонентная терапия в виде бозентана, силденафила и ингаляционного илопроста. В момент назначения тройной терапии пациент находился в III ФК по ВОЗ; признаков сдавления ЛКА не наблюдалось. На данном этапе не было клиники стенокардии.

В дальнейшем илопрост был отменен по причине плохой переносимости (выраженный кашель и гиперемия лица). На фоне двухкомпонентной терапии (бозентан+силденафил) по данным КПОС в 2015 г. было зафиксировано клиническое ухудшение состояния пациентки по ряду гемодинамических и функциональных показателей: увеличение ср. ДЛА 98 мм рт. ст. и ЛСС 1642 дин х сек/см⁵, уменьшение дистанции в тесте 6МХ 290 м и СВ до 4,2 л/мин. Субъективно у пациентки наблюдался III ФК по ВОЗ. Помимо ухудшения основных показателей обращает на себя внимание и увеличение диаметра ствола ЛА, который по данным ЭХО-КГ составляет 53 мм, и появление признаков ишемии миокарда клинически и по данным ХМ ЭКГ.

С 2015 года наблюдалась клиника ишемии миокарда в виде ангинозных приступов на высоте физической нагрузки, заставляющие останавливаться, периодически – загрудинная боль в момент положения пациентки лежа на спине.

При поступлении в отделение кардиологии СОКБ № 1 в мае 2015 г. имелись жалобы на выраженную нехватку воздуха при незначительной физической нагрузке, слабость, быструю

утомляемость, учащенное сердцебиение, боль в грудной клетке на высоте физических нагрузок, головокружение. При осмотре: тахипноэ (ЧДД 22 в минуту), артериальная гипотензия (АД 90/55 мм рт. ст.), тахикардия (110 ударов в минуту), акроцианоз и набухание шейных вен, аускультативно – акцент 2 тона над легочной артерией, легочной артерии, шум Грехема-Стилла.

На момент поступления в стационар – III ФК (ВОЗ), дистанция Т6МХ 290 м. По данным ЭХО-КГ: полость левого желудочка резко уменьшена в размерах, значительное расширение правых отделов сердца. Расширение ствола ЛА до 59 мм. Среднее давление в ЛА – 98 мм рт. ст. (рис. 1 А, 1 Б).

По данным ХМ ЭКГ – признаки ишемии миокарда. При проведении коронарной ангиографии (КАГ) было выявлено гемодинамически значимое внешнее сужение ствола ЛКА по типу «Pencil-tip shaped stenosis», что было подтверждено данными МСКТ (рис. 2Б). Диаметр ствола ЛА по данным МСКТ – 59 мм.

Атеросклеротических или стенотических поражений бассейнов других коронарных артерий не было выявлено. В результате комплексного обследования в 2015 году диагноз был уточнен: Идиопатическая легочная артериальная гипертензия, III ФК по ВОЗ. ХСН II А, III ФК (ВОЗ). Критический стеноз (90%) ствола левой коронарной артерии, вызванный сдавлением расширенным стволом легочной артерии.

С целью хирургической коррекции стеноза ствола ЛКА, 15.05.2015 г. было проведено успешное стентирование ствола ЛКА стентом, выделяющим Эверолимус размером 4,0 мм (рис. 3 А). На контрольной ангиографии (рис. 3 Б) стеноз ствола ЛКА устранен.

После стентирования ствола ЛКА на рисунке 3Б видно, что компрессия ствола ЛКА устранена, коронарный кровоток восстановлен, отмечался регресс клиники стенокардии. По данным ХМ ЭКГ (май 2015 г.): синусовый ритм 47-107 в минуту, 559 ОНЖЭ, 3 ОЖЭ. Максимальная пауза 1460 мсек. Эпизодов депрессии ST не выявлено (табл. 1).

После успешного ЧКВ была скорректирована ЛАГ-специфическая терапия. С учетом плохой переносимости (тошнота, рвота, гипотензия) и уменьшающейся эффективности («ускользание» эффекта) силденафил был отменен. Пациентка была переведена с комбинации силденафил+бозентан на комбинированную двойную терапию бозентан 125 мг 2 раза в сутки и риоцигуат, доза которого была оттитрована согласно инструкции к препарату (пациентка остановилась на дозе 2 мг 3 раза в сутки). Систолическое артериальное давление на момент перевода с силденафила на риоцигуат со-



Рисунок 1. ЭХО-КГ исследование. Аневризма ствола ЛА (А) и дилатация правых отделов сердца (Б).

Таблица 1. Динамика изменения гемодинамических и функциональных показателей во время лечения и наблюдения за пациентом

	2009	2013	05.2015		2016-2017*
			до стентирования ЛКА	после стентирования ЛКА	
ЛАГ-специфическая терапия и причины ее смены	Мацитентан	Силденафил Бозентан Илопрост	Силденафил Бозентан	Риоцигуат Бозентан	
		Завершение участия в исследовании SERAPHIN и старт Орфанной программы в Свердловской области Выраженный кашель на илопрост.		«Ускользание» эффекта и диспепсические проявления на силденафил. Синдром сдавления ствола ЛКА	
СВ, л/мин	4,8	5,8	4,2	4,4	4,2
ср. ДЛА, мм рт. ст.	92	72	98	96	74
ДЗЛА, мм рт. ст.	5	6	7	7	8
ЛСС, дин х сек/см5	1442	998	1642	1632	1048
СИ, л/мин/м2	2,8	3,5	2,5	2,5	2,4
ФК ВОЗ	III	III	III	II	II
Диаметр ЛА, мм	38	42	59	59	57
Т6МХ, м	280	310	290	420	435
Депрессия ST, ХМ ЭКГ	-	-	+	-	-

* изучаемые параметры через 7 месяцев (декабрь 2015 г.) после стентирования, а также во время диспансерно-динамического наблюдения в 2016 и 2017 гг. были сопоставимы и мало чем отличались.

Продолжительность заболевания нашей пациентки и тяжесть течения иЛАГ вероятно стали пусковым механизмом к прогрессирующей дилатации ствола ЛА, а это в свою очередь, достигнув критических цифр, привело к синдрому сдавления ствола ЛКА.

Факторами риска возможного сдавления ствола ЛКА при ЛАГ являются: молодой возраст, значительное расширение ствола ЛА (более 40 мм) и соотношение ствол ЛА/диаметр аорты более 1,2 (норма 1,0) [25].

По данным разных авторов сдавление ствола ЛКА при ЛГ наблюдается от 5% до 44% случаев (19% в случае иЛАГ) и это сдавление примерно в 41% случае клинически проявляется болью в грудной клетке [38,51,52], с чем мы впервые столкнулись в нашем центре ЛГ, когда у молодой пациентки с иЛАГ и длительным анамнезом появилась клиника ишемии миокарда. Появление клиники стенокардии у пациентки заставляло нас вести диагностический поиск причины столь редкого для ЛАГ осложнения.

Расширение легочной артерии обычно наблюдается в эхокардиографических исследованиях, а также при компьютерной томографии [28]. Быстрая диагностика может быть выполнена с использованием неинвазивных методов, таких как КТ коронарной ангиографии и трансторакальной эхокардиографии.

КТ или магнитно-резонансная ангиография являются полезными инструментами для неинвазивного скрининга [47]; однако коронарная ангиография [57] считается «золотым стандартом» для окончательной диагностики синдрома сдавления ствола ЛКА [60]. Для оценки тяжести, степени сдавления ЛКА, а также исключения атеросклеротического поражения коронарных сосудов некоторые авторы используют внутрисосудистое ультразвуковое исследование [56,60,61], в нашей клинике такая возможность до 2018 года отсутствовала.

В нашем случае, для проведения дифференциальной диагностики мы ограничились рядом инструментальных неинва-

зивных и инвазивных методов обследования. Так по данным ХМ ЭКГ у пациентки наблюдалась депрессия сегмента ST, что является вероятным признаком ишемии миокарда. По данным трансторакальной ЭХО-КГ были верифицированы дилатированные правые отделы сердца и аневризматически расширенный ствол ЛА (59,8 мм на момент возникновения клиники стенокардии). Следующим шагом в дифференциальном поиске стала МСКТ-коронарная ангиография, которая позволила неинвазивно определить взаимоотношение ЛА и коронарных артерий. Диагноз синдрома сдавления ствола ЛКА расширенным стволом ЛА был подтвержден выполнением «золотого стандарта» – коронарной ангиографией.

Если по данным международной литературы нет единого мнения в алгоритме диагностики синдрома сдавления ствола ЛКА, то позиция большинства авторов сходится в том, что лечение должно быть направлено на восстановление коронарного кровотока путем хирургической коронарной реваскуляризации [58]. В случае синдрома сдавления ствола ЛКА крайне важно восстановить коронарный кровоток. Это, по-видимому, снижает частоту внезапной сердечной смерти. Лечение показано при задокументированной ангиографической компрессии [60].

Несмотря на то, что большинство авторов говорят о том, что нет однозначного мнения, какой из способов лечения данной патологии является оптимальным, во многих публикациях описывается успешное применение метода чрескожной коронарной интервенции [44-47] с последующим стентированием [36,37,40,48-51].

По мнению Аузенур Раç и соавт., чрескожное коронарное вмешательство со стентированием должно рассматриваться в качестве наиболее оптимальной стратегии по реваскуляризации миокарда при сдавлении ствола ЛКА у пациентов с иЛАГ [34].

Существует и мнение, что возможно использование как инвазивных (ЧКВ), так и терапевтических методов лечения па-



Рисунок 4. Контрольная коронарная ангиография, декабрь 2015 г. Данных за компрессию ствола ЛКА, наличие рестеноза в стенке нет.

циентов с ЛАГ с синдромом сдавления ствола ЛКА [51].

В нашем случае мы выбрали фармако-хирургическую стратегию лечения пациентки. К моменту прогрессирования иЛАГ и возникновению клиники стенокардии, пациентка находилась на комбинированной двухкомпонентной терапии ЛАГ-специфическими препаратами (силденафил, бозентан), однако вскоре после проведенного стентирования исследователи были вынуждены сменить терапию в связи с плохой переносимостью силденафила, а также с недостаточным терапевтическим ответом на данную комбинацию. Было принято решение сменить ЛАГ-специфическую терапию, а именно к бозентану добавить риоцигуат вместо силденафила.

К настоящему времени показано, что часть пациентов с ЛАГ (по некоторым данным до 60%) недостаточно отвечают на терапию иФДЭ5 [76,77,79]. Причина этого может крыться в недостаточной концентрации эндогенного оксида азота в стенке легочных сосудов больных ЛГ. Другой причиной неэффективности силденафила может быть разрушение цГМФ изоферментами ФДЭ, в отношении которых активность силденафила невелика или отсутствует [76,79,80]. В связи с этим высказано предположение, что хорошей альтернативой для больных с ЛАГ, не отвечающих на терапию иФДЭ5, могли бы стать стимуляторы рГЦ [79]. Способность риоцигуата стимулировать синтез цГМФ в условиях дефицита оксида азота, часто наблюдаемого у больных с ЛГ, – потенциальное преимущество риоцигуата перед иФДЭ5 [79].

Риоцигуат – представитель нового класса лекарственных препаратов, стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (рГЦ). Препарат имеет двойной механизм действия, с одной стороны, он напрямую, независимо от уровня эндогенного NO, стимулирует рГЦ, а с другой – повышает чувствительность рГЦ к эндогенному NO [81,82]. За счет повышения уровня цГМФ риоцигуат приводит к вазорелаксации, подавлению пролиферации и оказывает антифиброзный эффект, что было показано на экспериментальных моделях ЛГ.

Одним из преимуществ риоцигуата является потенциально выгодные особенности механизма действия – независимость от эндогенного оксида азота при синтезе цГМФ [78, 83].

В нашем случае одновременное использование терапевтического и хирургического методов лечения дало достаточно хорошие отдаленные результаты.

Стентирование позволило восстановить коронарный кровоток и устранить клинику ишемии миокарда, после чего наблюдался полный регресс клиники стенокардии.

Улучшение гемодинамических показателей при иЛАГ, вероятно, отчасти обусловлено назначением комбинированной двойной терапии, в состав которой вошел второй ЛАГ-специфический препарат – риоцигуат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сдавление ствола левой коронарной артерии увеличенным стволом легочной артерии ассоциируются с возможной клиникой стенокардии, но правильные диагностические и лечебные подходы остаются мало изученными.

Современных рекомендаций по диагностике синдрома сдавления ствола ЛКА при ЛГ нет.

В случае наличия стенокардии у пациента с легочной гипертензией, синдром сдавления ствола ЛКА следует рассматривать в дифференциальном диагнозе.

Неинвазивные методы измерения диаметра ствола легочной артерии у пациентов с ЛГ могут быть полезны для определения вероятности наличия компрессии ствола ЛКА, а также для выбора пациентов для дальнейшего дообследования в объеме коронарной ангиографии.

Коронарная ангиография является золотым стандартом для диагностики синдрома ствола ЛКА, напротив КТ коронарная ангиография и магнитно-резонансная ангиография являются неинвазивными инструментальными методами обследования для проведения скрининга таких пациентов.

Важнейшими факторами риска развития синдрома сдавления ствола ЛКА, по-видимому, является тяжесть и продолжительность легочной гипертензии, а также: молодой возраст, значительное расширение ствола ЛА (более 40 мм) и соотношение ствол ЛА/диаметр аорты более 1,2 (норма 1,0).

Раннее выявление стенозов коронарных артерий при иЛАГ и последующая хирургическая их коррекция может повлиять на прогноз и улучшить качество жизни пациента.

Наличие критического стеноза ствола ЛКА расширенным стволом ЛА, вероятно, должно быть достаточным для определения показаний к хирургическому лечению. Чрескожное коронарное вмешательство со стентированием может рассматриваться в качестве наиболее оптимальной стратегии по реваскуляризации миокарда при сдавлении ствола ЛКА у пациентов с иЛАГ, что должно проводиться параллельно с фармакотерапией ЛАГ. Необходимо проведение клинических исследований для выявления дополнительных предикторов стеноза ствола ЛКА при ЛАГ, а также для разработки оптимальных подходов в диагностике и лечении данного синдрома.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Galie et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
2. McLaughlin et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1573-619.
3. De Alonzo GE et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Intern Med* 1991;115:343-9.
4. Humbert et al. Survival in patients with idiopathic, familial and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122:156-163.
5. Montani et al. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013; 8:97.

6. Benza et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012;142:448-56.
7. И.Е. Чазова, С.Н. Авдеев, Н.А. Царева, А.В. Волков, Т.В. Мартынюк, С.Н. Наконечников. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив* 2014; 9: 4-23. / I.Ye. Chazova, S.N. Avdeev, N.A. Tsareva, A.V. Volkov, T.V. Martynyuk, S.N. Nakonechnikov. *Clinical recommendations on diagnostics and treatment of the patients with the pulmonary hypertension. Therapeutic archive* 2014; 9: 4-23. [in Russian].
8. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J* 2015; 46(4): 903-75.
9. Galie N et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-537.
10. Rosenblum WD. Pulmonary arterial hypertension: pathobiology, diagnosis, treatment, and emerging therapies. *Cardiol Rev* 2010; 18: 58-63.
11. Rosenkranz S. Pulmonary hypertension: current diagnosis and treatment *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 527-541.
12. Humbert M. Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pathophysiology. *Eur Respir Rev* 2010;19:115, 59-63.
13. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение, Москва, 2018, 148. / T.V. Martynyuk. *Pulmonary hypertension: diagnostics and treatment, Moscow, 2018, 148. [in Russian]*.
14. Hoeper M, Bogaard H, Condliffe R, et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; Vol. 62, Suppl D: c.D42-50.
15. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. М.: Нолидж, 1999 г. с. 141. / Belenkov Yu.N., Chazova I.Ye. *Primary pulmonary hypertension. Moscow: Nolidge, 1999. p. 141. [in Russian]*.
16. Galie N, Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D1-3.
17. Galie N, Saia F, et al. Left Main Coronary Artery Compression in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Angina. *JACC*. Vol. 69, NO. 2 3, June 13, 2017: 2 808-17.
18. Ling Y, Johnson M, Kiely D et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 790-6.
19. Rich S, Dantzker D, Ayres S et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23.
20. Brown L, Chen H et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry. *Chest* 2011; 140: 19-26.
21. Jing Z, Xu X, Han Z et al. Registry and Survival Study in Chinese Patients With Idiopathic and Familial Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2007; 132: 373-9.
22. Gomez A, Bialostozky D, Zajarias A et al. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1137-42.
23. de Jesus Perez VA, Haddad F et al. Angina associated with left main coronary artery compression in pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 527-30.
24. Karowni W, Sigurdsson G et al. Left main coronary artery compression by an enlarged pulmonary artery. *J Am Coll Cardiol Intv* 2013; 6: e3-4.
25. Mesquita S, Castro C et al. Likelihood of left main coronary artery compression based on pulmonary trunk diameter in patients with pulmonary hypertension. *Am J Med* 2004; 116: 369-374.
26. Vaseghi M, Lee J et al. Acute myocardial infarction secondary to left main coronary artery compression by pulmonary artery aneurysm in pulmonary arterial hypertension. *J Invasive Cardiol* 2007; 19(12): 375-377.
27. Skoularigis J, Sareli P. Submitral left ventricular aneurysm compressing the left main coronary artery. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997; 40: 173-5.
28. Demerouti E, Manginas A et al. Complications leading to sudden cardiac death in pulmonary arterial hypertension. *Respir Care* 2013; 58: 1246-54.
29. Dodd J, Maree A, Palacios I, et al. Images in cardiovascular medicine. Left main coronary artery compression syndrome: evaluation with 64-slice cardiac multidetector computed tomography. *Circulation* 2007; 115: e7-8.
30. Kajita L, Martinez E, Ambrose J, et al. Extrinsic compression of the left main coronary artery by a dilated pulmonary artery: clinical, angiographic, and hemodynamic determinants. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52: 49-54.
31. D'Alonzo GE, Barst R, Ayres S et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
32. Vaseghi M, Lee M et al. Percutaneous intervention of left main coronary artery compression by pulmonary artery aneurysm. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 76: 352-356.
33. Corday E, Gold H, Kaplan L. Coronary artery compression: an explanation for the cause of coronary insufficiency in pulmonary hypertension. *Trans Am Coll Cardiol* 1957 Jan; 7: 93-103.
34. AyşenurPaç, Deniz N. Çağdaş D, MahmutUlaş et al. Left main coronary artery and aortic root compression associated with atrial septal defect and pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology* 118, 2007: e41-e43.
35. Amaral F, Lafaiete Alves Jr. et al. Extrinsic Compression of Left Main Coronary Artery from Aneurysmal Dilation of Pulmonary Trunk in an Adolescent. Involution after Surgery Occlusion of Sinus Venosus Atrial Septal Defect and Pulmonary Trunk Plasty for Reduction Arq Bras Cardiol 2007; 88(2) : e39-e41.
36. Andjelkovic K, Kalimanovska-Ostic D et al. Two rare conditions in an Eisenmenger patient: Left main coronary artery compression and Ortners syndrome due to pulmonary artery dilatation. *Heart & Lung* 42 (2013) 382e386.
37. Kothandam Sivakumar K, Maruthanayagam Rajan et al. Extrinsic Compression of the Left Coronary Ostium by the Pulmonary Trunk: Management in a Case of Eisenmenger Syndrome. *TexHeartInstJ* 2010; 37(1): 95-8.
38. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987; 107: 216-223.
39. Galie N et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal* (2016) 37, 67-119).
40. Luciana F. Seabra, Henrique B. Ribeiro et al. Left Main Ostial Compression in a Patient with Pulmonary Hypertension: Dynamic Findings by IVUS *Am J Case Rep*, 2015; 16: 899-903.
41. Sonia M. F. Mesquita, MD, Claudia R. P. Castro et al. Likelihood of Left Main Coronary Artery Compression Based on Pulmonary Trunk Diameter in Patients with Pulmonary Hypertension. March 15, 2004 THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE, Vol. 116
42. D'Alonzo GE et al. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-349.
43. Thenappan T et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010; 35: 1079-1087.
44. Masataka Ogiso, Naoki Serizawa et al. Percutaneous Coronary Intervention for Left Main Compression Syndrome due to Severe Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: One Year Follow-up Using Intravascular Imaging *Intern Med* 54: 801-804, 2015.
45. Khaled F. Salhab, Adil H. Al Kindi et al. Percutaneous coronary intervention of the left main coronary artery in a patient with extrinsic compression caused by massive pulmonary artery enlargement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 1517-1518.
46. Vaseghi M, Lee M et al. Percutaneous Intervention of Left Main Coronary Artery Compression by Pulmonary Artery Aneurysm.

- Catheterization and Cardiovascular Interventions 76: 352–356 (2010)
47. Lee M, Oyama J et al. Left Main Coronary Artery Compression from Pulmonary Artery Enlargement Due to Pulmonary Hypertension: A Contemporary Review and Argument for Percutaneous Revascularization Catheterization and Cardiovascular Interventions 76: 543–550 (2010).
48. Caldera A, Cruz-Gonzalez I et al. Endovascular Therapy for Left Main Compression Syndrome, Case Report and Literature Review CHEST 2009; 135: 1648–1650.
49. Godfrey A, Cajigas H et al. A 55-Year-Old Woman With Pulmonary Hypertension, Worsening Dyspnea, and Chest Pain CHEST 2014; 145 (3): 642 – 645.
50. Albadri K, Jensen J et al. Left main coronary artery compression in pulmonary arterial hypertension. PulmCirc 2015; 5(4): 734–736. DOI: 10.1086/683690.
51. Yoon-Jung Choi, Ung Kim et al. A Case of Extrinsic Compression of the Left Main Coronary Artery Secondary to Pulmonary Artery Dilatation. J Korean Med Sci 2013; 28: 1543–1548.
52. Kawut S, Frank E, Silvestry et al. Extrinsic Compression of the Left Main Coronary Artery by the Pulmonary Artery in Patients With Long-Standing Pulmonary Hypertension. THE AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY, 1999. Vol. 83.
53. Boerrigter B, Mauritz GJ, Marcus JT, Helderma F, Postmus PE, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A. Progressive dilatation of the main pulmonary artery is a characteristic of pulmonary arterial hypertension and is not related to changes in pressure. Chest 2010; 138(6): 1395–1401.
54. Mitsudo K, Fujino T, Matsunaga K et al. Coronary angiographic findings in the patients with atrial septal defect and pulmonary hypertension-compression of left main coronary artery by pulmonary trunk. Kokyu To Junkan 1989; 37(6): 649–655. Article in Japanese.
55. Kothari S, Chatterjee S et al. Left main coronary artery compression by dilated main pulmonary artery in atrial septal defect. Indian Heart J 1994; 46(4): 165–167.
56. Lindsey JB, Brilakis ES, Banerjee S. Acute coronary syndrome due to extrinsic compression of the left main coronary artery in a patient with severe pulmonary hypertension: successful treatment with percutaneous coronary intervention. Cardiovasc Revasc Med 2008; 9(1): 47–51.
57. Tespili M, Saino A, Personeni D et al. Life-threatening left main stenosis induced by compression from a dilated pulmonary artery J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2009; 10(2): 183–187.
58. Fujiwara K, Naito Y et al. Left main coronary trunk compression by dilated main pulmonary artery in atrial septal defect. Report of three cases. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 104(2): 449–452.
59. Ngaage D, Lapeyre A et al. Left main coronary artery compression in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 27(3): 512.
60. Pin'a Y, Exaire J et al. Left main coronary artery extrinsic compression syndrome: a combined intravascular ultrasound and pressure wire. J Invasive Cardiol 2006; 18: 102–104.
61. Bonderman D, Fleischmann D et al. Images in cardiovascular medicine. Left main coronary artery compression by the pulmonary trunk in pulmonary hypertension. Circulation 2002; 105(2): 265.
62. Safi M, Eslami V, Shabestari A et al. Extrinsic compression of left main coronary artery by the pulmonary trunk secondary to pulmonary hypertension documented using 64-slice multidetector computed tomography coronary angiography. Clin Cardiol 2009; 32(8): 426–428.
63. Jodocy D, Friedrich G et al. Left main compression syndrome by idiopathic pulmonary artery aneurysm caused by medial necrosis Erdheim-Gsell combined with bicuspid pulmonary valve. J Thorac Cardiovasc Surg 2009; 138(1): 234–236.
64. Rich S, McLaughlin V et al. Stenting to reverse left ventricular ischemia due to left main coronary artery compression in primary pulmonary hypertension. Chest 2001; 120(4): 1412–1415.
65. Go'mez Varela S, Montes Orbe P et al. Stenting in primary pulmonary hypertension with compression of the left main coronary artery. Rev Esp Cardiol 2004; 57(7): 695–698. Article in Spanish.
66. Dubois CL, Dymarkowski S et al. Compression of the left main pulmonary artery in a patient with the Eisenmenger syndrome. Eur Heart J 2007; 28(16): 1945.
67. Badagliacca R, Poscia R et al. Pulmonary arterial dilatation in pulmonary hypertension: prevalence and prognostic relevance. Cardiology, 2012; 121(2): 76–82.
68. Liu WH, Luo Q, Liu ZH et al. Pulmonary function differences in patients with chronic right heart failure secondary to pulmonary arterial hypertension and chronic left heart failure. Med Sci Monit, 2014; 20: 960–966.
69. Taylor A, Rogan K, Virmani R et al. Sudden cardiac death associated with isolated congenital coronary artery anomalies. J Am Coll Cardiol, 1992; 20: 640–47.
70. Hernández V, Ruiz-Cano M et al. Complications of proximal pulmonary artery aneurysms in patients with severe pulmonary arterial hypertension. Rev Esp Cardiol, 2010; 63: 612–620.
71. Chaikriangkrai K, Polsani V, Wei L et al. Stenting of a left main coronary artery compressed by a dilated main pulmonary artery. Catheter Cardiovasc Interv, 2013; 82: E684–87.
72. Humbert M et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France. Results from a National Registry. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173:1023–1030.
73. Escribano-Subias P et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. Eur Respir J 2012; 40: 596–603.
74. Peacock A et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2007; 30: 104–109.
75. Kirson N et al. Prevalence of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the United States. Curr Med Res Opin 2011; 27: 1763–1768.
76. Ghofrani HA, Voswinckel R, Gall H et al. Riociguat for pulmonary hypertension. Future Cardiol 2010; 6: 155–166.
77. Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. Circulation 2011; 123: 2263–73.
78. А.А. Шмальц, С.В. Горбачевский. Риоцигуат и силденафил в лечении легочной гипертензии: сходства и различия. Пульмонология. 2016; 26 (1): 85–91. / А.А. Shmalts, S.V. Gorbachevskiy. Riociguat and sildenafil in treatment of pulmonary hypertension: similarities and differences. Pulmonology. 2016; 26 (1): 85–91. [in Russian].
79. Guha M. First-in-class guanylate cyclase stimulator approved for PAH. Nat. Biotechnol. 2013; 31: 1064.
80. Hemnes AR, Champion HC. Sildenafil, a PDE5 inhibitor, in the treatment of pulmonary hypertension. Exp Rev Cardiovasc Ther 2006; 4: 293–300.
81. Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, et al. Riociguat for chronic Thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: A phase II study. Eur Respir J. 2010; 36: 792–799.
82. Мершин К.В., Мартынюк Т.В. Место медикаментозной терапии в лечении хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал. 2014; 1: 113–118.
83. Gall H. et al. Real-World Switching to Riociguat: Management and Practicalities in Patients with PAH and CTEPH. Lung (2018) 196: 305–312.
84. Kawase T, Ueda H et al. A case of acute coronary syndrome caused by extrinsic compression of the left main coronary artery due to pulmonary hypertension. Journal of Cardiology Cases (2010) 2, e154—e158.
85. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Адемпас (регистрационный номер ЛП-002639) / Guidelines for medical application of the Adempas medicine (registration number LP-002639) [in Russian]

Принята к публикации: 06.11.2018 г.



Bykov A.N.¹, Arkhipov M.V.², Klimusheva N.F.¹, Iofin A.I.¹

LEFT MAIN CORONARY ARTERY COMPRESSION SYNDROME IN PATIENT WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION. FIRST CLINICAL EXPERIENCE

¹State Budget Healthcare Institution of Sverdlovsk region "Sverdlovsk Regional Clinical Hospital #1", Cardiology,
Ekaterinburg, Russian Federation,

²Ural State Medical University of Russian Ministry of Health, Post-graduate education Faculty Chair of Therapy,
Ekaterinburg, Russian Federation

SUMMARY

Chest pain remains a common complaint in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). Compression of the coronary arteries is rare and probably underestimated syndrome being a typical cause of angina pectoris in patients with severe pulmonary arterial hypertension. Compression of the left main coronary artery (LMCA) by an enlarged pulmonary trunk is oftentimes associated with angina pectoris, but appropriate approaches to diagnosis and treatment remain poorly defined. This is a clinical case of a 38 years-old woman with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) who has suffered from myocardial ischemia due to compression of the LMCA by a pulmonary

artery aneurysm. The diagnosis of LMCA compression was made by coronary angiography (CA) and multispiral computed tomography (MSCT), which confirmed the pulmonary artery aneurysm as a source of external compression. LMCA stenting and changing in the PAH-specific therapy led to a significant improvement in angina, heart function and quality of life. Percutaneous coronary intervention appears to be feasible, safe and effective treatment for patients with external compression of the left coronary artery from pulmonary artery enlargement.

Key words: *idiopathic pulmonary arterial hypertension, left main coronary artery, pulmonary artery aneurysm, pulmonary hypertension.*

Сведения об авторах:

Mikhail Viktorovich Arkhipov	Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia", city of Yekaterinburg, Russia, Head of the Therapy Department, Faculty of Advanced Training and Staff Retraining, holder of habilitation degree in Medicine, Professor, markhipov55@mail.ru, +7 (343) 2424913
Nataliya Fedorovna Klimusheva	State Budgetary Healthcare Institution of Sverdlovsk Region "Sverdlovsk Region University Hospital No.1", city of Yekaterinburg, Russia, Deputy Chief Physician for Treatment, holder of habilitation degree in Medicine, klimusheva@okb1.ru, +7 (343) 3511616
Aleksandr Ilyich Iofin	State Budgetary Healthcare Institution of Sverdlovsk Region "Sverdlovsk Region University Hospital No.1", city of Yekaterinburg, Russia, Head of Cardiology Department, honored doctor of the Russian Federation, iofin@okb1.ru, +7 (343) 3511510
Author responsible for communication with the editors: Aleksandr Nikolayevich Bykov	State Budgetary Healthcare Institution of Sverdlovsk Region "Sverdlovsk Region University Hospital No.1", city of Yekaterinburg, Russia, cardiologist, sashacor83@yandex.ru, +7 (343) 3511539, Apartment 30, 99A Repina Street, Yekaterinburg, 620043.

✉ sashacor83@yandex.ru

Для цитирования: Быков А.Н., Архипов М.В., Климушева Н.Ф., Иофин А.И. Синдром сдавления ствола левой коронарной артерии при легочной артериальной гипертензии. Первый клинический опыт. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Ноябрь 25; 4: 98-107 [Trans. into Eng. ed.: Bykov A.N., Arkhipov M.V., Klimusheva N.F., Iofin A.I. Left main coronary artery compression syndrome in patient with pulmonary arterial hypertension. First clinical experience. Eurasian heart journal. 2018, November 25; 4: 108-117]

Pulmonary hypertension (PH) is a group of diseases characterized by progressive hypertension in the pulmonary artery and increased pulmonary vascular resistance, eventually resulting in the right heart ventricle insufficiency and early death of patients [7,8].

The PH diagnostics criterion is elevated medium pressure in the pulmonary artery (mPAP – mean pulmonary arterial pressure) ≥ 25 mm Hg at rest according to the data of manometry performed during right heart catheterization (RHC). In order to determine

a hemodynamic type of the PH during catheterization, we also measure such indicators as wedge pressure (PCWP), pulmonary vascular resistance (PVR) and diastolic pressure gradient (DPG) [8].

The PH is a rare progressive and life-threatening disease. One of the key aspects of the PH pathogenesis is the loss of adequate constriction and dilation ability by the pulmonary vessels. According to the vascular remodeling, when the pulmonary artery wall is thickening and becomes rigid, the right heart is forced to overcome a higher resistance to transfer blood through the narrowed arteries. The process results in dilation of the right heart, deteriorating its pumping ability more, and eventually in the right heart ventricle insufficiency and death [1,2,9-12].

The term "Pulmonary Artery Hypertension (PAH)" describes the group of patients with PH whose hemodynamics is characterized by precapillary PH as determined at the PCWP ≤ 15 mm Hg and PVR > 3 Wood Units without any other causes of precapillary PH, such as PH caused by pulmonary diseases, chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTPH) or other rare diseases [7,8,14].

Based on the principle of similarity of pathogenesis peculiarities, clinical picture, diagnostics and treatment philosophy, 5 PH groups can distinguished [13]:

1. Pulmonary arterial hypertension (PAH);
2. Pulmonary hypertension caused by the left heart pathology;
3. Pulmonary hypertension caused by pulmonary diseases or/and hypoxia;
4. Chronical thromboembolic pulmonary hypertension (CTPH) and other pulmonary artery obstructions;
5. Pulmonary hypertension with unclear and/or multifactor mechanisms.

The PH is accompanied not only by elevated blood pressure in the pulmonary artery and alternation of other hemodynamics parameters, but also it may be accompanied by increase of the diameter thereof, which in some cases could result in the left coronary artery (LCA) trunk compression syndrome. Pulmonary artery dilation is a common feature of the group of patients with severe pulmonary hypertension, which, according to some studies, is associated with 76.6 % of cases [67].

The PAH symptoms are related to development of the right heart ventricle insufficiency and include inspiratory dyspnea, weakness and rapid fatigability, heart beating, syncope, cough, thoracalgia, peripheral edema and eventually, life impairment [13].

Thoracalgia with PH usually is of an indefinite nature. The analysis of idiopathic PAH patients' complaints has shown that 53.4 % of them have thoracalgia, at the same time 12.1 % of patients suffered from typical angina attacks [13].

The following pain factors could be present [13]:

- reduction of the cardiac output (CO) and reduction of coronary artery pressure, especially during physical exercises, when the one-minute heart volume is increased inadequately to the load;
- expressed hypertrophy of the right ventricle with the development of relative coronary insufficiency due to low one-minute volume and increased myocardial oxygen demand, as well as relatively poor development of coronary collaterals;
- hyperextension of pulmonary artery due to expressed PH, which results in the coronary arteries compression.

Despite the recent success in PAH treatment, the forecast for the patients remains unfavorable, especially in case of severe disease progress [16].

Early diagnostics may be difficult, because typical PAH symptoms, such as dyspnea, fatigue and thoracalgia at effort are not specific.

Usually, the patients suffer from thoracalgia in 29 % of cases [18-21]. In some cases the thoracalgia has classic angina-like

symptoms (these are described as a precardiac discomfort) that are caused by efforts and rapidly degrade at rest [17].

Gomez et al. describe a classic angina and angina symptoms of patients with PAH, which symptoms usually take place in case of hypertrophy and overloaded right ventricle, as well as in case of the coronary artery stenosis [22].

However, external LCA trunk compression by an expanded main pulmonary artery trunk is increasingly recognized as the cause for angina in case of PAH [17]. The frequency of the LCA trunk compression for the patients with PAH is not reliably known [23,24]. It was reported that of 26 patients with idiopathic PAH and angina clinical picture, 7 of them had LCA trunk compression [25].

Along with angina, the LCA trunk compression could be the reason for complications of severe myocardial ischemia, such as myocardial infarction [26], dysrhythmia and, finally, sudden death [28-30].

Among all deaths of patients with PAH, the sudden death portion is $> 25\%$ [31], some of them could be related to the LCA trunk compression, being a complication that potentially could be corrected [17].

The left coronary artery trunk compression by the expanded pulmonary artery (PA) trunk is a rare complication for the patients with pulmonary hypertension, which for the first time was described by Corday et al. in 1957 as the cause of the coronary insufficiency for the patients with PH [33, 84]. The LCA trunk compression syndrome is the cause of the angina-like thoracalgia and results in disfunction of the left ventricle and even in sudden heart death of patients with PH. In case of the LCA trunk compression the angina attacks are observed for 41% of patients with PAH [23].

Despite the fact that the pulmonary hypertension and the LCA trunk compression syndrome are rare pathologic conditions, these are of great interest, because may occur in persons of working age, progress rapidly, deteriorating the life quality and threatening life.

EPIDEMIOLOGY

The lowest evaluation of the PAH and idiopathic PAH occurrence is 15 cases and 5.9 cases per million of adult population, respectively, whereas the lowest PAH diseases morbidity is 2.4 cases per million of the adult population per year. In Europe the morbidity and occurrence of PAH is within 15-60 patients per million people and 5-10 patients per million per year, respectively [8].

In Sverdlovsk Region, the idiopathic PAH patients register is kept since 2013, according to which the idiopathic PAH occurrence is 6.2 cases per million of the adult population. However, while today in Sverdlovsk Regional University Hospital No.1 we have sufficient experience and certain epidemiological data on morbidity and occurrence of PAH, the actual occurrence of the LCA trunk compression syndrome for the patients with PAH still remains unknown.

According to a small-scale prospective study, the majority of patients with PAH with angina-like attacks have the left coronary artery trunk compression by aneurism of the pulmonary artery [25].

Kajita et al. report on the group of patients with severe stenosis of the LCA main trunk ($\geq 50\%$) by the expanded PA [30].

External compression of the LCA trunk by the PA trunk is a rare and poorly studied phenomenon, usually associated with the congenital heart defect (CHD).

Also similar cases of combined pathology are described for children and teenagers. In both cases it was PH in combination with the atrial septal defect of the patients. Hemodynamic studies confirmed the diagnosis and demonstrated external LCA compression by expanded pulmonary artery. Surgical closure of the defect in addition to the plastics of main pulmonary artery was

successful, improving the hemodynamics values and eliminating the angina symptoms [34,35].

Other authors' papers describe the patients with Eisenmenger's disease with the LCA trunk compression syndrome. In both cases the patients underwent successful surgery with the placement of stents into the LCA trunk [36,37].

DIAGNOSTIC ASPECTS

While today we have the International and Russian recommendations as to diagnostics and treatment of PH [7,8], there are no algorithms for diagnostics of the LCA trunk compression syndrome with PH.

External compression of the left coronary artery by the dilated pulmonary artery is a rare syndrome. In the most of cases PAH is not accompanied by ischemic heart disease, therefore coronary angiography is done seldom. This is why final diagnosis and correct treatment often are late for such patients [51].

The diagnosis requires a special attention from a doctor, especially to the patients with PH and complaints for angina-like pain. The thoracalgia is a common complaint of the patients with PH and often it is explained by increase of the pulmonary artery dimensions or myocardial ischemia [23,30]. The diagnostic and treatment philosophy remains poorly studied [23,30,68].

Perez et al. in their clinical cases of angina in patients with PAH caused by the LCA trunk compression by the expanded pulmonary artery, confirmed the LCA trunk stenosis diagnosis by coronary angiography with further confirmation by the CT-coronary angiography, which confirmed expansion of the pulmonary artery being the cause of the external compression. Recovery of the LCA clearance by percutaneous coronarography intervention and treatment of the pulmonary hypertension resulted in a significant improvement of the heart function and life quality of the patients, as well as in low angina-like symptoms. The authors recommend to consider this syndrome in the differential diagnosis of angina or systolic disfunction of the left ventricle of the patients with severe PH [23].

In their clinical case Choi et al. describe the patient with PH, clinical angina and LCA trunk compression by the pulmonary artery trunk, who successfully underwent percutaneous coronarography intervention (PCI) with the stent implantation, thus demonstrating the need for the coronary angiography with perspective of PCI for the patients having pulmonary hypertension and suffering from angina or disfunction of the left ventricle [51].

Dilation of the pulmonary artery trunk is a severe consequence of PH and usually is found during the echocardiographic examination, as well as during the computer tomography [28]. Rapid diagnostics can be done by non-invasive methods, such as CT coronary angiography and transthoracic echocardiography.

In case of considerable dilation of the pulmonary artery trunk it is necessary to carry out additional assessment in order to exclude the LCA trunk compression syndrome [57], especially for the patients with angina, because the probability of the left coronary artery compression of the patients with PAH directly correlates both with the pulmonary artery diameter and with relation of the pulmonary artery diameter to the aorta diameter [30].

In a series of cases described by Kajita et al. [30], where it always was the LCA trunk compression syndrome, the average value of the pulmonary trunk diameter relation to the aortic root was 2.0.

This also was confirmed by Mesquita et al. [25], who reported that in the group of patients with pulmonary hypertension the average diameter of the pulmonary artery was 55 mm, and the average relation of the pulmonary trunk root diameter to aorta was 1.98 for the patients with the LCA trunk compression syndrome, whereas in those patients who had no such a syndrome, the values were 37 mm and 1.46, respectively. The study included 36 patients with PAH

(idiopathic, associated with congenital heart defect). The LCA main trunk compression syndrome was confirmed by the angiography as the LCA obstruction of $\geq 50\%$. The pulmonary artery and aorta diameters were measured by transthoracic echocardiography. Of 26 patients with the angina-like clinical picture, 7 patients had the LCA trunk compression. The compression was related to the pulmonary artery diameter ($p=0.002$) and the relation of the pulmonary artery trunk diameter to the aorta diameter ($p=0.02$). No compression was observed with the diameter of the pulmonary artery of <40 mm; among 19 patients with the PA diameter ≥ 40 mm the compression occurrence was 37%. Similarly, there was no compression in case of the PA trunk diameter relation to the aorta of <1.21 ; among 27 patients with the coefficient ≥ 1.21 the compression occurrence was 26%. The authors concluded that non-invasive methods of the pulmonary artery trunk diameter measurement in the patients with PH could be useful in determination of the LCA trunk compression probability, as well as for selection of the patients for further examination within the scope of coronary angiography.

Computer tomography or magnet-resonance angiography are useful means for non-invasive screening [47]; however, coronary angiography [57] is considered to be the must for final diagnostics of the LCA trunk compression syndrome [60].

To assess the severity and LCA trunk compression degree, also intravascular ultrasonic survey was done, as well as the assessment of the fractional blood flow reserve [56,60,61].

It seems that the myocardial perfusion methods are helpless for the diagnostics. According to the cases presented in the literature, only 4 of 10 patients with the evidenced LCA trunk compression syndrome had the developments of regional ischemia according to the myocardial magnet-resonance tomography data [30,62,63].

Seabra L et al. describe the application of ultrasonic diagnostics for the patients with PH, which allows visualization of the intermittent angina symptoms occurrence mechanism and confirms usefulness of application of the PCI method with further stent placement for the patients with PH [40].

Previous analyses of similar clinical events allow us to suppose that the LCA trunk compression syndrome events could be associated with high location of the LCA trunk mouth on the right side of left sinus of Valsalva, and the angle of bifurcation of $<45^\circ$ is associated with the sudden death cases [30,69]. These observations show that mutual location of the LCA trunk and the pulmonary artery trunk is a significant aspect of that syndrome.

In their study Lee et al. concluded that the coronary angiography with intravascular ultrasonic study is the must for diagnostics of that syndrome, while CT coronary angiography and magnet-resonance angiography are non-invasive instrumental methods of examination for screening of such patients [47].

TREATMENT

It should be noted, that currently there are specific medical treatment methods for the pulmonary hypertension only of certain subtypes of the 1st and 4th PH groups according to the clinical classification.

Without specific treatment the expected life duration of the patients with idiopathic PAH is decreased to 2.8 years from the moment of diagnostics, while according to the actual registers, due to modern PAH-specific treatment, the survivability upon expiration of 1 and 3 years has increased to 83% and 58%, correspondingly [3,4].

Today there is no uniform approach to the problem of treatment of the patients with PAH with the LCA trunk compression syndrome. A number of studies show the angina symptoms regress after taking sildenafil and prostanoids [23], while other studies reported on the need for coronary revascularization due to the absence of the angina symptoms regress after treatment by using such medicines

as bosentan [23,56]. Prior to the beginning of the therapy it is important to confirm the myocardial ischemia caused certainly by the stenosis due to the LCA trunk compression [60], which will play a significant part in selection of the treatment tactics.

Available PAH-specific therapy variants include sGC stimulator, prostacyclin analogs, endothelin receptor antagonists and PDE-5 inhibitors. Despite the success in treatment of such patients due to the PH therapy medicines' development, a medical care for such patients still remains important, because there is still a high number of deaths of PH patients (15% for the first year and 32% for three years) [6].

Notwithstanding that the majority of the authors say that there is no certain conclusion as to which method of treatment of such pathology is the optimum one, many publications describe successful application of the percutaneous coronarography intervention [44-47] with subsequent stent placement [36,37,40,48-51].

Some authors suppose that surgical coronary revascularization should be done only in cases of considerable LCA trunk stenosis [58]. In case of the LCA trunk compression syndrome it is of very high importance to recover free coronary flow; this apparently results in reduction of sudden heart death occurrences. The treatment is prescribed in case of the evidenced angiographic compression; it seems that non-invasive evaluation of the myocardial ischemia is not of interest in this situation [60].

In 2001 Rich et al. [64] reported on successful stent placement into the LCA trunk for two patients with idiopathic PAH with the LCA trunk compression syndrome. Later on, other authors [26,29,65,66] also reported on successful angiographic and short-term clinical results.

Ogiso et al. [44] have used USI and MSCT to demonstrate successful stent placement for the female patient of 60 years old with depression of the ST segment with idiopathic PAH and LCA trunk compression by expanded pulmonary artery trunk. Subcutaneous administration of epoprostenol in increasing doses was begun immediately after the stent placement. One year of observation has shown stable hemodynamics without the episodes of the LCA trunk compression aggravation.

Galie et al. [17] performed a study aimed at assessing the frequency of the LCA trunk compression by the expanded pulmonary artery in the patients with PAH and angina or angina-like symptoms, assessing the need for CT coronary angiography screening and evaluating the efficiency and safety of PCI with further stent placement. Of 765 PAH patients covered by the study, 121 had angina symptoms. 94 patients had PA and LCA alterations according to the data of CT coronary angiography and had to undergo selective coronary angiography. LCA trunk stenosis of $\geq 50\%$ was found for 48 patients of 94. Forty five patients underwent coronary stent placement, of which 41 demonstrated regress of the angina symptoms. Other three patients underwent plastic surgery of PA. Nine months after the performed PCI, 5 patients had relapse of the LCA trunk stenosis (they have undergone PCI repeatedly). The best LCA $\geq 50\%$ stenosis predictor is the PA trunk diameter of ≥ 40 mm. The authors concluded that the LCA trunk stenosis occurrence for patients with PAH and angina-like clinical picture was high. These results evidence that the patients with PAH and angina or angina-like symptoms should undergo CT coronary angiography. PCI was tolerated well by the patients, which contributed to regress of the symptoms and good long-term results.

Lee et al. made the following conclusions based on the results of their study: treatment of the patients with external LCA trunk compressed by expanded PA using the PCI method seems to be feasible, safe and efficient. Taking into account the high risk of post-surgery complications (right heart insufficiency and death) as observed in case of surgical revascularization in such patients, the authors recommend for doctors to consider the percutaneous coronarography intervention with subsequent stent placement as

the preferred method of revascularization for certain patients with the LCA trunk compression syndrome with PH [47].

Albadri K et al. [50] described successful treatment of the female PAH patient with the LCA trunk compression syndrome by using the PCI method with the stent implantation into the LCA trunk.

CLINICAL CASE

Clinical case. Today, in the regional PAH center of State Budgetary Healthcare Institution of Sverdlovsk Region "Sverdlovsk Region University Hospital No.1" 26 adult patients are observed with the idiopathic pulmonary arterial hypertension diagnosis.

For the period from 2015 to 2018 all patients were investigated for potential myocardial ischemia. 19 of 32 patients were found to have the myocardial ischemia developments (by clinical picture, according to the daily monitoring of ECG).

These patients underwent CT coronary angiography (there were no data obtained on atherosclerotic stenosis of arteries) and coronary angiography (CA), according to which 6 patients were found with the LCA compression by the expanded PA trunk.

Case description. A female patient M. (38 years old), based on the integrated survey performed in the State Budgetary Healthcare Institution of Sverdlovsk Region "Sverdlovsk Region University Hospital No.1" in the city of Yekaterinburg in 2009, received the diagnosis idiopathic PAH, FC III according to the World Health Organization.

According to the data of right heart catheterization (2009): cardiac output 4.8 l/min., mPAP 92 mm Hg, pulmonary wedge pressure 5 mm Hg, PVR 1442 dyn x s/sm5, heart index 2.8 l/min/m². No data on the congenital heart defect were obtained. The results of pharmacological stress testing are negative. Testing with 6MWD test 280 m.

Previously performed PAH therapy included only warfarin and diuretics. Participation in the international randomized controlled trial (RCT SERAPHIN NCT00660179) of non-selective ERA allowed administration of the PAH-specific therapy as a monotherapy by using Macitentan since 2009.

Despite positive dynamics of the performed PAH-specific therapy (2013) as seen from the data of RHC, when there was improvement of a number of indicators: reduction of mPAP to 72 mm Hg, PVR 998 dyn x s/cm5, and also positive dynamics in the trial by using 6MWD test (310 m) and general improvement of the patient condition, according to the data of ECHO-CG, there was PA trunk dilation progress. For almost 4 years of observations, since 2009 to 2013, the diameter increased from 38 to 42 mm.

End of the patient participation in the SERAPHIN and start of the Sverdlovsk Regional Orphan Program in 2013 changed the PAH-specific therapy approach radically. Macitentan was cancelled, which was followed by the three-component therapy by using bosentan, sildenafil and inhaled iloprost. At the moment of administration of the three-component therapy, the patient was in the FC III as per WHO; no LCA compression developments were observed. There was no angina clinical picture at this stage.

Further, iloprost was cancelled due to low tolerance (express cough and hyperemia of face). On the double-component therapy background (bosentan+sildenafil), according to the data of RHC in 2015, there was a clinical deterioration of the patient condition in terms of a number of hemodynamic and functional indicators: increase of mPAP 98 mm Hg and PVR 1642 dyn x s/cm5, decrease of distance in the 6MWD 290 m and CO to 4.2 l/min. Based on a judgement, the patient had FC III as per WHO. In addition to deterioration of basic indicators, we noted increase of the PA trunk diameter, which according to ECHO-CG is 53 mm, and developments of myocardial ischemia by clinical picture and according to the data of daily monitoring of ECG.

Since 2015 there were a clinical picture of myocardial ischemia in

the form of angina attacks at the effort peak, enforcing to stop, and intermittently - precordialgia when the patient lied on back.

At the time of hospitalization in the Cardiology Unit of the Sverdlovsk Region University Hospital No. 1 in May of 2015, the patient had complaints of express shortness of breath at low efforts, weakness, rapid fatigability, frequent heart rate, thoracalgia at the effort peak, dizziness. During examination: tachypnoea (respiration rate 22 per minute), arterial hypotension (AP 90/55 mm Hg), tachycardia (110 beats per minute), acrocyanosis and jugular venous distention, by auscultation – loud second heart sound above the pulmonary artery, Graham Steell's murmur.

At the moment of inpatient hospitalization – FC III (WHO), distance T6MH 290 m. According to the data of ECHO-CG: hollow of the left ventricle is abruptly low-sized, significant expansion of the right heart. Expansion of the PA trunk to 59 mm. Average pressure in PA – 98 mm Hg (Fig. 1 A, 1 B).

According to the data of daily monitoring of ECG – myocardial ischemia developments. Coronary angiography (CA) revealed hemodynamically significant Pencil-tip shaped stenosis of the LCA, which was confirmed by the data of MSCT (Fig. 2B). LA diameter barrel according MSCT – 59 mm.

No atherosclerotic or other stenotic disorders of territories of other coronary arteries were revealed. As a result of integrated survey in 2015, the diagnosis was defined more exactly: Idiopathic pulmonary arterial hypertension, Fc III as per WHO. Chronic Heart Failure II A, FC III (WHO). Critical stenosis (90%) of the left coronary artery trunk compressed by expanded pulmonary artery trunk.

For the purpose of surgical LCA trunk stenosis correction, successful stent placement was performed on May 15, 2015 in the LCA trunk by using Everolimus-eluting stent of 4.0 mm (Fig. 3 A). The control angiography (Fig. 3 B) has shown elimination of the LCA trunk stenosis.

As is seen on Fig. 3B, after the stent placement into the LCA, LCA trunk compression was eliminated, coronary blood flow was recovered, a regress of the angina-like clinical picture was noted. According to the daily monitoring of ECG (May 2015): sinus rhythm 47-107 per minute, 559 single supraventricular dysrhythmia, 3 ventricular dysrhythmia. Maximum pause of 1460 ms. No ST depression episodes are revealed (Table 1).

After successful PCI PAH-specific therapy was corrected. Considering the low tolerance (nausea, vomiting, hypotension) and decreasing effectiveness (loss of the effectiveness), sildenafil was cancelled. The therapy was changed from sildenafil+bosentan to the combined double-therapy of 125 mg bosentan 2 times per day and riociguat, the dose of which was titrated according to the instruction

for the medicine (the patient dosage was kept at 2 mg 3 times per day). Systolic arterial pressure at the moment of the changing from sildenafil to riociguat was 100 mm Hg. On the background of bosentan+riociguat treatment there was improvement of a number of indicators, including improvement of the distance T6MX and improvement of FC as per WHO.

The control survey in December of 2015: 6MWD test – 420 meters (FC II), at control CA – no LCA trunk compression. RHC: mPAP 96 mm Hg, CO 2.5 l/min/m², PVR 1632 dyn x s/cm⁵.

Further surveys (2016, 2017) also noted positive dynamics due to the absence of the thoracalgia relapse, control CA – no LCA trunk compression (Fig. 4). RHC: mPAP 74 mm Hg and PVR 1048 dyn x s/cm⁵, 6MWD test 435 m, CO 4.2 l/min, FC II (WHO).

Also we noted that after administration of the new double-component combined therapy riociguat+bosentan, the PA trunk diameter showed no increasing trends, and main hemodynamics parameters were comparable and slightly varied during the period of observation. It should also be noted that all PAH-specific medicines that were used for treatment of the patient, including bosentan and riociguat, were used only for the purpose of idiopathic PAH treatment, but not as a medicinal therapy of the LCA trunk stenosis.

DISCUSSION

The most known cause of the precordialgia with PH is the hypertrophy of the right heart ventricle, which results in myocardial ischemia at effort. However, one should not overlook possible compression of the LCA trunk by aneurism of the PA trunk.

External compression of the LCA trunk is a life-threatening complication, which one shall bear in mind in case of thoracalgia occurrence for the patient with PH.

Acute coronary syndrome [26,56,57] or the left heart ventricle insufficiency and cardiogenic shock [23,26,57] cases were reported in connection with LCA trunk compression syndrome. Ventricle tachyarrhythmia due to ischemia being secondary one relative to the LCA trunk compression syndrome, may contribute to the risk of sudden heart death for such patients. Therefore, in case of angina with pulmonary hypertension, the LCA trunk compression syndrome should be considered in the differential diagnosis.

The most important factor of the LCA trunk compression syndrome development must be severity and duration of the pulmonary hypertension.

Duration of disease of our patient and severity of the idiopathic PAH probably triggered the progressive dilation of the PA trunk, which, in turn, upon reaching the critical values, resulted in the LCA



Figure 1. ECHO-CG study. PA trunk aneurism (A) and dilation of the right heart (B).

trunk compression syndrome.

The factors of risk of possible LCA trunk compression with PAH are as follows: young age, considerable PA trunk expansion (over 40 mm) and relation of the PA trunk/aorta diameters over 1.2 (normal is 1.0) [25].

According to the data of various authors, the LCA trunk compression in case of PH is observed in 5% to 44% cases (19% in case of idiopathic PAH), and in about 41% cases this compression is indicated by thoracalgia [38,51,52], with which we faced for the first time in our PH center when the myocardial ischemia clinical picture occurred for a young female patient with idiopathic PAH and long-term medical history. Angina-like clinical picture occurrence for the patient stimulated us to carry out the diagnostics of the cause of such a rare complication of PAH.

Expansion of the pulmonary artery usually is observed in echocardiographic studies, as well as in computer tomography [28]. Rapid diagnostics can be done by non-invasive methods, such as CT coronary angiography and transthoracic echocardiography.

CT or magnet-resonance angiography are useful means for non-invasive screening [47]; however, coronary angiography [57] is considered to be the must for final diagnostics of the LCA trunk compression syndrome [60]. For evaluation of the severity, LCA compression degree, as well as exclusion of atherosclerotic disorder

of coronary vessels, some authors use the intravascular ultrasonic investigation [56,60,61], which was not available for us before 2018.

In our case, for making the differential diagnosis, we selected a set of instrumental non-invasive and invasive methods of survey. According to the daily monitoring of ECG, the ST segment depression was observed for the patient, which seems to be a probable indicator of the myocardial ischemia. According to the data of transthoracic ECHO-CG, dilated right heart and aneurism of the expanded PA trunk were verified (59.8 mm on the moment of occurrence of the angina clinical picture). Next step in the differential survey was MSCT-coronary angiography, which enabled to determine the relation of PA and coronary arteries without intervention. The diagnosis of LCA trunk compression by the expanded PA trunk was confirmed by meeting the gold standard - performing coronary angiography.

While according to the international literature there is no general opinion on the algorithm of diagnostics of the LCA trunk compression syndrome, the majority of the authors agree that the treatment should be aimed at recovery of the coronary blood flow by surgical coronary revascularization [58]. In case of the LCA trunk compression syndrome it is very important to recover the coronary blood flow. This apparently decreases the occurrence of sudden heart death. The treatment is prescribed for the angiography-evidenced compression [60].

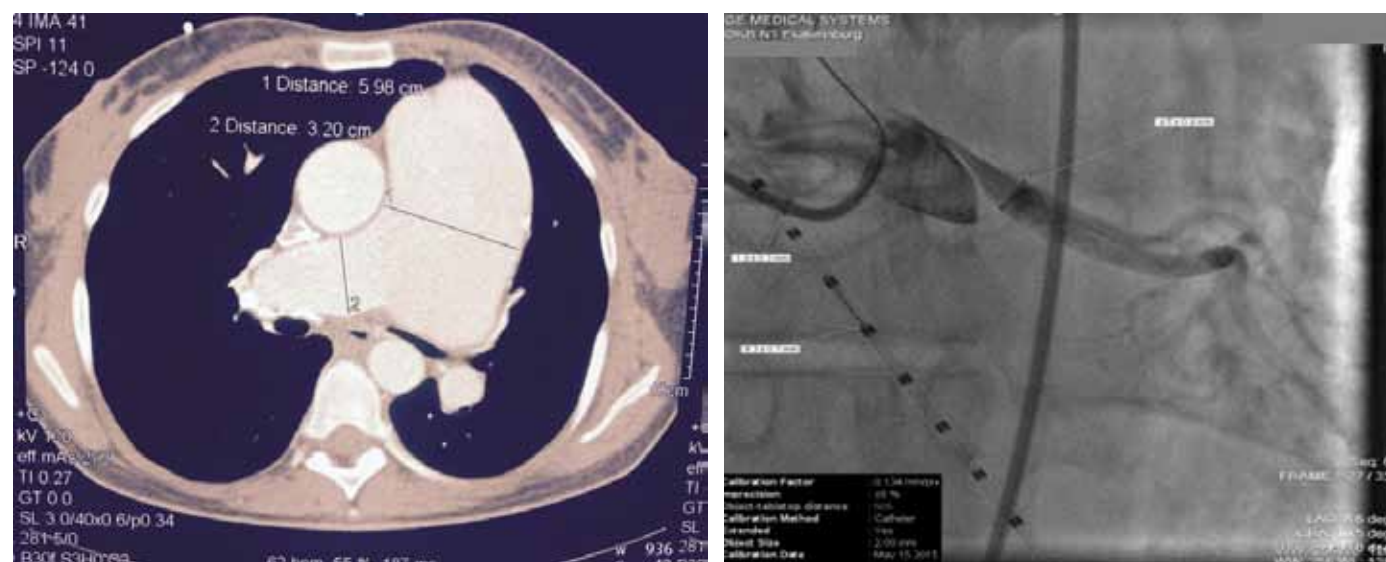


Figure 2. PA trunk aneurism (A) and LCA trunk compression by the expanded PA trunk according to the data of coronary angiography (B).



Figure 3. Coronary angiography. Stent placement into the LCA trunk (A). Control angiography after successful stent placement into the LCA trunk (B)

Table 1. Hemodynamics and functional changes during treatment and observations over the patient

	2009	2013	05.2015		2016-2017*
			before LCA stent placement	after LCA stent placement	
PAH-specific therapy and reasons for change	Macitentan	Sildenafil Bosentan Iloprost	Sildenafil Bosentan	Riociguat Bosentan	
		End of participation in the SERAPHIN study and start of the Sverdlovsk Region Orphan program. Expressed cough in response to iloprost.		Loss of the effect and dyspeptic developments in response to sildenafil. LCA trunk compression syndrome	
CO, l/min	4,8	5,8	4,2	4,4	4,2
med. PAP, mm Hg	92	72	98	96	74
PCWP, mm Hg	5	6	7	7	8
PVR, dyn x s/cm ⁵	1442	998	1642	1632	1048
heart index, l/min/m ²	2,8	3,5	2,5	2,5	2,4
FC WHO	III	III	III	II	II
Diameter of PA, mm	38	42	59	59	57
T6MH, m	280	310	290	420	435
Depression ST, daily monitoring of ECG	-	-	+	-	-

* parameters studied 7 months (December 2015) after the stent placement and during follow-up observations in 2016 and 2017 were comparable and had very low differences.

Notwithstanding that the majority of the authors say that there is no certain conclusion as to which method of treatment of such pathology is the optimum one, many publications describe successful application of the percutaneous coronary intervention [44-47] with subsequent stent placement [36,37,40,48-51].

According to Ayşenur Paç et al. percutaneous coronary intervention with the stent placement shall be considered as the most optimum strategy for the myocardial revascularization in case of the LCA trunk compression for the patients with idiopathic PAH [34].

Also there is an opinion that the use of both invasive (PCI) and therapeutic methods of treatment of the PAH patients with the LCA trunk compression syndrome is possible [51].

In our case we selected pharmacological and surgical strategy of treatment of the patient. By the moment of progress of idiopathic PAH and occurrence of the angina-like clinical picture, the patient was under the combined double-component therapy by PAH-specific medicines (sildenafil, bosentan), however, soon after the stent placement, the researchers had to change the therapy because of low tolerance to sildenafil, as well as the lack of therapeutic results of such a combination. It was decided to change the PAH-specific therapy, namely add riociguat to bosentan instead of sildenafil.

For today it has been shown that a part of the PAH-patients (up to 60% according to some authors) demonstrate a weak response to the therapy with PDE-5 inhibitors [76,77,79]. The reason for this may be a low concentration of endogenous nitrogen oxide in the pulmonary vessel walls of the PH patients. Another reason of low efficiency of sildenafil could be destruction of cyclic guanosine monophosphate by PDE isozymes, relative to which the activity of sildenafil is low or absent [76,79,80]. Therefore, it was supposed that a good alternative for the PAH patients with poor response to PDE-5 inhibitors therapy could be sGC stimulators [79]. Ability of riociguat to induce the cyclic guanosine monophosphate synthesis at the deficit of nitrogen oxide, which is often observed for the P patients, seems to be a potential advantage of riociguat over PDE-5 inhibitors [79].

Riociguat represents a new class of medicines, soluble guanylate cyclase stimulators (sGC). The medicine has a double-action mechanism, on the one hand it induces sGC directly, independently on the endogenous NO level, and on the other hand increases sGC sensitivity to the endogenous NO [81,82]. Due to increase of the cyclic guanosine monophosphate level riociguat results in vasorelaxation, proliferation suppression and antifibrosis effect, as was proven in the PH experimental models.

One of the riociguat advantages is potentially beneficial peculiarities of the activity mechanism, i.e. independence on the endogenous nitrogen oxide for synthesis of cyclic guanosine monophosphate [78, 83].

In our case simultaneous use of therapeutic and surgical treatment methods resulted in positive long-term results.

Stent placement enabled to recover the coronary blood flow and eliminate the myocardial ischemia picture, after which total regress of the angina-like picture has been observed.

Improvement of hemodynamic values in case of idiopathic PAH, probably, is caused partially by administration of the combined double-component therapy that included the second PAH-specific medicine, riociguat.

CONCLUSION

The left coronary artery trunk compression by the pulmonary artery trunk is associated with possible angina clinical picture, but appropriate diagnostic and treatment approaches still remain poorly studied.

There are no modern recommendations as to diagnostics of the LCA trunk compression in case of PH.

In case of angina with pulmonary hypertension, the LCA trunk compression syndrome should be considered in the differential diagnosis.

Non-invasive methods of the pulmonary artery trunk diameter measurement for the patients with PH could be useful in

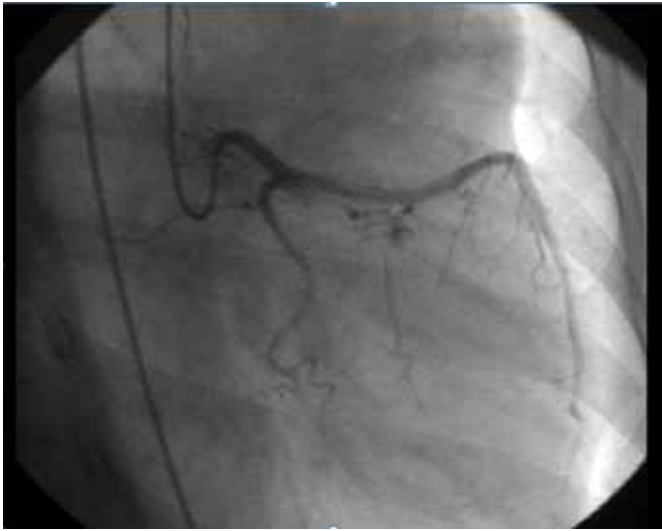


Figure 4. Control coronary angiography, December, 2015. No data on the LCA trunk compression, there is no restenosis in the stent.

determination of the LCA trunk compression probability, as well as for selection of the patients for further examination within the scope of coronary angiography.

Coronary angiography is the must for diagnostics of the LCA trunk compression syndrome, while CT coronary angiography and magnet-resonance angiography are non-invasive instrumental methods of examination for screening of such patients.

The most important factors of the risk of the LCA trunk compression development must be severity and duration of the pulmonary hypertension, as well as: young age, significant PA trunk expansion (over 40 mm) and relation of the PA trunk/aorta diameters of 1.2 (normal is 1.0).

Early revelation of the coronary artery stenosis in case of idiopathic PAH and further surgical correction thereof could improve the forecast and the patient's life quality.

Critical stenosis of the LCA trunk by the expanded PA trunk, probably shall be sufficient to prescribe the surgical treatment. Percutaneous coronarography intervention with the stent placement can be considered as the most optimum strategy for the myocardial revascularization in case of the LCA trunk compression for the patients with idiopathic PAH, which shall be carried out in parallel with the PAH medicinal treatment. Clinical research is required for revelation of additional LCA trunk stenosis predictors in case of PAH, as well as for development of the optimum approaches to the diagnostics and treatment of this syndrome.

BIBLIOGRAPHY

- Galie et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*, vol.30, pp. 2493-537, 2009.
- McLaughlin et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*, vol. 53, pp. 1573-619, 2009.
- De Alonzo GE et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Intern Med*, vol. 115, p. 343-9, 1991.
- Humbert et al. Survival in patients with idiopathic, familial and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*, vol. 122, p. 156-163, 2010.
- Montani et al. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 8, p. 97, 2013.
- Benza et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*, vol. 142, pp. 448-56, 2012.
- I.Ye. Chazova, S.N. Avdeev, N.A. Tsareva, A.V. Volkov, T.V. Martynyuk, S.N. Nakonechnikov. Clinical recommendations on diagnostics and treatment of the patients with the pulmonary hypertension. *Therapeutic archive* 2014; 9: 4-23.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J*. 2015; 46(4): 903-75.
- Galie N et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-537.
- Rosenblum WD. Pulmonary arterial hypertension: pathobiology, diagnosis, treatment, and emerging therapies. *Cardiol Rev* 2010; 18: 58-63.
- Rosenkranz S. Pulmonary hypertension: current diagnosis and treatment *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 527-541.
- Humbert M. Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pathophysiology. *Eur Respir Rev* 2010;19:115, 59-63.
- T.V. Martynyuk. Pulmonary hypertension: diagnostics and treatment, Moscow, 2018, 148.
- Hoepfer M, Bogaard H, Condliffe R, et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; Vol. 62, Suppl D: c.D42-50.
- Belenkov Yu.N., Chazova I.Ye. Primary pulmonary hypertension. Moscow: Nolidge, 1999. p. 141.
- Galie N, Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D1-3.
- Galie N, Saia F, et al. Left Main Coronary Artery Compression in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Angina. *JACC*. Vol. 69, NO. 2 3, June 13, 2017: 2 808-17.
- Ling Y, Johnson M, Kiely D et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 790-6.
- Rich S, Dantzker D, Ayres S et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23.
- Brown L, Chen H et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry. *Chest* 2011; 140: 19-26.
- Jing Z, Xu X, Han Z et al. Registry and Survival Study in Chinese Patients With Idiopathic and Familial Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2007; 132: 373-9.
- Gomez A, Bialostozky D, Zajarias A et al. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1137-42.
- de Jesus Perez VA, Haddad F et al. Angina associated with left main coronary artery compression in pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 527-30.
- Karrowini W, Sigurdsson G et al. Left main coronary artery compression by an enlarged pulmonary artery. *J Am Coll Cardiol Intv* 2013; 6: e3-4.
- Mesquita S, Castro C et al. Likelihood of left main coronary artery compression based on pulmonary trunk diameter in patients with pulmonary hypertension. *Am J Med* 2004; 116: 369-374.
- Vaseghi M, Lee J et al. Acute myocardial infarction secondary to left main coronary artery compression by pulmonary artery aneurysm in pulmonary arterial hypertension. *J Invasive Cardiol* 2007; 19(12): 375-377.
- Skoularigis J, Sareli P. Submitral left ventricular aneurysm compressing the left main coronary artery. *Cathet Cardiovasc*

- Diagn 1997; 40: 173–5.
28. Demerouti E, Manginas A et al. Complications leading to sudden cardiac death in pulmonary arterial hypertension. *Respir Care* 2013; 58: 1246–54.
 29. Dodd J, Maree A, Palacios I, et al. Images in cardiovascular medicine. Left main coronary artery compression syndrome: evaluation with 64-slice cardiac multidetector computed tomography. *Circulation* 2007; 115: e7–8.
 30. Kajita L, Martinez E, Ambrose J, et al. Extrinsic compression of the left main coronary artery by a dilated pulmonary artery: clinical, angiographic, and hemodynamic determinants. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52: 49–54.
 31. D'Alonzo GE, Barst R, Ayres S et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343–9.
 32. Vaseghi M, Lee M et al. Percutaneous intervention of left main coronary artery compression by pulmonary artery aneurysm. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 76: 352–356.
 33. Corday E, Gold H, Kaplan L. Coronary artery compression: an explanation for the cause of coronary insufficiency in pulmonary hypertension. *Trans Am Coll Cardiol* 1957 Jan; 7: 93–103.
 34. AyşenurPaç, Deniz N. Çağdaş D, MahmutUlaş et al. Left main coronary artery and aortic root compression associated with atrial septal defect and pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology* 118, 2007: e41–e43.
 35. Amaral F, Lafaiete Alves Jr. et al. Extrinsic Compression of Left Main Coronary Artery from Aneurysmal Dilation of Pulmonary Trunk in an Adolescent. Involution after Surgery Occlusion of Sinus Venosus Atrial Septal Defect and Pulmonary Trunk Plasty for Reduction *Arq Bras Cardiol* 2007; 88(2) : e39–e41.
 36. Andjelkovic K, Kalimanovska-Ostic D et al. Two rare conditions in an Eisenmenger patient: Left main coronary artery compression and Orther's syndrome due to pulmonary artery dilatation. *Heart & Lung* 42 (2013) 382e386.
 37. Kothandam Sivakumar K, Maruthanayagam Rajan et al. Extrinsic Compression of the Left Coronary Ostium by the Pulmonary Trunk: Management in a Case of Eisenmenger Syndrome. *TexHeartInstJ* 2010; 37(1): 95–8.
 38. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987; 107: 216–223.
 39. Galie N et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal* (2016) 37, 67–119).
 40. Luciana F. Seabra, Henrique B. Ribeiro et al. Left Main Ostial Compression in a Patient with Pulmonary Hypertension: Dynamic Findings by IVUS *Am J Case Rep*, 2015; 16: 899–903.
 41. Sonia M. F. Mesquita, MD, Claudia R. P. Castro et al. Likelihood of Left Main Coronary Artery Compression Based on Pulmonary Trunk Diameter in Patients with Pulmonary Hypertension. March 15, 2004 *THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE*, Vol. 116
 42. D'Alonzo GE et al. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension *Ann Intern Med* 1991; 115: 343–349.
 43. Thenappan T et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010; 35: 1079–1087.
 44. Masataka Ogiso, Naoki Serizawa et al. Percutaneous Coronary Intervention for Left Main Compression Syndrome due to Severe Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: One Year Follow-up Using Intravascular Imaging *Intern Med* 54: 801–804, 2015.
 45. Khaled F. Salhab, Adil H. Al Kindi et al. Percutaneous coronary intervention of the left main coronary artery in a patient with extrinsic compression caused by massive pulmonary artery enlargement. *J ThoracCardiovascSurg* 2012; 144: 1517–1518.
 46. Vaseghi M, Lee M et al. Percutaneous Intervention of Left Main Coronary Artery Compression by Pulmonary Artery Aneurysm. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 76: 352–356 (2010)
 47. Lee M, Oyama J et al. Left Main Coronary Artery Compression from Pulmonary Artery Enlargement Due to Pulmonary Hypertension: A Contemporary Review and Argument for Percutaneous Revascularization *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 76: 543–550 (2010).
 48. Caldera A, Cruz-Gonzalez I et al. Endovascular Therapy for Left Main Compression Syndrome, Case Report and Literature Review *CHEST* 2009; 135: 1648–1650.
 49. Godfrey A, Cajigas H et al. A 55-Year-Old Woman With Pulmonary Hypertension, Worsening Dyspnea, and Chest Pain *CHEST* 2014; 145 (3): 642 – 645.
 50. Albadri K, Jensen J et al. Left main coronary artery compression in pulmonary arterial hypertension. *PulmCirc* 2015; 5(4): 734–736. DOI: 10.1086/683690.
 51. Yoon-Jung Choi, Ung Kim et al. A Case of Extrinsic Compression of the Left Main Coronary Artery Secondary to Pulmonary Artery Dilatation. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 1543–1548.
 52. Kawut S, Frank E. Silvestry et al. Extrinsic Compression of the Left Main Coronary Artery by the Pulmonary Artery in Patients With Long-Standing Pulmonary Hypertension. *THE AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY*, 1999. Vol. 83.
 53. Boerrigter B, Mauritz GJ, Marcus JT, Helderma F, Postmus PE, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A. Progressive dilatation of the main pulmonary artery is a characteristic of pulmonary arterial hypertension and is not related to changes in pressure. *Chest* 2010; 138(6): 1395–1401.
 54. Mitsudo K, Fujino T, Matsunaga K et al. Coronary angiographic findings in the patients with atrial septal defect and pulmonary hypertension-compression of left main coronary artery by pulmonary trunk. *Kokyu To Junkan* 1989; 37(6): 649–655. Article in Japanese.
 55. Kothari S, Chatterjee S et al. Left main coronary artery compression by dilated main pulmonary artery in atrial septal defect. *Indian Heart J* 1994; 46(4): 165–167.
 56. Lindsey JB, Brilakis ES, Banerjee S. Acute coronary syndrome due to extrinsic compression of the left main coronary artery in a patient with severe pulmonary hypertension: successful treatment with percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med* 2008; 9(1): 47–51.
 57. Tespili M, Saino A, Personeni D et al. Life-threatening left main stenosis induced by compression from a dilated pulmonary artery *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009; 10(2): 183–187.
 58. Fujiwara K, Naito Y et al. Left main coronary trunk compression by dilated main pulmonary artery in atrial septal defect. Report of three cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104(2): 449–452.
 59. Ngaage D, Lapeyre A et al. Left main coronary artery compression in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27(3): 512.
 60. Pin'a Y, Exaire J et al. Left main coronary artery extrinsic compression syndrome: a combined intravascular ultrasound and pressure wire. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: 102–104.
 61. Bonderman D, Fleischmann D et al. Images in cardiovascular medicine. Left main coronary artery compression by the pulmonary trunk in pulmonary hypertension. *Circulation* 2002; 105(2): 265.
 62. Safi M, Eslami V, Shabestari A et al. Extrinsic compression of left main coronary artery by the pulmonary trunk secondary to pulmonary hypertension documented using 64-slice multidetector computed tomography coronary angiography. *Clin Cardiol* 2009; 32(8): 426–428.
 63. Jodocy D, Friedrich G et al. Left main compression syndrome by idiopathic pulmonary artery aneurysm caused by medial necrosis Erdheim-Gsell combined with bicuspid pulmonary valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138(1): 234–236.
 64. Rich S, McLaughlin V et al. Stenting to reverse left ventricular

- ischemia due to left main coronary artery compression in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120(4): 1412-1415.
65. Go'mez Varela S, Montes Orbe P et al. Stenting in primary pulmonary hypertension with compression of the left main coronary artery. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(7): 695-698. Article in Spanish.
 66. Dubois CL, Dymarkowski S et al. Compression of the left main pulmonary artery in a patient with the Eisenmenger syndrome. *Eur Heart J* 2007; 28(16): 1945.
 67. Badagliacca R, Poscia R et al. Pulmonary arterial dilatation in pulmonary hypertension: prevalence and prognostic relevance. *Cardiology*, 2012; 121(2): 76-82.
 68. Liu WH, Luo Q, Liu ZH et al. Pulmonary function differences in patients with chronic right heart failure secondary to pulmonary arterial hypertension and chronic left heart failure. *Med Sci Monit*, 2014; 20: 960-66.
 69. Taylor A, Rogan K, Virmani R et al. Sudden cardiac death associated with isolated congenital coronary artery anomalies. *J Am Coll Cardiol*, 1992; 20: 640-47.
 70. Hernández V, Ruiz-Cano M et al. Complications of proximal pulmonary artery aneurysms in patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Rev Esp Cardiol*, 2010; 63: 612-620.
 71. Chaikriangkrai K, Polsani V, Wei L et al. Stenting of a left main coronary artery compressed by a dilated main pulmonary artery. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013; 82: E684-87.
 72. Humbert M et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France. Results from a National Registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-1030.
 73. Escribano-Subias P et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 2012; 40: 596-603.
 74. Peacock A et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104-109.
 75. Kirson N et al. Prevalence of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the United States. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1763-1768.
 76. Ghofrani HA, Voswinckel R, Gall H et al. Riociguat for pulmonary hypertension. *Future Cardiol* 2010; 6: 155-166.
 77. Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation* 2011; 123: 2263-73.
 78. A.A. Shmalts, S.V. Gorbachevskiy. Riociguat and sildenafil in treatment of pulmonary hypertension: similarities and differences. *Pulmonology*. 2016; 26 (1): 85-91.
 79. Guha M. First-in-class guanylate cyclase stimulator approved for PAH. *Nat. Biotechnol.* 2013; 31: 1064.
 80. Hemnes AR, Champion HC. Sildenafil, a PDE5 inhibitor, in the treatment of pulmonary hypertension. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4: 293-300.
 81. Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, et al. Riociguat for chronic Thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: A phase II study. *Eur Respir J*. 2010; 36: 792-799.
 82. Мершин К.В., Мартынюк Т.В. Место медикаментозной терапии в лечении хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2014; 1: 113-118.
 83. Gall H. et al. Real-World Switching to Riociguat: Management and Practicalities in Patients with PAH and CTEPH. *Lung* (2018) 196: 305-312.
 84. Kawase T, Ueda H et al. A case of acute coronary syndrome caused by extrinsic compression of the left main coronary artery due to pulmonary hypertension. *Journal of Cardiology Cases* (2010) 2, e154-e158.
 85. Guidelines for medical application of the Adempas medicine (registration number LP-002639).

Первая совместная конференция Международного общества по АГ (ISH) и Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ)

«Артериальная гипертензия как глобальная проблема общественного здравоохранения. Новое в диагностике и лечении 2018»

27 октября 2018 г., г. Москва, Россия

27 октября 2018г в историческом центре Москвы состоялась первая совместная школа Международного общества по АГ (ISH) и Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ), которая объединила на своей площадке более 160 молодых российских врачей, аспирантов, научных сотрудников. Большая часть участников была из Москвы и Московской области, но некоторые слушатели прибыли из отдаленных городов России, таких как Пермь, Курск, Тирасполь, Казань и Челябинск. Мероприятие транслировалось в сеть Интернет для более широкого охвата аудитории. Научная программа форума соответствовала требованиям координационного совета по развитию непрерывного медицинского образования Минздрава России.



Академик РАН Чазова И.Е. открывает конференцию
I.E. Chazova, Academician of RAS, opens the conference

В конференции приняли участие президенты обоих обществ: академик РАН Чазова Ирина Евгеньевна и профессор Alta Schutte, что позволило задать мероприятию самый высокий научный и образовательный уровень.

Открытие школы началось с приветственного слова к участникам президента РМОАГ, академика РАН Чазовой Ирины Евгеньевны и председателя европейской группы ISH-RAG профессора Peter Nilsson. Научная программа встречи была посвящена актуальным аспектам и новым направлениям профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии. С первым докладом о состоянии проблемы артериальной гипертензии в мире в целом выступила президент Международного Общества по АГ

профессор Alta Schutte. Доклады академика РАН Чазовой И.Е., член-корр. РАН Бойцова С.А., профессора Остроумовой О.Д. были посвящены основным подходам лечения АГ, вопросам эпидемиологии и научным аспектам изучения данной патологии в Российской Федерации. Лектора Международного общества по АГ: Peter Nilsson (Швеция), Dragan Lovic (Сербия), Maciej Tomaszewski (Великобритания), Angelo Scuteri (Италия) представили интересные доклады, затронувшие проблемы приверженности больных к антигипертензивной терапии, вопросы влияния факторов риска и особенности поражения органов-мишеней при АГ, особенности течения и сложности лечения АГ в сочетании с сахарным диабетом. Заключительные доклады по вторичным формам АГ и о состоянии проблемы АГ в городе Новосибирске представили профессор Чихладзе Н.М. и профессор Яхонтов Д.А. Представленные доклады на мероприятии вызвали оживленную дискуссию среди участников.

В заключении президенты Российского и Международного обществ по артериальной гипертензии отметили успешное проведение школы, подчеркнули актуальность данного формата для обучения и поддержания уровня знаний врачей в современном медицинском сообществе и выразили надежду на проведение подобных совместных мероприятий в будущем.



Во время работы международной конференции по АГ

During the work of the International
Conference on Arterial Hypertension

The first joint conference of the International Society of Hypertension (ISH) and Russian Society of Hypertension (RSH)

“Arterial hypertension as a global public health problem. New Experience in Diagnostics and Treatment in 2018”

October 27, 2018, Moscow, Russia

The first joint school of the International Society of Hypertension (ISH) and the Russian Society of Hypertension (RSH) was held on October 27, 2018 in the historical center of Moscow; it brought together more than 160 young Russian doctors, graduate students, and research workers. The majority of participants were from Moscow and the Moscow Region; some of them, however, came from the distant cities of Russia, such as Perm, Kursk, Tiraspol, Kazan and Chelyabinsk. The event was broadcasted via the Internet for wider audience coverage. The forum's scientific program met the requirements of the Coordinating Council for Development of Continuing Medical Education at the Ministry of Health of Russia.

The presidents of both societies: Academician of RAS Irina Evgenievna Chazova and Professor Alta Schutte took part in the conference, which allowed to give the highest scientific and educational level for the event.

The school opened with a welcoming speech of Irina Evgenievna Chazova, RSH President, Academician of RAS, and Peter Nilsson, Professor, Chair of the ISH-RAG European group, to the participants. The scientific program of the meeting was devoted to the urgent aspects and new directions in prevention, diagnosis and treatment of arterial hypertension. The first report on the state of the problem of arterial hypertension in the world as a whole was made by Alta Schutte, Professor, President of the International Society of Hypertension. The reports of I.E. Chazova, Academician of RAS, S.A. Boytsov, Corresponding Member of RAS, O.D. Ostroumova, Professor, were devoted to the main approaches in the treatment of arterial hypertension, epidemiology problems and scientific aspects in investigation of this pathology in the Russian Federation. The lecturers of the International Society of Hypertension: Peter Nilsson (Sweden), Dragan Lovic (Serbia), Maciej Tomaszewski (Great Britain), Angelo Scuteri (Italy) presented interesting reports on the problems of patients' adherence to antihypertensive therapy, issues of the influence exerted by risk factors and peculiarities of target

organ damage in arterial hypertension, specifics of the course and complexity of treatment of arterial hypertension in combination with diabetes. The final reports on secondary forms of arterial hypertension and on the state of the problem of arterial hypertension in the city of Novosibirsk were presented by Professor N.M. Chikhladze and Professor D.A. Yakhontov. The reports presented at the event caused a lively discussion among the participants.

In conclusion, the presidents of the Russian and International Societies of Hypertension noted the success of the school, stressed the relevance of this format for training and maintaining the level of doctors' knowledge in the modern medical community and expressed hope for similar joint events in the future.



Организационный комитет конференции. Слева направо: Dragan Lovic (Сербия), Воронкова О.Ю. (Россия), Наконечников С.Н. (Россия), Блинова Н.В. (Россия), Чазова И.Е. (Россия), Alta Schutte (Южная Африка), Peter Nilsson (Швеция), Остроумова О.Д. (Россия), Maciej Tomaszewski (Великобритания), Angelo Scuteri (Италия)

Conference Organizing Committee. From left to right: Dragan Lovic (Serbia), O.Yu. Voronkova (Russia), S.N. Nakonechnikov (Russia), N.V. Blinova (Russia), I.E. Chazova (Russia), Alta Schutte (South Africa), Peter Nilsson (Sweden), O.D. Ostroumova (Russia), Maciej Tomaszewski (Great Britain), Angelo Scuteri (Italy)

К 90 ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ АКАДЕМИКА РАН ВОРОБЬЁВА АНДРЕЯ ИВАНОВИЧА



Андрей Иванович Воробьев родился 1 ноября 1928г. в Москве. Отец – врач, мать – биолог, оба – члены "троцкистской оппозиции": в 1936 г. отец был расстрелян, а мать получила 10 лет – тюрьма, потом Колыма – всего отсутствовала 18 лет. Сына «врагов народа» спасали нянька, бабушка, отдельные, не до конца обезумевшие добрые люди, а детский дом увёз в эвакуацию, где Андрей заработал первый кусок хлеба, вычистив в интернате отхожее место. В 14 лет начал работать маляром (получил трудовую карточку, но был высоким мальчиком и всегда оставался голодным), посещал вечернюю школу, а выпускной класс закончил в дневной школе с золотой медалью в 1947. Чудом поступил в 1-ый Московский медицинский институт и с отличием был выпущен в 1953 по кафедре А.Л. Мясникова. Был распределен в районную больницу г. Волоколамска, где одновременно работал участковым терапевтом, патологоанатомом, заведовал поликлиникой, отвечал за районную педиатрию и детскую комнату родильного дома.

В 1956 г. А.И. Воробьев пришел в ординатуру к профессору И.А. Кассирскому на кафедру Центрального института усовершенствования врачей, где сразу начал преподавать. В 1971 г. был избран заведующим кафедрой гематологии и трансфузиологии, которую возглавляет по сей день. В 1966-1974 гг. руководил клиническим отделом Института биофизики МЗ СССР. С 1987 по 2011 гг. – директор Гематологического научного центра Академии медицинских наук (ГНЦ РАМН). А.И. Воробьев развил в ГНЦ РАМН ряд новых научных направлений и значительно расширил его клинику, достигнув высокого уровня терапии прежде неизлечимых критических состояний. Под его руководством впервые в стране была сформирована реанимационная и трансфузиологическая гематологическая служба, ставшая основой при проведении высокодозной химиотерапии

онкогематологическим больным. Служба показала свою высокую эффективность при острых кровотечениях, особенно в акушерской практике и получила широкое распространение. Под руководством Андрея Ивановича сотрудники ГНЦ РАМН принимали участие в оказании помощи пострадавшим практически во всех техногенных и природных катастрофах последних десятилетий (Армянское (1988 г.) и Сахалинское (1994 г.) землетрясения, Чернобыльская авария, взрывы на железной дороге, Беслан). Воробьёв разработал современные методы лечения ДВС и краш-синдрома, сформулировал принципы оказания медицинской помощи в условиях катастроф. В отделении Гематологии и интенсивной терапии ГНЦ РАМН были достигнуты лучшие в мире результаты лечения лимфосарком различной локализации.

Всю жизнь А.И. Воробьёв занимался неизлечимыми больными. Конечно, в Волоколамске он отвечал за всех, хотя там еще был старый доктор, который мог спасти молодого, если бы тот засыпался. Но с первого дня работы Воробьёв знал, что пришедший из района больной будет ждать его до конца приёма, до конца всего. «Что же Ты не сказал? А если бы я забыл, тогда что?», – «Тогда бы я сдох», – ответил ему пациент. Один раз – навсегда. «...Никто, когда не ты, не сможет оживить», написал его любимый поэт Николай Паченко. Как в буддийских притчах, где ученик поливает воткнутой в землю посох, диагноз «бесперспективный больной», оказался ничтожным заклинанием годным только для нормализации отношений с собственной вялостью. Подвижник гематологии доктор Дональд Пинкель рассказывал: «В те времена, подходя к постели ребёнка больного острым лейкозом, доктора мрачнели и быстро проходили мимо...». Пинкель и Воробьёв остались возле этой постели и посох пустил зеленые листья... В том же 1972 году, когда излечивающая лейкоз Программа «Total Therapy» была опубликована, Воробьёв вместе с Мариной Давыдовной Бриллиант применили Программу и вылечили в нашей стране детей от острого лимфобластного лейкоза. Программу профилактики нейрорлейкемии с помощью интратекального введения двух цитостатиков на фоне преднизолона А.И. Воробьёв предложил и успешно использовал первым в мире. Это было сделано в клиническом отделе Института биофизики, взрослой клинике, где вопреки

закону Воробьёв лечил и детей. Американцы, которые задержались на облучении центральной нервной системы, сопровождавшемся, как оказалось позже, тяжёлыми осложнениями развития, последовали за ним только через несколько лет, независимо выбрав точно такие же сочетания и дозы цитостатиков.

Воробьёв сейчас болеет. Отказываясь от невкусного лечения, какой-то остроумец сказал: «Все хотят умереть здоровыми. А я могу умереть и больным». Но Воробьёв всегда принимал свои личные страдания, как драгоценный опыт врача. Он извлекал из своих болезней формулы лечения для многих. Это было и героическое испытание на себе новых препаратов, и понимание Синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), и описание ощущения глубокой анемии, и множество других наблюдений «изнутри». Лекции А.И. Воробьёва показывают, как в конце 20 века мог работать хороший врач, соблюдающий заветы учителей, берущий на себя ответственность за больного. Эти лекции понятны и интересны не только врачам всех специальностей, но любому человеку, относящемуся к жизни с уважением.

Тяжелые состояния последних лет, заковавшие Андрея Ивановича в неподвижность и внешнее бессилие, не помешали работе его мысли. Сегодня А.И. Воробьёв сосредоточен на главных вопросах человеческого бытия:

наука и религия должны объединиться (для честных последователей того и другого нет неразрешимых противоречий, и мировая мудрость, собранная в религии, должна быть освоена наукой);

главная задача медицины: запрет смертной казни (безусловный и повсеместный; право человеческого общества убивать своих членов убивает медицину);

необходимо улучшить лечение депрессий (в русле сегодняшнего увлечения «телемедициной», которой Воробьёв совершенно не боится, нужно обеспечить круглосуточный доступ пациента **с риском суицида** к своему лечащему врачу. Сам Воробьёв удивительным образом всю жизнь предоставлял себя в распоряжение страждущих, и ординатору-первогодке, дежурящему в отделении, было проще позвонить ночью директору, чем своему непосредственному начальству. Пожалуй, главный административный запрет в ГНЦ РАМН касался защиты действий дежурного врача от любого осуж-

дения – только понимание и осмысление, никогда не бить работающего по рукам. Благодаря этому в клинике всегда была атмосфера честного обсуждения – без вранья);

в хосписе пациентам надо предоставлять возможность экспериментальной терапии (интереснейшее совпадение с действием Президента США Д. Трампа. На посту Министра здравоохранения РФ Воробьёв не только спас от деградации высокотехнологичную медицину, добившись финансирования дорогостоящих видов лечения «отдельной строкой» бюджета, но и легализовал в РФ новую форму помощи –хоспис, подписав письмо, принесенное в его кабинет Верой Миллиончиковой и Александром Гнездиловым. Для себя Воробьёв исключал капитуляцию перед болезнью, но он принимал и чужую правду);

ближайшие радикальные успехи в лечение рака Воробьёв видит на том самом пути, который привел его и его учеников к прорыву в лечении лимфосарком (в победе над метастазами он видит общую закономерность стимуляции противоопухолевого иммунитета специфическими продуктами распада опухоли под воздействием высокодозной многокомпонентной цитостатической терапии. Воробьёв уверен, что индивидуальная экспериментальная терапия, а не формальная «персонализированная», вот-вот позволит нащупать точное сочетание воздействий. Воробьёв надеется на победу «во дни ваши, вскоре, в ближайшее время» – ведь все пациенты Воробьёва на каком-то этапе были «бесперспективными» и в его руках неоднократно совершалось настоящее чудо излечения).

Статья А.И. Воробьёва «Дорога» (Вестник РАН, 2018) – разговор об экологической ноосфере с переосмысленным включением в нее лесов и рек. Главенство имеет господство человека над природой, выражающееся в ответственности за осмысление бытия и уменьшения бессмысленной боли и страдания. Этот Проект должен дать дома для бездомных, экологические источники энергии и жизнь вне городских агломератов, способствовать гармонии семьи из нескольких поколений, обеспечить обучение маленьких детей стариками родственниками с опорой на источники Интернета. И все это Воробьёв обсуждает без отрыва от печальной реальности, которую представляет сегодня наша стра-

на и человечество в целом. 7 декабря 2012 г., когда Уполномоченный по правам человека при Президенте РФ вручал ему медаль, А.И. Воробьёв поднялся из инвалидного кресла и, привалившись к сцене, заявил залу, наполненному чиновниками и иерархами: «... пока в России есть пытки, результатам следствия верить нельзя, а правосудие в стране отсутствует. «Дело Магницкого» могло произойти только потому, что медицина тюрьмы подчинена тюрьме...». Воробьёв умеет проигрывать – он чётко осознает проблемы, которые он не сумел разрешить, хотя отдавал им все силы.

Безусловное неприятие Воробьёва вызывают тирания и милитаризм, как антиподы человеческого смысла, но даже к ним нельзя испытывать ненависти. В 1938 году десятилетний Воробьёв создал тайную организацию «Смерть Сталину», в которую входил один его приятель. Она осталась не раскрытой, хотя он сделал и носил значок с перечеркнутой буквой «С», похожий на современный спартаковский. Но девяностолетний Воробьёв говорит о невозможности воздаяния за зло – особенно в нашей стране, где поколения были так чудовищно выкошены Сталиным и Гитлером. Только добро приемлемо в мире, где так много зла.

Андрей Иванович очень редко шутит, но всегда готов к серьезному разговору: «от того, как вы здесь работаете, зависит всё в мире!», – говорит он нам.

Редакция «Евразийского кардиологического журнала» сердечно поздравляет Андрея Ивановича с 90-летием и желает ему крепкого здоровья, оптимизма, дальнейших творческих идей и удачи во всех направлениях деятельности.

MARKING THE 90TH ANNIVERSARY OF ACADEMICIAN A.I. VOROBYEV

Andrey Ivanovich Vorobyev was born in Moscow, on November 1, 1928. His father was a doctor, his mother was a biologist, and both were members of the so-called Trotskyist opposition. Therefore, in 1936, his father was executed, and his mother was sentenced to 10 years of deprivation of freedom. First, it was a prison, then Kolyma exile, and she was absent for 18 years in total. The son of “enemies of the people” was saved by his nanny, grandmother, and gentle people who were still capable of humane attitude. And when the Great Patriotic War began, the orphanage organized evacuation. There, Andrey earned his first piece of bread when he had cleaned the toilet in the orphanage school. When Andrey was 14, he started working as a house painter (he was given a labor card, however, as a tall boy he still was always hungry). He went to an evening school, and in 1947, he graduated from a day school with honors. Against all odds, he entered the 1st Moscow Medical Institute and in 1953 graduated with honors from the department of A.L. Myasnikov. After graduation, he was assigned to work in the Volokolamsk District Hospital where he simultaneously worked as a general practitioner (local physician), anatomical pathologist, headed an outpatient clinic, was responsible for the district's pediatric service and maternity hospital mother-and-children room.

In 1956, A.I. Vorobyev entered the residency to Professor I.A. Kassirsky at the Central Medical Refresher Institute's department where he began instructing right away. In 1971, he was selected as the hematology and transfusion medicine department head, and he continues in office till present. In 1966-1974, A.I. Vorobyev headed the USSR Ministry of Healthcare Biophysics Institute's clinical unit. Since 1987 to 2011 he was a Director of the Hematological Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences. A.I. Vorobyev has developed a number of new scientific areas in the Research Center, significantly expanded its clinic, and achieved a high level

of therapy of the critical conditions that were previously considered incurable. He directed the work for foundation of the Russia's resuscitation and transfusion hematological service that became a basis for high-dose chemotherapy for oncohematological patients. The service demonstrated its high efficiency in acute bleeding, especially in obstetric practice, and got widespread. The research center employees directed by A.I. Vorobyev rendered medical aid to the victims of almost all man-induced and natural disasters of the recent decades (Armenian (1988) and Sakhalin (1994) earthquakes, Chernobyl accident, railway explosions, terrorist attack in Beslan). A.I. Vorobyev has developed advanced DIC and crush syndrome treatment methods and formulated the principles for medical aid provision in disasters. The Hematology and Intensive Care Unit of the Hematological Research Center has achieved world's best results in the treatment of lymphatic sarcomas of various localizations.

Throughout his life, A.I. Vorobyev dealt with incurably ill patients. Indeed, in Volokolamsk he was responsible for everybody. There was also a doctor with huge experience who could save his young colleague in case of any failure. But from the first day of his work, A.I. Vorobyev knew that a patient from the district would wait for him till the end of reception hours, till the end of everything. “Why don't you said anything? If I had forgotten, what then?” – “Then I would have died,” the patient answered. Once and for all. “...Nobody but you can make live,” as his favorite poet, Nikolay Panchenko, said. It is like in the Buddhist parables on a disciple who pours a staff stuck into the ground: such diagnosis as “hopeless patient” is just a mantra for justifying one's own apathy. The enthusiastic hematologist Donald Pinkel once told: “In former times, doctors just grew gloomy and passed by when they saw a child with acute leukemia.” However, Pinkel and Vorobyev did not pass by, and green leaves appeared on the staff... In 1972, when Total Therapy

Programme for leukemia treatment had just been published, A.I. Vorobyev and M. D. Brilliant used the Programme to cure Soviet children from acute lymphoblastic leukemia. A.I. Vorobyev has proposed and successfully used, for the first time in the world, the Programme for neuroleukemia prevention by means of intrathecal administration of two cytostatic agents on the top of prednisolone. This was done in the Biophysics Institute clinical unit, i.e. in the adult clinic where Vorobyev cured children in violation of law. The Americans who for a long time relied upon central nervous system irradiation accompanied, as it turned out later, by severe development complications, in the end followed A.I. Vorobyev: several years later, they independently selected the same combinations and doses of cytostatic agents.

Now A.I. Vorobyev is ill. A witty person refusing of unpleasant treatment once said: "Everybody wants to die in good health. And I agree to die in bad health." But A.I. Vorobyev always saw his personal pains as a precious medical experience. His own disorders helped him derive treatment formulae for many people. This includes heroic self-testing of new drug products, understanding of the disseminated intravascular coagulation (DIC) syndrome, description of sensations in profound anemia, and many other observations "from inside". The lectures of A.I. Vorobyev demonstrate the work of a good doctor in the end of the 20th century, a doctor who respects the teachers' commandments and assumes responsibility for his patient. The lectures would be understandable and interesting not only for doctors of all specialties but also for any person who respects life.

Despite the serious condition, immobility, and apparent disability in the recent years, A.I. Vorobyev is still capable of thinking activity. Nowadays, he focuses on the principal issues of human existence:

science and religion should unite (for fair followers of either of them, there may be no irresistible conflicts, and the world's wisdom collected in religion should be mastered by science);

the principal task of medicine: prohibiting death penalty (unconditionally and everywhere; the right of human society to kill its members would kill medicine);

it is necessary to improve treatment of depressions (in line with the current trend of "telemedicine" that does not frighten A.I. Vorobyev at all: patients with suicidal risks

should be provided with 24/7 access to their physicians in charge. Remarkably, A.I. Vorobyev always made himself available to those suffering, and the first-year on-call resident would rather call A.I. Vorobyev at night than his immediate supervisor. It seems that the principal administrative prohibition in the Hematologic Research Center consisted in protecting the doctor on duty against any reproaches; it should be only understanding and learning lessons, there should be no slapping on the wrist. As a result, there was always straight discussion spirit in the clinic, with no lies);

hospice patients should be provided with the possibility of experimental therapy (very interesting coincidence with the US President D. Trump actions. When he was the Russian Federation Healthcare Minister, A.I. Vorobyev not only saved high-tech medicine from degradation by ensuring "a separate line" in the budget for expensive treatment methods but also legalized hospices as a new care type in the Russian Federation by signing the letter submitted to him by Vera Millionshchikova and Alexander Gnezdilov. A.I. Vorobyev himself could not accept capitulation in the face of a disease, but he did accept others' truth);

the upcoming radical success in cancer treatment, in A.I. Vorobyev's opinion, will be associated with the same approach as his own and his disciples' breakthrough in lymphatic sarcoma treatment (he associates combatting metastases with anti-tumor immunity stimulation by specific tumor breakdown products in the conditions of high-dose multi-component cytostatic therapy. A.I. Vorobyev believes that it is not the formal "personalized" therapy, but individual experimental therapy that will very soon enable to arrive at a precise combination of exposures. A.I. Vorobyev hopes that the victory will be "in our days, soon, in the nearest time," for all his patients were "hopeless" at a certain point, and he performed miraculous healing many times).

The article by A.I. Vorobyev "The Way" (Bulletin of the Russian Academy of Sciences, 2018) is a discussion of the environmental noosphere that is reconsidered so as to include forests and rivers. The humans' domination over the nature should manifest itself as responsibility for thorough understanding of existential issues and for reducing purposeless pain and suffering. This Project should give housing for the homeless, provide environment-friendly sources of energy and life outside of urban agglomerates,

contribute to the harmony of several-generation families, involvement of elderly people in their grandchildren education supported by web sources. A.I. Vorobyev discusses all these issues in the context of sorrowful reality of the present-day Russia and humankind as a whole. On December 7, 2012, when the Russian President's Human Rights Ombudsman gave him a medal, A.I. Vorobyev stood from his wheel-chair, leaned on the stage, and said to the audience consisting of officials and hierarchs: "...we will not be able to trust investigation results and we will have no justice, unless tortures are eradicated in Russia. The Magnitsky case occurred only because prison medicine is subject to prison regulations..." A.I. Vorobyev is a good loser: he fully realizes the problems he failed to solve despite directing his every effort at this.

He absolutely cannot stand tyranny and militarism as antipodes of humanity; however, hatred must not be directed even at such things. In 1938, ten-year old A.I. Vorobyev founded a secret organization called "Death to Stalin" that was joined by one his friend. The organization was never detected, despite the fact that A.I. Vorobyev had made and wore a sign with crossed Russian letter "С" resembling the contemporary emblem of Spartak football team. However, 90 year old A.I. Vorobyev says of impossibility of the retribution for evil, especially in our country where generations of people were killed off by Stalin and Hitler. Only good is allowable in the world with so much evil.

A.I. Vorobyev jokes very seldom but is always ready for a serious talk: "everything in the world depends on how you are working here", he says to us.

The editorial staff of the "Eurasian heart Journal" warmly congratulates Andrey Ivanovich on his 90th birthday and wishes him good health, optimism, more creative ideas and good luck in all his activities!

К 70 ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ АКАДЕМИКА РАН ТЕРНОВОГО СЕРГЕЯ КОНСТАНТИНОВИЧА



В октябре 2018 года отмечает свой юбилей выдающийся российский рентгенолог, талантливый учёный с мировым именем Терновой Сергей Константинович.

Сергей Константинович родился 13 октября 1948г. в Одессе. Окончил лечебный факультет Одесского медицинского института (1972), аспирантуру при кафедре рентгенологии (1975). С 1975 года ассистент, с 1977 – доцент той же кафедры. С 1978 г. работал в ЦКБ IV Главного управления при Министерстве здравоохранения СССР заведующим первым в стране отделением компьютерной томографии.

С.К. Терновой стал основателем рентгеновской компьютерной томографии в СССР и России. Под его руководством и при непосредственном участии метод КТ был внедрен в клиническую практику в нашей стране. Он апробировал новые подходы к выполнению диагностической процедуры, разработал наиболее приемлемые варианты протоколов исследования, исследовал возможности обеспечения максимальной безопасности пациентов. Сергей Константинович провел первые исследования КТ-характеристик плотности большинства органов и систем человеческого организма, в результате чего были описаны основные КТ-признаки различных патологических состояний, защищены первые в России диссертационные исследования в этом направлении.

В 1979 году С.К. Терновой совместно с сотрудниками института медико-биологических проблем АМН СССР и NASA начал разработку метода количественной денситометрии для изучения процессов потери костной ткани у космонавтов при длительных орбитальных полетах. Были получены и в 1980 году опубликованы уникальные данные, а фантом для костной денситометрии сегодня является неотъемлемой частью современного томографа.

С.К. Терновой впервые в России начал работы по созданию отечественных магнитно-резонансных томографов и изучению возможностей их клинического применения. В результате этих исследований в НИИ кардиологии была создана первая в СССР лаборатория по изучению МРТ (1984 г.), в дальнейшем преобразованная в клиничко-диагностический отдел, который и возглавил Сергей Константинович.

За цикл работ, проведенных под руководством А.И. Воробьева, в 1987 г. удостоен Государственной премии СССР. За цикл трудов «Лучевая диагностика социально значимых заболеваний» удостоен премии Правительства Российской Федерации (2011). В 1999 году С.К. Терновой избран действительным членом Российской академии медицинских наук, в 2014 году – действительным членом Российской академии наук. В 2014 году Сергею Константиновичу присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации» (Указ Президента РФ №680 от 25 октября 2014 года).

Много сделано Сергеем Константиновичем для совершенствования преподавания специальности на до- и последипломном уровне. С 1996 года он заведует кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Под его руководством защищено 20 кандидатских и 13 докторских диссертаций. Общее количество публикаций 407 в базе данных РИНЦ, индекс Хирша 17. Из них 142 публикации индексируются в международной базе данных Scopus.

Благодаря своим иностранным публикациям, Сергей Константинович хорошо известен в международной научной среде в области лучевой диагностики. По его приглашению Россию посетили многие знаменитые профессора – ведущие специалисты мира в своей области. С.К. Терновой подготовил и провел первую в истории научно-практическую встречу представителей радиологической общественности стран Центральной и Восточной Европы со специалистами из России в рамках Европейского конгресса радиологов (ECR meets Russia).

Под его руководством и при непосредственном участии с большим успехом прошел 1-й Национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2007». Благодаря его усилиям Национальный

конгресс стал проводиться ежегодно и на сегодняшний момент времени является крупнейшим научным и учебным событием в лучевой диагностике в нашей стране.

Сергей Константинович Терновой – главный редактор Российского электронного журнала по лучевой диагностике REJR, президент журнала «Лучевая диагностика и терапия», первый заместитель главного редактора журнала «Вестник рентгенологии и радиологии».

Редакция «Евразийского кардиологического журнала» сердечно поздравляет Сергея Константиновича с 70-летием и желает ему крепкого здоровья, оптимизма, дальнейших творческих идей и удачи во всех направлениях деятельности.

MARKING THE 70TH ANNIVERSARY OF ACADEMICIAN S.K. TERNOVOY

Sergey Konstantinovich Ternovoy, an outstanding Russian radiologist, a talented scientist with a worldwide reputation, celebrates his anniversary in October 2018.

Sergey Konstantinovich was born on October 13, 1948 in Odessa. He graduated from the medical faculty of the Odessa Medical Institute (1972), and fellowship at the Department of Radiology (1975). Since 1975 he was the Assistant, since 1977 – the Associate Professor of the same department. Since 1978, he worked at the Central Clinical Hospital of the Central Administration IV at the Ministry of Health of the USSR as the Head of the country's first computer tomography department.

S.K. Ternovoy became the founder of X-ray computed tomography in the USSR and Russia. The CT method was introduced into clinical practice in our country under his leadership and with his direct participation. He tested new approaches to performing the diagnostic procedure, developed the most appropriate versions of investigation protocols, and studied the possibilities for ensuring the maximum patient safety. Sergey Konstantinovich conducted the first investigations of CT density characteristics of most organs and systems in the human body, what resulted in description of the main CT signs of various pathological conditions; moreover, the first Russian dissertation studies were defended in this field.

In 1979, S.K. Ternovoy together with the employees of the Institute of Medical and Biological Problems of the Academy of Medical Sciences of the USSR and NASA, began to develop a quantitative densitometry method for investigating the bone tissue loss processes in astronauts during the long orbital flights. The unique data was obtained and published in 1980, and a bone densitometry phantom is now an integral part of the modern tomograph.

S.K. Ternovoy was the first in Russia who began the works for designing the domestic magnetic resonance imagers and studying the possibilities for their clinical use. These studies resulted in establishment of the first in the USSR laboratory for MRI study (1984) at the Research Institute of Cardiology; later it transformed into the clinical diagnostic department headed by Sergey Konstantinovich.

He was awarded the USSR State Prize in 1987 for a series of works carried out under the leadership of A. I.

Vorobyev. He was awarded the Prize of the Government of the Russian Federation (2011) for the cycle of works "Radiation diagnosis of socially significant diseases". In 1999 S.K. Ternovoy was elected as a full member of the Russian Academy of Medical Sciences, in 2014 as a full member of the Russian Academy of Sciences. In 2014, Sergey Konstantinovich was awarded the honorary title "Honored Worker of Science of the Russian Federation" (Presidential Decree No. 680 dated October 25, 2014).

A lot of work has been done by Sergey Konstantinovich to improve the teaching of the specialty at the pre- and postgraduate level. Since 1996, he has been the head the Department of Radiation Diagnostics, Radiotherapy at the First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov. Twenty Ph.D. theses and 13 doctoral theses were defended under his guidance. The total number of publications in the RSCI database is 407, Hirsch index is 17. Among them, 142 publications are indexed in the Scopus international database.

Thanks to his foreign publications, Sergey Konstantinovich is well known in the international scientific community in the field of radiation diagnostics. Many famous professors, the world's leading experts in their field, visited Russia at his invitation. S.K. Ternovoy prepared and conducted the first-ever scientific and practical meeting of representatives of the radiological community from Central and Eastern Europe with Russian specialists in the framework of the European Congress of Radiologists (ECR meets Russia).

The 1st National Congress of Radiological Diagnosticians and Therapists "Radiology 2007" was held with great success under his leadership and with his direct participation. Thanks to his efforts the National Congress is now held annually and at the present it is the most significant scientific and educational event in radiation diagnostics in our country.

Sergey Konstantinovich Ternovoy is the Chief Editor of the Russian Electronic Journal of Radiation Diagnostics REJR, the President of the Journal "Radiation Diagnostics and Therapy", the First Deputy Editor-in-Chief of the Journal "Herald of Roentgenology and Radiology".

The editorial staff of the "Eurasian heart Journal" warmly congratulates Sergey Konstantinovich on his 70th birthday and wishes him good health, optimism, more creative ideas and good luck in all his activities!

SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

Event title	Date of the event	Location	Deadline for submission of abstracts	Link to website
December 2018				
The Premier International Meeting for Innovation in Cardiovascular Systems (ICI Meeting 2018)	02.12.2018-04.12.2019	Tel Aviv, Israel		http://icimeeting.com/
World Congress of Cardiology & Cardiovascular Health 2018	05.12.2018-08.12.2018	Dubai, UAE		https://www.world-heart-federation.org/congress/
III National Congress «Cardio-neurology»	06.12.2018-07.12.2018	Moscow, Russia		http://kardioneurology.ru/
VI All-Russian Congress «Pulmonary Hypertension»	10.12.2018-11.12.2018	Moscow, Russia	15.10.2018	http://gipertonik.ru/kongress-10-dec-11-dec-2018
January 2019				
2nd International Conference of the ESC Council on Stroke	25.01.2019-26.01.2019	Berlin, Germany		https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Stroke/Events/2019-esc-heart-stroke
February 2019				
30th European Heart Diseases and Heart Failure Congress	18.02.2019-19.02.2019	Amsterdam, Netherlands		https://heartdiseases.conferenceseries.com/
the 6th International Conference on Prehypertension, Hypertension, Metabolic Disorders and Cardiovascular Disease	29.02.2019-03.03.2019	Vilnius, Lithuania	30.11.2019	http://www.prehypertension.org/?utm_source=Newsletters&utm_medium=email&utm_campaign=NewsletterAug22
March 2019				
XV All-Russian Congress «Arterial Hypertension – 2019»	13.03.2019-15.03.2019	Moscow, Russia	30.01.2019	http://www.gipertonik.ru/conference
ACC 2019	16.03.2019-18.03.2019	New Orleans, USA	05.12.2018	https://accscientificsession.acc.org/?_ga=2.34014753.1608466037.1541125198-649974909.1541125198
2nd International Congress of Hypertension in Children and Adolescents (ICHCA)	24.03.2019-26.03.2019	Warsaw, Poland	28.02.2019	http://htpaediatrics.com/welcome-letter/
April 2019				
EuroGUCh 2019	05.04.2019-06.04.2019	Zagreb, Croatia	15.01.2018	http://wp1.euroguch.com/?utm_source=Newsletters&utm_medium=email&utm_campaign=NewsletterAug16
2019 Heart and Cardiothoracic Surgery Conference	12.04.2019-13.04.2019	Goa, India	11.12.2018	http://heart.episirus.org/
«Российские дни сердца» 2019	18.04.2019-20.04.2019	St. Petersburg, Russia	01.03.2019	http://scardio.ru/events/obrazovatelnyy_forum_rossiyskie_dni_serdca/obrazovatelnyy_forum_rossiyskie_dni_serdca_2019/
May 2019				
XXVII Interamerican Congress of Cardiology & XXVII Dominican Congress of Cardiology (SIAC 2019)	15.05.2019-18.05.2019	Punta Cana, Dominican Republic		http://congresosiacrd2019.org/
VII Eurasian Congress of Cardiology	17.05.2019-18.05.2019	Tashkent, Uzbekistan	30.02.2019	http://cardio-eur.asia/
June 2019				
ESH 2019	21.06.2019-24.06.2019	Milan, Italy	13.12.2018	http://www.eshonline.org/esh-annual-meeting/

**ПРАВИЛА
НАПРАВЛЕНИЯ, РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ И ОПУБЛИКОВАНИЯ СТАТЕЙ,
НАПРАВЛЯЕМЫХ В ЖУРНАЛ «ЕВРАЗИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ»**

(составлены с учётом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных международным комитетом редакторов медицинских журналов)

«Евразийский кардиологический журнал» публикует статьи по всем проблемам заболеваний внутренних органов, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями. В издании сделан акцент на новые возможности для современной диагностики и лечения важных аспектов сердечно-сосудистой патологии, необходимой для специализированной врачебной практики.

Редакция журнала «Евразийский Кардиологический Журнал» принимает к рассмотрению передовые и оригинальные статьи и материалы, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, отражающие новые научные взгляды, значимые результаты и достижения фундаментальных и теоретико-прикладных исследований в области кардиологии и смежных специальностей.

1. ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

1.1. Рукопись статьи должна быть представлена в электронном виде и на бумажном носителе, напечатанной в редакторе Microsoft Word шрифтом Times New Roman, цвет – чёрный, размер шрифта – 14 через 1,5 интервала на одной стороне писчей бумаги размером А4 (210х297 мм) с полями 2 см со всех сторон текста.

1.2. Вся рукопись представляется в одном документе с соответствующим распределением в тексте таблиц, иллюстраций, рисунков и подписей к ним. Рекомендуется использовать только общепринятые сокращения и избегать англоязычных аббревиатур.

1.3. К рукописи необходимо приложить официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

1.4. Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова и колонтитул; 4) введение; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) библиографию. Страницы должны быть пронумерованы.

1.5. Статьи следует присылать по адресу: 121552 г. Москва, 3-я Черепковская, 15 а, ФГБУ «НМИЦК» Минздрава России, и электронной почте: esj@cardioweb.ru

1.6. Направление в редакцию статей, ранее опубликованных или направленных в другой журнал, не допускается. Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

1.7. После внесения исправлений касательно замечаний рецензента, авторы направляют на электронный адрес редакции полный перевод статьи на английский язык.

2. ПРАВИЛА РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

2.1. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Редколлегия

оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

2.2. Целью рецензирования поступающих в редакцию журнала материалов (передовых статей, оригинальных статей, обзоров, лекций, описаний клинических и экспериментальных наблюдений и др.) является объективная оценка их содержания (целей, методов, полученных результатов и обсуждения их в свете современного состояния вопроса).

2.3. Статьи направляются на рецензию специалистам, занимающимся проблематикой, одноименной или близкой с вопросами, излагаемыми и обсуждаемыми автором (авторами) рецензируемой статьи. Для проведения рецензирования рукописей статей в качестве рецензентов могут привлекаться как члены редакционной коллегии/редакционного совета журнала, так и внешние рецензенты – высококвалифицированные ученые и признанные специалисты, обладающие профессиональными знаниями и опытом работы по тематике рецензируемых материалов, и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи. В случае если статья касается широкого спектра вопросов, рецензирование осуществляется большим числом рецензентов, чем один.

2.4. Рецензию рецензенты направляют в редакцию журнала, и она рассматривается на очередном заседании редакционной коллегии с принятием решений: а) о целесообразности публикации статьи; б) об отказе в публикации статьи, мотивированном на основе заключения рецензента либо на основе выводов членов редколлегии; в) о необходимости переработки (доработки) статьи в соответствии с замечаниями рецензента (рецензентов) и членов редакционной коллегии.

2.5. Редакция направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ, а также обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

2.6. Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

2.7. Статьи, получившие положительный отзыв рецензента (рецензентов) и принятые к печати решением редакционной коллегии, включаются в состав очередного выпуска журнала и направляются в издательство, выпускающее журнал.

3. ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

3.1. Общие правила

Титульный лист (всё на русском и английском языках) должен содержать:

- 1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;
- 2) фамилии, имена и отчества полностью, место работы, почтовый адрес и индекс, учёное звание, степень, должность, E-mail и телефоны всех авторов (также указывается автор, ответственный за контакты с редакцией);
- 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;
- 4) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения вверху страниц в журнале.

Резюме (на русском и английском языках) должно быть структурированным:

- а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Объём резюме должен быть не более 300-350 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» на русском и английском языках (от 3 до 10 слов).

Текст.

Объём оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3-4 страниц. Объём лекций и обзоров не должен превышать 12-15 страниц, перед текстом должна быть аннотация.

3.2. Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

Введение. В нём формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материал и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указывать производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, при-

ведённые в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер (расположение над таблицей), соответствующий упоминанию её в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются непосредственно под рисунком. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) не должны быть перегружены текстовыми надписями. Помимо расположения иллюстраций в тексте все рисунки должны быть в электронном виде отдельными файлами (jpeg, tiff, pdf).

Библиография (список литературы). Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

За правильность приведенных в литературных списках данных ответственность несут авторы. Если в литературной ссылке допущены явные неточности, или она не упоминается в тексте статьи, редакция оставляет за собой право исключить ее из списка.

С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи – смысловая транслитерация (перевод). При этом желательно, чтобы фамилии и инициалы авторов были написаны так, как автор уже цитируется в английском варианте, чтобы не было путаницы. Если транслитера-

ция не совпадает с таким написанием, фамилии должны быть исправлены не по транслитерации.

3.3. Порядок составления списка литературы:

а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и соавт.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители.

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия название издательства, после запятой – год издания. Если ссылка даётся на главу из книги, сначала упоминаются авторы, затем название главы, через одну косую линию – название книги, через одну косую – ответственные редакторы и далее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала после точки приводится сокращённое название журнала (для иностранных изданий) и полное название для русскоязычных журналов, через точку – год издания, через точку с запятой – том и номер (в скобках), после двоеточия – номер первой и последней (через дефис) страницы. *Например: Авторы. Название издания. Год;Том (Номер):стр.-стр.* После переводной версии русскоязычной ссылки указывается [in Russian].

По требованию международных баз данных в конце англоязычной и русскоязычной (где имеется) литературной ссылки необходимо проставить цифровой идентификатор объекта – индекс DOI – для повышения востребованности и цитируемости научных работ.

Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation – NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Названия зарубежных периодических изданий может быть представлены сокращенно, их можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus. Названия российских изданий на английском языке необходимо писать полностью без сокращения для обеспечения цитирования в международных базах данных.

3.4. Примеры оформления пристатейной литературы:

Статья в журнале.

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царёва Н.А. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив. 2014; 9:4–23. / Chazova I.Ye., Avdeev S.N., Tsareva N.A. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Therapevtichesky arhive. 2014; 9:4–23. [in Russian].

2. Yu C.M., Anderson J.E., Shum I.O.L. et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Eur. Heart. J. 1996. Vol. 17. P. 1694-1702.

3. Bonow R. O. New insights into the cardiac natriuretic peptides. Circulation. 1996. Vol. 93(11). P. 1946-1950. DOI:10.1161/01.CIR.93.11.1946.

Книги и монографии.

1. Волошин А.И., Субботин Ю.К. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М.: Медицина, 1998. / Voloshin A.I., Subbotin Y.K. Illness and health: two sides of the adaptation. M.: Medicine, 1998.

2. Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. Ed. Albany. N. Y.: Delmar Publishers, 1996. P. 234.

Глава в книге или монографии.

1. Ноздрачёв А.Д. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. Болезни органов кровообращения / Ред. Е.И. Чазов. М.: Медицина, 1997. С. 8-89. / Nozdrachëv A. D. Functional morphology of the cardiovascular system. Diseases of the cardiovascular system / Ed. Chazov Ye.I. M.: Medicine, 1997. P. 8-89.

2. Phillips S.Y., Whisnant Y.P. Hypertension and stroke. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Eds. Y.H. Laragh, B.M. Brenner. 2nd ed. N. Y.: Raven Press, 1996. P. 465-478.

Адрес для подачи рукописей:
121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 А,
ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России,
Гончаровой Е. А.,
ecj@cardioweb.ru

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ! ПРИГЛАШАЕМ ВАС ПРИСОЕДИНИТЬСЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ КАРДИОЛОГОВ

Ассоциация медицинских работников «Евразийская ассоциация кардиологов» (ЕАК) – это ассоциация, предоставляющая возможность медицинским специалистам в области кардиологии обмениваться профессиональным, научным и практическим опытом.

Членами Ассоциации могут стать граждане России и стран Евразии: медицинские работники, научные и научно-педагогические работники, общественные деятели и другие лица, осуществляющие деятельность в сфере профилактики и охраны здоровья граждан и заинтересованные в достижении целей Ассоциации.

Членство в Ассоциации является добровольным.

ДЛЯ ВСТУПЛЕНИЯ В ЕАК НЕОБХОДИМО:

- зарегистрироваться на сайте **www.cardio-eur.asia**

** Для соискателей членства в «Евразийской Ассоциации Кардиологов» решением Президиума Ассоциации участие в течение первых 3 (трёх) лет бесплатное.*

ЧЛЕНСТВО В АССОЦИАЦИИ ЕАК - ЭТО:

- обмен профессиональным, научным и практическим опытом
- первоочередное право принимать участие в деятельности Ассоциации, проводимых ею мероприятиях
- приоритетное право доступа к образовательным материалам
- преимущество в публикации научных статей
- в Евразийском кардиологическом журнале (ВАК)
- бесплатное получение электронной версии журнала (адресная почтовая рассылка)