

**ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Минздрава России**

**Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
имени академика И. П. Павлова**

**Общероссийская
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА**



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

Цырлин В. А. (Санкт-Петербург)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Янишевский С. Н. (Санкт-Петербург)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)

Атьков О. Ю. (Москва)

Багров А. Я. (Санкт-Петербург)

Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)

Бассетти К. (Швейцария)

Галявич А. С. (Казань)

Драпкина О. М. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)

Карпов Р. С. (Томск)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Котовская Ю. В. (Москва)

Либис Р. А. (Оренбург)

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

Наркевич К. (Польша)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Орлов С. Н. (Москва)

Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)

Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)

Волков В. С. (Тверь)

Гапон Л. И. (Тюмень)

Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)

Дупляков Д. В. (Самара)

Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Ланфан К. (США)

Мартынов А. И. (Москва)

Оганов Р. Г. (Москва)

Ощепкова Е. В. (Москва)

Панов А. В. (Санкт-Петербург)

Слайт П. (Великобритания)

Стессен Ж. (Бельгия)

Хамет П. (Канада)

Шальнова С. А. (Москва)

Шапиро Д. (США)

ИЗДАЕТСЯ с 1995 года

ISSN 1607-419X (печатная версия)

ISSN 2411-8524 (электронная версия)

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-36338 от 22.05.09.
Выдано Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в международную
базу цитирования Scopus

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Перечень
изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский
индекс научного цитирования

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5 000 экземпляров

Директор по маркетингу

Таничева А. А.

Главный бухгалтер

Шапсон М. В.

Технический редактор

Новоселова К. О.

Корректор

Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка

Морозов П. В.

Архив номеров: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
на сайте Научной электронной библиотеки
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,

ahleague@mail.ru

по каталогу агентства «Роспечать»:

подписной индекс **36876 (стр. 84)**.

Тематическая рассылка по специалистам.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Все права защищены © 2015.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале
с коммерческой целью, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Почтовый адрес редакции:

ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.

Тел./факс: +7(812)702-37-33.

E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

18+

Almazov National Medical Research Centre

First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg

All-Russian Antihypertensive League



EDITOR-IN-CHIEF

A. O. Konradi (St Petersburg)

VICE-EDITORS

E. I. Baranova (St Petersburg)

V. A. Tsyrlin (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

S. N. Yanishevskiy (St Petersburg)

SCIENTIFIC EDITORS

L. S. Korostovtseva (St Petersburg)

L. G. Ratova (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

A. N. Alekhin (St Petersburg)
O. Y. Atkov (Moscow)
A. Y. Bagrov (St Petersburg)
E. R. Barantsevich (St Petersburg)
C. L. Bassetti (Switzerland)
A. S. Galyavich (Kazan)
O. M. Drapkina (Moscow)
A. M. Kalinina (Moscow)
M. A. Karpenko (St Petersburg)
R. S. Karpov (Tomsk)
Zh. D. Kobalava (Moscow)
N. A. Koziolova (Perm)
Y. V. Kotovskaya (Moscow)
R. A. Libis (Orenburg)
O. M. Moiseeva (St Petersburg)
K. Narkiewicz (Poland)
D. V. Nebieridze (Moscow)
S. V. Nedogoda (Volgograd)
S. N. Orlov (Moscow)
N. N. Petrishchev (St Petersburg)
G. I. Simonova (Novosibirsk)
V. N. Khirmanov (St Petersburg)
S. B. Shustov (St Petersburg)

EDITORIAL COUNCIL

G. P. Arutyunov (Moscow)
B. B. Bondarenko (St Petersburg)
V. A. Dobronravov (St Petersburg)
D. V. Duplyakov (Samara)
L. I. Gapon (Tyumen)
P. Hamet (Canada)
E. Lakatta (USA)
L. B. Lazebnik (Moscow)
C. Lenfant (USA)
A. I. Martynov (Moscow)
R. G. Oganov (Moscow)
E. V. Oschepkova (Moscow)
A. V. Panov (St Petersburg)
S. A. Shalnova (Moscow)
J. Shapiro (Ohio, USA)
P. Sleight (Oxford, United Kingdom)
J. A. Steassen (Leuven, Belgium)
V. S. Volkov (Tver)
E. V. Zemtsovskiy (St Petersburg)

SINCE 1995

ISSN 1607-419X (printed)
ISSN 2411-8524 (online)

Registration certificate
PI# FS77-36338 dated
May 22, 2009, issued
by Federal Supervisory Service
on Mass Media, Information Technologies
and Mass Communication
(Roskomnadzor)

The Journal is included in Scopus.
The Journal is recommended by the High
Attestation Commission as one
of the leading scientific journals
for publications.
The Journal is included
in the Russian Citation Index

Periodicity — 6 issues per year
Circulation 5000 copies.

Director on Marketing Tanicheva A. A.
General Accountant Shapson M. V.
Technical editor Novoselova K. O.
Proofreader Afanasieva O. V.
Makeup Morozov P. V.

Archive: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
web-site of Scientific Electronic Library
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Article submission and guidelines:
htn.almazovcentre.ru

Advertising: ahleague@mail.ru
Editors, Editorial board and Editorial
Team does not hold responsibility
for advertising materials.
Subscription: www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru
Rospechat catalogue #36876 (p. 84).
Direct mailing to specialists.

Copyright © 2015. For commercial reuse,
distribution, and reproduction, please,
contact ag_journal@almazovcentre.ru.
Non-commercial reuse, distribution,
and reproduction provided the original
work is properly cited, is permitted.

Editorial office: 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341, Russia.
Phone/fax: +7(812)702-37-33.
E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

Содержание:

Content:

- | | |
|--|--|
| <p>6 Янишевский С. Н., Скиба Я. Б., Полушин А. Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2020): что нового для невролога?</p> <p>16 Янишевский С. Н., Скиба Я. Б., Полушин А. Ю. Статины у пациента с ишемическим инсультом: как рано начинать терапию?</p> <p>29 Литвиненко И. В., Одинак М. М., Рябцев А. В., Янишевский С. Н., Голохвастов С. Ю., Коломенцев С. В., Андреев Р. В., Цыган Н. В. Алгоритм реперфузионного лечения ишемического инсульта с акцентом на исследования DAWN и DEFUSE-3</p> <p>41 Петров М. Г., Кучеренко С. С., Топузова М. П. Геморрагическая трансформация ишемического инсульта</p> <p>51 Рипп Т. М., Реброва Н. В. Значение оценки цереброваскулярной реактивности при артериальной гипертензии и коморбидной патологии</p> <p>64 Каронова Т. Л., Погосян К. А., Яневская Л. Г., Беляева О. Д., Гринева Е. Н. Механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы при заболеваниях околощитовидных желез</p> <p>73 Лебедев П. А., Гаранин А. А., Паранина Е. В. Эволюция комбинированной терапии артериальной гипертензии: от депрессина академика А. Л. Мясникова к современным многокомпонентным препаратам</p> <p>83 Алехин А. Н., Леоненко Н. О., Кемстач В. В. Клинико-психологические аспекты инсомнии, ассоциированной с пандемией COVID-19</p> | <p>6 Yanishevskiy S. N., Skiba I. B., Polushin A. Y. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation: what is new for neurologists?</p> <p>16 Yanishevskiy S. N., Skiba I. B., Polushin A. Y. Statins in patients with acute ischemic stroke: when we should start therapy?</p> <p>29 Litvinenko I. V., Odinak M. M., Ryabtsev A. V., Yanishevsky S. N., Golokhvastov S. Yu., Kolomentsev S. V., Andreev R. V., Tsygan N. V. The algorithm of reperfusion treatment of the ischemic stroke: focus on DAWN and DEFUSE-3 trials</p> <p>41 Petrov M. G., Kucherenko S. S., Topuzova M. P. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke</p> <p>51 Ripp T. M., Rebrova N. V. The value of assessing cerebrovascular reactivity in hypertension and comorbid pathology</p> <p>64 Karonova T. L., Pogosian K. A., Yanevskaya L. G., Belyaeva O. D., Grineva E. N. Parathyroid gland disorders and cardiovascular disease</p> <p>73 Lebedev P. A., Garanin A. A., Paranina E. V. Evolution of antihypertensive combined therapy: from depressin of academician A. L. Myasnikov to modern multi-component drugs</p> <p>83 Alekhin A. N., Leonenko N. O., Kemstach V. V. Clinical and psychological aspects of insomnia associated with COVID-19 pandemic</p> |
|--|--|

Содержание:

- 94** Пивоваров Ю. И., Дмитриева Л. А.,
Сергеева А. С., Сай О. В., Янькова Т. С.
**Оценка деформируемости эритроцитов
у пациентов с гипертонической болезнью**
- 100** Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С.,
Гапон Л. И., Дьячков С. М., Симонян А. А.
**Факторы, ассоциированные с риском
развития субклинического каротидного
атеросклероза у вахтовых рабочих
в Арктике**
- 110** Чухловина М. Л., Алексеева Т. М.,
Ефремова Е. С. **Этиологическая
структура и коморбидность
кардиоэмболического инсульта**

Content:

- 94** Pivovarov Yu. I., Dmitrieva L. A.,
Sergeeva A. S., Say O. V.,
Yan'kova T. S. **Evaluation of erythrocyte
deformability in patients with hypertension**
- 100** Shurkevich N. P., Vetoshkin A. S.,
Gapon L. I., Dyachkov S. M.,
Simonyan A. A. **Factors associated
with the risk subclinical carotid
atherosclerosis in rotational shift workers
in the Arctic**
- 110** Chukhlovina M. L., Alekseeva T. M.,
Efremova E. S. **Etiological structure
and comorbidity of cardioembolic stroke**



Глубокоуважаемые читатели!

Я рад представить вам специальный выпуск журнала «Артериальная гипертензия» в 2021 году, включающий статьи, объединенные одной целью, — усовершенствование организации и оказания помощи коморбидным пациентам с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

В 2020 году была опубликована новая версия клинических рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. Одной из самых обсуждаемых и неоднозначных позиций является время назначения антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий после инсульта. Авторы представляют позицию, опирающуюся на формирование баланса между персонифицированным подходом в лечении пациента и стратифицированным принципом выбора оптимальных сроков старта/рестарта терапии оральными антикоагулянтами.

Еще одним важным достижением современной сосудистой неврологии является увеличение времени так называемого «терапевтического окна» для эндоваскулярного лечения пациентов с ишемическим инсультом. Статья И. В. Литвиненко с соавторами представляет алгоритм принятия решений в различные промежутки времени от момента появления острой неврологической симптоматики при ишемическом инсульте, в соответствии с данными рандомизированных клинических исследований DAWN и DEFUSE-3.

Логичным продолжением этой темы представляется работа М. Г. Петрова с соавторами, посвя-

щенная проблеме геморрагической трансформации ишемического инсульта. В статье рассматриваются вопросы этиологии и патогенеза геморрагической трансформации, оценки предикторов развития данного осложнения.

Одним из самых неоднозначных и обсуждаемых вопросов в сосудистой неврологии является назначение статинов. На фоне ведущихся дискуссий оригинальная позиция авторов статьи, посвященной вопросу, когда следует начинать терапию статинами у пациента с инсультом, имеет большое значение для формирования логики лечения пациентов неврологического профиля.

Важной для практикующих врачей представляется статья Т. М. Рипп с соавторами, в которой рассматриваются варианты клинической интерпретации оценки цереброваскулярной реактивности при артериальной гипертензии и коморбидной патологии, в том числе для прогнозирования сосудистых осложнений и контроля корректности проводимой терапии.

Для врачей разных специальностей интерес представляет обзор Т. Л. Кароновой с соавторами, посвященный анализу взаимосвязей между патологией паращитовидных желез и заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

История развития медицины, стратегий обследования и лечения пациентов всегда лежит в основе развития профессиональной составляющей личности врача. Статья П. А. Лебедева с соавторами переносит нас во время формирования предпосылок для появления комбинированной терапии артериальной гипертензии.

Дополняет выпуск статья, посвященная исследованию этиологической структуры и коморбидности кардиоэмболического инсульта. Авторами представлены собственные результаты клинического наблюдения пациентов регионального сосудистого центра, приведена систематизация причин и сопутствующей патологии при кардиоэмболическом подтипе инсульта.

Выражаю благодарность всем авторам за интересные статьи. Желаю всем захватывающего чтения и отличного настроения.

С уважением,

член редколлегии
журнала «Артериальная гипертензия»,
д. м. н.

С. Н. Янишевский

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.313.2

Клинические рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2020): что нового для невролога?

С. Н. Янишевский¹, Я. Б. Скиба², А. Ю. Полушин²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Скиба Ярослав Богданович,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад.
И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Л. Толстого, д. 6–8, Санкт-
Петербург, Россия, 197022.
E-mail: yaver-99@mail.ru

Статья поступила в редакцию
16.09.20 и принята к печати 02.10.20.

Резюме

Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) являются одним из наиболее регулярно обновляемых документов, публикуемых под эгидой Европейского общества кардиологов. Новая версия клинических рекомендаций (2020) содержит в себе ряд изменений касательно проведения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, у которых развилось острое нарушение мозгового кровообращения. В настоящем обзоре обсуждаются положения обновленного документа, посвященные срокам старта/рестарта антикоагулянтной терапии после перенесенных ишемического инсульта и внутричерепного кровоизлияния у пациентов с ФП, вопросу выбора антитромботической терапии у пациентов с криптогенным инсультом и необходимости дополнительного обследования данной группы пациентов для уточнения источника эмболии. Авторами обозначена позиция относительно возможности применения данных рекомендаций в реальной клинической практике с позиции баланса между персонифицированным подходом лечения пациента и стратифицированным принципом выбора оптимальных сроков старта/рестарта терапии антикоагулянтами у пациентов неврологического профиля.

Ключевые слова: ишемический инсульт, клинические рекомендации, фибрилляция предсердий, внутричерепное кровоизлияние, криптогенный инсульт, эмболический инсульт из неустановленного источника, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, варфарин

Для цитирования: Янишевский С. Н., Скиба Я. Б., Полушин А. Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2020): что нового для невролога? Артериальная гипертензия. 2021;27(1):6–15. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-1-6-15

2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation: what is new for neurologists?

S. N. Yanishevskiy¹, I. B. Skiba², A. Y. Polushin²

¹ Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

² Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Iaroslav B. Skiba,
Pavlov University,
6–8 L. Tolstoy street, St Petersburg,
197022 Russia.
E-mail: yaver-99@mail.ru

Received 16 September 2020;
accepted 2 October 2020.

Abstract

Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation (AF) are one of the most regularly updated documents by the European Society of Cardiology. The new version of clinical practice guidelines (2020) contains a number of changes regarding anticoagulant therapy in patients with AF who have developed acute cerebrovascular accidents. In this review, we discuss the statements of the updated document on the timing of the start/restart of anticoagulant therapy after ischemic stroke and intracranial hemorrhage in patients with AF, the choice of antithrombotic therapy in patients with cryptogenic stroke, as well as the need for the additional testing to clarify the origin of the embolism. We provide our original position on the possibility of applying these recommendations to the real clinical practice.

Key words: ischemic stroke, clinical practice guidelines, atrial fibrillation, intracranial bleeding, cryptogenic stroke, embolic stroke of undetermined source, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, warfarin

For citation: Yanishevskiy SN, Skiba IB, Polushin AY. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation: what is new for neurologists? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(1):6–15. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-1-6-15

Введение

Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий (ФП), опубликованные в 2016 году ESC, на протяжении 4 лет являлись практическим руководством, в том числе и для неврологов [1]. Вопросы назначения адекватной антикоагулянтной терапии в рамках первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта (ИИ), особенности назначения терапии оральными антикоагулянтами (ОАК) в острейший и острый период ИИ, а также после перенесенного внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) находили свое отражение в соответствующих разделах этого документа. Несмотря на недостаточный объем доказательной базы, рутинное использование рекомендаций 2016 года было весьма удобным для практикующего невролога с учетом четко обозначенных сроков старта/рестарта терапии ОАК у пациента с ФП после

развившегося ИИ и ВЧК. Новая редакция данного документа (2020) содержит в себе ряд изменений по вышеописанным аспектам ведения пациентов с ФП, поэтому требует широкого обсуждения перед принятием их отечественным неврологическим сообществом [2]. Перед тем как начать обсуждение, стоит отметить, что «неврологические» аспекты терапии пациентов с ФП не находятся в фокусе внимания данной редакции рекомендаций. Основной акцент сделан на изменившейся в целом парадигме диагностики и ведения пациента с ФП, на значимых изменениях в тактике контроля за сердечным ритмом, а также значимости коррекции коморбидной патологии.

Изменения в обновленной версии клинических рекомендаций (2020), которые могут интересовать невролога, целесообразно структурировать следующим образом:

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАЗНАЧЕНИЮ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ
ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА [2]**

Рекомендации	Класс	Уровень
Пациентам с ФП и развившимся ИИ или ТИА показана длительная терапия ОАК в рамках вторичной профилактики ИИ (при отсутствии четких противопоказаний к таковой терапии с предпочтением выбора НОАК в сравнении с варфарином)	I	B
У пациентов с ФП и развившимся ИИ раннее назначение антикоагулянтной терапии (< 48 часов) с использованием нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов и антагонистов витамина К не рекомендовано	III	B

Примечание: ИИ — ишемический инсульт; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ОАК — оральные антикоагулянты; НОАК — новые оральные антикоагулянты; ФП — фибрилляция предсердий.

1. Сроки старта/рестарта терапии ОАК после ИИ.
2. Антитромботическая терапия до момента рестарта терапии ОАК.
3. Выбор антитромботической терапии при «криптогенном инсульте/ESUS».
4. Рестарт терапии ОАК после перенесенного ВЧК.

1. Сроки старта/рестарта терапии ОАК

Сроки старта или рестарта терапии антикоагулянтами после развившегося ИИ — один из важнейших практических аспектов осуществления мероприятий по ранней вторичной профилактике повторных цереброваскулярных событий (табл. 1).

В Рекомендациях ESC (2016) позиция по поиску баланса между попытками снизить риски повторных тромбоэмболических событий и не допустить повышения риска геморрагических осложнений находила свое отражение в рекомендуемом интервале старта/рестарта терапии «1–3–6–12 суток» [1]. Несмотря на низкую доказательную базу такой рекомендации, наличие вполне понятного алгоритма принятия решения (тяжесть неврологического дефицита по шкале NIH и дополнительные факторы «за» и «против» старта/рестарта терапии ОАК в рекомендуемые сроки) позволяло эффективно использовать указанный дифференцированный подход по срокам в повседневной практике. Доказательная база данной рекомендации включала в себя исследование M. Rasiaconi и соавторов (2008) и метаанализ, выполненный под руководством этого же автора (2007), в котором было показано увеличение риска кровотечения при раннем рестарте терапии антикоагулянтами, перевешивающего пользу от снижения риска тромбоэмболических событий. Действительно, назначение антикоагулянтов в первые 48 часов после ИИ было ассоциировано с незначимым снижением риска ИИ (3,0 % в группе раннего назначения антикоагулянтов и 4,9 % в группе без раннего назначения данной группы препаратов, отношение

шансов (ОШ) 0,68; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,44–1,06; $p > 0,05$) на фоне значимого увеличения риска развития симптомного ВЧК (2,5 % в группе раннего назначения антикоагулянтов против 0,7 % в группе без раннего назначения данных препаратов, ОШ 2,89; 95 % ДИ 1,19–7,01; $p < 0,05$) [3, 4]. Кроме того, стоит добавить, что именно эти две публикации приводились в качестве доказательной базы по рассматриваемому вопросу и в рекомендациях по лечению ФП более ранних версий (ESC 2013 и 2010 годов) [5, 6].

К моменту выхода обновленных рекомендаций был доступен еще ряд гетерогенных по дизайну и выбору ОАК наблюдательных и рандомизированных исследований, в том числе оценивающих эффективность и безопасность именно новых ОАК (НОАК) в рамках старта/рестарта терапии у пациентов с ФП после ИИ. Так, например, в исследовании RAF было включено лишь 93 пациента (7 %), у которых старт/рестарт терапии после ИИ осуществлялся в виде назначения НОАК [7], а в исследовании SAMURAI практически у половины пациентов ($n = 466$) в качестве антикоагулянта использовался дабигатран или ривароксабан (другая часть пациентов принимала варфарин) [8]. В данном исследовании в группе пациентов, принимавших НОАК, через 90 дней после ИИ отмечалась более низкая частота повторного ИИ/системной эмболии (2,84 %) и больших геморрагических осложнений (1,11 %) в сравнении с группой пациентов, принимавших варфарин (3,06 % и 2,61 % соответственно; различия между группами незначимы). При этом смертность от любых причин в группе приема НОАК была на 82 % ниже, чем в группе пациентов, принимавших варфарин (ОШ 0,18; 95 % ДИ 0,03–0,63; $p < 0,05$) [8]. Анализ данных проспективного исследования CROMIS-2, в котором 37 % пациентов в качестве антикоагулянтной терапии получали НОАК, показал, что тактика раннего старта/рестарта антикоагулянт-

ной терапии (в течение первых четырех дней после ИИ) в сравнении с более поздним назначением данной терапии не была ассоциирована с более высоким риском достижения первичной комбинированной конечной точки, включавшей в себя повторный ИИ или транзиторную ишемическую атаку, ВЧК или смерть от сосудистых катастроф в течение 90 дней (ОШ 1,17; 95 % ДИ 0,48–2,84; $p = 0,736$) [9].

Особняком стоят два исследования, в которых оценивалась возможность раннего назначения конкретного НОАК после ИИ у пациентов с ФП. Так, в исследовании SPASS (проспективное мультицентровое регистровое исследование без группы контроля) было показано, что на фоне назначения дабигатрана (медиана старта терапии 2 дня от момента ИИ) повторный ИИ развился у 4 пациентов из 101 (3,9 %), при этом у 2 пациентов это привело к тяжелому нарушению жизнедеятельности [10]. В исследовании Triple AXEL сравнивались эффективность и безопасность ривароксабана (стартовая дозировка 10 мг/сут, начало терапии в течение первых 5 суток после ИИ, через 5 дней после старта терапии переход на стандартные дозировки 15 или 20 мг/сут в зависимости от показаний) в сравнении с варфарином [11]. В комбинированную первичную конечную точку входили появление новых очагов ишемического повреждения или внутримозгового кровоизлияния (по данным МРТ головного мозга) через 4 недели после старта терапии антикоагулянтами. Результаты исследования показали, что данные препараты были сопоставимы как по достижению комбинированной точки (49,5 % в группе ривароксабана и 54,5 % в группе варфарина; ОШ 0,91; 95 % ДИ 0,69–1,20; $p = 0,49$), так

и по ее составляющей «новые ишемические очаги» (29,5 % в группе ривароксабана и 35,6 % в группе варфарина; ОШ 0,83; 95 % ДИ 0,54–1,26; $p = 0,38$).

Таким образом, результаты недавних исследований показывают возможность раннего назначения ОАК после ИИ, в том числе и НОАК: эффективность по снижению рисков повторных ИИ на фоне незначительно увеличивающихся рисков ВЧК без итогового влияния на выживаемость пациентов. Эти результаты несколько противоречат результатам исследований М. Paciaroni и соавторов (2007, 2008). Причиной этому может быть использование нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов в качестве антикоагулянтной терапии в этих работах [3, 4]. Эти данные, безусловно, повышают приверженность к тактике раннего старта/рестарта ОАК после ИИ у пациентов с ФП, однако не уточняют конкретные временные рамки начала терапии в зависимости от конкретных характеристик пациента. На основе этого можно сделать предположение, что эмпирическое правило «1–3–6–12», по сути, не пошатнулось от результатов новых исследований, и в этой связи его фактическая отмена может затруднить принятие решения для практического врача. Безусловно, и у этой медали есть своя обратная сторона. Дифференцированное принятие решения по срокам старта/рестарта терапии ОАК теперь возможно вне каких-либо временных рамок, что может быть полезно в определенных ситуациях (например, стволовой инсульт с высоким баллом NIHSS, но малым размером очага ишемии). Однако полное исключение данного правила из практической деятельности в настоящее время требует обсуждения в неврологическом сообществе. В будущем же нет

Таблица 2

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С КРИПТОГЕННЫМ ИНСУЛЬТОМ [2]

Рекомендации	Класс	Уровень
Пациентам без ранее диагностированной ФП, у которых развились ИИ или ТИА, показан ЭКГ-мониторинг длительностью не менее 24 часов с желательной продолжительностью до 72 часов	I	B
У отдельных групп пациентов с ИИ и без ранее диагностированной ФП должен проводиться продленный неинвазивный ЭКГ-мониторинг либо мониторинг ЭКГ с использованием имплантируемых петлевых регистраторов*	IIa	B

Примечание: ФП — фибрилляция предсердий; ИИ — ишемический инсульт; ТИА — транзиторная ишемическая атака;

* — не у всех пациентов с ишемическим инсультом продленный ЭКГ-мониторинг будет иметь клиническую пользу. Данное исследование целесообразно выполнять пациентам, относящимся к группам риска развития фибрилляции предсердий (пожилые, сопутствующие сердечно-сосудистые факторы риска, коморбидная патология, признаки ремоделирования левого предсердия, высокий риск фибрилляции предсердий по шкале C₂HEST и другое), а также пациентам, перенесшим криптогенный инсульт или инсульт, характеристики которого предполагают его эмболический генез.

сомнений, что более конкретное формулирование рекомендаций касемо сроков старта/рестарта терапии ОАК после ИИ у пациентов с ФП будет сделано после публикации результатов ряда рандомизированных клинических исследований, таких как OPTIMAS, TIMING, ELAN и START [12].

2. Антитромботическая терапия до момента рестарта терапии ОАК

Следующий вопрос, требующий обсуждения: проведение антитромботической терапии до момента старта/рестарта терапии ОАК. Ранее этот вопрос был регламентирован вполне четкой рекомендацией: «у пациентов с ФП, у которых развился ИИ, необходимо назначать аспирин в рамках вторичной профилактики ИИ до момента старта/рестарта терапии антикоагулянтами» (Класс IIa; Уровень B). В рекомендациях ESC 2016 года в качестве доказательной базы такой рекомендации приводится глава из монографии R. Weber (2012), в которой проанализирован данный вопрос [13]. Однако базисным в рассуждениях авторов рекомендаций оставался метаанализ M. Paciaroni и соавторов (2007), в котором, как указывалось выше, стратегия раннего назначения антикоагулянтов не превосходила по своей эффективности иные тактики (аспирин или плацебо) с тенденцией более высоких шансов развития геморрагических осложнений в сравнении с аспирином [4]. К сожалению, в настоящий момент отсутствует понимание, на основании чего была исключена данная рекомендация. Таким образом, в практическом поле сформирован пробел по выбору адекватной тактики антитромботической терапии до момента рестарта терапии антикоагулянтами, так как взамен не сформулирована иная рекомендация негативного характера (класс III). Стоит подчеркнуть, что вопрос об альтернативе антикоагулянтной терапии как длительной вторичной профилактике ИИ у пациентов с ФП фактически не стоит. И если ранее альтернативой антагонистам витамина К после ИИ у пациентов с ФП могли рассматриваться антитромбоцитарные препараты (аспирин [14]; аспирин в комбинации с клопидогрелом — исследование ACTIVE [15]), то в настоящее время с появлением НОАК этот вопрос с повестки дня снят.

3. Выбор антитромботической терапии при «криптогенном инсульте/ESUS»

В рекомендациях появился отдельный блок, посвященный вопросу выбора антитромботической терапии и некоторым аспектам диагностического алгоритма у пациентов с криптогенным инсультом/эмболическим инсультом из неустановленного источника (ESUS) (ранее краткое обсуждение ESUS

было представлено в разделе «Выявление ФП в инсультных блоках», 2016) (табл. 2).

Под криптогенным инсультом понимают ИИ, при котором рутинное обследование не выявляет причины его развития (нелакунарный инфаркт мозга, отсутствие значимого стеноза артерий в соответствующей очагу зоне кровоснабжения). При этом отсутствуют явные источники кардиоэмболии (ФП, устойчивое трепетание предсердий, внутрисердечные тромбы, протезированный клапан, опухоли сердца, митральный стеноз, инфаркт миокарда в недавнем прошлом, фракция выброса менее 30 %, вегетации на клапанах сердца и клапанных протезах, инфекционный эндокардит, открытое овальное окно), а также исключены другие специфические причины (например, диссекция артерии) [16]. ESUS по сути является одним из вариантов криптогенного инсульта, при этом клинические и нейровизуализационные характеристики указывают именно на эмболический характер его развития (нелакунарный инфаркт мозга без проксимального стеноза артерии и источника кардиоэмболии). Идея применения ОАК у пациентов с ESUS активно освещалась в литературе в последние 5 лет с учетом высокой частоты рецидива ИИ на фоне терапии антитромбоцитарными препаратами у данной группы больных [17]. Предпосылками к проведению исследований с НОАК у данной группы больных явился анализ особенностей клинической картины криптогенных инсультов (каждый 6-й ИИ имеет признаки его эмболического генеза без установленного источника), а также результаты исследований по длительному мониторингу ЭКГ у данной группы пациентов (прежде всего, исследование CRISTAL-AF) [18], показавшие возможность более эффективной детекции ФП при удлинении времени мониторинга. Увы, но результаты исследований NAVIGATE ESUS и RESPECT ESUS не доказали превосходства применения ривароксабана и дабигатрана соответственно в сравнении с ацетилсалициловой кислотой для профилактики повторных ИИ и системной эмболии, при этом показав сопоставимый у дабигатрана или даже более высокий относительный у ривароксабана риск развития геморрагических осложнений [19, 20]. Продолжающееся исследование ATTICUS по оценке эффективности апиксабана у пациентов с ESUS выглядит перспективным с учетом выбранной первичной конечной точки — выявление по крайней мере одного «нового» ишемического очага при выполнении МРТ за период наблюдения (12 месяцев) [21]. Возможно, именно такой дизайн исследования (учет не только клинических событий, но и «немых» инфарктов мозга) позволит получить значимые различия между группами сравнения.

Таблица 3

ШКАЛА C₂HEST (АДАПТИРОВАНО ИЗ Y. LI ET AL. (2019) [25])

	Параметр	Баллы
C ₂	ИБС ХОБЛ (по одному баллу за каждый пункт)	1–2
H	АГ	1
E	Пожилый возраст (≥ 75 лет)	2
S	СН со сниженной ФВ	2
T	Заболевание щитовидной железы (гипертиреоз)	1
Сумма баллов	Встречаемость ФП на 1000 пациентов/лет	Итоговая оценка риска
0	23,5	Низкий
1	36,1	
2	52,3	
3	88,6	Промежуточный
4	107,2	
5	150,5	Высокий
6	196,8	

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; АГ — артериальная гипертензия; СН — сердечная недостаточность; ФВ — фракция выброса; ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 4

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАЗНАЧЕНИЮ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА [2]

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов с ФП и высоким риском ИИ старт/рестарт терапии ОАК (предпочтительно НОАК в сравнении с варфарином для пациентов, которым назначение НОАК возможно) следует согласовывать с неврологом/специалистом в области лечения инсульта при развившемся: ВЧК травматического генеза, спонтанном ВЧК (субдуральное, субарахноидальное или внутримозговое кровоизлияние) после тщательного учета возможных рисков и пользы от начала терапии*	Па	C

Примечание: ФП — фибрилляция предсердий; ИИ — ишемический инсульт; ОАК — оральные антикоагулянты; НОАК — новые оральные антикоагулянты; ВЧК — внутричерепное кровоизлияние; * — больше клинических преимуществ при рестарте терапии при глубинном внутричерепном кровоизлиянии/медиальной гематоме и при отсутствии признаков церебральной амилоидной ангиопатии или множественных кровоизлияний.

В то же время выявленная эффективность НОАК у отдельных групп пациентов с ESUS (возраст старше 75 лет [19] и увеличение размеров левого предсердия [22]) позволяет полагать, что тактика назначения НОАК при ESUS имеет свою точку приложения. Например, в настоящее время продолжается исследование ARCADIA (апикс-бан против аспирина во вторичной профилактике инсульта у пациентов, ранее перенесших ESUS), в котором изучается возможность применения НОАК в рамках вторичной профилактики у пациентов без ФП по иным показаниям (предсердная кардиомиопатия без верифицированной ФП) [23]. Возможно, изменения левого предсердия

в дальнейшем станут одним из показаний к терапии НОАК в рамках вторичной профилактики ИИ у пациентов с ESUS. Так, в мультицентровом исследовании N. Akoum и соавторов (2020) было показано, что среди пациентов с ESUS с уровнем фиброза предсердий более 12 % (определялся как процент толщины стенки левого предсердия по данным МРТ с гадолинием) пропорция больных с последующим развитием повторного инсульта или документацией ФП была выше, чем в группе пациентов с меньшим уровнем фиброза (22,6 % и 5,5 % соответственно; $p = 0,045$) [24].

Появление блока рекомендаций о возможности назначения НОАК у пациентов с ESUS — безус-

ловный шаг вперед. Действительно, в настоящий момент выбор НОАК в качестве антитромботического препарата для вторичной профилактики ИИ в рутинной практике не оправдан ввиду отсутствия должной доказательной базы. Вместе с тем необходимо рассматривать концепцию ESUS не только как цель для формирования терапевтической стратегии, но и как возможность моделировать оптимальный диагностический поиск, зачастую выходящий за отведенные временные рамки госпитализации по поводу ИИ. И если необходимость 24-часового мониторинга не так актуальна (и так включен в стандарт оказания помощи), то необходимость продлевать его до 72 часов в стационаре и организовывать длительный мониторинг на последующих этапах оказания помощи пациенту с ИИ — это ценная практическая рекомендация. Однако требует обсуждения возможность практического выполнения данной рекомендации в условиях большинства стационаров.

Важным видится появление в тексте рекомендации указания на возможность использования шкалы для выявления пациентов высокого риска наличия ФП, например, C₂HEST, которая может использоваться для селекции пациентов на продленный мониторинг (табл. 3) [25]. Появление такой рекомендации для неврологов, безусловно, является важным, так как может позволить уточнить порядок работы внутри мультидисциплинарной бригады при принятии решения о плане диагностического обследования пациента, в том числе в раннем восстановительном периоде.

4. Рестарт терапии ОАК после перенесенного ВЧК

Сроки рестарта терапии после ВЧК у пациентов с ФП также определяются балансом рисков (повторное ВЧК, прогрессирование уже развившегося кровоизлияния) и пользы (профилактика системной эмболии). Ранее сроки старта/рестарта устанавливались в диапазоне 4–8 недель, предлагалось учитывать ряд факторов за ранний рестарт (например, ВЧК травматического генеза, ВЧК на фоне гипокоагуляции вследствие неадекватного контроля международного нормализованного отношения (МНО) при использовании антагонистов витамина К) и факторов, предполагающих откладывание старта/рестарта терапии (например, лобарное кровоизлияние и необходимость двойной дезагрегантной терапии после чрескожного коронарного вмешательства) (Класс IIb; Уровень В) [1]. В обновленной версии документа данная рекомендация трансформировалась, изменив при этом класс и уровень доказательности (табл. 4).

При сравнении двух вышеперечисленных рекомендаций можно отметить:

- отсутствие конкретных временных рамок старта/рестарта терапии в обновленной версии документа;
- появление указаний на необходимость принятия решения совместно с неврологом;
- появление отдельно вынесенной пометки о возможности достичь больших клинических преимуществ при старте/рестарте терапии при локализации гематомы в глубинных отделах головного мозга и при отсутствии признаков церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА);
- указание на предпочтительный выбор НОАК в сравнении с варфарином у данной группы пациентов.

Временные рамки старта/рестарта терапии ОАК. Ранее имевшийся интервал старта/рестарта терапии ОАК после ВЧК (4–8 недель) был сформулирован на основе результатов регистровых исследований [26, 27] и не имел жесткой директивности (Класс IIb). При этом важно отметить, что данные исследования прежде всего оценивали эффективность и безопасность рестарта терапии после ВЧК, развившегося на фоне терапии варфарином. В Рекомендациях 2016 года также были указаны и факторы, позволявшие рассматривать максимально ранний (в пределах данного интервала) рестарт терапии и, наоборот, предрасполагающие к отсроченному назначению ОАК [1]. Таким образом, модель принятия решения на практике была весьма удобной и в определенной степени персонализированной.

В обновленной версии документа непосредственно в рекомендации указание на интервал сроков старта/рестарта терапии отсутствует. Более того, в документе заложено небольшое противоречие: в тексте указана необходимость воздерживаться от назначения ОАК в острый период после ВЧК (не менее 4 недель), однако в рисунке, который отражает алгоритм принятия решения по назначению ОАК после ВЧК, указаны новые временные рамки (2–4 недели). Действительно, даже появившиеся в настоящее время результаты наблюдательных исследований, метаанализов и результатов исследований с применением статистического моделирования [28] не позволяют более точно сформулировать сроки старта/рестарта терапии. Целый ряд продолжающихся в настоящее время исследований позволит в дальнейшем уточнить вопрос о сроках старта/рестарта терапии антитромботической терапии после ВЧК в целом, и терапии ОАК в частности [29, 30]. Однако имеющиеся к настоящему времени результаты исследований объединяет один вывод — ри-

ски развития системной эмболии у пациентов с ФП после перенесенного ВЧК, как правило, выше, чем риски рецидива кровотечения. Таким образом, видится, что удаление временного интервала старта/рестарта терапии ОАК после ВЧК непосредственно из рекомендаций может сыграть и негативную роль для практического врача, убирая хоть и временный, но вполне рабочий инструмент из рук невролога (нет сомнений, что результаты рандомизированных клинических исследований позволят сформулировать более конкретную позицию по этому вопросу).

Появление указаний на необходимость принятия решения о старте/рестарте терапии ОАК после ВЧК совместно с неврологом в очередной раз определяет необходимость реального формирования мультидисциплинарных бригад для принятия решения. Хотя с практической точки зрения возможным выходом из сложившейся ситуации будет принятие решения врачебной комиссией или консилиумом.

Появились определенные изменения в факторах «за» и «против» раннего старта/рестарта терапии ОАК после ВЧК. Прежде всего, обращает на себя внимание появление ЦАА наряду с микрокровоизлияниями как факторов, определяющих более высокий риск рецидива ВЧК. Стоит отметить, что если ранее количество микрокровоизлияний более 10 присутствовало в предыдущей версии рекомендаций как неблагоприятный по отношению к риску рецидива ВЧК фактор, то появление ЦАА в рекомендациях упоминается впервые. И действительно, в исследовании А. Charidimou и соавторов (2017) была описана роль ЦАА в риске рецидива ВЧК. Так, риск развития повторного ВЧК был выше при развитии кровоизлияния на фоне ЦАА, чем без нее (7,4 % и 1,1 % соответственно; $p = 0,01$). В группе пациентов с множественными микрокровоизлияниями, связанными не с ЦАА, а с болезнью мелких сосудов иной этиологии, только выявление их в количестве более 10 было ассоциировано с более высоким риском рецидива ВЧК (ОШ 5,6; 95 % ДИ 2,1–15,0; $p = 0,001$). При этом меньшее количество микрокровоизлияний, но ассоциированных с ЦАА (группы 2–4 и 5–10 кровоизлияний), повышало риск рецидива ВЧК [31].

Из этого следует, что принятие решения о старте терапии ОАК будет требовать выполнения МРТ (признаки ЦАА нельзя фактически описать при выполнении КТ) с описанием количества микрокровоизлияний и включения радиологов в круг лиц, принимающих решение о старте/рестарте терапии ОАК.

Необходимо обратить внимание на появление указаний о желательном выборе НОАК в сравнении с варфарином у пациентов, перенесших ВЧК

(новое указание). И действительно, ранее выполненный метаанализ показал, что прием НОАК снижает риск развития ВЧК более чем на 50 % в сравнении с варфарином (ОШ 0,48; 95 % ДИ 0,39–0,59; $p < 0,0001$) [32], что может обуславливать приоритет перевода пациентов, принимающих варфарин, и у которых развилось ВЧК, на терапию НОАК. Данные проспективных исследований выглядят еще более впечатляющими, показывая снижение риска ВЧК до 62 % (для дабигатрана 150 мг 2 раза в день в сравнении с варфарином) [33]. Данное утверждение, имеющееся в обновленной версии клинических рекомендаций, согласуется с ранее имевшимися рекомендациями по ведению пациентов с ВЧК (АНА, 2015), в которых для данной рекомендации установлен класс IIa, уровень В [34].

Интересным в этом свете выглядит вопрос: необходимо ли придерживаться правил ведения пациента с ВЧК при геморрагической трансформации ИИ, в частности после проведения тромболитической терапии? Ряд наблюдательных исследований показывает, что ранний рестарт НОАК даже у таких пациентов вполне возможен. Так, в исследовании А. Alrohim и соавторов у 7 пациентов с ИИ, у которых перед рестартом терапии дабигатраном выявлялась геморрагическая трансформация, раннее назначение антикоагулянтной терапии не привело к появлению симптоматической геморрагической трансформации ни в одном из этих случаев [10]. Более того, у 3 из этих 7 пациентов на фоне терапии дабигатраном на 7-й день после ИИ отмечалось полное разрешение петехиальных кровоизлияний.

Таким образом, появление четких указаний на предпочтительное использование НОАК у пациентов с ВЧК, появление дополнительных критериев принятия решения о сроках старта/рестарта терапии (ЦАА) и утверждение консенсусного порядка принятия решения о сроках назначения ОАК, безусловно, являются полезным приобретением в новых рекомендациях. В то же время отсутствие временного интервала, несмотря на возможный низкий класс его доказательности, может представлять определенную проблему для практикующих врачей в реальной клинической практике.

Заключение

Появление обновленной версии клинических рекомендаций по такой значимой проблеме, как лечение ФП, — это своего рода контрольный пункт, на котором можно оценить направление движения научной мысли и ее приложение к практике. Касаясь обновленных положений о проведении антикоагулянтной терапии пациентам с ИИ и ВЧК можно сделать следующие выводы:

1. Постепенно накапливающиеся данные по выбору оптимальных сроков старта/рестарта терапии после ИИ в настоящее время не привели к качественному прорыву в понимании данного вопроса. Более того, отмена правила «1–3–6–12» требует обсуждения в неврологическом сообществе.

2. Отмена рекомендации назначения аспирина до рестарта НОАК после ИИ не играет значимой роли с учетом ее низкой доказательной базы, однако отсутствие обсуждений по этому вопросу в тексте рекомендаций требует уточнения данной позиции.

3. Появление в фокусе внимания рекомендаций вопроса ESUS, безусловно, отражает возрастающее внимание к данной проблеме, однако выбор оптимальной антитромботической терапии в настоящий момент ограничен ввиду недостаточной доказательной базы при данном патогенетическом варианте ИИ. Вместе с тем появление возможности выявлять с помощью шкал пациентов с возможной наибольшей пользой от дополнительного исследования является однозначным шагом вперед. Реализация этого аспекта на практике (технические возможности лечебных учреждений) требует обсуждения «на местах».

4. Появление дополнительных критериев выбора сроков рестарта терапии после ВЧК является плюсом и включает в междисциплинарную бригаду новых специалистов (рентгенологов) для принятия решения. Тем не менее отмена привычных рамок рестарта «4–8 недель» требует обсуждения с позиции «удобности» имевшихся временных сроков для принятия решения на практике.

5. Отмена правила «1–3–6–12» для ИИ и временных рамок «4–8 недель» для ВЧК отражает тенденцию к персонализированному подходу принятия решения в вопросах рестарта терапии ОАК в условиях отсутствия качественного прорыва в доказательной базе по данным вопросам. Однако однозначное принятие этой позиции может создать определенные трудности в рутинной практике.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(5):e1–e88. doi:10.1093/ejcts/ezw313
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020; ehaa612. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
3. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate,

predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008;39(8):2249–2256. doi:10.1161/STROKEAHA.107.510321

4. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2007;38(2):423–430. doi:10.1161/01.STR.0000254600.92975.1f

5. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15(5):625–651. doi:10.1093/europace/eut083

6. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12(10):1360–1420. doi:10.1093/europace/euq350

7. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Caso V, Becattini C, Marcheselli S et al. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the RAF Study. *Stroke*. 2015; 46(8):2175–2182. doi:10.1161/STROKEAHA.115.008891

8. Arihiro S, Todo K, Koga M, Furui E, Kinoshita N, Kimura K et al. Three-month risk-benefit profile of anticoagulation after stroke with atrial fibrillation: The SAMURAI-Nonvalvular Atrial Fibrillation (NVAf) Study. *Int J Stroke*. 2016;11(5):565–574. doi:10.1177/1747493016632239

9. Wilson D, Ambler G, Banerjee G, Shakeshaft C, Cohen H, Yousry TA et al. Early versus late anticoagulation for ischaemic stroke associated with atrial fibrillation: multicentre cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(3):320–325. doi:10.1136/jnnp-2018-318890

10. Alrohimi A, Ng K, Dowlatshahi D, Buck B, Stotts G, Thirunavukkarasu S et al. Early dabigatran treatment after transient ischemic attack and minor ischemic stroke does not result in hemorrhagic transformation. *Can J Neurol Sci*. 2020;47(5):604–611. doi:10.1017/cjn.2020.84

11. Hong KS, Kwon SU, Lee SH, Lee JS, Kim YJ, Song TJ et al. Rivaroxaban vs warfarin sodium in the ultra-early period after atrial fibrillation-related mild ischemic stroke: a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2017;74(10):1206–1215. doi:10.1001/jamaneurol.2017.2161

12. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, Dawson J, Warach S, Milling TJ et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol*. 2019;18(1):117–126. doi:10.1016/S1474-4422(18)30356-9

13. Weber R, Brenck J, Diener HC. Antiplatelet therapy in cerebrovascular disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;(210):519–546. doi:10.1007/978-3-642-29423-5_21

14. Saxena R, Koudstaal P. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4): CD000187. Published. 2004. doi:10.1002/14651858.CD000187.pub2

15. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360(20):2066–2078. doi:10.1056/NEJMoa0901301

16. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):429–438. doi:10.1016/S1474-4422(13)70310-7

17. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. *Stroke*. 2017;48(4):867–872. doi:10.1161/STROKEAHA.116.016414

18. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2478–2486. doi:10.1056/NEJMoa1313600
19. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S et al. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1906–1917. doi:10.1056/NEJMoa1813959
20. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med*. 2018;378(23):2191–2201. doi:10.1056/NEJMoa1802686
21. Geisler T, Poli S, Meisner C, Schreieck J, Zuern CS, Nägele T et al. Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): rationale and study design. *Int J Stroke*. 2017;12(9):985–990. doi:10.1177/1747493016681019
22. Healey JS, Gladstone DJ, Swaminathan B, Eckstein J, Mundl H, Epstein AE et al. Recurrent stroke with rivaroxaban compared with aspirin according to predictors of atrial fibrillation: secondary analysis of the NAVIGATE ESUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019;76(7):764–773. doi:10.1001/jamaneurol.2019.0617
23. Elkind M. ARCADIA: predicting risk for atrial cardiopathy poststroke. Available from: https://www.medscape.com/viewarticle/925471#vp_2.
24. Akoum N. Atrial fibrosis predicts recurrent stroke or new atrial fibrillation in patients with embolic stroke of undetermined source — a multi-center study. Available from: <https://www.dicardiology.com/content/atrial-fibrosis-predicts-recurrent-stroke-or-new-af-onset%20%20A0>
25. Li YG, Bisson A, Bodin A, Herbert J, Grammatico-Guillon L, Joung B et al. C2HEST score and prediction of incident atrial fibrillation in poststroke patients: a French Nationwide Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(13):e012546. doi:10.1161/JAHA.119.012546
26. Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Lip GY. Restarting anticoagulant treatment after intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent stroke, mortality and bleeding: a Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2015;132(6):517–525. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015735
27. Yung D, Kapral MK, Asllani E, Fang J, Lee DS; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Reinitiation of anticoagulation after warfarin-associated intracranial hemorrhage and mortality risk: the best practice for reinitiating anticoagulation therapy after intracranial bleeding (BRAIN) study. *Can J Cardiol*. 2012;28(1):33–39. doi:10.1016/j.cjca.2011.10.002
28. Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke*. 2003;34(7):1710–1716. doi:10.1161/01.STR.0000078311.18928.16
29. van Nieuwenhuizen KM, van der Worp HB, Algra A, Kappelle LJ, Rinkel GJE, van Gelder IC et al. Apixaban versus antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intra cerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation (APACHE-AF): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2015;16:393. doi:10.1186/s13063-015-0898-4
30. Al-Shahi Salman R, Dennis MS, Murray GD, Innes K, Drever J, Dinsmore L et al. The REstart or STopAntithromboticsRandomised Trial (RESTART) after stroke due to intracerebral haemorrhage: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):162. doi:10.1186/s13063-018-2542-6
31. Charidimou A, Imaizumi T, Moulin S, Biffi A, Samarasekera N, Yakushiji Y et al. Brain hemorrhage recurrence, small vessel disease type, and cerebral microbleeds: a meta-analysis. *Neurology*. 2017;89(8):820–829. doi:10.1212/WNL.0000000000004259
32. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955–962. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
33. Graham DJ, Baro E, Zhang R, Liao J, Wernecke M, Reichman ME et al. Comparative stroke, bleeding and mortality risks in older medicare patients treated with oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med*. 2019;132(5):596–604. e11. doi:10.1016/j.amjmed.2018.12.023
34. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032–2060. doi:10.1161/STR.0000000000000069

Информация об авторах

Янишевский Станислав Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6484–286X, e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru;

Скиба Ярослав Богданович — кандидат медицинских наук, врач-невролог Научно-исследовательского института онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0003–1955–1032, e-mail: yaver-99@mail.ru;

Полушин Алексей Юрьевич — кандидат медицинских наук, врач-невролог Научно-исследовательского института онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, ассистент кафедры неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0001–8699–2482.

Author information

Stanislav N. Yanishevskiy, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head, Research Laboratory for Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–6484–286X, e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru;

Iaroslav B. Skiba, MD, PhD, Neurologist, Research Institute of Oncology. Hematology and Transplantology n.a. R. M. Gorbacheva, Pavlov University, ORCID: 0000–0003–1955–1032, e-mail: yaver-99@mail.ru;

Alexey Y. Polushin, MD, PhD, Neurologist, Research Institute of Oncology. Hematology and Transplantology n.a. R. M. Gorbacheva, Pavlov University, ORCID: 0000–0001–8699–2482.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616-12-008.831-005.1

Статины у пациента с ишемическим инсультом: как рано начинать терапию?

С. Н. Янишевский¹, Я. Б. Скиба², А. Ю. Полушин²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Скиба Ярослав Богданович,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад.
И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Л. Толстого, д. 6–8, Санкт-
Петербург, Россия, 197022.
E-mail: yaver-99@mail.ru

Статья поступила в редакцию
26.08.20 и принята к печати 02.09.20.

Резюме

Несмотря на важность гиполипидемической терапии для вторичной профилактики острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, сроки начала терапии статинами у пациентов с ишемическим инсультом или рестарта ранее принимавшейся терапии строго не определены. В то же время продолжают накапливаться данные о наличии иных (помимо гиполипидемического механизма клинической эффективности) «плейотропных» механизмов действия статинов, в том числе при ишемии, определяя необходимость внедрения их в реальную клиническую практику. В настоящем обзоре обсуждаются данные об эффективности тактики раннего назначения статинов при ишемическом инсульте у различных групп пациентов и определяется непосредственно время назначения статинов после появления острой неврологической симптоматики, формируется оригинальная позиция авторов по данному вопросу.

Ключевые слова: дислипидемия, ишемический инсульт, клинические рекомендации, статины, плейотропные эффекты, аторвастатин, розувастатин

Для цитирования: Янишевский С. Н., Скиба Я. Б., Полушин А. Ю. Статины у пациента с ишемическим инсультом: как рано начинать терапию? Артериальная гипертензия. 2021;27(1):16–28. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-16-28

Statins in patients with acute ischemic stroke: when we should start therapy?

S. N. Yanishevskiy¹, I. B. Skiba², A. Y. Polushin²

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Iaroslav B. Skiba,
Pavlov University,
6–8 L. Tolstoy street, St Petersburg,
197022 Russia.
E-mail: yaver-99@mail.ru

Received 26 August 2020;
accepted 2 September 2020.

Abstract

Lipid-lowering therapy is known to be an important part of ischemic stroke secondary prevention, however, the exact timing of its initiation or re-starting in the patients with ischemic stroke is not yet defined strictly. Accumulating evidence of pleiotropic (i. e. non-lipid-lowering) effects of statins in various conditions, including ischemia, urges their implementation in the clinical practice. In this review, we discuss the evidence on the effectiveness of early statin introduction in different populations of patients with ischemic stroke. We also attempt to define our original position on the optimal time after the acute onset of neurological symptoms to introduce lipid-lowering therapy.

Key words: dyslipidaemia, ischemic stroke, clinical practice guidelines, statins, pleiotropic effects, atorvastatin, rosuvastatin

For citation: Yanishevskiy SN, Skiba IB, Polushin AY. Statins in patients with acute ischemic stroke: when we should start therapy? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(1):16–28. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-16-28

Введение

Коррекция дислипидемии — один из важных аспектов вторичной профилактики ишемического инсульта (ИИ). Данное утверждение основано на безусловной значимой роли атеросклеротического процесса в патогенезе развития цереброваскулярных событий. Вместе с тем практические аспекты коррекции нарушения липидного обмена у пациентов с ИИ сформулированы и освещены далеко не исчерпывающе, особенно в сравнении с другими аспектами вторичной профилактики (например, в сравнении с антитромботической терапией). В этой связи нами предпринята попытка сформировать позицию по обоснованию сроков старта гиполипидемической терапии у пациентов с ИИ.

В рамках формирования позиции по данной проблеме необходимо обратить внимание на ряд особенностей восприятия неврологическим сообществом вопросов коррекции нарушений липидного обмена.

Во-первых, основные принципы коррекции дислипидемий изложены в клинических рекомендациях, авторами которых выступают коллективы кардиологов и липидологов, что формирует ряд особенностей восприятия неврологами данных рекомендаций.

Во-вторых, разделы данных рекомендаций, касающиеся коррекции дислипидемии у пациента с ИИ, изложены весьма кратко и не раскрывают в полной мере ряд практических аспектов реализации данной терапевтической интервенции.

В-третьих, имеющиеся клинические рекомендации по вопросам вторичной профилактики ИИ, сформированные неврологическим сообществом, фактически отсылают читателя к рекомендациям кардиологов/липидологов, при этом практически не давая каких-либо дополнительных рекомендаций по обсуждаемому нами вопросу. Образно выражаясь спортивной терминологией, неврологическое сообщество играет «выездной матч», и многочисленные

«болеельщики» данного сообщества вынужденно разместились на верхнем ярусе трибуны в уголовном секторе.

В-четвертых, возможным объяснением (но не оправданием) сложившейся ситуации с клиническими рекомендациями может служить отсутствие большого научного багажа, который бы оценивал роль дислипидемии именно у пациентов с развившимся ИИ. Действительно, в настоящее время доступны результаты лишь двух «больших» рандомизированных клинических исследований, посвященных вторичной профилактике ИИ (SPARCL [1] и TREAT STROKE to TARGET [2]), а также их субанализы.

В-пятых, необходимо признать и проблему приверженности (комплаенс врача?!) имеющимся рекомендациям по вопросам дислипидемии не только у практикующих неврологов, но и у ряда лидеров мнения внутри неврологического сообщества. Данные пять пунктов определяют не самый надежный фундамент по формированию устойчивой позиции практически по любым вопросам, касающимся коррекции дислипидемии у пациента, перенесшего ИИ.

Клинические рекомендации

Поставленный нами вопрос, когда начинать терапию статинами, требует этапного рассмотрения ряда клинических рекомендаций, клинических и экспериментальных исследований с последующим формированием итогового вывода. Начнем с анализа текстов клинических рекомендаций (табл.).

Как видно из представленной таблицы, вопрос о сроках начала гиполипидемической терапии находится вне фокуса имеющихся клинических рекомендаций. Представленная позиция в рекомендациях

ESC (2016, 2019) [3, 4] неконкретна и базируется на исследованиях, на основе которых действительно трудно сформулировать позицию по срокам начала терапии. Так, в исследовании A. Merwick и соавторов (2013) было показано, что у пациентов со стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий и транзиторной ишемической атакой предшествующий развитию церебрального события прием статинов снижал риски повторных cerebro-vascularных событий (3,8 % в группе с приемом статинов; 13,2 % в группе без приема статинов; $p = 0,01$) [8]. В исследовании A. C. Flint и соавторов (2017) была показана взаимосвязь между приемом статинов и снижением риска повторного ИИ у пациентов с фибрилляцией предсердий; сроки старта гиполипидемической терапии при ИИ в данном исследовании не оценивались [9]. В метаанализе P. Amarengo (2009), посвященном оценке эффективности терапии статинами в рамках вторичной профилактики инсульта, отсутствуют какие-либо данные анализа времени начала проводимой гиполипидемической терапии [10].

Клинические рекомендации по лечению пациентов с ИИ в остром периоде (2018) после публикации обновленной версии утратили блок рекомендаций, посвященных терапии статинами [7]. Вместе с тем изначально опубликованный документ содержал в себе две рекомендации:

- для пациентов, уже принимавших статины на момент развития ИИ, целесообразно продолжение терапии статинами в остром периоде (Класс Па, Уровень В);
- пациентам с ИИ, которым показано лечение статинами, целесообразно начинать его в условиях

Таблица

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СТАРТУ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ
У ПАЦИЕНТА С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ**

Клинические рекомендации	Информация о сроках назначения статинов при ишемическом инсульте
Клинические рекомендации по коррекции дислипидемии (ESC/EAS, 2016) [3]	Четко сформулированной рекомендации нет. Фраза в тексте: «максимально рано, насколько это возможно»
Клинические рекомендации по коррекции дислипидемии (ESC/EAS, 2019) [4]	Четко сформулированной рекомендации нет. Фраза в тексте: «максимально рано, насколько это возможно»
Вторичная профилактика ишемического инсульта (AHA/ASA, 2014) [5]	Нет указаний
Клинические рекомендации по лечению нарушений липидного обмена (AHA, 2018) [6]	Нет указаний
Клинические рекомендации по лечению пациентов с ишемическим инсультом (ASA, 2018) [7]	В итоговой версии нет указаний

стационара (Класс IIa, Уровень C) (пометка авторов — новая рекомендация).

В контексте рассматриваемого вопроса нас интересует именно вторая рекомендация, как содержащая временной параметр. В качестве обоснования ее формулирования авторами приводятся четыре исследования.

1. В исследовании N. Sanosian и соавторов (2006) было показано, что назначение статинов у пациентов с ИИ в период госпитализации повышает приверженность пациентов к гиполипидемической терапии и, в итоге, способствует увеличению количества пациентов, у которых удалось достигнуть целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [11].

2. В исследовании FASTER, которое больше известно как исследование, обосновывающее назначение двойной антитромботической терапии у пациентов с транзиторной ишемической атакой и малым инсультом в течение первых 90 дней от момента развития cerebrovasкулярного события, также сравнивались риски развития повторных событий на фоне назначения в первые сутки терапии симвастатином 40 мг в сравнении с плацебо. И если по антитромботической терапии были получены положительные результаты, то по вопросу раннего назначения статинов авторам не удалось сформировать должную выборку ввиду малого количества пациентов, которые поступали в стационар без предшествующего приема статинов [12].

3. Метаанализ, выполненный K. Hong и J. Lee (2015), был сфокусирован на трех вопросах: «влияет ли прием статинов перед развившимся ИИ на его исход?», «влияет ли отмена статинов в остром периоде ИИ на функциональный исход?» и «влияет ли назначение статинов за период госпитализации у пациента с ИИ на его исход?». В аспекте рассматриваемого нами вопроса остановимся именно на третьем пункте, по которому авторам удалось включить 10 исследований и 1 метаанализ, ни в одном из которых конкретное время начала терапии не учитывалось. Действительно, проведенный метаанализ показал, что старт терапии статинами в условиях стационара у пациента с ИИ ассоциирован с лучшим функциональным исходом по шкале Рэнкина (отношение шансов (ОШ) 1,31, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,12–1,53; $p = 0,001$) и снижением летальности (ОШ 0,41, 95 % ДИ 0,29–0,58; $p < 0,001$). Схожие результаты были получены при рассмотрении группы пациентов, которым проводилась тромболитическая терапия (ТЛТ), несмотря на повышение риска геморрагической трансформации на 63 % ($p = 0,035$). Выводы, сделанные авторами метаанализа, крайне актуальны: с учетом того факта, что большая часть

включенных в анализ исследований были наблюдательными, выявленные положительные результаты по раннему применению статинов у пациентов с ИИ требуют уточнения с помощью проведения рандомизированных исследований [13].

4. Исследование ASSORT, опубликованное позже вышеперечисленных, как раз и явилось тем исследованием (открытое мультицентровое рандомизированное контролируемое), которое должно было уточнить позицию по вопросу сроков старта терапии статинами у пациентов с ИИ [14]. Результаты исследований оказались нейтральными: назначение статинов в первые 24 часа не оказывало влияния на функциональный исход и на частоту возникновения повторного ИИ в сроки 90 дней от развития cerebrovasкулярного события. На наш взгляд, с целью самостоятельной интерпретации результатов данного исследования важно обратить внимание на некоторые особенности его дизайна и выборки. Во-первых, среди назначаемых препаратов применялись следующие: аторвастатин 20 мг, питевастатин 4 мг и розувастатин 5 мг. Как мы видим, ни аторвастатин, ни розувастатин не использовались в дозировках, определяющих высокоинтенсивный режим терапии статинами (аторвастатин 40–80 мг, розувастатин 20–40 мг). Эта особенность дизайна исследования выглядит важной, так как именно высокоинтенсивный режим терапии показан пациентам очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений [6]. Во-вторых, обращают на себя внимание параметры липидограммы: фактически у всех пациентов наблюдалась клинически значимая гипертриглицеридемия (медиана данного параметра в группах сравнения составила 3,16 и 3,11 ммоль/л), а данный фактор, безусловно, мог влиять на эффективность реализуемой терапии не в контексте плеiotропных эффектов, а в контексте достижения целевых значений.

Как было сказано выше, данные рекомендации были удалены из итоговой версии документа, однако формирование таких позиций было вполне оправдано с учетом имеющейся доказательной базы. Авторы рекомендации абсолютно корректно формировали временные рамки по старту терапии (в период госпитализации), так как более детальных временных параметров с позиции имеющихся исследований сформулировать не представлялось возможным.

Рассмотрение рекомендаций по острому коронарному синдрому и чрескожному коронарному вмешательству

Необходимость обсуждения сроков назначения статинов пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) продиктована несколькими соображениями. Во-первых, ИИ, безусловно, находится

в континууме сердечно-сосудистых событий атеросклеротического генеза, где ОКС занимает одно из ведущих мест. Именно поэтому не учитывать доказательную базу по применению статинов при ОКС было бы непозволительной роскошью. Конечно, патогенетическая гетерогенность ИИ и ОКС однозначно определяет невозможность прямого переноса результатов исследований у этих групп пациентов. Однако рассмотрение трендов формирования рекомендаций по гиполипидемической терапии при ОКС может дать дополнительный материал для рассуждений и заимствования некоторых методологических приемов. Действительно, клинические рекомендации по коррекции дислипидемии [4] разделяются на две группы: пациенты с ОКС и пациенты с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) (экстренным и плановым). Данное разделение выбрано не зря и позволяет разделять массив имеющихся научных исследований по принципу наличия/отсутствия реваскуляризации — нет никаких сомнений, что результаты оценки исходов у этих двух групп пациентов могут быть различны. С учетом возрастающего количества пациентов с ИИ, которым выполняются те или иные виды реканализации, схожее деление мы применим и при анализе научных исследований по вопросу статинотерапии при ИИ.

Клинические рекомендации по коррекции дислипидемии [4] описывают старт гиполипидемической терапии у пациентов с ОКС следующим образом: «у пациента с ОКС рекомендовано назначать (продолжать) высокоинтенсивную терапию статинами настолько рано, насколько это возможно без учета исходного уровня ХС ЛПНП при отсутствии противопоказаний к таковой терапии» (Класс I, Уровень А). В данной рекомендации обращает на себя внимание то, что фраза «максимально рано, насколько это возможно» в определенной степени условна и оставляет врачу возможность для маневра. В тексте рекомендаций указывается, что эксперты советуют начинать терапию в течение 1–4 дней от развития события. Интересно рассмотреть следующий вопрос: «На данных каких исследований сформирована данная рекомендация в части временных параметров и на чем основано пояснение в тексте рекомендаций?».

Важно, что большой массив исследований, представленных экспертами в качестве обоснования своей позиции, большей частью содержат исследования и метаанализы, сфокусированные на пациентах с ЧКВ. Это неудивительно, так как в реальной клинической практике ЧКВ выполняется большинству пациентов с ОКС. Вместе с тем экспертами указаны и два исследования с позитивным результатом, в которых пациентам не выполнялась реваскуляризация. Так, в исследовании PROVE IT-

TIMI рандомизация происходила в течение 10 дней после ОКС, а основной акцент анализа данных сделан на сравнении различных доз статинов и времени получения преимущества от той или иной тактики; временных характеристик по началу терапии статинами не представлено [15]. Зато в исследовании MIRACL временные рамки старта терапии статинами четко прописаны: назначение аторвастатина 80 мг или плацебо осуществлялось в период 24–96 часов от поступления в стационар, медиана составила 63 часа [16]. Таким образом, эксперты указывают, что статины надо назначать как можно раньше, при этом на уровне «совета» считают целесообразным делать это на 1–4-е сутки. Данная позиция полностью соответствует исследованиям, на которые эксперты ссылаются.

Касаемо пациентов, подвергающихся ЧКВ, эксперты рекомендуют «рутинное использование назначения высокоинтенсивной терапии статинами у пациентов перед проведением ЧКВ по поводу ОКС и для плановой ЧКВ» (Класс IIa, Уровень B). С учетом указанных в рекомендации двух групп пациентов (ЧКВ при ОКС/плановая ЧКВ) рассмотрение доказательной базы также должно быть разделено.

Доказательством эффективности перипроцедурного применения высокоинтенсивной терапии статинами у пациентов с ОКС, направляемых на ЧКВ, можно считать результаты исследования SECURE-PCI [17]. Результаты показали снижение риска больших кардиоваскулярных событий на 46 % у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Однако в исследовании обращает на себя внимание группа пациентов, у которых начиналась терапия аторвастатином, но по тем или иным причинам ЧКВ не выполнялось (выбрана тактика консервативного лечения, выполнено аортокоронарное шунтирование, диагноз «ОКС» не являлся окончательным). У данной группы пациентов отсутствовало преимущество от назначения аторвастатина в сравнении с плацебо по всем показателям первичной комбинированной конечной точки. Важными можно считать результаты post-hoc анализа данного исследования, в котором была выявлена польза от применения аторвастатина в виде снижения риска развития «больших» сердечно-сосудистых событий вне зависимости от типа ОКС (ОШ 0,72, 95 % ДИ 0,54–0,96; $p < 0,05$).

При рассмотрении перипроцедурного применения статинов при плановом ЧКВ авторы рекомендаций приводят метаанализ G. Patti (2011) как основное исследование, на котором базировалась данная рекомендация [18]. В метаанализ было включено 13 рандомизированных клинических исследований, при этом в половину из них включены пациенты с ОКС. Результаты анализа показали, что применение

тактики использования высокоинтенсивной терапии статинами перед ЧКВ снижало периоперационные риски (инфаркт миокарда на 46 %) и риск больших кардиоваскулярных событий через 30 дней после вмешательства на 44 %. Примечательно, что эффект от назначения статинов перед ЧКВ зависел от уровня С-реактивного белка (СРБ). При нормальном значении СРБ перед ЧКВ назначение статинов снижало риски периоперационного инфаркта миокарда на 31 % ($p = 0,02$), а у пациентов с исходно высоким СРБ такая тактика позволяла снизить риск на 68 % ($p < 0,001$). Неудивительно, что один из выводов, который сделали авторы метаанализа, — это то, что противовоспалительный эффект статинов позволяет достигать таких результатов. Кроме того, анализируя результаты данного метаанализа, можно полагать, что выявленная польза от раннего назначения статинов мало зависела от собственно гиполипидемического эффекта: в половину исследований включались пациенты, ранее не принимавшие статины, и которые получали их перед ЧКВ в среднем за 12 часов до проведения операции.

Результаты представленных исследований, а также Рекомендации ESC 2019 дают возможность утверждать, что плеiotропные эффекты статинов признаны и активно внедрены в практику как минимум кардиологическим сообществом. Несомненно, что реализация позиции по раннему назначению статинов при ОКС и ЧКВ основана именно на роли плеiotропных эффектов, а не на собственно гиполипидемическом эффекте или эффекте по стабилизации бляшки (эффекты, которые развиваются через несколько недель от начала приема).

Плеiotропные эффекты статинов

Поиск новых мишеней для уже использующихся препаратов (репозиционирование) — один из трендов в современной клинической фармакологии, который активно развивается ввиду ряда лечебных и экономических причин. Этот тренд затронул и статины с учетом наличия у этой группы препаратов плеiotропных эффектов, которые в определенной степени являются предметом споров в научной среде. И действительно, размах позиций по данному вопросу среди специалистов колеблется от полного отрицания клинической значимости плеiotропных эффектов до активного пропагандирования представлений об их высокой значимости.

О наличии у статинов плеiotропных эффектов известно с середины 1990-х годов. Их изучению посвящен огромный массив лабораторных, экспериментальных, клинических исследований, систематических обзоров и проблемных статей. Одним из ключевых плеiotропных эффектов статинов рас-

сматривается их противовоспалительный эффект. Установлено, что основным фактором, инициирующим синтез СРБ гепатоцитами, являются цитокины, прежде всего интерлейкин-6. Поскольку СРБ, интерлейкины и молекулы адгезии относятся к маркерам воспаления, то снижение их уровня может расцениваться как положительный эффект.

Именно данной тематике был посвящен один из пленарных докладов на 87-м конгрессе Европейского общества атеросклероза, который фокусировался на вопросе взаимосвязи снижения выраженности воспаления и рисков атеротромбоза [19]. Оценка влияния иных групп препаратов с противовоспалительным эффектом на риск развития сердечно-сосудистых событий в последнее время является весьма актуальной и рассматривается не только применительно к статинам. Для широкого анализа в настоящее время доступны результаты исследований COLCOT (колхицин) [20], CANTOS (канакинумаб) [21] и CIRT (метотрексат) [22], подтверждающие актуальность изучения роли воспаления при невоспалительных заболеваниях. По большей части позитивные результаты этих исследований позволяют «перекинуть мостик» в прошлое, к исследованию JUPITER [23], в котором розувастатин показал значимое снижение уровня СРБ и ассоциированное с этим снижение рисков сердечно-сосудистых событий. Схожие по дизайну исследования в недавнем прошлом были реализованы и для других статинов, в частности питевастатина (исследование REAL-CAD) [24].

Еще одним плеiotропным эффектом статинов считается их анти тромботическая активность. Известно, что на ранних этапах лечения статинами возникает активация фибринолиза, подавление прокоагуляционной активности крови [25]. В исследовании К. К. Ray (2005) было показано позитивное влияние статинов на показатели гемостаза и вазорегулирующую способность сосудистой стенки у больных нестабильной стенокардией [15]. На фоне терапии аторвастатином наблюдали снижение агрегации тромбоцитов уже через 2 недели его применения [26]. В ряде исследований продемонстрированы положительные эффекты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на параметры фибринолиза [27]. На фоне терапии правастатином отмечено снижение уровня ингибитора активации плазминогена 1-го типа (PAI-1) на 26–56 % [26].

В последние годы продемонстрировано положительное действие статинов на функцию эндотелия и жесткость артерий. Статины восстанавливают способность эндотелия к вазодилатации вследствие увеличения выработки эндотелием NO (оксид азота) через механизм усиления экспрессии NO-синтазы. Этот эффект развивается вследствие как липидно-

мализующего действия статинов, так и независимо от него. Так, посредством активации протеинкиназы В (серин/треонинкиназы) непосредственно в эндотелиальных клетках фосфорилирование эндотелиальной синтазы NO (eNOS) вызывает повышение продукции NO при назначении симвастатина. Итогом ингибирования избыточного синтеза одного из основных блокаторов активации eNOS кавеолина-1 является стимуляция продукции NO, что достигается при использовании статинов в очень малых концентрациях (0,01 нмоль), то есть намного меньших, чем необходимо для продукции NO (10 нмоль). Таким образом, это действие статинов можно расценивать как липиднезависимое, иными словами — как проявление плейотропного эффекта.

Статины при ишемическом инсульте

Как рассматривалось выше, исследование ASSORT является одним из исследований, посвященных изучению сроков начала гипOLIПИдемической терапии при ИИ [14]. Результаты данного исследования, которые необходимо оценивать через призму особенностей популяции пациентов, оказались негативными, не показав какого-либо преимущества тактики начала терапии статинами в первые сутки в сравнении с отсроченным их назначением.

Исследование ASSORT было не первым рандомизированным клиническим исследованием, целью которого была оценка тактики раннего назначения статинов при ИИ. Так, в целом ряде исследований оценивалось раннее применение розувастатина 20 мг [28], аторвастатина 80 мг [29–31] и симвастатина 40 мг [32, 33] по влиянию данных препаратов на выраженность неврологического дефицита, функциональный исход, летальность и размер инфаркта головного мозга. Метаанализ вышеперечисленных исследований, проведенный J. Fang и соавторами (2017), показал более низкий уровень по шкале NIHSS на 7-е сутки после ИИ (ОШ $-1,15$, 95 % ДИ $-1,65$ – $-0,66$; $p < 0,00001$; $I^2 = 0$ %) при выборе тактики раннего (в первые 48 часов) назначения статинов в сравнении с пациентами без начала терапии в данные временные сроки [34]. Важно добавить, что при оценке ОШ уменьшения размера инфаркта мозга тактика раннего назначения статинов не показала преимуществ, при этом данные результаты оценивались в условиях крайне высокой гетерогенности групп в исследованиях ($I^2 = 78$ %). Анализируя исследования, которые вошли в данный метаанализ, для определения «веса» полученных результатов стоит обратить внимание на объем выборки в них — в половине работ количество пациентов не превышало 100 человек. В связи с этим целесообразно обратиться к реальной клинической практике —

результаты проспективных и ретроспективных когортных исследований, включивших в себя значительно большее число пациентов, в этом контексте выглядят весьма важными.

В проспективном популяционном исследовании D. NiChróinín и соавторов (2011) была показана безусловная польза от раннего начала терапии статинами (в первые 72 часа) или продолжения ранее имевшейся терапии данным классом препаратов в виде более благоприятных функциональных исходов и сниженной летальности, как в ближайшей перспективе (7 дней), так и отсроченно (90 дней, 1 год) [35]. Особенности данного исследования можно считать отсутствием пациентов, которым проводилась реперфузионная терапия (это исключало возможность комбинированного эффекта различных стратегий лечения), а также определение патогенетических подтипов ИИ: во всех группах пациентов (раннее назначение статинов, продолжение терапии статинами, без терапии статинами) самым частым из уточненных подтипов оказался кардиоэмболический (29,8–45,5 %).

Целый ряд других наблюдательных исследований сфокусирован на когорте пациентов с ИИ, которым выполнялась реканализация.

Исследование The THRaST (The THRombolysis and STatins) представляет собой ретроспективное мультицентровое исследование, основанное на анализе баз данных, в котором сравнивали две группы: пациенты с ранним назначением статинов (препараты назначались в течение 72 часов после внутривенной ТЛТ) и пациенты без раннего назначения статинов (гетерогенная группа, которая включала как пациентов, принимавших ранее статины, но которым они были отменены после ТЛТ, так и пациентов, которые никогда ранее не принимали статины) [36]. В исследование были включены 2072 пациента, у которых оценивались как эффективность использования тактики раннего применения статинов (динамика неврологического дефицита по шкале NIHSS, а также функциональные исходы по модифицированной шкале Рэнкина), так и ее безопасность (ранняя и отсроченная летальность, а также развитие геморрагических осложнений в виде симптоматического внутримозгового кровоизлияния II типа). В контрольной точке анализа (через 7 дней от развития ИИ) результаты исследования показали, что раннее назначение статинов имело более высокие показатели ОШ по таким параметрам, как неврологическое улучшение (ОШ 1,68, 95 % ДИ 1,26–2,25; $p < 0,001$) и значимое неврологическое улучшение (ОШ 1,43, 95 % ДИ 1,11–1,85; $p = 0,006$), с благоприятным функциональным исходом (ОШ 1,63, 95 % ДИ 1,18–2,26; $p = 0,003$), а также снижение риска

неврологического ухудшения (ОШ 0,31, 95 % ДИ 0,19–0,53; $p = 0,001$) и наступления летального исхода (ОШ 0,48, 95 % ДИ 0,28–0,82; $p = 0,007$). Важно добавить, что тактика раннего применения статинов не только не повышала риск геморрагической трансформации после проведенной ТЛТ (ОШ 0,56, 95 % ДИ 0,21–1,53; $p = 0,261$), но была ассоциирована с тенденцией к меньшему количеству симптоматических кровоизлияний (1,2 % в группе раннего назначения статинов и 3,8 % в группе без применения такой тактики контроля). Интерпретация результатов безопасности должна осуществляться через призму дизайна исследований: частота геморрагических осложнений оценивалась в течение 36 часов от момента ИИ, то есть при контрольном КТ головного мозга после ТЛТ. Это дополнение выглядит весьма важным, так как фактически уводит в дискуссию о безопасности применения статинов в иную плоскость: большинство дискуссий как в позиционных статьях, так и в клинических рекомендациях обсуждают возможность повышения рисков геморрагического инсульта на фоне терапии статинами при длительном применении препаратов данного класса. Весьма полезным выглядит представленный авторами анализ влияния конкретных препаратов и их дозировок на оцениваемые исходы. Многофакторный анализ показал, что только использование аторвастатина 40–80 мг было ассоциировано со значимым неврологическим улучшением (ОШ 1,52, 95 % ДИ 1,04–2,23; $p = 0,032$). Наибольшее преимущество по параметру «благоприятный функциональный исход через 3 месяца» достигалось реализацией тактики раннего назначения статинов во временной период 0–24 часа от момента ИИ (ОШ 1,88, 95 % ДИ 1,20–2,96; $p = 0,006$). Эти результаты согласуются с результатами исследования К. Tziomalos (2015), показавшего отчетливый дозозависимый эффект статинов при реализации преимущества от тактики раннего назначения данного класса препаратов [37].

Для полноты картины необходимо указать на определенные исходные различия в группах сравнения, которые, как правило, наблюдаются в любых регистровых исследованиях и которые однозначно стоит учитывать при интерпретации результатов, особенно если в дальнейшем авторами исследований не использовалась псевдорандомизация. Для данного исследования характерен ряд недостатков, присущих большинству исследований с подобным дизайном, в частности — разнородность выборки. Так, в группе пациентов с использованием тактики раннего применения статинов исходный уровень ХС ЛПНП был значимо выше, значимо чаще наблюдалась артериальная гипертензия, а пропорция пациентов, которым ТЛТ выполнялась в период

3–4,5 часа от дебюта ИИ, была больше. Для группы без применения тактики раннего назначения статинов было характерно большее количество пациентов с фибрилляцией предсердий, более высокий балл по шкале NIHSS, значимо чаще наблюдался феномен спонтанного контрастирования средней мозговой артерии.

В ретроспективном анализе М. Capellari (2011) также было показано преимущество назначения статинов в течение 24 часов от развития ИИ у пациентов, которым проводилась ТЛТ, в виде снижения выраженности неврологического дефицита и более благоприятного функционального исхода [38].

Возможные различия результатов раннего назначения статинов могут быть следствием патогенетической гетерогенности групп пациентов с разными подтипами ИИ и при различных вариантах реперфузионной терапии. Так, в ретроспективном наблюдательном исследовании J. Kang и соавторов (2015) в общей когорте пациентов с ИИ тактика раннего назначения статинов оказалась эффективной как в плане снижения выраженности неврологического дефицита, так и в плане безопасности такой терапии [39]. Вместе с тем подгрупповой анализ выявил несколько трендов: отсутствие преимуществ в группах пациентов с кардиоэмболическим инсультом в противовес с отличными результатами по влиянию на функциональный исход в группе пациентов с некардиоэмболическим инсультом. При проведении субанализа обнаружилось, что, в зависимости от вида реперфузионной терапии, в группах пациентов только с ТЛТ или только с тромбэкстракцией тактика раннего назначения статинов не имела преимуществ, однако в группе пациентов, получивших комбинированную реперфузионную терапию, отмечалась статистически значимая польза от применения тактики раннего назначения статинов. Последний факт может указывать на то, что при комбинированной реканализации реализация плеiotропных эффектов статинов может иметь дополнительную пользу для пациента.

Схожие результаты были получены и в исследовании Н. G. Jeong и соавторов (2017), в котором оценивалось влияние раннего назначения статинов на функциональный исход и риск геморрагической трансформации через 3 месяца у пациентов с ИИ, и которым выполнялась реперфузионная терапия [40]. Также в работе применяли кластерный анализ для оценки влияния нескольких десятков параметров на данные конечные точки. Исследование по дизайну явилось ретроспективным одноцентровым регистровым исследованием, в которое были включены 857 пациентов. С целью детальной оценки влияния времени назначения статинов на

исход авторы исследования смогли не только задать временной интервал оценки (0–72 часа), но и разделить его на три группы (0–12 часов, 12–24 часа, 24–72 часа). Прежде чем перейти к рассмотрению результатов исследования, целесообразно указать, какие конкретно препараты и в каких дозировках назначались пациентам. Аторвастатин в различных дозировках назначался в 94,3 % случаев, старт с высокоинтенсивного режима терапии (аторвастатин 40–80 мг, розувастатин 20–40 мг) при раннем назначении в первые трое суток составлял 77,2 %. Обращает на себя внимание низкая частота назначения розувастатина (2,1 % в режимах 10 и 20 мг).

Раннее назначение статинов (в первые 72 часа) в различные периоды сопровождалось снижением инвалидизации по шкале Рэнкина, однако максимальное снижение рисков наблюдали в группе до 12 часов (ОШ 1,70, 95 % ДИ 1,17–2,46; $p = 0,01$). Подгрупповой анализ показал, что раннее назначение статинов (до 72 часов) давало преимущество по параметру «степень инвалидизации по шкале Рэнкина через 3 месяца после ИИ» при атеротромботическом подтипе (ОШ 2,02, 95 % ДИ 1,07–3,82; $p = 0,03$) и «другом подтипе» (не атеротромботический и не кардиоэмболический) (ОШ 1,90, 95 % ДИ 1,02–3,53; $p = 0,04$); при этом такая терапия не имела преимуществ у пациентов с кардиоэмболическим подтипом инсульта (ОШ 1,28, 95 % ДИ 0,87–1,88; $p = 0,22$). Подгрупповой анализ также показал, что эффективность раннего назначения статинов зависела от вида реперфузии, а также от приема статинов до развития ИИ: наблюдался статистически значимый перевес в пользу более низкой степени инвалидизации через 3 месяца после ИИ при комбинированной ревазуляризации (t-РА + эндоваскулярное лечение (ОШ 1,88, 95 % ДИ, 1,18–3,00; $p = 0,01$)), а также у пациентов, ранее не принимавших статины (ОШ 1,43, 95 % ДИ 1,03–1,98; $p = 0,03$).

Таким образом, приведенные результаты когортных исследований показывают преимущества тактики раннего назначения статинов в реальной клинической практике. По результатам анализа данных исследований можно сформировать три основных тренда. Во-первых, максимальная эффективность раннего назначения статинов проявляется при атеротромботическом подтипе ИИ, хотя не все исследования предоставляют достаточную информацию для формирования такого мнения. Действительно, в исследовании ASSORT критерием исключения являлся кардиоэмболический инсульт; в итоговой характеристике такой подтип в итоге был диагностирован у 4 % пациентов группы раннего назначения и в 7 % в группе без таковой

тактики [14]. В исследовании D. NiChro'inin и соавторов (2011) подгрупповой анализ оценки эффективности тактики раннего назначения статинов по подтипам инсульта не проводился. Особенностью исследования явилась очень низкая частота атеротромботического подтипа ("large artery") — 1–23 % при высокой частоте кардиоэмболического подтипа (29,8–45,5 %) [35]. Исследование The THROMbolysis and STatins (THRaST) также не фокусируется на оценке эффективности и безопасности ранней инициации терапии статинами в зависимости от подтипа инсульта [36]. Ретроспективный анализ M. Capellari (2011) не позволяет фокусироваться на оценке функциональных исходов и других параметров в группе раннего назначения статинов в зависимости от подтипа инсульта, да и сделать это было бы весьма затруднительно. Например, число пациентов, которым в раннем периоде не назначались статины и у которых определен лакунарный подтип инсульта, составило 3 [38]. В исследовании H. G. Jeong и соавторов (2017) именно в группе атеротромботического подтипа инсульта выявлялась польза по более благоприятному функциональному исходу через 90 дней от начала назначения статинов (ОШ 2,02, 95 % ДИ 1,07–3,82; $p = 0,03$), что не было характерным для группы с кардиоэмболическим подтипом [40]. Схожие результаты получены и в исследовании J. Kang и соавторов (2015) — отсутствие эффекта при кардиоэмболии и положительный эффект на функциональный исход в группе некардиоэмболического инсульта (атеротромботический + другой уточненной + неуточненной этиологии) [39].

Во-вторых, эффективность раннего назначения статинов продемонстрирована и при использовании реперфузионной терапии. Профибринолитический эффект в острой фазе может обуславливать такие особенности эффективности статинов. Кроме того, профибринолитический и антитромботический эффекты раннего назначения статинов (в первые 24 часа) могут сглаживать антифибринолитический и прокоагуляционный эндогенные ответы, тем самым потенцируя эффект от проводимой реперфузионной терапии [41]. По факту применение тромболитика запускает каскад активации прокоагуляционных факторов в течение 3 суток после проведения процедуры — данное утверждение может определять раннюю реокклюзию и повторные инсульты после изначально успешной реперфузии [42]. Гипотетически именно эти предпосылки могут лежать в основе более низкой эффективности статинов у пациентов с кардиоэмболическим инсультом ввиду иного в сравнении с атеротромбозом механизма формирования тромбов и их гистологических характеристик

(прежде всего, более высоких показателей соотношения фибрин/тромбоциты) [43].

В-третьих, наблюдалась лучшая реализация положительного эффекта у пациентов, ранее не принимавших статины. Как было сказано выше, в ряде исследований была показана позитивная прогностическая роль по влиянию на исход приема статинов перед развитием инсульта. Вместе с тем этот факт заставляет внимательно обсудить группы сравнения в исследованиях как один из факторов, определяющих итоговые результаты в них. В одних исследованиях учитывался факт приема статинов перед инсультом (да/нет) и не учитывалась дальнейшая тактика гиполипидемической терапии (продолжалась/прерывалась), и получены позитивные результаты. В других исследованиях, где факт отмены (прерывания) терапии статинами в стационаре у пациентов, которые их ранее получали, не учитывался, было показано, что отмена ухудшает прогноз. В третьих исследованиях сравнивали группы пациентов с ранним назначением статинов, куда также включались пациенты, продолжавшие прием препарата, в сравнении с пациентами, которые не принимали статины и не получавшие их в остром периоде инсульта — результат негативный. Мы видим разные методологии формирования групп и разные аспекты одного и того же вопроса — применения статинов в остром периоде ИИ. Но, возможно, именно такая гетерогенность исследований не позволяла получить корректные данные об эффективности тактики раннего назначения статинов. В этой связи можно выдвинуть следующее предположение: тактика раннего назначения статинов позволяла достигать преимуществ у пациентов, которые ранее не принимали статины. Предположение о том, что именно назначение статинов “de novo” может дать особые преимущества, основано на результатах ряда исследований. В исследованиях D. NíChróinín (2017) и M. Carrellari (2011) максимальный эффект наблюдался у пациентов, ранее не принимавших статины [35, 36]. Эти данные могут указывать на наличие эффекта «сатурации» для плеiotропных свойств статинов — достижения максимального эффекта в течение 2–3 недель с последующим «плато» в отношении возможностей увеличения их пользы [38].

Плеiotропные эффекты статинов при ишемическом инсульте

Патофизиологические основы возможного позитивного влияния статинов при ИИ весьма разнообразны, а ведь для практикующего врача, действительно, очень важно увидеть тот «замок» из мишени в центральной нервной системе, к которому может подойти «ключ» в виде плеiotропных эффектов ин-

гибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Несмотря на то, что головной мозг составляет лишь 2 % от массы тела, он содержит до 25 % всей массы холестерина в организме. Следующей важной особенностью является факт практически полного отсутствия возможности получения головным мозгом холестерина из крови в связи с наличием гематоэнцефалического барьера, поэтому синтез холестерина “de novo” — фактически единственный источник данного вещества для органа. Гипотеза, объясняющая гомеостаз холестерина в центральной нервной системе, заключается в утверждении, что нейроны практически полностью импортируют холестерин из астроцитов вместо самостоятельного синтеза [44]. Холестерин играет важную роль в целом ряде процессов, являясь структурным элементом клеточных мембран, миелиновой оболочки, принимая участие в различных звеньях синаптогенеза. В настоящее время нет никаких сомнений, что статины могут напрямую влиять на функцию головного мозга. Экспериментальные данные показывают, что для липофильных статинов проникновение через гематоэнцефалический барьер не представляет проблемы, для гидрофильных статинов этот процесс реализуется через активный транспорт [45].

На наш взгляд, в свете рассматриваемого вопроса воздействие на эндотелиальную дисфункцию, противовоспалительный эффект, индукция ангиогенеза, антиоксидантное действие и антитромботическая активность — вот те эффекты статинов, на которые можно опираться, обосновывая позицию по раннему назначению статинов при ИИ. Про влияние на эндотелиальную функцию через повышение активности NO-синтазы было сказано выше. В дополнение следует указать, что в эксперименте на мышах симвастатин улучшал исход экспериментальной ишемии головного мозга, при этом не оказывая положительного эффекта у линии мышей с искусственным дефицитом NO-синтазы [46]. Также доказана роль сниженной активности данного фермента в запуске каскада апоптоза в очаге ишемии [47]. Противовоспалительный эффект статинов может реализовываться в предотвращении повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера путем ингибирования активации металлопротеиназ в астроцитах, что особенно наглядно было показано в экспериментах по активации данной группы ферментов с использованием rt-PA [48, 49]. Антитромботический эффект статинов, описанный выше, также реализуется через снижение уровней провоспалительных цитокинов; схожий механизм можно обсуждать в контексте ишемией индуцированного воспаления [50]. Возможным позитивным механизмом влияния статинов на острую ишемию

головного мозга может являться снижение количества активных форм кислорода и связанной с ним степени активации микроглии [47]. Дополнительным фактором уменьшения выраженности повреждения при ишемии головного мозга может являться независимый от мевалонового каскада путь, связанный с взаимодействием в качестве лиганда статинов с рецепторами, активируемыми пероксисомными активаторами, и через транскрипционные факторы, и увеличением синтеза нейротрофических факторов, в частности BDNF [51].

Итоговая позиция

Представленный анализ доступной информации по проблеме сроков начала терапии статинами при ИИ был основан на оценке имеющихся клинических рекомендаций, данных исследований по раннему применению статинов у пациентов с ОКС и ЧКВ, ряде имеющихся публикаций по раннему применению статинов у пациентов с ИИ на фоне проведенной реперфузионной терапии, а также оценке имеющихся данных о плейотропных эффектах статинов в свете современных тенденций по репозиционированию лекарственных препаратов и роли иных (помимо дислипидемии) факторов риска в развитии сердечно-сосудистых событий.

Проведенный анализ позволяет утверждать, что раннее назначение статинов:

- активно реализуется в кардиологии;
- имеет определенную доказательную базу по использованию данной тактики у пациентов с ИИ с наиболее позитивными результатами у пациентов на фоне реперфузионной терапии;
- реализуется через плейотропные эффекты данной группы препаратов.

Сроки начала гиполипидемической терапии при ИИ, увы, являются одним из «белых пятен» в имеющихся руководящих документах. Отсутствие четких указаний по срокам старта терапии статинами обусловлено относительно малым количеством данных и разнонаправленными результатами имеющихся в настоящий момент исследований. Вместе с тем детальный анализ доступного научного материала позволяет сформулировать обоснованную позицию по данному вопросу, при этом осознавая место такого вывода в иерархии доказательной медицины: у пациента с ИИ рекомендовано назначать (продолжать) высокоинтенсивную терапию статинами настолько рано, насколько это возможно без учета исходного уровня ХС ЛПНП при отсутствии противопоказаний к таковой терапии и анамнестических данных о непереносимости статинов (класс доказательности — Ib, уровень доказательности — А).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/ References

1. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355(6):549–559. doi:10.1056/NEJMoa061894
2. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2020;382(1):9. doi:10.1056/NEJMoa1910355
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
5. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chomowitz MI, Ezekowitz MD et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160–2236. doi:10.1161/STR.0000000000000024
6. Goldberg RB, Stone NJ, Grundy SM. The 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guidelines on the management of blood cholesterol in diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(8):1673–1678. doi:10.2337/dci19-0036
7. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46–e110. doi:10.1161/STR.0000000000000158
8. Merwick Á, Albers GW, Arsava EM, Ay H, Calvet D, Coutts SB et al. Reduction in early stroke risk in carotid stenosis with transient ischemic attack associated with statin treatment. *Stroke*. 2013;44(10):2814–2820. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001576
9. Flint AC, Conell C, Ren X, Kamel H, Chan SL, Rao VA et al. Statin adherence is associated with reduced recurrent stroke risk in patients with or without atrial fibrillation. *Stroke*. 2017;48(7):1788–1794. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017343
10. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):453–463. doi:10.1016/S1474-4422(09)70058-4
11. Sanossian N, Saver JL, Liebeskind DS, Kim D, Razinia T, Ovbiagele B. Achieving target cholesterol goals after stroke: is in-hospital statin initiation the key? *Arch Neurol*. 2006;63(8):1081–1083. doi:10.1001/archneur.63.8.1081
12. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol*. 2007;6(11):961–969. doi:10.1016/S1474-4422(07)70250-8
13. Hong KS, Lee JS. Statins in acute ischemic stroke: a systematic review. *J Stroke*. 2015;17(3):282–301. doi:10.5853/jos.2015.17.3.282
14. Yoshimura S, Uchida K, Daimon T, Takashima R, Kimura K, Morimoto T. Randomized controlled trial of early versus delayed

statin therapy in patients with acute ischemic stroke: ASSORT Trial (Administration of Statin on Acute Ischemic Stroke Patient). *Stroke*. 2017;48(11):3057–3063. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017623

15. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1405–1410. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.077

16. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2001;285(13):1711–1718. doi:10.1001/jama.285.13.1711

17. Berwanger O, Santucci EV, de Barros E Silva PGM, de Andrade Jesuino I, Damiani LP et al. Effect of Loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome: the SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *J Am Med Assoc*. 2018;319(13):1331–1340. doi:10.1001/jama.2018.2444

18. Patti G, Cannon CP, Murphy SA, Mega S, Pasceri V, Briguor C et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation*. 2011;123(15):1622–1632. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.002451

19. [Electronic resource]. URL: <https://www.eassociety.org/news/news.asp?id=454492&hhSearchTerms=%22Ridker%22>

20. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497–2505. doi:10.1056/NEJMoa1912388

21. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119–1131. doi:10.1056/NEJMoa1707914

22. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med*. 2019;380(8):752–762. doi:10.1056/NEJMoa1809798

23. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195–2207. doi:10.1056/NEJMoa0807646

24. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, Takashima H, Abe M, Amiya E et al. High-dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD): a Randomized Superiority Trial. *Circulation*. 2018;137(19):1997–2009. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032615

25. Mihos CG, Santana O. Pleiotropic effects of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Int J GenMed*. 2011;4:261–271. doi:10.2147/IJGM.S16779

26. Фесенко Э. В., Прошаев К. И., Поляков В. И. Плейотропные эффекты статиноотерапии и их роль в преодолении проблемы полиморбидности. *Современные проблемы науки и образования*. 2012;2. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5773> (дата обращения: 17.08.2020). [Fesenko EV, Proshchaev KI, Polyakov VI. Pleiotropic effects of statins and their role in co-morbidities. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya* = Modern Issues of Science and Education. 2012;2. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5773> (Access: 17.08.2020). In Russian].

27. Wahre T, Yundestat A, Smith C, Haug T, Tunheim SH, Gullestad L et al. Increased expression of interleukin-1 in coronary artery disease with down regulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation*. 2004;109(16):1966–1972.

28. Heo JH, Song D, Nam HS, Kim EY, Kim YD, Lee KY et al. Effect and safety of rosuvastatin in acute ischemic stroke. *J Stroke*. 2016;18(1):87–95. doi:10.5853/jos.2015.01578

29. Beer C, Blacker D, Bynevelt M, Hankey GJ, Puddey IB. A randomized placebo controlled trial of early treatment of acute ischemic stroke with atorvastatin and irbesartan. *Int J Stroke*. 2012;7(2):104–111. doi:10.1111/j.1747-4949.2011.00653.x

30. Muscari A, Puddu GM, Santoro N, Serafini C, Cenni A, Rossi V et al. The atorvastatin during ischemic stroke study: a pilot randomized controlled trial. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(4):141–147. doi:10.1097/WNF.0b013e3182206c2f

31. Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Pecoraro R, Maida C, Arnao V, Della Corte V et al. Early high-dosage atorvastatin treatment improved serum immune-inflammatory markers and functional outcome in acute ischemic strokes classified as large artery atherosclerotic stroke: a Randomized Trial. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(13):e3186. doi:10.1097/MD.00000000000003186

32. Montaner J, Chacón P, Krupinski J, Rubio F, Millán M, Molina CA et al. Simvastatin in the acute phase of ischemic stroke: a safety and efficacy pilot trial. *Eur J Neurol*. 2008;15(1):82–90. doi:10.1111/j.1468-1331.2007.02015.x

33. Малыгин А. Ю., Хохлов А. Л. Применение симвастина при ишемическом инсульте. Атеросклероз и дислипидемии. 2013;2(11):61–68. [Malygin AY, Khokhlov AL Simvastatin in ischemic stroke. *Ateroskleroz i Dislipidemii* = Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2013;2(11):61–68. In Russian].

34. Fang JX, Wang EQ, Wang W, Liu Y, Cheng G. The efficacy and safety of high-dose statins in acute phase of ischemic stroke and transient ischemic attack: a systematic review. *Intern Emerg Med*. 2017;12(5):679–687. doi:10.1007/s11739-017-1650-8

35. NiChróinín D, Callaly EL, Duggan J, Merwick Á, Hannon N, Sheehan Ó et al. Association between acute statin therapy, survival, and improved functional outcome after ischemic stroke: the North Dublin Population Stroke Study. *Stroke*. 2011;42(4):1021–1029. doi:10.1161/STROKEAHA.110.596734

36. Cappellari M, Bovi P, Moretto G, Zini A, Nencini P, Sessa M et al. The THRombolysis and STatins (THRaST) study. *Neurology*. 2013;80(7):655–661. doi:10.1212/WNL.0b013e318281cc83

37. Tziomalos K, Giampatzis V, Bouziana SD, Spanou M, Kostaki S, Papadopoulou M et al. Comparative effects of more versus less aggressive treatment with statins on the long-term outcome of patients with acute ischemic stroke. *Atherosclerosis*. 2015;243(1):65–70. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.043

38. Cappellari M, Deluca C, Tinazzi M, Tomelleri G, Carletti M, Fiaschi A et al. Does statin in the acute phase of ischemic stroke improve outcome after intravenous thrombolysis? A retrospective study. *J Neurol Sci*. 2011;308(1–2):128–134. doi:10.1016/j.jns.2011.05.026

39. Kang J, Kim N, Park TH, Bang OY, Lee JS, Lee J et al. Early statin use in ischemic stroke patients treated with recanalization therapy: retrospective observational study. *BMC Neurol*. 2015;15:122. doi:10.1186/s12883-015-0367-4

40. Jeong HG, Kim BJ, Yang MH, Han MK, Bae HJ. Early statins after intravenous or endovascular recanalization is beneficial regardless of timing, intensity and stroke mechanism. *J Stroke*. 2017;19(3):370–372. doi:10.5853/jos.2017.00836

41. Zhang L, Zhang ZG, Ding GL, Jiang Q, Liu X, Meng H et al. Multitargeted effects of statin-enhanced thrombolytic therapy for stroke with recombinant human tissue-type plasminogen activator in the rat. *Circulation*. 2005;112(22):3486–3494. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.516757

42. Fassbender K, Dempfle CE, Mielke O, Schwartz A, Daffertshofer M, Eschenfelder C et al. Changes in coagulation and fibrinolysis markers in acute ischemic stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Stroke*. 1999;30(10):2101–2104.

43. Boeckh-Behrens T, Kleine JF, Zimmer C, Neff F, Scheipl F, Pelisek J et al. Thrombus histology suggests cardioembolic cause in cryptogenic stroke. *Stroke*. 2016;47(7):1864–1871. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013105

44. Fracassi A, Marangoni M, Rosso P, Pallottini V, Fioramonti M, Siteni S et al. Statins and the brain: more than lipid lowering agents? *CurrNeuropharmacol*. 2019;17(1):59–83. doi:10.2174/1570159X15666170703101816

45. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19(1):117–125. doi:10.1111/j.1472-8206.2004.00299.x

46. Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA et al. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(15):8880–8885. doi:10.1073/pnas.95.15.8880

47. Shao S, Xu M, Zhou J, Ge X, Chen G, Guo L et al. Atorvastatin attenuates ischemia/reperfusion-induced hippocampal neurons injury via Akt-nNOS-JNK signaling pathway. *Cell Mol Neurobiol*. 2017;37(4):753–762. doi:10.1007/s10571-016-0412-x

48. Gasche Y, Copin JC, Sugawara T, Fujimura M, Chan PH. Matrix metalloproteinase inhibition prevents oxidative stress-associated blood-brain barrier disruption after transient focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001;21(12):1393–1400. doi:10.1097/00004647-200112000-00003

49. Woo MS, Park JS, Choi IY, Kim WK, Kim HS. Inhibition of MMP-3 or -9 suppresses lipopolysaccharide-induced expression of proinflammatory cytokines and iNOS in microglia. *J Neurochem*. 2008;106(2):770–780. doi:10.1111/j.1471-4159.2008.05430.x

50. Sironi L, Banfi C, Brioschi M, Gelosa P, Guerrini U, Nobili E et al. Activation of NF- κ B and ERK1/2 after permanent focal ischemia is abolished by simvastatin treatment. *Neurobiol Dis*. 2006;22(2):445–451. doi:10.1016/j.nbd.2005.12.004

51. Roy A, Jana M, Kundu M, Corbett GT, Rangaswamy SB, Mishra RK et al. HMG-CoA reductase inhibitors bind to PPAR α to upregulate neurotrophin expression in the brain and improve memory in mice. *Cell Metab*. 2015;22(2):253–265. doi:10.1016/j.cmet.2015.05.022

Информация об авторах

Янишевский Станислав Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-6484-286X; e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru

Скиба Ярослав Богданович — кандидат медицинских наук, врач-невролог научно-исследовательского института онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-1955-1032, e-mail: yaver-99@mail.ru;

Полушин Алексей Юрьевич — кандидат медицинских наук, врач-невролог научно-исследовательского института онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, ассистент кафедры неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID ID: 0000-0001-8699-2482. e-mail: alexpolushin@yandex.ru,

Author information

Stanislav N. Yanishevskiy, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head, Research Laboratory for Neurology and Neurorehabilitation Almazov Federal National Medical Research Centre, ORCID ID: 0000-0002-6484-286X; e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru;

Iaroslav B. Skiba, MD, PhD, Neurologist, Research Institute of Oncology. Hematology and Transplantology n.a. R. M. Gorbacheva, Pavlov University, ORCID ID: 0000-0003-1955-1032, e-mail: yaver-99@mail.ru;

Alexey Y. Polushin, MD, PhD, Neurologist, Research Institute of Oncology. Hematology and Transplantology n.a. R. M. Gorbacheva, Pavlov University, e-mail: alexpolushin@yandex.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616-12-008.831-005.1

Алгоритм реперфузионного лечения ишемического инсульта с акцентом на исследования DAWN и DEFUSE-3

**И. В. Литвиненко¹, М. М. Одинак¹, А. В. Рябцев^{1, 2, 3},
С. Н. Янишевский^{1, 4}, С. Ю. Голохвастов¹,
С. В. Коломенцев¹, Р. В. Андреев¹, Н. В. Цыган^{1, 2, 3}**

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Рябцев Александр Владимирович,
ФГБВОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова
Минобороны России,
ул. Академика Лебедева, д. 6,
Санкт-Петербург, Россия, 194044.
E-mail: ryabtsev_av@pnpi.nrcki.ru

*Статья поступила в редакцию
14.01.21 и принята к печати 25.01.21.*

Резюме

Официальным началом истории реперфузионного лечения ишемического инсульта считается 1996 год, когда в Соединенных Штатах Америки было разрешено использование системной тромболитической терапии (ТЛТ) и опубликованы первые клинические рекомендации (Совет по инсульту Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association — АНА)). В Российской Федерации применение ТЛТ для лечения ишемического инсульта началось в 2005–2006 годах. Следующим шагом было развитие эндоваскулярных реперфузионных методик (2005) после представления результатов исследования MERCI, в котором оценивали безопасность и эффективность микропроводников для фрагментации и разрушения тромбов. В настоящее время неврологи, работающие с пациентами с острым нарушением мозгового кровообращения, руководствуются национальными нормативными документами, — приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 года № 928н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» и Протоколом реперфузионной терапии острого ишемического инсульта (2019), — которые дают базовую информацию по методам диагностики и лечения ишемического мозгового инсульта, а также международными рекомендациями ESO, AHA/ASA, которые дают основания для увеличения терапевтических возможностей, в особенности за счет расширения времени «терапевтического окна». На основании анализа и обобщения нормативных документов, клинических рекомендаций и результатов исследований DAWN и DEFUSE-3 авторами статьи разработан алгоритм реперфузионной терапии ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, реперфузия, тромболизис, тромбэкстракция, алгоритм, терапевтическое окно

Для цитирования: Литвиненко И. В., Одинак М. М., Рябцев А. В., Янишевский С. Н., Голохвастов С. Ю., Коломенцев С. В., Андреев Р. В., Цыган Н. В. Алгоритм реперфузионного лечения ишемического инсульта с акцентом на исследования DAWN и DEFUSE-3. Артериальная гипертензия. 2021;27(1):29–40. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-29-40

The algorithm of reperfusion treatment of the ischemic stroke: focus on DAWN and DEFUSE-3 trials

I. V. Litvinenko¹, M. M. Odinak¹, A. V. Ryabtsev^{1, 2, 3},
S. N. Yanishevsky^{1, 4}, S. Yu. Golokhvastov¹,
S. V. Kolomentsev¹, R. V. Andreev¹, N. V. Tsygan^{1, 2, 3}

¹ Military Medical Academy named after S. M. Kirov,
St Petersburg, Russia

² Petersburg Nuclear Physics Institute named after
B. P. Konstantinov, National Research Centre
“Kurchatov Institute”, Gatchina, Russia

³ National Research Centre “Kurchatov Institute”,
Moscow, Russia

⁴ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Alexander V. Ryabtsev,
Military Medical Academy
n.a. S. M. Kirov,
6 Academician Lebedev street,
St Petersburg, 194044 Russia.
E-mail: ryabtsev_av@pnpi.nrcki.ru

Received 14 January 2021;
accepted 25 January 2021.

Abstract

The history of reperfusion treatment for ischemic stroke was officially recognized in 1996, when the use of systemic thrombolytic therapy (TLT) was authorized in the United States of America and the first clinical guidelines were published (American Heart Association (AHA) Stroke Council). The use of TLT for the treatment of ischemic stroke in the Russian Federation began in 2005–2006. The next step was the development of endovascular reperfusion techniques (2005) following the presentation of the results of the MERCI study, which evaluated the safety and efficacy of microconductors for fragmentation and destruction of blood clots. Currently, neurologists working with patients with acute cerebrovascular accidents are guided by national regulatory documents — order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated by November 15, 2012 No. 928n “On approval of the Procedure for providing medical care to patients with acute cerebrovascular accidents” and the Protocol of reperfusion therapy acute ischemic stroke (2019), which provide basic information on the methods of diagnosis and treatment of ischemic cerebral stroke, as well as international recommendations ESO, AHA/ASA, which provide grounds for increasing therapeutic options, in particular by extending the time of the “therapeutic window”. The authors of article created the algorithm for reperfusion therapy for ischemic stroke, based on the analysis and generalization of regulatory documents, clinical guidelines and the results of DAWN and DEFUSE-3 studies.

Key words: ischemic stroke, reperfusion, thrombolysis, thrombectomy, algorithm, therapeutic window

For citation: Litvinenko IV, Odinak MM, Ryabtsev AV, Yanishevsky SN, Golokhvastov SYu, Kolomentsev SV, Andreev RV, Tsygan NV. The algorithm of reperfusion treatment of the ischemic stroke: focus on DAWN and DEFUSE-3 trials. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(1):29–40. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-29-40

Введение

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является одним из основных факторов инвалидизации и смерти населения. Как прямая причина смерти, мозговой инсульт в большинстве развитых стран занимает третье место, уступая ишемической болезни сердца и онкологическим заболеваниям. В ряде стран (Португалия, Южная Корея, Таиланд) показатели смертности от ОНМК превышают таковые от ишемической болезни сердца [1]. Австрия, Дания, Германия, Швеция продемонстрировали снижение заболеваемости инсультом на 42 % в период с 1970 до 2008 годов [2].

В 2001–2003 годы под эгидой Национальной ассоциации по борьбе с инсультом впервые в Российской Федерации были проведены эпидемиологические исследования по проблеме инсульта, охватившие больше 2 миллионов жителей [3]. В течение 2001 года в популяции лиц 25 лет и старше было зарегистрировано 9998 новых случаев инсульта, что составило 3,36 на 1000 населения. Летальность при инсульте составляла 40,4 %, у лиц с повторным инсультом — 51,8 %. С 2008 года на территории Российской Федерации реализуется комплекс мероприятий, направленных на совершенствование системы оказания медицинской помощи пациентам с ОНМК, разработанный Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации. В 2009 году утвержден порядок оказания медицинской помощи пациентам с ОНМК, с 2012 года начал действовать приказ № 928н от 15.11.2012 [4]. Во время статистического анализа в 2010–2016 годах обнаружилось постепенное увеличение первичной заболеваемости инсультом, что, возможно, связано с улучшением качества инструментальной диагностики в сосудистых центрах страны [5].

Эволюция реперфузионного лечения при ишемическом инсульте

Официальным началом истории реперфузионного лечения ишемического инсульта считается 1996 год, когда в Соединенных Штатах Америки (США) было разрешено использование системной тромболитической терапии (ТЛТ) и опубликованы первые клинические рекомендации (Совет по инсульту Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association — АНА)) [6]. В Российской Федерации применение ТЛТ для лечения ишемического инсульта началось в 2005–2006 годы [4]. Следующим шагом развития реперфузионных методик стало представление результатов исследования MERCI (2005), в котором оценивались безопасность и эффективность микропроводников для фрагментации и разрушения тромбов [7].

Данное устройство продемонстрировало удовлетворительную частоту реваскуляризации (до 50 %), а отсутствие выраженной инвалидизации (балл по модифицированной шкале Рэнкин менее 3) через 90 дней было отмечено у 46 % пациентов [8]. В дальнейшем был изучен ряд других систем для механической тромбэктомии (Phenox, Catch, Penumbra, AngioJet и другие). В 2013 году были опубликованы результаты трех крупных исследований (IMS, SYNTHESIS, MR RESCUE), поставивших под сомнение эффективность эндоваскулярного лечения по сравнению с ТЛТ [9–11]. Основной причиной данных выводов был отбор пациентов с легкой степенью тяжести инсульта, при лечении которых методики не получили статистически значимых различий в достижении конечных точек исследований. Более поздние работы (MR CLEAN, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, ESCAPE, REVASCAT), оценивавшие эффективность более современных устройств (stent retrievers) у пациентов с окклюзией крупных сосудов, показали превосходство эндоваскулярного лечения по сравнению с ТЛТ для лечения ишемического инсульта [12–16], а также важность выполнения следующих задач:

- более эффективная маршрутизация пациентов с инсультом и, следовательно, сокращение времени от развития симптомов до начала эндоваскулярного лечения;
- использование эндоваскулярных устройств нового поколения;
- применение неинвазивной нейровизуализации для отбора пациентов с тромботической окклюзией крупных сосудов при принятии решения о проведении эндоваскулярного лечения.

Актуальные вопросы восстановления церебральной гемодинамики

В настоящее время неврологи, работающие с пациентами с ОНМК, руководствуются национальными нормативными документами — приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 года № 928н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» и Протоколом реперфузионной терапии острого ишемического инсульта (2019) [17], которые дают базовую информацию по методам диагностики и лечения ишемического инсульта, а также международными рекомендациями ESO [18], АНА/ASA [19], которые дают основания для увеличения терапевтических возможностей, в особенности за счет расширения времени «терапевтического окна». На основании анализа и обобщения нормативных документов, клинических рекомендаций и результа-

тов исследований DAWN и DEFUSE-3 разработан алгоритм реперфузионной терапии ишемического инсульта (рис.).

Использование алгоритма требует персонифицированного подхода, например, при периперационном инсульте — ОНМК с формированием инфаркта мозга (значительно реже — внутричерепного кровоизлияния) и внезапным развитием или нарастанием неврологической симптоматики в интраоперационном периоде или в течение 30 дней после хирургической операции, при этом возникшая неврологическая симптоматика сохраняется не менее 24 часов либо приводит к летальному исходу в более короткий срок [20]. При развитии периперационного ишемического инсульта проведение реперфузионных методик имеет ограниченный характер. В большинстве случаев нет возможности проведения ТЛТ, так как одним из противопоказаний является «обширное хирургическое вмешательство в течение предыдущих 14 дней». Однако, если операция не считается обширной (например, эндоваскулярное оперативное вмешательство), проведение ТЛТ возможно. Весомым ограничением для проведения ТЛТ при некоторых операциях (например, кардиохирургических) может стать невозможность выполнения магнитно-резонансной томографии (МРТ) из-за наличия ферромагнитных материалов в организме, а также развитие синдрома спутанности сознания в остром периоде ишемического инсульта [21], что может влиять на результаты оценки неврологического дефицита по шкале NIHSS.

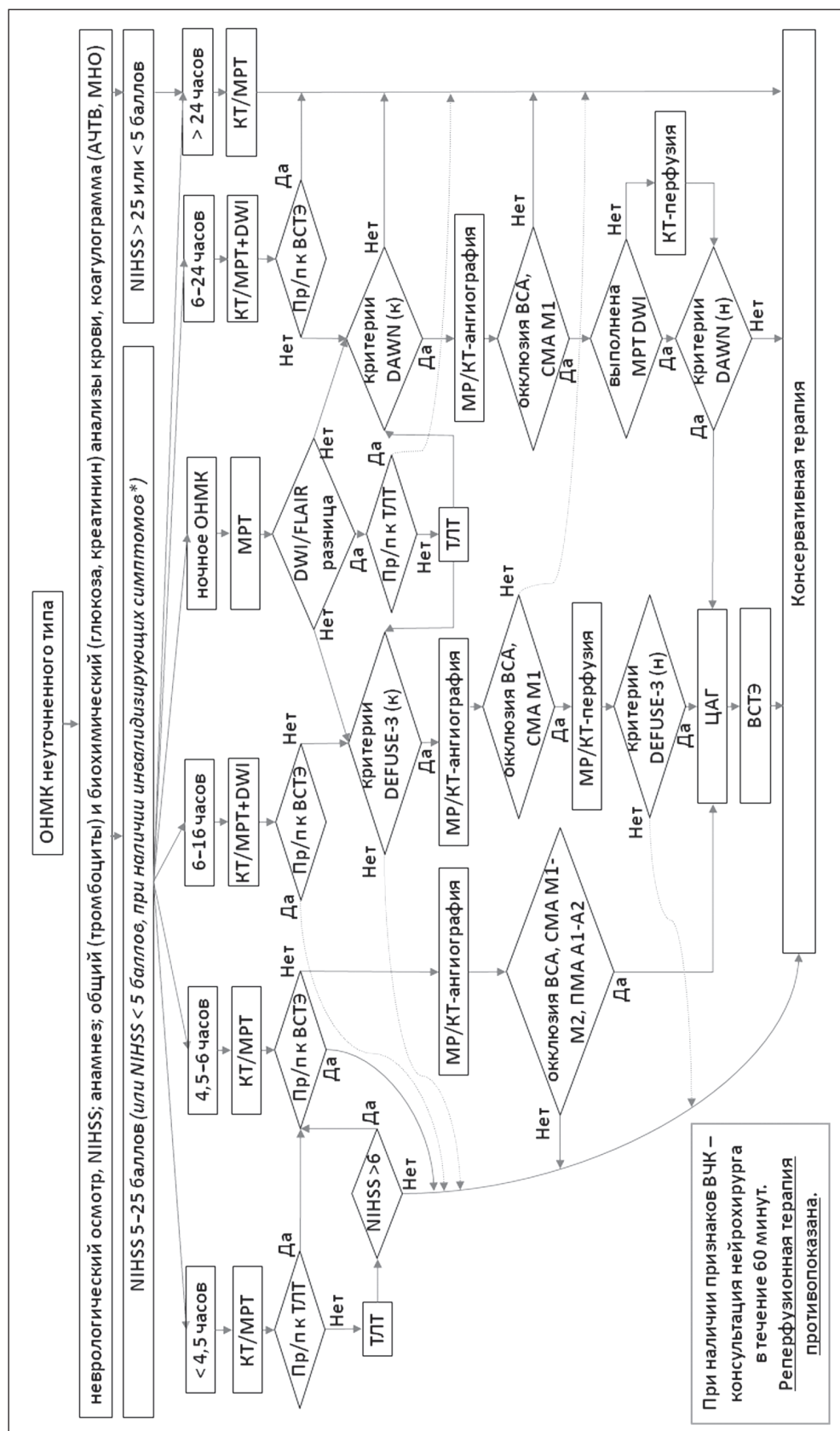
В 2019 году в рекомендациях по лечению острого ишемического инсульта Американской кардиологической ассоциации/Американской ассоциации инсульта (AHA/ASA) впервые появилась рекомендация по проведению реперфузионной терапии у пациентов с инсультом, который развился после ночного сна (“wake-up stroke”) [19]. Она базируется на исследовании, опубликованном в 2018 году, основой которого было несоответствие получаемых изображений при исследовании в диффузионно-взвешенном режиме МРТ (DWI) и МР-режиме подавления сигнала от жидкости «инверсия-восстановление» (FLAIR) [22].

При наличии МР-данных за ишемические изменения на DWI и их отсутствие при FLAIR последовательности пациенту с симптоматикой инсульта может быть рекомендована ТЛТ (класс рекомендации IIa) [19]. Однако в настоящее время в действующем приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 года № 928н по лечению ишемического инсульта нет регламентирующей информации о проведении реперфузионного лечения при инсульте после ночного сна.

Ежедневный прием антикоагулянтов является ключевым звеном в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, при лечении тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. Учитывая распространенность этих заболеваний, не менее 5% взрослого населения и более 7–8% людей старших возрастных групп получают данную группу препаратов. Для длительного приема наиболее часто используются пероральные антикоагулянты: варфарин, дабигатран этексилат, апиксабан и ривароксабан. При развитии ишемического инсульта у пациента на фоне приема оральных антикоагулянтов проведение реперфузионного лечения ограничено, в частности при значительных изменениях показателей коагулограммы. На сегодняшний день в Российской Федерации можно выполнить ТЛТ у пациентов, принимающих антагонист витамина К (АВК, варфарин), если международное нормализованное отношение (МНО) меньше или равно 1,3, а в случае использования невитамин-К-зависимых оральных антикоагулянтов (НОАК) следует либо определять концентрацию препаратов в крови, либо оценивать их антикоагулянтную активность (тромбиновое время для дабигатрана, анти-Х-активность для апиксабана и ривароксабана). В случае удлиненного тромбинового времени или при поступлении пациента с симптомами инсульта в первые 12 часов после приема дабигатрана для нейтрализации действия антикоагулянта может быть использован зарегистрированный в РФ специфический антагонист — идаруцизумаб. Данный препарат представляет собой фрагмент гуманизированного моноклонального антитела, который связывается с дабигатраном этексилатом, нейтрализуя его действие, тем самым нормализуя коагуляционный гемостаз и давая пациенту с ишемическим инсультом возможность проведения ТЛТ [23]. Других специфических антагонистов оральных антикоагулянтов для нейтрализации действия препарата для последующего проведения ТЛТ пациентам с ишемическим инсультом в настоящее время не зарегистрировано.

В соответствии с Протоколом реперфузионной терапии острого ишемического инсульта [17], потенциальные кандидаты для выполнения эндоваскулярного лечения за пределами «терапевтического окна» должны соответствовать критериям, применявшимся в исследованиях DAWN и DEFUSE-3. Данные исследования, опубликованные в 2018 году, продемонстрировали эффективность тромбэктомии за пределами 6 часов после развития ишемического инсульта (рис.).

Рисунок. Алгоритм выбора тактики реперфузионной терапии при ишемическом мозговом инсульте



Примечание: TJLT — тромболитическая терапия; OHMK — острое нарушение мозгового кровообращения; NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) — шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение; Пр/п — противопоказание; DAWI, FLAIR — режимы магнитно-резонансной томографии; DAWN/DEFUSE-3 — клинические исследования, показавшие эффективность внутрисосудистой тромбэктомии в течение 24 часов после дебюта ишемического мозгового инсульта; критерии DEFUSE-3 (к) — клинические критерии исследования DEFUSE-3; критерии DAWN (н) — нейровизуализационные критерии исследования DEFUSE-3; критерии DAWN (к) — клинические критерии исследования DAWN; критерии DAWN (н) — нейровизуализационные критерии исследования DAWN; ВСЭТЭ — внутрисосудистая тромбэктомия; ВСА — внутренняя сонная артерия; СМА — средняя мозговая артерия; ПМА — передняя мозговая артерия; ЦАГ — церебральная ангиография; ВЧК — внутрисердечное кровоизлияние; инвалидирующие симптомы* — нарушения функций центральной нервной системы, которые значимо негативно отражаются на деятельности пациента, например, изолированная афазия, изолированная гемипарезия, слабость в руке у музыканта и так далее.

DEFUSE-3

Международной группой ученых представлены результаты многоцентрового рандомизированного открытого исследования проведения тромбэктомии у пациентов с ишемическим инсультом во временном окне от 6 до 16 часов (медиана 11 часов) от появления неврологических нарушений (табл. 1) [24].

Работа была прекращена досрочно в связи с получением значимых положительных результатов. Так, эндоваскулярное лечение в сочетании с медикаментозной терапией по сравнению с только медикаментозной терапией было ассоциировано

с уменьшением уровня инвалидизации (модифицированная шкала Рэнкин через 90 дней; отношение шансов 2,77; $p < 0,001$) и увеличением количества пациентов, которые были функционально независимыми (модифицированная шкала Рэнкин от 0 до 2 баллов через 90 дней) — 45 % в основной группе против 17 % в группе сравнения ($p < 0,001$). Летальность в течение 90 дней составила 14 % в группе эндоваскулярного лечения и 26 % в группе медикаментозной терапии ($p = 0,05$), значимых различий между группами по частоте развития симптоматического внутричерепного кровоизлияния не было (7 % и 4 % соответственно, $p = 0,75$).

Таблица 1

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ/НЕВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ DEFUSE-3

Критерии включения	Критерии не включения
<i>Клинические критерии</i>	
1. Признаки и симптомы, согласующиеся с диагнозом ишемический инсульт в переднем циркуляторном бассейне. 2. Возраст от 18 до 90 лет. 3. Исходный балл по NIHSS не менее 6. 4. Пациенту могут быть выполнены МР- или КТ-перфузия в течение 90 минут с момента поступления в больницу. 5. Эндоваскулярное лечение может быть начато между 6 и 16 часами от начала инсульта. 6. Балл по модифицированной шкале Рэнкин не более 2 у пациента до актуального инсульта. 7. Пациент способен вернуться для последующей оценки по протоколу. 8. Пациент или его представитель подписали форму информированного согласия.	1. Другое серьезное, запущенное или неизлечимое заболевание, или ожидаемая продолжительность жизни менее 6 месяцев. 2. Существующее ранее медицинское, неврологическое или психиатрическое заболевание, которое мешало бы неврологической или функциональной оценке. 3. Беременность. 4. Наличие противопоказаний к выполнению МРТ (например, кардиостимулятор или тяжелая клаустрофобия). 5. Наличие противопоказаний к введению контрастных веществ, необходимых для проведения МР- или КТ-перфузии. 6. Известная аллергия на йод. 7. Пациент получил лечение тканевым активатором плазминогена (альтеплаза) через более чем 4,5 часа после дебюта инсульта. 8. Имеются данные о наследственном или приобретенном геморрагическом диатезе; дефицит факторов свертывания крови; недавняя пероральная антикоагулянтная терапия с МНО больше 3 (недавнее использование одного из новых пероральных антикоагулянтов не является исключением, если расчетная скорость клубочковой фильтрации более 30 мл/мин). 9. Клиническая картина инсульта соответствует ОНМК в более чем одном сосудистом бассейне. 10. Судороги в дебюте инсульта, если это препятствует точной оценке исходного балла по NIHSS. 11. Уровень глюкозы крови меньше 2,78 ммоль/л или больше 22,20 ммоль/л. 12. Количество тромбоцитов меньше 50000 в 1 мкл. 13. Выраженная артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление более 185 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление более 110 мм рт. ст.), не поддающаяся медикаментозной коррекции. 14. Текущее участие в другом клиническом исследовании. 15. Предполагаемая септическая эмболия или подозрение на бактериальный эндокардит. 16. Была предпринята попытка эндоваскулярного лечения до 6 часов после начала инсульта.

Критерии включения	Критерии невключения
<i>Нейровизуализационные критерии</i>	
1. Оклюзия внутренней сонной артерии или M1 сегмента средней мозговой артерии по данным МР- или КТ-ангиографии. 2. Целевой профиль несоответствия при МР- или КТ-перфузионном исследовании (объем ишемического ядра менее 70 мл, коэффициент несоответствия более 1,8, а объем несоответствия не менее 15 мл).	1. ASPECT менее 6 баллов на неконтрастной КТ (если пациент зарегистрирован на основании критериев КТ-перфузии). 2. Нейровизуализационные данные о внутричерепных новообразованиях (кроме небольших менингиом), внутричерепном кровоизлиянии или артериовенозной мальформации. 3. Значительный масс-эффект со смещением срединных структур. 4. Нейровизуализационные данные о диссекции внутренней сонной артерии, которая ограничивает кровоток при расслоении аорты. 5. Интракраниальный стент, имплантированный в тот же сосудистый бассейн, который препятствует безопасному проведению тромбэктомии. 6. Острые симптоматические артериальные окклюзии более чем в 1 сосудистом бассейне, подтвержденные по данным МР- или КТ-ангиографии.
<i>Альтернативные нейровизуализационные критерии включения (при невозможности выполнения МР- или КТ-ангиографии):</i> 1. $T_{max} > 6$ со снижением перфузии в соответствии с окклюзией внутренней сонной артерии или M1 сегмента средней мозговой артерии. 2. Целевой профиль несоответствия при МР- или КТ-перфузионном исследовании (объем ишемического ядра менее 70 мл, коэффициент несоответствия более 1,8, а объем несоответствия более 15 мл).	
<i>Альтернативные нейровизуализационные критерии включения (при невозможности МР-перфузии):</i> 1. Оклюзия внутренней сонной артерии или M1 сегмента средней мозговой артерии по данным МР-ангиографии (или КТ-ангиографии, если МР-ангиографию невозможно выполнить и КТ-ангиография была проведена в течение 60 мин до МРТ). 2. Объем поражения на DWI менее 25 мл.	

DAWN

Проспективное рандомизированное мульти-центровое клиническое исследование, продемонстрировавшее преимущество механической тромбэктомии перед медикаментозной терапией у пациентов, выходящих за рамки 6-часового (от 6 до 24 часов от появления первых симптомов инсульта, медиана 12,5 часов) «терапевтического окна» на основании оценки зон ишемического ядра и пенумбры, по данным перфузионных методов визуализации (табл. 2).

Исследование также было прекращено досрочно из-за получения положительных промежуточных результатов. Так, в группе пациентов, которым выполнялась механическая тромбэкстракция, через 90 дней показатель функциональной независимости составил 49 % (13 % в контрольной группе) [25].

Патогенетическое обоснование расширения «терапевтического окна» эндоваскулярного лечения ишемического инсульта

Одним из главных принципов лечения острого ишемического инсульта является концепция «время-мозг», которая мотивирует общественность и врачей рассматривать инсульт как время-зависимое критическое состояние. Исследования DAWN и DEFUSE-3 позволили уточнить эту концепцию, основываясь на новом принципе отбора пациентов для эндоваскулярных вмешательств — информации, полученной при нейровизуализации. В данных клинических исследованиях у пациентов с ишемическим инсультом продемонстрировано абсолютное увеличение функциональной независимости в сравнении с контрольной группой на 36 % и 28 % соответственно, а также в исследовании DEFUSE-3 абсолютное снижение летальности и тяжелой инвалидизации на 20 % (табл. 3) [24, 25].

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ/НЕВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ DAWN

Критерии включения	Критерии не включения
<i>Клинические критерии</i>	
1. Клинические признаки и симптомы, соответствующие диагнозу «ишемический инсульт» в сочетании с одним из следующих: · пациенту выполнена ТЛТ без достижения терапевтической цели; · пациенту противопоказано проведение ТЛТ. 2. Возраст от 18 лет и старше. 3. Исходный балл по NIHSS равен или больше 10. 4. Пациенту может быть выполнена тромбэкстракция в период от 6 до 24 часов от появления симптомов инсульта. 5. Отсутствие значимой инвалидизации до актуального инсульта (модифицированная шкала Рэнкин 0–1 балл). 6. Ожидаемая продолжительность жизни не менее 6 месяцев. 7. Пациент способен вернуться для последующей оценки по протоколу. 8. Информированное добровольное согласие пациента.	1. Тяжелая травма головы в течение последних 90 дней с резидуальным неврологическим дефицитом. 2. Быстрое улучшение неврологического статуса до NIHSS < 10 баллов или свидетельство о реканализации сосуда до рандомизации. 3. Существующее ранее неврологическое или психиатрическое заболевание, которое могло бы затруднить неврологическую и функциональную оценку. 4. Судороги в дебюте инсульта, если это ставит под сомнение диагноз «инсульт» и не позволяет оценить исходный балл по NIHSS. 5. Исходный уровень глюкозы менее 2,78 ммоль/л или более 22,20 ммоль/л. 6. Исходный уровень тромбоцитов менее 50000 в 1 мкл. 7. Выраженное нарушение функции почек — креатинин крови более 3,0 мг/дл (более 264 мкмоль/л). Примечание: пациенты, получающие гемодиализ, могут быть кандидатами для лечения независимо от уровня креатинина крови. 8. Известный геморрагический диатез, дефицит фактора свертывания или антикоагулянтная терапия при МНО более 3,0 или активированное частичное тромбопластиновое время больше чем в 3 раза превышает нормальные значения. Пациенты, принимающие ингибиторы фактора Ха в течение последних 24–48 часов, должны иметь нормальное значение активированного частичного тромбопластинового времени. 9. Кровотечение в течение последних 30 дней. 10. Аллергическая реакция на контрастное вещество. 11. Выраженная артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление более 185 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление менее 110 мм рт. ст.). Примечание: если артериальное давление может быть успешно снижено и поддерживаться медикаментозно на приемлемом уровне, то пациент может быть кандидатом для лечения. 12. Беременность или период лактации. 13. Текущее участие в другом клиническом исследовании. 14. Предполагаемая септическая эмболия или подозрение на бактериальный эндокардит. 15. Лечение с использованием любых устройств для тромбэктомии или внутриартериальных методов лечения до актуального сосудистого события.
<i>Дополнительные критерии включения:</i> Пациенты, получающие гепарин или низкомолекулярные гепарины, например, далтепарин натрия, прямой ингибитор тромбина, такой как бивалирудин или аргатробан в течение последних 24 часов после обследования, если их профиль свертывающей системы не нарушен. Пациенты, принимающие ингибиторы фактора Ха (например, апиксабан) или прямые ингибиторы тромбина.	<i>Критерии не включения (дополнительная информация):</i> «Коррекция» исходных лабораторных показателей глюкозы или коагулограммы для соответствия критериям включения не допускается. Пациенты, которые принимали клопидогрел, аспирин или оба препарата в течение последних 24 часов перед обследованием, не должны исключаться из протокола лечения, если их коагулограмма остается приемлемой. Пациенты с судорогами в дебюте инсульта не должны исключаться из протокола лечения, если по данным КТ-/МР-ангиографии подтверждена окклюзия интракраниального отдела внутренней сонной артерии и/или M1-сегмента средней мозговой артерии при наличии данных о степени неврологических нарушений по шкале NIHSS.

Критерии включения	Критерии не включения
<i>Нейровизуализационные критерии</i>	
1. Зона повреждения более 1/3 бассейна кровоснабжения средней мозговой артерии по данным КТ или МРТ. 2. Оклюзия интракраниального отдела внутренней сонной артерии и/или М1 сегмента средней мозговой артерии, что подтверждается МР- или КТ-ангиографией. 3. Несоответствие по данным нейровизуализации (clinical imaging mismatch), определенное по данным МРТ-DWI или КТ-перфузионном исследований как один из следующих критериев: 4. Ядро инфаркта менее 21 см ³ и балл по NIHSS равен или больше 10 (а также возраст равен или старше 80 лет); 5. Ядро инфаркта менее 31 см ³ и балл по NIHSS равен или больше 10 (а также возраст младше 80 лет); 6. Ядро инфаркта от 31 до 50 см ³ и NIHSS равен или больше 20 (а также возраст младше 80 лет).	1. Геморрагический инсульт по данным КТ или МРТ. 2. Диссекция внутренней сонной артерии, ограничивающая кровоток, выраженный стеноз или окклюзия сонной артерии на уровне шеи, требующая стентирования. 3. Выраженный проксимальный стеноз сонной артерии, если предполагается потребность в ангиопластике или стентировании. 4. Выраженная извитость шейных сосудов по данным КТ/МР-ангиографии, мешающая прохождению эндоваскулярного устройства. 5. Подозрение на церебральный васкулит на основании анамнеза и данных КТ/МР-ангиографии. 6. Подозрение на расслоение аорты на основании анамнеза и данных КТ/МР-ангиографии. 7. Интракраниальный стент, имплантированный в тот же сосудистый бассейн, если он препятствует безопасному проведению эндоваскулярного лечения. 8. Оклюзия в нескольких сосудистых бассейнах, подтвержденная по данным КТ/МР-ангиографии или на основании клинических признаков двустороннего ишемического инсульта. 9. Значительный масс-эффект со смещением средней линии по данным КТ или МРТ. 10. Данные о внутричерепном новообразовании (кроме мелкой менингиомы), подтвержденном по данным КТ или МРТ.

Таблица 3

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЙ DAWN И DEFUSE-3

Исследование	DAWN			DEFUSE-3
Время дебюта инсульта	6–24 часа			6–16 часов
Стратегия отбора	Клинико-нейровизуализационное несоответствие			Диффузионно-перфузионное несоответствие
Критерии включения	Возраст	NIHSS	Объем ядра	NIHSS > 6 б.
	≥ 80	≥ 10 б.	0–20 см ³	Объем инфаркта < 70 мл
	< 80	≥ 10 б.	< 30 см ³	Объем несоответствия ≥ 15 мл
	< 80	≥ 20 б.	31–50 см ³	Коэффициент несоответствия > 1,8

В метаанализе пяти исследований по оценке эффективности тромбэктомии в «раннем терапевтическом окне» (HERMES) было показано увеличение функциональной независимости только на 19,5%, а также снижение летальности и тяжелой инвалидизации на 11% [26]. В данных исследованиях пациенты были однородны по возрасту, тяжести инсульта и месту окклюзии церебральных артерий; всем пациентам было проведено лечение с использованием схожих устройств для тромбэкстракции с достижением реперфузии в аналогичных соотношениях.

С учетом увеличения продолжительности «терапевтического окна» эндоваскулярного реперфузионного лечения ишемического инсульта необходимо

более точное понимание эволюции ишемического ядра. Показано, что рост ядра ишемии, оцениваемый по данным диффузионно-взвешенных изображений в различные моменты времени после появления симптомов ишемического инсульта, существенно варьирует. У части пациентов, как правило, при недостаточном коллатеральном кровоснабжении, в течение 2–3 часов после дебюта инсульта развивается обширная зона повреждения, в то время как у другой части пациентов рост зоны повреждения незначителен или отсутствует в течение 12 часов после дебюта инсульта. Тем не менее в большинстве ситуаций при ишемическом инсульте требуется три дня для достижения максимального объема ядра ишемии при отсутствии реперфузионного лечения

[27]. Наиболее показательны в этом вопросе работы THRACE и MR CLEAN, в которых оценивали эффективность тромбэктомии без учета исходного размера ишемического ядра в течение 5 и 6 часов от появления симптомов инсульта соответственно [12, 28]. Время между выполнением нейровизуализации исходно и после реперфузионного лечения составило около 2 часов. Динамика увеличения ядра ишемии существенно различалась, в части случаев превышая 50 см³/ч («высокая» скорость увеличения). Для пациентов со «средней» скоростью увеличения ядра ишемии ожидается, что между исходной нейровизуализацией и реперфузионным лечением необратимые изменения будут умеренными и, вероятно, лечение приведет к благоприятному исходу. Для пациентов в категории «медленной» скорости увеличения ядра ишемии ожидается, что между исходной нейровизуализацией и реперфузионным лечением необратимые изменения будут минимальными, и после реперфузии предполагается благоприятный исход, даже если процедура была сложной или имела значительную задержку по времени [29]. Вышеизложенные данные, вероятно, объясняют меньшую частоту благоприятных исходов в исследованиях THRACE и MR CLEAN — увеличение количества пациентов, достигших функциональной независимости на 90-е сутки после инсульта, на 11 % и 14 % соответственно.

Основной отличительной особенностью исследований DAWN и DEFUSE-3 является оценка объема ядра ишемии как ключевого критерия включения.

Из-за наличия требований к малому объему необратимых изменений вещества головного мозга (несмотря на критерии включения DAWN менее 50 см³ и DEFUSE-3 менее 70 см³, у большинства пациентов в обоих исследованиях объем ядра ишемии фактически был меньше 10 см³) и значительного времени от дебюта инсульта до включения в исследование (более 10 часов) скорость роста ядра ишемии до начала обследования и лечения была не более 1 см³/ч. Для этих пациентов задержка в несколько часов между визуализацией и реперфузией маловероятно приведет к значимым отрицательным последствиям, а наличие окклюзии внутренней сонной артерии или проксимального отдела средней мозговой артерии при условии успешной реканализации предполагает большой объем спасенной «ишемической полутени». Необходимо отметить, что в исследованиях DAWN и DEFUSE-3 использовали программное обеспечение, которое позволяло в автоматическом режиме определять объем ядра ишемии и зоны «ишемической полутени».

Заключение

За последние 20 лет в практической ангионеврологии стали доступны новые возможности реперфузионной терапии. Ключевыми факторами эволюции реперфузионного лечения ишемического инсульта являются развитие технологий нейровизуализации, в первую очередь перфузионных, и устройств для тромбэкстракции. В расширенном «терапевтическом окне» эндоваскулярное лечение по поводу ишемического инсульта может иметь высокую эффективность при сочетании окклюзии внутренней сонной артерии (или проксимального отдела средней мозговой артерии) и небольшого объема ядра ишемии. Развитие ТЛТ и эндоваскулярных методов реперфузионного лечения послужило стимулом для создания «инсультных» лечебных отделений во всем мире, в том числе в Российской Федерации, что позволило значительно уменьшить инвалидизацию и смертность пациентов, перенесших церебральную сосудистую катастрофу.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Работа выполнена при поддержке НИЦ «Курчатовский институт» (приказ № 1363 от 25.06.2019). / The work is supported by the National Research Centre “Kurchatov Institute” (Order № 1363 от 25.06.2019).

Список литературы / References

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):447–454. doi:10.1161/CIR.0000000000000157
2. Cadilhac DA, Kim J, Lannin NA, Kapral MK, Schwamm LH, Dennis MS et al. National stroke registries for monitoring and improving the quality of hospital care: a systematic review. *Int J Stroke*. 2016;11(1):28–40. doi:10.1177/1747493015607523
3. Сковрцова В. И., Стаховская Л. В., Айриян Н. Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации. Системные Гипертензии. 2005;1:10–2. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Ayriyan NYu. Epidemiology of stroke in the Russian Federation. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2005;1:10–2. In Russian].
4. Сковрцова В. И., Шетова И. М., Какорина Е. П., Камкин Е. Г., Бойко Е. Л., Дашьян В. Г. и др. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018;12(3):5–11. doi:10.25692/ACEN.2018.3.1. [Skvortsova VI, Shetova IM, Kakorina EP, Kamkin EG, Boiko EL, Dashian VG et al. Results of 10-years implementation of the measures aimed at improvement of medical care for

- patients with acute cerebrovascular events. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2018;12(3):5–11. doi:10.25692/ACEN.2018.3.1. In Russian].
5. Здравоохранение в России. 2017: Стат. сб. ФСГС. (Росстат). Под ред. Г.К. Оксенойт, С.Ю. Никитина. М.: Б.и., 2017. 170 с. [Healthcare in Russia. 2017: Stat. collection FSGS. (Rosstat). Ed. by GK Okseniyyt, SY Nikitina. M.: B.i., 2017. 170 p. In Russian].
 6. Adams HP, Brott TG, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 1996;27(9):1711–1718.
 7. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005;36(7):1432–1438. doi:10.1161/01.STR.0000171066.25248.1d
 8. Pereira VM, Yilmaz H, Pellaton A, Slater LA, Krings T, Lovblad KO. Current status of mechanical thrombectomy for acute stroke treatment. *J Neuroradiol*. 2015;42(1):12–20. doi:10.1016/j.neurad.2014.11.002
 9. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):893–903. doi:10.1056/NEJMoa1214300
 10. Ciccone A, Valassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):904–913. doi:10.1056/NEJMoa1213701
 11. Kidwell CS, Jahan R, Gombein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):914–923. doi:10.1056/NEJMoa1212793
 12. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11–20. doi:10.1056/NEJMoa1411587
 13. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1009–1018. doi:10.1056/NEJMoa1414792
 14. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1019–1030. doi:10.1056/NEJMoa1414905
 15. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296–2306. doi:10.1056/NEJMoa1503780
 16. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285–2295. doi:10.1056/NEJMoa1415061
 17. Стаховская Л.В. Реперфузионная терапия ишемического инсульта. Клинический протокол. М.: МЕДпресс, 2019. 80 с. [Stakhovskaya L. V. Reperfusion treatment of ischemic stroke. Clinical protocol. M.: MEDpress, 2019. 80 p. In Russian].
 18. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457–507. doi:10.1159/000131083
 19. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344–418. doi:10.1161/STR.0000000000000211
 20. Цыган Н.В., Андреев Р.В., Пелешок А.С., Коломенцев С.В., Яковлева В.А., Рябцев А.В. и др. Периперационный мозговой инсульт в хирургии клапанов сердца: патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(4):52–60. [Tsygan NV, Andreev RV, Peleshok AS, Kolomentsev SV, Yakovleva VA, Ryabtsev AV et al. Perioperative stroke in heart valve surgery: pathogenesis, clinical findings, diagnosis, prevention, treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii Imeni S. S. Korsakova = Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2018;118(4):52–60. In Russian]. doi:10.17116/jnevro20181184152-60
 21. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Хлыстов Ю.В., Перстнев С.В., Федоров Б.Б. Эффективность и безопасность ривастигмина (экселона) при синдроме спутанности сознания в остром периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(11 Pt 2):36–41. [Litvinenko IV, Odinak MM, Khlystov YuV, Perstnev SV, Fedorov BB. Efficacy and safety of rivastigmine (exelon) in the confusion syndrome in the acute phase of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii Imeni S. S. Korsakova = Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2010;110(11 Pt 2):36–41. In Russian].
 22. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B et al. MRI-guided thrombolysis for Stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018;379(7):611–622. doi:10.1056/NEJMoa1804355
 23. Ревিশвили А.Ш., Шляхто Е.В., Замятин М.Н., Баранова Е.И., Божкова С.А., Вавилова Т.В. и др. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты: согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. Вестник аритмологии. 2018;(92):59–72. [Revishvili ASH, Shlyakhto EV, Zamyatin MN, Baranova EI, Bozhkova SA, Vavilova TV et al. Peculiar features of urgent and emergency medical care of patients taking direct oral anticoagulants: consensus statement of multidisciplinary expert group. *J Arrhythmol*. 2018;(92):59–72. In Russian].
 24. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708–718. doi:10.1056/NEJMoa1713973
 25. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11–21. doi:10.1056/NEJMoa1706442
 26. Goyal M, Menon BK, Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723–1731. doi:10.1016/s0140-6736(16)00163-x
 27. Wheeler HM, Mlynash M, Inoue M, Tipirini A, Liggins J, Bammer R et al. The growth rate of early DWI lesions is highly variable and associated with penumbral salvage and clinical outcomes following endovascular reperfusion. *Int J Stroke*. 2015;10(5):723–729. doi:10.1111/ijs.12436
 28. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(11):1138–1147. doi:10.1016/S1474-4422(16)30177-6
 29. Albers GW. Late Window Paradox. *Stroke*. 2018;49(3):768–771. doi:10.1161/STROKEAHA.117.020200

Информация об авторах

Литвиненко Игорь Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры нервных болезней им. М. И. Аствацатурова ФГБВОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, ORCID: 0000-0001-8988-3011, e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru;

Одинак Мирослав Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры нервных болезней им. М. И. Аствацатурова ФГБВОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, ORCID: 0000-0002-7314-7711, e-mail: odinak@rambler.ru;

Рябцев Александр Владимирович — аспирант кафедры нервных болезней им. М. И. Аствацатурова ФГБВОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, старший лаборант ФГБУ НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ, старший лаборант ФГБУ НИЦ «Курчатовский институт», ORCID: 0000-0002-3832-2780, e-mail: ryabtsev_av@pnpi.nrcki.ru;

Янишевский Станислав Николаевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней им. М. И. Аствацатурова ФГБВОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории технологий прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений Научного центра мирового уровня ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6484-286X, e-mail: stasya71@yandex.ru;

Голохвастов Сергей Юрьевич — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры нервных болезней им. М. И. Аствацатурова ФГБВОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, ORCID: 0000-0001-5316-4832, e-mail: golokhvastov@yandex.ru;

Коломенцев Сергей Витальевич — кандидат медицинских наук, начальник неврологического отделения клиники нервных болезней им. М. И. Аствацатурова ФГБВОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, ORCID: 0000-0002-3756-6214, e-mail: skolomencev@yandex.ru;

Андреев Руслан Валерьевич — кандидат медицинских наук, начальник неврологического отделения клиники нервных болезней им. М. И. Аствацатурова ФГБВОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, ORCID: 0000-0002-4845-5368, e-mail: andreevr82@mail.ru;

Цыган Николай Васильевич — доктор медицинских наук, доцент, заместитель начальника кафедры нервных болезней им. М. И. Аствацатурова ФГБВОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, ведущий научный сотрудник ФГБУ НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ, ведущий научный сотрудник ФГБУ НИЦ «Курчатовский институт», ORCID: 0000-0002-5881-2242, e-mail: 77tn77@gmail.com.

Author information

Igor V. Litvinenko, MD, PhD, DSc, Head, Faculty Department of Neurology n. a. M. I. Astvatsaturov, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0001-8988-3011, e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru;

Miroslav M. Odinak, MD, PhD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Neurology n. a. M. I. Astvatsaturov, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0002-7314-7711, e-mail: odinak@rambler.ru;

Alexander V. Ryabtsev, MD, PhD Student, Faculty Department of Neurology n. a. M. I. Astvatsaturov, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Senior Assistant, Petersburg Nuclear Physics Institute named after B. P. Konstantinov, National Research Centre “Kurchatov Institute”, Senior Assistant, National Research

Centre “Kurchatov Institute”, ORCID: 0000-0002-3832-2780, e-mail: ryabtsev_av@pnpi.nrcki.ru;

Stanislav N. Yanishevsky, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head, Research Laboratory for Neurology and Neurorehabilitation Almazov Federal National Medical Research Centre, Department of Neurology n. a. M. I. Astvatsaturov, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0002-6484-286X; e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru;

Sergey Yu. Golokhvastov, MD, PhD, Senior Lecturer, Faculty Department of Neurology n. a. M. I. Astvatsaturov, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0001-5316-4832, e-mail: golokhvastov@yandex.ru;

Sergey V. Kolomentsev, MD, PhD, Head, Department of Neurology, Neurological Clinic, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0002-3756-6214, e-mail: skolomencev@yandex.ru;

Ruslan V. Andreev, MD, PhD, Head, Department of Neurology, Neurological Clinic, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0002-4845-5368, e-mail: andreevr82@mail.ru;

Nikolay V. Tsygan, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Vice-Chair, Faculty Department of Neurology n. a. M. I. Astvatsaturov, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Leading Researcher, Petersburg Nuclear Physics Institute named after B. P. Konstantinov, National Research Centre “Kurchatov Institute”, Leading Researcher, National Research Centre “Kurchatov Institute”, ORCID: 0000-0002-5881-2242, e-mail: 77tn77@gmail.com.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616-12-008.831-005.1

Геморрагическая трансформация ишемического инсульта

М. Г. Петров¹, С. С. Кучеренко^{2,3}, М. П. Топузова³

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Ленинградская областная клиническая больница,
Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный окружной научно-клинический центр им.
Л. Г. Соколова Федерального

медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Топузова Мария Петровна,
ФГБУ «НМИЦ
им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: topuzova_mp@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
27.10.20 и принята к печати 13.12.20.

Резюме

Статья посвящена проблеме геморрагической трансформации (ГТ) ишемического инсульта. Представлены частота и актуальность этого осложнения в клинической практике с учетом широкого внедрения методов церебральной реканализации: внутривенной тромболитической терапии и внутрисосудистой тромбоэмболизацией. Рассмотрены вопросы этиологии и патогенеза ГТ. Разобраны альтернативные механизмы, лежащие в основе развития ГТ. Показано, что вероятность ГТ повышается при обширных церебральных ишемических очагах, наиболее часто ассоциированных с кардиальными источниками эмболии. Представлена роль спонтанной и медикаментозно индуцированной артериальной реканализации церебральных артерий в генезе ГТ. Отмечено, что артериальная реканализация не является обязательным условием для возникновения ГТ инфаркта мозга. Показано, что выраженность последствий ГТ определяется продолжительностью и степенью ишемии мозговой ткани. Обоснована необходимость целенаправленного поиска предикторов ГТ. Представлена классификация типов ГТ и критерии их верификации. Изучены факторы риска и шкалы, применяемые для прогнозирования ГТ. Факторы риска ГТ объединены в несколько групп: клинические, лабораторные, генетические, нейровизуализационные. Проведен их сравнительный анализ и оценена практическая значимость.

Ключевые слова: геморрагическая трансформация, ишемический инсульт, факторы риска геморрагической трансформации, шкалы-предикторы геморрагической трансформации

Для цитирования: Петров М. Г., Кучеренко С. С., Топузова М. П. Геморрагическая трансформация ишемического инсульта. Артериальная гипертензия. 2021;27(1):41–50. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-41-50

Hemorrhagic transformation of ischemic stroke

M. G. Petrov¹, S. S. Kucherenko^{2,3}, M. P. Topuzova³

¹ Leningrad Regional Clinical Hospital, St Petersburg, Russia

² North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov, St Petersburg, Russia

³ Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Maria P. Topuzova,
Almazov National Medical Research
Centre, 2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: topuzova_mp@almazovcentre.ru

Received 27 October 2020;
accepted 13 December 2020.

Abstract

The article reviews the problem of hemorrhagic transformation (HT) of ischemic stroke. The frequency and relevance of this complication in clinical practice is high considering the widespread implementation of cerebral recanalization methods: intravenous thrombolytic therapy and intravascular thromboembolectomy. The etiology and pathogenesis, as well as alternative mechanisms underlying the development of HT are also discussed. The probability of HT increases in case of extensive cerebral ischemia commonly associated with cardiac embolism. The role of spontaneous and medication-induced arterial recanalization of cerebral arteries in the genesis HT is discussed. In particular, it is noted that arterial recanalization is not an essential factor for the occurrence of HT in cerebral infarction. The severity of HT is determined by the duration and degree of cerebral ischemia. There is a need for a targeted search for HT predictors. The classification of types and criteria of HT are presented. The risk factors and scales used to predict HT are studied. Risk factors for HT are combined into several groups: clinical, laboratory, genetic, neuroimaging. Their comparative analysis is carried out and practical significance is estimated.

Key words: hemorrhagic transformation, ischemic stroke, risk factors for hemorrhagic transformation, scales-predictors of hemorrhagic transformation

For citation: Petrov MG, Kucherenko SS, Topuzova MP. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(1):41–50. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-41-50

Введение

Ишемический инсульт остается одним из наиболее актуальных заболеваний нервной системы в связи с высокой частотой, летальностью, степенью остаточной инвалидизации. Одним из наиболее грозных осложнений ишемического инсульта является его геморрагическая трансформация (ГТ). В начале 1990-х годов ряд исследователей характеризовали ГТ ишемического инсульта как патологический процесс, связанный с вторичным кровотечением в область инфаркта головного мозга. Возникновение ГТ они связывали с «преимущественно естественным тканевым последствием эмболии» [1–3]. Таким образом, под ГТ понимают спонтанное кровоизлияние в ишемизированную зону после инфаркта. Для под-

тверждения ГТ необходима нейровизуализация, то есть ГТ можно верифицировать, когда выявляются геморрагические изменения в ишемизированной области головного мозга при выполнении компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [4].

Вопросам этиологии, патогенеза, классификации ГТ ишемического инсульта, а также ее предикторам посвящено множество работ отечественных и зарубежных исследователей в данной области. Этому в значительной степени способствовало внедрение методов церебральной реканализации: внутривенной тромболитической терапии и внутрисосудистой тромбоэмбоэктомии. В то же время, принимая во внимание гетерогенность ишемического инсульта,

представленность различных факторов риска ГТ и удельный вес значимости каждого из них остаются достаточно дискуссионными. В каждом конкретном случае пациенту, перенесшему ишемический инсульт, целесообразно проводить целенаправленный поиск предикторов ГТ с целью ее профилактики и оптимизации методов лечения.

Этиология и патогенез геморрагической трансформации

Вероятность ГТ повышается при обширных церебральных ишемических очагах, наиболее часто ассоциированных с кардиальными источниками эмболии. Эмбол, обтурирующий крупную церебральную артерию, зачастую подвергается фибринолизу, что приводит к восстановлению кровотока по этой артерии. Вследствие высокой вероятности васкулярного некроза и нарушенной проницаемости капилляров в области ишемии восстановление кровотока вызывает кровоизлияние в некротизированную ткань с формированием геморрагического очага. Увеличение риска ГТ наблюдается также после проведения системной тромболитической терапии в сочетании с внутрисосудистой тромбоэмболэктомией у пациентов с острой окклюзией церебральных артерий.

Другой возможной причиной ГТ является восстановление коллатеральной циркуляции (в частности, по лептоменингеальным коллатералям) без реканализации поврежденного сосуда. При этом некротизированная ткань головного мозга подвергается воздействию обычно повышенного артериального давления (АД), в результате чего происходит разрыв сосудистой стенки [5, 6]. Таким образом, артериальная реканализация не является обязательным условием для возникновения ГТ инфаркта мозга.

Выраженность последствий ГТ определяется продолжительностью и степенью ишемии мозговой ткани. До настоящего времени нет единства в представлениях о патогенезе петехиальных геморрагий и паренхиматозных гематом (ПГ). При незначительной ишемии кровоизлияние происходит в результате диapedеза крови через избыточно проницаемые ишемизированные кровеносные сосуды, формирующие гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и являющиеся частью нейрососудистой единицы. Ишемический инсульт достаточной тяжести может индуцировать избыточную преходящую проницаемость с последующим разрывом микроваскулярного русла [7]. ГЭБ состоит из эндотелиоцитов, базальной мембраны, перицитов, астроцитов и внеклеточного матрикса. Важно отметить, что в ГЭБ расстояния между клетками, или фенестрации, представлены в виде плотных соединений. Исследования струк-

туры этих соединений и их белков, таких как клаудин-5, окклюдин, представляются ряду авторов перспективными в изучении патогенеза ГТ [8, 9]. Нейрососудистой единицей называется морфофункциональный микроанатомический многоклеточный комплекс, состоящий из эндотелиоцитов, глиальных клеток, перицитов, нейронов, а также факторов и белков внеклеточного матрикса, которые находятся в физиологической близости к эндотелию [10].

Таким образом, по мнению одних авторов, ГТ ишемического инсульта связана с повреждением ГЭБ. Это обстоятельство подтвердили исследования S. Warach и L. Latour в 2004 году [11]. Другие исследования позволили отметить, что ишемия головного мозга приводит к устойчивому воспалительному ответу, что также нарушает ГЭБ [12–14].

Биохимические нарушения в патогенезе ГТ представляются совокупностью каскада изменений, связанных с реперфузией, окислительным стрессом, инфильтрацией лейкоцитами, активацией сосудов и нарушением внеклеточного протеолиза, что приводит к повреждению базальной мембраны и эндотелиальных плотных соединений [15]. В 2012 году исследования патогенетического каскада R. Khatrī и соавторов позволили выделить два фактора, приводящих к ГТ: прямое непосредственное нарушение ГЭБ и нарушение ауторегуляторной функции сосудистой сети мозга [16]. В повреждении ГЭБ ведущую роль играют металлопротеиназы, такие как матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9), ММП-2 и ММП-3 [17–19].

Интересно, что ранние нарушения ГЭБ при инсульте не развиваются одномоментно. Наблюдаются периоды повышенной ранней ГЭБ-проницаемости через 4–8 часов и снова через 12–16 часов от дебюта ишемического инсульта [20]. Эти периоды повышенной проницаемости ГЭБ в раннем периоде могут относиться к особенностям развивающегося инфаркта и перфузионного статуса [21]. После 24 часов наблюдается постоянное нарушение ГЭБ, которое длится, по некоторым данным, несколько недель [22]. Эти наблюдения позволили разделить ГТ на раннюю и позднюю [23–22].

Ранняя ГТ развивается вследствие возникновения реактивных форм кислорода, а также при активации лейкоцитарной ММП-9 и мозговой ММП-2, которые повреждают нейрососудистую единицу и способствуют нарушению ГЭБ. Остро возникшая ишемия приводит к резкому повышению уровня реактивных форм кислорода, цитокинов, которые активируют ММП-3, преобразующую пре-ММП-9 в активную ММП-9 [19]. В дальнейшем цитокиновый медиатор амфотерин взаимодействует с рецепторами, которые индуцируют ММП-9 [25]. Другой путь

активации ММП-9 проходит через взаимодействие с транскрипционным ядерным фактором «каппа-би», контролирующим экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, что приводит к индукции ММП-9 [22]. Предполагаемый механизм действия ММП-9 следующий: ММП-9 разлагает белки плотных соединений (клаудин-5, окклюдин) и белки базальной мембраны (фибронектин, ламин и коллаген) [26, 8, 9]. Указанное обстоятельство способствует повышению проницаемости ГЭБ, отеку головного мозга, что приводит к ГТ [27, 26, 28].

Установлено, что после инсульта ММП-9 является иммунореактивным ферментом. Уровень ММП-9 может зависеть от тяжести ишемии и времени от начала инсульта. Согласно некоторым исследованиям, в первые 24 часа ММП-9 преимущественно вырабатывается в эндотелиальных клетках [29]. Однако через 24 часа и в течение нескольких дней ММП-9 обнаруживается преимущественно в клетках головного мозга, включая нейроны, астроциты и клетки микроглии [30–22]. Уровень ММП-9 в головном мозге через 24–48 часов от начала инсульта коррелирует с поздней ГТ [31].

Поздняя ГТ связана с повреждением ГЭБ за счет мозговых ММП (ММП-9, ММП-2 и ММП-3) [8]. В патогенезе поздней ГТ важную роль играют нейровоспаление, а также сосудистое ремоделирование и неоваскуляризация. Некоторые исследователи условно разделяют роли ММП-9 и ММП-2 и отводят центральную роль в поздней ГТ ММП-2 [22]. Однако дальнейшие исследования показывают, что такое разделение является условным, так как оба фермента активно участвуют в ГТ. Проведенный анализ литературы не позволяет в настоящее время дать приоритет какой-либо протеазе в патогенезе ГТ. Кроме того, другие протеазы, вырабатываемые клетками головного мозга, также способствуют поздней ГТ, включая ММП-10, ММП-13, ММП-14, TNF- α -превращающий фермент, плазмины (rt-PA и урокиназу) и катепсины [32, 33, 8, 18, 34, 35].

Классификация геморрагической трансформации

В 1986 году группа исследователей под руководством С. R. Hornig опубликовала работу “Hemorrhagic Cerebral Infarction — A Prospective Study”, где разграничила ГТ на петехиальное кровоизлияние внутри ишемизированной ткани и обширную гематому, выходящую за пределы инфаркта головного мозга [36]. Позже, в 1990 году, работы исследователей под руководством Michael S. Pessin и работы, возглавляемые Gregory J. Del Zorro в 1992 году, позволили разграничить ГТ инфаркта головного мозга на геморрагический инфаркт (ГИ) и ПГ [37, 38]. ГИ характеризуется гетерогенным повышением плот-

ности, занимающей часть ишемизированной области инсульта при КТ-визуализации. В случае формирования в области ишемии более однородной, плотной гематомы с масс-эффектом говорят о ПГ. Marco Fiorelli с соавторами (1999) совместно с исследовательской группой ECASS-I опубликовали работу, в которой уточнили критерии разграничения разных типов ГТ. Появились два подтипа ГИ (ГИ-1 и ГИ-2) и два подтипа ПГ (ПГ-1 и ПГ-2) [39, 40].

По данным нейровизуализации и согласно критериям ECASS-I (European Australasian Cooperative Acute Stroke Study Group), ГТ ишемического очага подразделяется на 4 типа:

ГИ 1-го типа (ГИ-1) — небольшие петехиальные кровоизлияния вдоль границ зоны ишемии;

ГИ 2-го типа (ГИ-2) — сливные петехиальные кровоизлияния в ишемической зоне без формирования масс-эффекта;

ПГ 1-го типа (ПГ-1) — гематома, занимающая менее 30% области ишемии с невыраженным масс-эффектом;

ПГ 2-го типа (ПГ-2) — плотная гематома, занимающая более 30% зоны инфаркта с существенным масс-эффектом, либо любое геморрагическое повреждение вне зоны ишемии [39].

С клинической точки зрения наибольшее значение имеют ПГ-2, поскольку именно они вызывают существенное ухудшение состояния и определяют прогноз у пациентов, перенесших ишемический инсульт [41].

Применение нейровизуализационных методик, таких как КТ и МРТ, позволили учитывать вероятность развития ГТ у пациентов с ишемическим инсультом. Стало очевидным, что не все ГТ можно выявить по изменению клинической картины инсульта. Изучение проблемы позволило разделить ГТ ишемического инсульта на симптомную и асимптомную. Это разделение основывается на ухудшении неврологического статуса, определяемого при увеличении тяжести инсульта по NIHSS на 4 пункта в первые 36 часов после начала инсульта [42, 43]. В исследовании NINDS ученые отметили низкие вероятности как асимптомной (4,5%), так и симптомной (6,4%) ГТ [44]. Исследование SITS-MOST также показало относительно низкий уровень как асимптомной ГТ — 9,6%, так и симптомной ГТ — 7,3% случаев [45].

Факторы риска развития геморрагической трансформации

Одним из самых больших исследований, посвященных изучению факторов риска ГТ, является систематический обзор, выполненный под руководством W. N. Whiteley и соавторов (2012). Исследо-

ватели выявили следующие факторы риска ГТ: возраст пациента, степень тяжести инсульта (NIHSS), уровень глюкозы плазмы крови, нарушение сердечного ритма, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, прием антиагрегантов, выраженность лейкоареоза, ранние признаки обширного ишемического инсульта по данным КТ или МРТ [46].

Исследования ГТ ишемического инсульта позволяют объединить факторы риска в несколько групп: клинические, генетические, нейровизуализационные факторы, а также маркеры крови.

Выделяют следующие клинические факторы риска ГТ: возраст пациента, тяжесть инсульта по NIHSS, анамнез гипертонической болезни и уровень систолического АД, уровень глюкозы плазмы крови, сахарный диабет, масса тела, пол, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца (например, фибрилляция предсердий), почечная недостаточность, факт применения rt-PA (альтеплазы), уровень тромбоцитов, уровень международного нормализованного отношения (МНО) и/или тромбопластинового времени, время от начала инсульта или до момента реперфузии [22].

К лабораторным маркерам, характеризующим высокий риск ГТ, относят: уровни ММП-9, фибронектина, фибриногена, ферритина, С-реактивного белка, активируемого тромбином ингибитора фибринолиза, ингибитора активатора плазминогена-1, сосудистого адгезионного белка-1, белков плотных соединений, тромбоцитарного фактора роста-CC [22].

Исследования под руководством G. C. Jickling (2013) выделили шесть белков: амфирегулин (AREG), мембранный белок E3 убиквитин-протеин лигазу (MARCH7), белок SMAD-4, инозитолполифосфат-5-фосфатазу (INPP5D), малый множественный коагуляционный фактор 2 (MCFD2), ингибитор роста сосудистого эндотелия. Эти белки вместе с α -2-макроглобулином, факторами свертываемости XII и XIII относят к группе генетических факторов ГТ [47, 22]. Предполагается, что данные белки влияют на проницаемость ГЭБ, что приводит к ГТ, однако патогенетические механизмы развития ГТ в настоящий момент продолжают исследоваться.

К нейровизуализационным факторам риска ГТ относят размер инфаркта головного мозга или объем инфаркта, оцененный с помощью взвешенной диффузии, ранние признаки инфаркта головного мозга (сглаженность борозд, нарушение дифференцировки серого и белого вещества), признаки гипертензивной мозговой артерии, выраженность лейкоареоза, уровень коэффициента диффузии, наличие и выраженность коллатерального кровотока, изменения на перфузионной КТ в виде формирования большого

ядра инсульта, наличие гадолиниевого усиления спинномозговой жидкости или маркера «гиперинтенсивного острого повреждения» (Hyperintense Acute Injury Marker, HARM) [22].

В исследовании V. Terruso (2009) такие факторы, как тяжесть инсульта по NIHSS и размер инфаркта, лучше всего коррелировали с ГТ [48].

Следует отметить, что существуют факторы риска ГТ, не воспроизводимые в исследованиях на животных, такие как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, курение, возраст [49]. В моделях окклюзии средней мозговой артерии на животных полная реперфузия происходит быстро по мере удаления лигатуры. Однако у людей реперфузия может быть более сложным процессом, который может происходить постепенно в течение нескольких часов с периодами частичной реперфузии [50, 22].

Данные рандомизированных контролируемых клинических исследований показывают, что системный тромболизис с помощью рекомбинантного тканевого активатора плазминогена человека (rt-PA) позволяет успешно восстанавливать кровоснабжение при ишемии головного мозга [44, 51]. Известно, что терапия rt-PA наиболее эффективна при введении в узком терапевтическом окне после начала инсульта, соответствующем периоду 4,5 часа [52, 53]. Вместе с тем риск ГТ после терапии rt-PA возрастает прямо пропорционально времени от дебюта заболевания.

На настоящий момент активно исследуются патогенетические механизмы ГТ при применении rt-PA. Несколько исследований показывают, что на уровне нейрососудистой единицы происходит нарушение внеклеточного протеолиза, активация внутриклеточных каскадов протеинкиназ, что приводит к ГТ [54, 23, 55–57]. Прослеживается связь между rt-PA и уровнем ММП-9 в различных фармакологических, генетических и клинических исследованиях. У пациентов, получающих rt-PA, уровень ММП-9 увеличивается [58]. Пациенты с инсультом и повышенным уровнем ММП-9 в плазме крови имеют более выраженное повреждение головного мозга и плохой неврологический прогноз [27]. У пациентов с высокими уровнями ММП-9 в плазме чаще происходит ГТ после применения tPA [59]. Согласно исследованиям S. Lee и соавторов (2004), матриксные металлопротеиназы, активированные rt-PA, усиливают повреждающее действие на ГЭБ и могут приводить к гибели клеток нейрососудистой единицы [60]. Отметим, что исследования ингибиторов ММП широкого спектра действия показывают, что их применение значительно уменьшает заболеваемость и тяжесть связанной с rt-PA ГТ у животных в моделях с окклюзией средней мозговой артерии (СМА) [61–63].

Исследования белка рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), который экспрессируется в эндотелиальных клетках мозга, нейронах и астроцитах, свидетельствуют о том, что усиление активности ММП, вызванное данным белком рецепторов после применения rt-PA, может повреждать нейрососудистую единицу, что приводит к ГТ [32]. Вместе с тем экспериментальные данные говорят в пользу того, что прямые внутривенные инъекции rt-PA в мозг мышей могут связывать белок рецепторов ЛПНП, а также повышать проницаемость ГЭБ независимо от уровня ММП [33].

ГТ ишемического очага является тяжелым осложнением системной тромболитической терапии, но риски оправданы, что убедительно демонстрируют исследования NINDS, SITS-MOST и ECASS-III [44, 45, 64]. Обращает на себя внимание исследование PROACT II, где при внутриаартериальном введении rt-PA значительно повышались риски симптомной и асимптомной ГТ [42].

Шкалы риска геморрагической трансформации

Изучение проблемы ГТ позволило выделить существенные факторы риска и создать на их основе шкалы, способные прогнозировать вероятность ГТ. К одной из первых относится шкала HAT, разработанная группой исследователей под руководством M. Lou (2008). К предикторам риска развития ГТ по данной шкале были отнесены: тяжесть неврологического дефицита по NIHSS, уровень глюкозы плазмы крови, ранних признаков инсульта по данным нейровизуализации, а также наличие в анамнезе сахарного диабета. Данная шкала предсказывает вероятность ГТ не более 15 % [65].

Другая шкала, Multicenter Stroke Survey (MSS) Разработана исследователями под руководством B. Cucchiara (2008), которые выяснили, что такие факторы, как уровень тяжести неврологического дефицита по NIHSS, возраст пациента, уровень глюкозы плазмы крови, уровень тромбоцитов крови, в совокупности позволяют предсказать риск ГТ после тромболитической терапии в диапазоне от 2,6 % до 37,9 % наблюдений [66].

В шкале SEDAN группа авторов под руководством D. S. Engelter (2012) объединила следующие факторы риска ГТ: уровень неврологического дефицита по NIHSS, уровень глюкозы плазмы крови, ранние признаки ишемии головного мозга по КТ, признаки гипертензивной мозговой артерии. Данная шкала позволяет прогнозировать ГТ после системного тромболитического лечения в диапазоне от 1,4 % до 33,3 % [67].

Шкала iScore представлена учеными под руководством G. Saposnik, J. Fang, M. K. Kapral (2012), проанализировавшими данные 12 686 пациентов,

из которых 1 696 получили системную тромболитическую терапию по факту ишемического инсульта. В шкале объединены следующие факторы риска ГТ: возраст пациента, пол, количество баллов по NIHSS, патогенетический подтип инсульта, наличие фибрилляции предсердий и признаков хронической сердечной недостаточности, уровень глюкозы плазмы крови. Также в данную шкалу впервые были включены анамнестические сведения о предшествующей инсульту инвалидизации и данные о коморбидной патологии — раке любой локализации и необходимости проведения почечного диализа по любой причине. Вероятно, проведенное исследование позволяет применять данную шкалу не только для оценки риска ГТ при системной тромболитической терапии, но и учитывать риск возможной спонтанной ГТ среди пациентов, которые не получили специфического лечения [68].

Шкала SITS-SICH разработана группой исследователей под руководством M. Mazyar (2012), проанализировавших 31 627 пациентов, которым была проведена системная тромболитическая терапия альтеплазой. В разработанной шкале учитывались следующие факторы риска ГТ: количество баллов по NIHSS, уровень глюкозы в плазме крови, систолическое АД, возраст пациента, масса тела, время начала инсульта, факт применения аспирина или комбинированной терапии аспирином и клопидогрелом, а также анамнез артериальной гипертензии. Оценка риска с помощью шкалы SITS-SICH позволяет прогнозировать наступление симптомной ГТ в виде ПГ 2-го типа после тромболитической терапии с вероятностью от 0,4 % до 9,2 % наблюдений [69].

Шкала GRASPS, позволяющая прогнозировать риск развития ГТ с вероятностью от 1–5 % до 30 %, создана исследователями под руководством B. K. Menon, J. L. Saver (2012), которые проанализировали результаты обследования 10 242 пациентов, включив в шкалу такие факторы риска ГТ, как возраст пациента, количество баллов по NIHSS, уровень глюкозы плазмы крови, уровень систолического АД, пол, принадлежность к азиатской расе [70].

Шкала SPAN-100, позволяющая оценить одноименный индекс, разработана группой авторов под руководством G. Saposnik, A. K. Guzik (2013). Они проанализировали 624 пациента из исследования NINDS и выделили следующие факторы: возраст пациента и уровень неврологического дефицита в баллах по NIHSS. По мнению авторов исследования, такой простой подход позволяет оценить клинический ответ на системную тромболитическую терапию и предсказать риск геморрагических осложнений. Простота этого метода заключается

Таблица

СРАВНЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ ОЦЕНКИ РИСКА ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ

Фактор риска/шкала	HAT	MSS	SEDAN	iScore	SITS-SICH	GRASPS	SPAN-100
Баллы по NIHSS	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Время инсульта*	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗
Возраст	✗	✓	✗	✓	✓	✓	✓
Пол	✗	✗	✗	✓	✗	✓	✗
Масса тела	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗
Раса	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✗
Уровень артериального давления (систолическое)	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✗
Уровень глюкозы	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗
Сахарный диабет	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Уровень тромбоцитов	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗
Аритмия	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗
Хроническая сердечная недостаточность	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗
Подтип инсульта	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗
Ранние признаки по данным компьютерной томографии и/или гипертензия артерии	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗
Аспирин / аспирин + клопидогрел	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗
Рак любой локализации	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗
Необходимость применения диализа	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗

Примечание: * — показатель времени начала ишемического инсульта в представленных шкалах находился в интервале от 0 до 4,5 часов от момента дебюта клинической симптоматики (кроме шкалы iScore); HAT — Hemorrhage After Thrombolysis; MSS — Multicenter Stroke Survey; SEDAN — Sugar (glucose), Early infarct signs, Dense cerebral artery sign on admission computed tomography scan, Age, and NIH Stroke Scale on admission; iScore — оригинальное название шкалы-предиктора геморрагической трансформации ишемического инсульта Ischemic Stroke Predictive Risk Score (<http://www.sorcan.ca/iscore/>); SITS-SICH — Safe Implementation of Treatments in Stroke — Symptomatic IntraCerebral Hemorrhage; GRASPS — higher blood Glucose, Asian Race, increasing Age, baseline National Institutes of Health Stroke Scale, higher systolic blood Pressure, and male Sex; SPAN-100 — Stroke Prognostication using Age and NIH Stroke Scale.

в разделении пациентов на группы «SPAN-100 положительных» и «SPAN-100 отрицательных» путем сложения возраста пациента и уровня дефицита в баллах по NIHSS. Если полученная сумма больше или равна 100, то вероятность геморрагических осложнений составляет 42 %, если сумма абсолютной величины возраста и баллов по NIHSS меньше 100, то риск геморрагических осложнений 12 % [71].

Сравнительный анализ предикторов, вошедших в ту или иную шкалу оценки риска ГТ, представлен в таблице. К наиболее часто встречающимся факторам риска ГТ относятся тяжесть ишемического инсульта по NIHSS, уровень глюкозы плазмы крови и возраст пациента. Время дебюта ишемического инсульта учитывается только в шкале SITS-SICH. Согласно современным представлениям, указанный показатель составляет «терапевтическое окно», равное 4,5 часам от возникновения симптомов ишемического инсульта, в контексте применения системной

тромболитической терапии. Единственная из представленных шкал (iScore) может рассматриваться для оценки риска ГТ среди пациентов, которые не получили специфического лечения. Следует отметить, что генетические факторы риска, характеризующие высокий риск ГТ, в рассматриваемые шкалы не вошли. Кроме этого, представленные шкалы характеризуются различной прогностической ценностью риска развития ГТ.

Заключение

Проведенный анализ результатов исследований, многочисленных публикаций отечественных и зарубежных исследователей позволяет сделать заключение о том, что на сегодняшний день ГТ остается тяжелым осложнением ишемического инсульта. К сожалению, не существует универсальной шкалы для оценки риска ГТ. В то же время растет количество исследований предикторов ГТ, выявляются новые факторы риска (клинические, лабораторные, гене-

тические, нейровизуализационные). В настоящее время, несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения ишемического инсульта, сохраняется риск ГТ, что требует продолжения исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. del Zoppo GJ, Pessin S, Mori E, Hacke W. Thrombolytic intervention in acute thrombotic and embolic stroke. *Semin Neurol*. 1991;11(4):368–384. doi:10.1055/s-2008-1041241
2. Teal PA, Pessin MS. Hemorrhagic transformation. The spectrum of ischemia-related brain hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 1992;3(3):601–610
3. Timsit SG, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Tatemichi TK, Wolf PA et al. Early clinical differentiation of cerebral infarction from severe atherosclerotic stenosis and cardioembolism. *Stroke*. 1992;23(4):486–491. doi:10.1161/01.STR.23.4.486
4. Гудкова В. В., Губский Л. В., Губский И. Л., Панов Г. В., Волкова Н. Н., Никогосова А. К. и соавт. Геморрагическая трансформация инфаркта мозга в постинсультном периоде (клиническое наблюдение). *Consilium Medicum*. 2016;18(2):27–30. doi:10.26442/2075-1753_2016.2.27-30 [Gudkova VV, Gubsky LV, Gubsky IL Panov GV, Volkova NN, Nikogosova AK et al. Hemorrhagic transformation of cerebral infarction in the post-stroke period (clinical observation). *Consilium Medicum*. 2016;18(2):27–30. doi:10.26442/2075-1753_2016.2.27-30. In Russian]
5. Ogata J, Yutani C, Imakita M, Ishibashi-Ueda H, Saku Y, Minematsu K et al. Hemorrhagic infarct of the brain without a reopening of the occluded arteries in cardioembolic stroke. *Stroke*. 1989;20(7):876–883. doi:10.1161/01.STR.20.7.876
6. Шевченко Ю. Л., Одинак М. М., Кузнецов А. Н., Ерофеев А. А. Кардиогенный и ангиогенный церебральный эмболический инсульт (физиологические механизмы и клинические проявления). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 21–22. [Shevchenko YuL, Odiak MM, Kuznetsov AN, Erofeev AA. Cardiogenic and angiogenic cerebral embolic stroke (physiological mechanisms and clinical manifestations). М.: GEOTAR-Media, 2006. P. 21–22. In Russian]
7. Батищева Е. И., Кузнецов А. Н. Геморрагический инфаркт головного мозга. Вестник НМХЦ им. Н. И. Пирогова. 2008;3(2):83–88. [Batishcheva EI, Kuznecov AN. Hemorrhagic cerebral infarction. *Vestnik NMHC im. N. I. Pirogova* = *Bulletin NMCHC named after N. I. Pirogova*. 2008;3(2):83–88. In Russian]
8. Wang CX, Shuaib A. Critical role of microvasculature basal lamina in ischemic brain injury. *Prog Neurobiol*. 2007;83(3):140–148. doi:10.1016/j.pneurobio.2007.07.006
9. Rosell A, Cuadrado E, Ortega-Aznar A, Hernandez-Guillamon M, Lo EH, Montaner J. MMP-9-positive neutrophil infiltration is associated to blood-brain barrier breakdown and basal lamina type IV collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke. *Stroke*. 2008;39(4):1121–1126. doi:10.1161/STROKEAHA.107.500868
10. del Zoppo GJ. The neurovascular unit in the setting of stroke. *J Intern Med*. 2010;267(2):156–171. doi:10.1111/j.1365-2796.2009.02199.x
11. Warach S, Latour LL. Evidence of reperfusion injury, exacerbated by thrombolytic therapy, in human focal brain ischemia using a novel imaging marker of early blood-brain barrier disruption. *Stroke*. 2004;35(11Suppl1):2659–2661. doi:10.1161/01.STR.0000144051.32131.09
12. Janardhan V, Qureshi AI. Mechanisms of ischemic brain injury. *Curr Cardiol Rep*. 2004;6(2):117–123. doi:10.1007/s11886-004-0009-8
13. Mocco J, Mack WJ, Ducruet AF, Sosunov SA, Sughrue ME, Hassid BG et al. Complement component C3 mediates inflammatory injury following focal cerebral ischemia. *Circ Res*. 2006;99(2):209–217. doi:10.1161/01.RES.0000232544.90675.42
14. Komotar RJ, Kim GH, Otten ML, Hassid B, Mocco J, Sughrue ME et al. The role of complement in stroke therapy. *Adv Exp Med Biol*. 2008;632:23–33. doi:10.1007/978-0-387-78952-1_2
15. Wang X, Tsuji K, Lee SR, Ning M, Furie KL, Buchan AM et al. Mechanisms of hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator reperfusion therapy for ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35(11Suppl1):2726–2730. doi:10.1161/01.STR.0000143219.16695.af
16. Khatiri R, McKinney AM, Swenson B, Janardhan V. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2012;79(13Suppl1):52–57. doi:10.1212/WNL.0b013e3182697e70
17. Asahi M, Asahi K, Jung JC, del Zoppo GJ, Fini ME, Lo EH. Role for matrix metalloproteinase 9 after focal cerebral ischemia: effects of gene knockout and enzyme inhibition with BB-94. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000;20(12):1681–1689. doi:10.1097/00004647-200012000-00007
18. Candelario-Jalil E, Yang Y, Rosenberg GA. Diverse roles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in neuroinflammation and cerebral ischemia. *Neuroscience*. 2009;158(3):983–994. doi:10.1016/j.neuroscience.2008.06.025
19. Yang Y, Rosenberg GA. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease. *Stroke*. 2011;42(11):3323–3328. doi:10.1161/STROKEAHA.110.608257
20. Klohs J, Steinbrink J, Bourayou R, Mueller S, Cordell R, Licha K et al. Near-infrared fluorescence imaging with fluorescently labeled albumin: a novel method for non-invasive optical imaging of blood-brain barrier impairment after focal cerebral ischemia in mice. *J Neurosci Methods*. 2009;180(1):126–132. doi:10.1016/j.jneumeth.2009.03.002
21. Sandoval KE, Witt KA. Blood-brain barrier tight junction permeability and ischemic stroke. *Neurobiol Dis*. 2008;32(2):200–219. doi:10.1016/j.nbd.2008.08.005
22. Jickling GC, Liu D, Stamova B, Ander BP, Zhan X, Lu A et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(2):185–199. doi:10.1038/jcbfm.2013.203
23. Son H, Kim JS, Kim JM, Lee SH, Lee YS. Reciprocal actions of NCAM and tPA via a Ras-dependent MAPK activation in rat hippocampal neurons. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;298(2):262–268. doi:10.1016/S0006-291X(02)02453-1
24. Durukan A, Marinkovic I, Strbian D, Pitkonen M, Pedrono E, Soinne L et al. Post-ischemic blood-brain barrier leakage in rats: one-week follow-up by MRI. *Brain Res*. 2009;1280:158–165. doi:10.1016/j.brainres.2009.05.025
25. Qiu J, Xu J, Zheng Y, Wei Y, Zhu X, Lo EH et al. HMGB1 promotes MMP-9 upregulation through TLR4 after cerebral ischemia. *Stroke*. 2010;41(9):2077–2082. doi:10.1161/STROKEAHA.110.590463
26. Yang Y, Estrada EY, Thompson JF, Liu W, Rosenberg GA. Matrix metalloproteinase-mediated disruption of tight junction proteins in cerebral vessels is reversed by synthetic matrix metalloproteinase inhibitor in focal ischemia in rat. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27(4):697–709. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600375
27. Castellanos M, Leira R, Serena J, Pumar JM, Lizasoain I, Castillo J et al. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts

- hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(1):40–46. doi:10.1161/01.STR.0000046764.57344.31
28. Rosenberg GA, Yang Y. Vasogenic edema due to tight junction disruption by matrix metalloproteinases in cerebral ischemia. *Neurosurg Focus*. 2007;22(5):E4. doi:10.3171/foc.2007.22.5.5
29. Zhao BQ, Wang S, Kim HY, Storrie H, Rosen BR, Mooney DJ et al. Role of matrix metalloproteinases in delayed cortical responses after stroke. *Nat Med*. 2006;12(4):441–445. doi:10.1038/nm1387
30. Maier CM, Hsieh L, Yu F, Bracci P, Chan PH. Matrix metalloproteinase-9 and myeloperoxidase expression: quantitative analysis by antigen immunohistochemistry in a model of transient focal cerebral ischemia. *Stroke*. 2004;35(5):1169–1174. doi:10.1161/01.STR.0000125861.55804.f2
31. Rosenberg GA, Estrada EY, Dencoff JE. Matrix metalloproteinases and TIMPs are associated with blood-brain barrier opening after reperfusion in rat brain. *Stroke*. 1998;29(10):2189–2195. doi:10.1161/01.STR.29.10.2189
32. Wang X, Lee SR, Arai K, Tsuji K, Rebeck GW, Lo EH. Lipoprotein receptor-mediated induction of matrix metalloproteinase by tissue plasminogen activator. *Nat Med*. 2003;9(10):1313–1317. doi:10.1038/nm926
33. Yepes M, Sandkvist M, Moore EG, Bugge TH, Strickland DK, Lawrence DA. Tissue-type plasminogen activator induces opening of the blood-brain barrier via the LDL receptor related protein. *J Clin Invest*. 2003;112(10):1533–1540. doi:10.1172/JCI19212
34. Suzuki Y, Nagai N, Umemura K. Novel situations of endothelial injury in stroke-mechanisms of stroke and strategy of drug development: intracranial bleeding associated with the treatment of ischemic stroke: thrombolytic treatment of ischemia-affected endothelial cells with tissue-type plasminogen activator. *J Pharmacol Sci*. 2011;116(1):25–29. doi:10.1254/jphs.10R27FM
35. del Zoppo GJ, Frankowski H, Gu YH, Osada T, Kanazawa M, Milner R et al. Microglial cell activation is a source of metalloproteinase generation during hemorrhagic transformation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(5):919–932. doi:10.1038/jcbfm.2012.11
36. Hornig CR, Dorndorf W, Agnoli AL. Hemorrhagic cerebral infarction — a prospective study. *Stroke*. 1986;17(2):179–185. doi:10.1161/01.STR.17.2.179
37. Pessin MS, del Zoppo GJ, Estol CJ. Thrombolytic agents in the treatment of stroke. *Clin Neuropharmacol*. 1990;13(4):271–289. doi:10.1097/00002826-199008000-00001
38. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol*. 1992;32(1):78–86. doi:10.1002/ana.410320113
39. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke*. 1999;30(11):2280–2284. doi:10.1161/01.STR.30.11.2280
40. Sussman ES, Connolly ES. Hemorrhagic transformation: a review of the rate of hemorrhage in the major clinical trials of acute ischemic stroke. *Front Neurol*. 2013;4(69):1–7. doi:10.3389/fneur.2013.00069
41. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schäbitz WR, Bozzao L, Bluhmki E et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke*. 2001;32(6):1330–1335. doi:10.1161/01.STR.32.6.1330
42. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *J Am Med Assoc*. 1999;282(21):2003–2011. doi:10.1001/jama.282.21.2003
43. Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, Higashida RT, Rowley HA, Hart RG et al. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: the PROACT II trial. *Neurology*. 2001;57(9):1603–1610. doi:10.1212/WNL.57.9.1603
44. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581–1587. doi:10.1056/NEJM199512143332401
45. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369(9558):275–282. doi:10.1016/S0140-6736(07)60149-4
46. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012;43(11):2904–2909. doi:10.1161/STROKEAHA.112.665331
47. Jickling GC, Ander BP, Stamova B, Zhan X, Liu D, Rothstein L et al. RNA in blood is altered prior to hemorrhagic transformation in ischemic stroke. *Annals of neurology*. 2013;74(2):232–240. doi:10.1002/ana.23883
48. Terruso V, D'Amelio M, Di Benedetto N, Lupo I, Saia V, Famoso G et al. Frequency and determinants for hemorrhagic transformation of cerebral infarction. *Neuroepidemiology*. 2009;33(3):261–265. doi:10.1159/000229781
49. Latour LL, Kang DW, Ezzeddine MA, Chalela JA, Warach S. Early blood-brain barrier disruption in human focal brain ischemia. *Ann Neurol*. 2004;56(4):468–477. doi:10.1002/ana.20199
50. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008;39(8):2249–2256. doi:10.1161/STROKEAHA.107.510321
51. Hacke W, Brott T, Caplan L, Meier D, Fieschi C, von Kummer R et al. Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience. *Neurology*. 1999;53(7Suppl4):3–14.
52. Wardlaw JM, Sandercock PA, Berge E. Thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: where do we go from here? A cumulative meta-analysis. *Stroke*. 2003;34(6):1437–1442. doi:10.1161/01.STR.0000072513.72262.7E
53. Marler JR, Goldstein LB. Stroke: tPA and the clinic. *Science*. 2003;301(5460):1677. doi:10.1126/science.1090270
54. Siao CJ, Tsirka SE. Tissue plasminogen activator mediates microglial activation via its finger domain through annexin II. *J Neurosci*. 2002;22(9):3352–3358. doi:10.1523/JNEUROSCI.22-09-03352.2002
55. Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(5):399–415. doi:10.1038/nrn1106
56. del Zoppo GJ, Mabuchi T. Cerebral microvessel responses to focal ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003;23(8):879–894. doi:10.1097/01.WCB.0000078322.96027.78
57. Lo EH, Broderick JP, Moskowitz MA. tPA and proteolysis in the neurovascular unit. *Stroke*. 2004;35(2):354–356. doi:10.1161/01.STR.0000115164.80010.8A
58. Horstmann S, Kalb P, Koziol J, Gardner H, Wagner S. Profiles of matrix metalloproteinases, their inhibitors, and laminin in stroke patients: influence of different therapies. *Stroke*. 2003;34(9):2165–2170. doi:10.1161/01.STR.0000088062.86084.F2
59. Montaner J, Molina CA, Monasterio J, Abilleira S, Arenillas JF, Ribo M et al. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts

intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke. *Circulation*. 2003;107(4):598–603. doi:10.1161/01.CIR.0000046451.38849.90

60. Lee S, Lo EH. Induction of cerebral endothelial cell death by matrix metalloproteinase-mediated anoikis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24(7):720–727. doi:10.1097/01.WCB.0000122747.72175.47

61. Lapchak PA, Chapman DF, Zivin JA. Metalloproteinase inhibition reduces thrombolytic (tissue plasminogen activator)-induced hemorrhage after thromboembolic stroke. *Stroke*. 2000;31(12):3034–3040. doi:10.1161/01.STR.31.12.3034

62. Sumii T, Lo EH. Involvement of matrix metalloproteinase in thrombolysis-associated hemorrhagic transformation after embolic focal ischemia in rats. *Stroke*. 2002;33(3):831–836. doi:10.1161/hs0302.104542

63. Aoki T, Sumii T, Mori T, Wang X, Lo EH. Blood-brain barrier disruption and matrix metalloproteinase-9 expression during reperfusion injury: mechanical versus embolic focal ischemia in spontaneously hypertensive rats. *Stroke*. 2002;33(11):2711–2717. doi:10.1161/01.STR.0000033932.34467.97

64. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317–1329. doi:10.1056/NEJMoa0804656

65. Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, Kumar S, Schlaug G, Caplan L et al. The HAT Score: a simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. *Neurology*. 2008;71(18):1417–1423. doi:10.1212/01.wnl.0000330297.58334.dd

66. Cucchiara B, Tanne D, Levine SR, Demchuk AM, Kasner S. A risk score to predict intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17(6):331–333. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.03.012

67. Strbian D, Engelter S, Michel P, Meretoja A, Sekoranja L, Ahlhelm FJ et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: the SEDAN score. *Ann Neurol*. 2012;71(5):634–641. doi:10.1002/ana.23546

68. Saposnik G, Fang J, Kapral MK, Tu JV, Mamdani M, Austin P et al. The iScore predicts effectiveness of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43(5):1315–1322. doi:10.1161/STROKEAHA.111.646265

69. Mazya M, Egidio JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D et al. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke*. 2012;43(6):1524–1531. doi:10.1161/STROKEAHA.111.644815

70. Menon BK, Saver JL, Prabhakaran S, Reeves M, Liang L, Olson DM et al. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. *Stroke*. 2012;43(9):2293–2299. doi:10.1161/STROKEAHA.112.660415

71. Saposnik G, Guzik AK, Reeves M, Ovbiagele B, Johnston SC. Stroke prognostication using age and NIH stroke scale: SPAN-100. *Neurology*. 2013;80(1):21–28. doi:10.1212/WNL.0b013e31827b1ace

Информация об авторах

Петров Михаил Григорьевич — невролог ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница, ORCID: 0000–0003–4886–7810;

Кучеренко Станислав Сергеевич — доктор медицинских наук, заведующий неврологическим отделением № 2 ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства», профессор кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ

«НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–8258–094X;

Топузова Мария Петровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–0175–3085.

Author information

Mikhail G. Petrov, MD, Neurologist, Leningrad Regional Clinical Hospital, ORCID: 0000–0003–4886–7810;

Stanislav S. Kucherenko, MD, PhD, DSc, Head, Neurological Department № 2, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency, Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0001–8258–094X;

Mariya P. Topuzova, MD, PhD, Senior Scientist, Associate Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–0175–3085.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008

Значение оценки цереброваскулярной реактивности при артериальной гипертензии и коморбидной патологии

Т. М. Рипп^{1,2}, Н. В. Реброва^{1,3}

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

Контактная информация:

Рипп Татьяна Михайловна,
Научно-исследовательский институт
кардиологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр
РАН,
ул. Киевская, д. 111 А, Томск, Россия,
634012.
E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru

Статья поступила в редакцию
30.07.20 и принята к печати 02.10.20.

Резюме

В обзоре представлены обоснования важности исследований реактивности сосудов головного мозга, классификация цереброваскулярной реактивности (ЦВР) и пороговые значения количественных показателей фазы резерва и ауторегуляции мозгового кровотока у здоровых добровольцев, особенности состояния ЦВР при артериальной гипертензии в зависимости от клинического течения, суточного профиля артериального давления, наличия коморбидной патологии, данные о возможности коррекции нарушений ЦВР. Приводятся доказательства значимости оценки ЦВР для диагностики латентной недостаточности мозгового кровообращения, прогнозирования цереброваскулярных осложнений, контроля эффективности и безопасности медикаментозных и инструментальных методов лечения артериальной гипертензии при нарушении ЦВР.

Ключевые слова: реактивность сосудов, головной мозг, артериальная гипертензия, ревматоидный артрит

Для цитирования: Рипп Т. М., Реброва Н. В. Значение оценки цереброваскулярно реактивности при артериальной гипертензии и коморбидной патологии. Артериальная гипертензия. 2021;27(1):51–63. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-1-51-63

The value of assessing cerebrovascular reactivity in hypertension and comorbid pathology

T. M. Ripp^{1,2}, N. V. Rebrova^{1,3}

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

³ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Corresponding author:

Tatiana M. Ripp,
Cardiology Research Institute, Tomsk
National Research Medical Center
of the Russian Academy of Sciences,
111 A Kievskaya street, Tomsk,
634012 Russia.
E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru

Received 30 July 2020;
accepted 2 October 2020.

Abstract

The review presents the rationale for the importance of studies on the reactivity of cerebral vessels, the classification of cerebrovascular reactivity (CVR) and the threshold values of quantitative indicators of the reserve phase and autoregulation of cerebral blood flow in healthy volunteers. Features of CVR in hypertension are described depending on the clinical course, daily blood pressure profile, the presence of comorbid pathology, the treatment approaches in treatment CVR disorders. We discuss the evidence-based data on the role of CVR assessment in diagnosing latent cerebral circulation insufficiency, prediction of cerebrovascular complications, monitoring the effectiveness and safety of drug and device-based therapy of hypertension associated with abnormal CVR.

Key words: vascular reactivity, brain, hypertension, rheumatoid arthritis

For citation: Ripp TM, Rebrova NV. The value of assessing cerebrovascular reactivity in hypertension and comorbid pathology. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(1):51–63. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-1-51-63

Сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности в мире. Среди них в 2015 году 7 млн смертей были обусловлены инсультами, и 13,5% от общего числа случаев преждевременной смерти связаны с повышенным артериальным давлением (АД) [1, 2]. Доказан факт, что длительная фиксация АД в диапазоне 120–140/70–86 мм рт. ст., то есть адаптированное для мозгового кровотока (МК) достижение целевых уровней АД с вариациями для возраста, степени риска, наличия сопутствующих заболеваний и другого, сопряжены со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1–5].

По данным Российского регистра инсульта, у 95,1% пациентов, перенесших острое нарушение МК, установлена связь с артериальной гипертензией (АГ) [6], при этом частота АГ достигает 51,5% у взрослого населения России [7]. В РФ дементные

расстройства регистрируются у 1,5 млн человек, что остро ставит вопросы ранней диагностики и предотвращения заболеваний МК, так как с увеличением продолжительности жизни число когнитивных и дементных расстройств ожидаемо вырастет [8, 9]. Установлено, что в основе этих заболеваний часто лежит нарушение гемодинамического обеспечения головного мозга (ГМ), связанное с неэффективностью компенсаторно-приспособительных реакций [10–12]. Понимание сущности патогенеза различных стадий церебральных расстройств, определяющей успех лечебных мероприятий по профилактике манифестных форм недостаточности МК и дисциркуляторной энцефалопатии, требует изучения системы регуляции кровотока ГМ [13–16]. Причем важны детальные знания об адаптивных возможностях МК, но они неоднозначны и трудны в познании. О востребованности изучения цереброваскуляр-

ных расстройств, в силу вышеперечисленных причин, можно судить по статистике, представленной в базе данных PubMed. Запрос осуществлялся по Search query: cerebrovascular disease or diseases. На рисунке 1 видно, что интерес к этим исследованиям за последнее десятилетие вырос более чем в 2 раза.

Так как цереброваскулярная реактивность (ЦВР) — общий процесс адаптации МК к непрерывно меняющимся условиям, по мнению авторов, его можно разделить на 2 логичные составляющие: фазу резерва и фазу ауторегуляции МК. Величины изменения кровотока на изменяющийся запрос характеризуют фазу резерва мозгового кровообращения, а величины восстановления кровотока после прекращения запроса — фазу ауторегуляции кровотока. Коэффициенты и индексы ЦВР — это количественное выражение (через временные интервалы, относительное и абсолютное изменение скорости кровотока или изменение диаметра сосуда и другое) способности мозговых сосудов изменять величину кровотока в ответ на запрос [17, 18]. Некоторые исследования показали, что понятия цереброваскулярного резерва и ауторегуляции одного и того же сосуда не всегда связаны между собой и взаимозависимы, что свидетельствует о различных механизмах их повреждения и восстановления [19] и требует отдельного изучения.

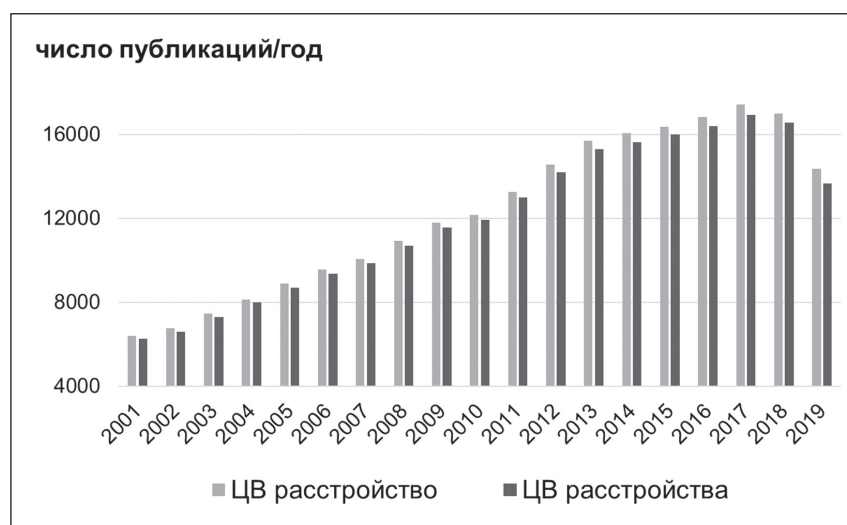
Более изучено влияние уровня системного АД на состояние кровотока в интракраниальных артериях (рис. 2) [20].

На схеме видно, что пациенты с АГ могут находиться в двух опасных зонах, испытывая еже-

дневное значительное напряжение для стабильности МК, особенно находясь без лечения АГ или при применении неадекватной антигипертензивной терапии. Благодаря генетически и эволюционно детерминированным механизмам ЦВР существует заданный физиологический диапазон изменений АД, при котором величина МК остается достаточной для жизнеобеспечения мозга, что близко к значениям, определенным ассоциацией систолического АД (САД) с риском развития осложнений и смертности. Триггерами изменения ЦВР могут быть различные факторы: уровень АД (гипо- или гипертензия), острая или хроническая гиперкапния (апноэ и другое), повреждение стенки артерий (воспаление, атеросклероз и другое) [15, 20–29].

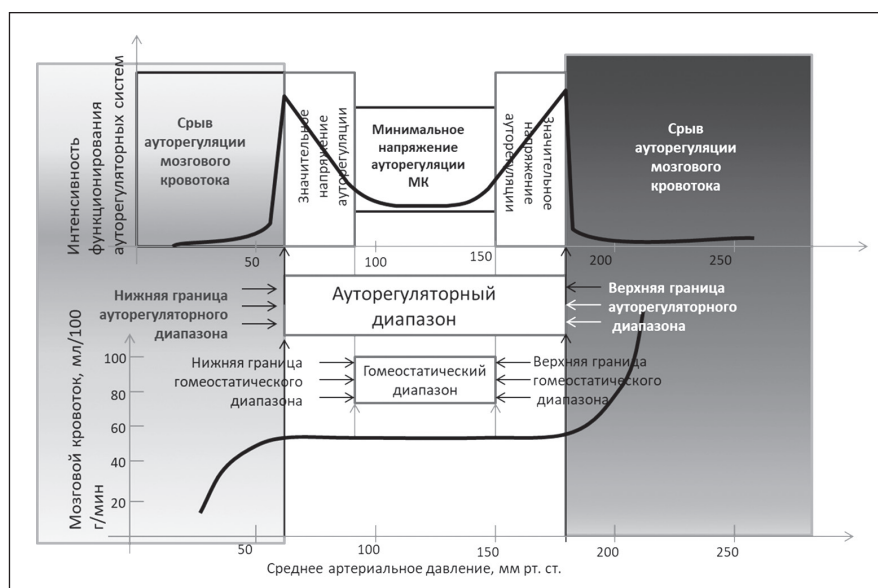
Более применимы для оценки физиологических процессов МК ультразвуковые методы исследования в силу своей безопасности, доступности, хорошей воспроизводимости с возможностью динамических исследований, но с ограничением визуализации стенок интракраниальных артерий. При принятом условии неизменяющегося диаметра артерии линейная скорость кровотока (ЛСК) всегда пропорциональна объему МК и может быть принята как его индикатор. Доказано, что снижение ЛСК в средних мозговых артериях связано с клиникой сосудистых расстройств [21, 23, 30]. Для оценки ЦВР применяются транскраниальная доплерография с использованием нагрузочных тестов физической (компрессия сосуда, ортостатическая проба, изменение газового состава крови и другое), химической природы (ацетазоламид, нитроглицерин и другое) или психофи-

Рисунок 1. Динамика числа публикаций в базе данных PubMed за период с 2001–2019 годов



Примечание: ЦВ — цереброваскулярные; по запросу «цереброваскулярные расстройства» ([Электронный ресурс]. PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=cerebrovascular+disease&filter=simsearch1.fha&filter=years.2001–2020&timeline=expanded&sort=pubdate>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=cerebrovascular+diseases&filter=simsearch1.fha&filter=years.2001–2019&sort=pubdate>).

Рисунок 2. Регуляторные механизмы мозгового кровотока и степень их напряжения в зависимости от уровней артериального давления [20] с изменениями



Примечание: МК — мозговой кровоток.

зиологические тесты (разговор, счет и другое). Эффективным и лабильным фактором регуляции МК является парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (PaCO_2). Повышение PaCO_2 до 60 мм рт. ст. приводит к выраженной вазодилатации, а снижение менее 20–25 мм рт. ст. — к вазоконстрикции [20, 23, 31].

Дискуссионными остаются вопросы стандартизации количественных показателей ЦВР, которые зачастую характеризуют только резерв артерии, главным образом через оценку скоростных показателей. Они учитывают изменения МК относительно исходных (относительных и/или абсолютных) показателей. Изменения кровотока должны быть оценены через стандартные, но оптимальные интервалы времени, определенные экспериментальным путем и соответствующие максимуму ответной реакции сосуда. По мнению авторов, значение оценки ЦВР в диагностике адекватности обеспечения ГМ несколько занижено вследствие существования технических сложностей ее исследования, таких как трудности визуализации и подбора адекватных тестов, отсутствие систематизации фаз реактивности и единства терминологии и другое [20, 23, 25, 32, 33]. Нами в 2016 году была предложена система комплексной оценки ЦВР в условиях гипероксии (2 минуты ингаляция 100-процентным кислородом) и гиперкапнии (2 минуты ингаляция 4–5-процентной смеси воздуха с углекислым газом) [32]. Целью разработки было создание оптимального по информативности и легко вычисляемого комплекса параметров, который должен включать в себя характеристики обеих фаз реактивности — резерва и ауторегуляции. Для

этого были предложены индексы и коэффициенты для показателей резерва МК: для отражения силы реакции — коэффициенты изменения скорости кровотока (КИС) абсолютный КИСабс (1) или относительный КИСотн (2); для отражения состояния периферического сопротивления артерий ГМ — коэффициент изменения индекса резистивности артерий КИ RIотн (3); для отражения скорости реакции артерии во время предъявления нагрузки — тестовая скорость изменения ЛСК (ТСИ ЛСК) (4). Кроме того, были предложены показатели, характеризующие фазу ауторегуляции МК: индекс восстановления ЛСК (ИВ ЛСК) (5); скорость восстановления ЛСК (СВ ЛСК) (6), а также коэффициент, который позволяет учитывать реакцию системного кровотока на пике тестовой нагрузки, — нормализованный к АД ответ резерва НОР (7).

$$\text{КИСабс} = \frac{V_2}{V_0} \quad (1),$$

$$\text{КИСотн} = \frac{V_2 - V_0}{V_0} 100 \% \quad (2),$$

$$\text{КИ RIотн} = \frac{\text{RI}_2 - \text{RI}_0}{\text{RI}_0} 100 \% \quad (3),$$

$$\text{ТСИ ЛСК} = \frac{V_2 - V_0}{T} 100 \% \quad (4),$$

$$\text{ИВ ЛСК} = \frac{V_0}{V_4} \quad (5),$$

$$\text{СВ ЛСК} = \frac{V_2 - V_4}{T_{\text{В}}} \quad (6),$$

$$\text{НОР} = \frac{V_2 - V_0}{V_0 \cdot (\text{САД}_2 - \text{САД}_0)} \quad (7),$$

где V_0 , V_2 и V_4 — линейные скорости кровотока (ЛСК) в средних мозговых артериях исходно, через 2 и 4 минуты ингаляции газов (см/с), RI_0 и RI_2 — ре-

зистивные индексы в средних мозговых артериях исходно и через 2 минуты ингаляции газов, T — время ингаляции газов (мин), T_v — время контролируемого восстановления (мин), $САД_0$ и $САД_2$ — систолическое АД исходно и через 2 минуты ингаляции газов (мм рт. ст.); $КИСабс$ и $КИСотн$ — коэффициенты изменения скорости кровотока абсолютный и относительный, $КИ R_{отн}$ — коэффициент изменения индекса резистивности артерий относительный; $ТСИ ЛСК$ — тестовая скорость изменения линейной скорости кровотока, $ИБ ЛСК$ — индекс восстановления ЛСК, $СВ ЛСК$ — скорость восстановления ЛСК, $НОР$ — нормализованный к АД ответ резерва.

Предложенные показатели и алгоритм отбора пациентов для оценки ЦВР, а также классификация нарушений (табл. 1) позволяют комплексно характеризовать процессы резерва и ауторегуляции МК и облегчить изучение ЦВР у индивида, осуществлять динамический контроль изменения мозговой реактивности артерий, в том числе с целью оценки эффективности лечения [32, 34].

Установленным считается факт нарастающих депрессий МК при АГ с увеличением времени и силы стойких вазоконстрикций, которые лежат в основе неполноценности компенсаторно-приспособительных ответов на запрос обеспечения функций

мозга при заболевании [20, 23, 32, 35]. Используя комплекс предложенных параметров, нам удалось определить целый ряд различий параметров ЦВР по полу (при гиперкапнии) и возрасту (значимое ослабление ЦВР старше 40 лет) у здоровых добровольцев, а также особенностей состояния ЦВР при АГ (табл. 2, 3) [32, 34].

Проведенные ранее исследования показывают противоречивые результаты о наличии или отсутствии зависимости состояния ЦВР от возраста, пола и степени АГ, и даже от атеросклеротического поражения экстракраниальных артерий [20, 21, 23, 29, 34, 36, 37]. В связи с этим необходимо продолжить изучение состояния ЦВР в зависимости от гендерных и возрастных потребностей кровообращения ГМ, что имеет большое значение в клинической практике для динамического наблюдения за пациентом в процессе естественного течения заболевания, на фоне лечения и разработки предикторов цереброваскулярных осложнений.

Интересными, но малоизученными остаются процессы этапного формирования расстройств ЦВР при АГ и коморбидной патологии. Согласно теории гипербарического повреждающего воздействия АД за сутки (“hyperbank impact”), становление АГ начинается с нарушения циркадианных ритмов минутно-

Таблица 1

КЛАССИФИКАЦИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ РЕАКТИВНОСТИ

ГИПЕРОКСИЧЕСКИЙ ТЕСТ	ГИПЕРКАПНИЧЕСКИЙ ТЕСТ
ФАЗА РЕЗЕРВА	
I. Типы реакции по силе ответа	
Нормальная реакция: $КИСотн \leq -20\%$ Сниженная (гипореактивная) реакция: $0 > КИСотн > -20\%$ Извращенная (парадоксальная) реакция: $КИСотн \geq 0\%$	Нормальная реакция: $50\% \leq КИСотн < 70\%$ Сниженная (гипореактивная) реакция: $КИСотн < 50\%$ Чрезмерная (гиперреактивная) реакция: $КИСотн \geq 70\%$
II. Типы реакции по скорости ответа	
Нормальная реакция: $ТСИ ЛСК \leq -0,12$ Замедленная реакция: $ТСИ ЛСК > -0,12$	Нормальная реакция: $0,25 \leq ТСИ ЛСК \leq 0,40$ Замедленная реакция: $ТСИ ЛСК < 0,25$ Ускоренная реакция: $ТСИ ЛСК > 0,40$
ФАЗА АУТОРЕГУЛЯЦИИ	
III. Типы реакций по периоду восстановления	
Нормальное восстановление: $ИБ \geq 1,0$ Замедленное восстановление: $ИБ < 1,0$	Нормальное восстановление: $ИБ \geq 1,0$ Замедленное восстановление: $ИБ < 1,0$

Примечание: $КИСотн$ — коэффициент изменения скорости относительный; $ТСИ ЛСК$ — тестовая скорость изменения линейной скорости кровотока; $ИБ$ — индекс восстановления линейной скорости кровотока.

Таблица 2

**ПОРОГОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ РЕАКТИВНОСТИ
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАГРУЗОЧНЫХ ТЕСТОВ
У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА**

Показатель	Гипероксический тест			Гиперкапнический тест		
	1-я группа (20–30 лет)	2-я группа (30–40 лет)	3-я группа (старше 40 лет)	1-я группа (20–30 лет)	2-я группа (30–40 лет)	3-я группа (старше 40 лет)
КИСабс., усл. ед.	0,8 ± 0,2	0,80 ± 0,1	0,81 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,7 ± 0,3	1,5 ± 0,1 [^]
КИСотн., %	–19,5 ± 4,6	20,4 ± 3,5	19,9 ± 5,2	56,47 ± 6,4	67,4 ± 5,3	50,8 ± 7,2 [^]
КИ RIотн., %	–4,9 ± 1,1	–5,4 ± 1,2	–4,2 ± 1,7	11,2 ± 2,0	14,3 ± 3,3	10,0 ± 3,9 [^]
ТСИ ЛСК, см/с	8,8 ± 1,3	10,1 ± 1,8	8,5 ± 1,9	23,04 ± 6,2	22,9 ± 5,6	13,2 ± 3,6 [^]
ИВ ЛСК, усл. ед.	1,05 ± 0,10	1,13 ± 0,13	1,07 ± 0,1	0,92 ± 0,17	0,98 ± 0,08	0,96 ± 0,09
СВ ЛСК, см/с	3,43 ± 0,85	2,61 ± 0,37	2,69 ± 0,37	21,1 ± 4,86	22,1 ± 4,0	11,6 ± 3,9 [^]
НОР, усл. ед.	1,12 ± 0,28	1,33 ± 0,30	0,95 ± 0,26	6,19 ± 1,30	7,12 ± 1,63	4,85 ± 1,35 [^]

Примечание: КИСабс. — коэффициент изменения скорости абсолютный; КИСотн. — коэффициент изменения скорости относительный; КИ RIотн. — коэффициент изменения резистивного индекса относительный; ТСИ — тестовая скорость изменения; ЛСК — линейная скорость кровотока; ИВ — индекс восстановления; СВ — скорость восстановления; НОР — нормализованный к артериальному давлению ответ резерва; данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение; [^] — отмечены статистически значимые различия — $p < 0,05$ при парном сравнении 1-й и 3-й групп; [^] — отмечены статистически значимые различия — $p < 0,05$ при парном сравнении 2-й и 3-й групп.

Таблица 3

**СРАВНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ РЕАКТИВНОСТИ
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ТЕСТОВ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ
И ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Параметр	Пациенты с АГ		Здоровые добровольцы	
	Гипероксический тест	Гиперкапнический тест	Гипероксический тест	Гиперкапнический тест
КИСабс., усл. ед.	0,91 ± 0,09*	1,43 ± 0,33	0,79 ± 0,16	1,53 ± 0,23
КИСотн., %	–16,52 ± 2,30*	42,29 ± 23,92	–19,90 ± 4,13	52,29 ± 13,94
ТСИ ЛСК, см/с	6,24 ± 1,12*	19,12 ± 7,46	8,99 ± 1,61	19,71 ± 5,42
ИВ ЛСК, усл. ед.	1,16 ± 0,10	0,97 ± 0,17	1,12 ± 0,11	0,95 ± 0,12
СВ ЛСК, см/с	1,63 ± 0,76*	18,84 ± 5,28	2,59 ± 0,54	18,27 ± 4,28
НОР, усл. ед.	0,54–1,12 [#]	8,56–9,03*	1,10–2,86	5,26–8,14

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; КИСабс. — коэффициент изменения скорости абсолютный; КИСотн. — коэффициент изменения скорости относительный; ТСИ — тестовая скорость изменения; ЛСК — линейная скорость кровотока; СВ — скорость восстановления; НОР — нормализованный к артериальному давлению ответ резерва; данные представлены как среднее ± стандартное отклонение и 95 % CI; * — $p < 0,05$, [#] — $p < 0,01$ при сравнении пациентов с артериальной гипертензией и здоровых добровольцев.

го объема кровообращения, общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), экскреции катехоламинов, содержания ренина, ангиотензина, альдостерона и других веществ в плазме крови с активным участием клеток эндотелия, приводящего к повышению риска ССО [38–40]. В единичных работах, например, у J. Birns и соавторов (2009), показано, что некоторые показатели реактивности связаны с уровнем суточных индексов при суточном мониторингировании АД и продолжительностью

АГ [41]. По результатам нашего исследования, у пациентов с АГ ($n = 124$) с суточными профилями АД non-dipper и night-picker с показателями нагрузки давлением более 50 % выявлены значимые различия таких параметров ЦВР, как КИС и замедление тестовой скорости изменения ЛСК при гипероксии и гиперкапнии, снижение ИВ ЛСК при гиперкапнии. Была установлена прямая зависимость показателя нормализованного ауторегуляторного ответа (НОР) с уровнем среднесуточного и средненочного САД

($r = 0,49$, $p = 0,012$ и $r = 0,39$, $p = 0,042$ соответственно), а у пациентов с устойчивой АГ более 5 лет — с ночным снижением АД ($r = 0,34$, $p = 0,031$) [32, 34]. Полученные данные могут свидетельствовать о патофизиологической роли расстройств ЦВР при формировании осложнений ГМ, зависящих от нарушений суточных ритмов АД.

Учитывая сопряженность риска ССО при АГ, включая хронические и острые нарушения мозгового кровообращения, с такими заболеваниями, как метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет и другие, понятны стремления к изучению роли нарушений ЦВР в увеличении числа или скорости развития цереброваскулярных осложнений при коморбидной патологии. В эксперименте на тучных крысах было доказано негативное влияние метаболического синдрома на реактивность и механические свойства стенок артерий ГМ [42]. Однако в нашем клиническом исследовании пациентов с АГ само по себе повышение массы тела не оказывало значимого влияния на параметры ЦВР [32].

На состояние ЦВР у пациентов с АГ значимо влияют коморбидные состояния, такие как синдром obstructive апноэ/гипопноэ во время сна (СОАГС), сахарный диабет, ревматические заболевания и другие [43–45]. Ранее нами было установлено, что при СОАГС у пациентов наблюдаются чрезмерное усиление реакции МК в условиях гиперкапнии [32]. Вполне вероятно, что это связано с часто повторяющимися эпизодами гипоксии во время сна, что вызывает избыточную ответную реакцию МК. Помимо других известных механизмов нарушения ЦВР при апноэ [46–48], полученные данные о наличии гипертрофированной реакции на гиперкапнию у пациентов с СОАГС могут объяснить факт более раннего развития гипертензивной энцефалопатии у пациентов с СОАГС по сравнению с пациентами без этого синдрома. И выглядит логично, что усиление ответа на повышение концентрации CO_2 крови в виде увеличения гемодинамического потока наряду с нарушением эндотелиальной функции и снижением способности артерии к компенсаторному расширению по типу гиперреактивных изменений ЦВР могут лежать в основе патофизиологических механизмов более частого развития острого нарушения мозгового кровообращения для данной группы пациентов [1, 2, 44, 49, 50]. Очевидно, что нарушение регуляции объемного кровотока ГМ при усугублении ситуации вследствие формирования повышенной жесткости (с возрастом, при коморбидной патологии) и одновременно «хрупкости» сосудистой стенки (например, при атеросклерозе) приведут к катастрофе ГМ еще быстрее. Поэтому актуальными становятся знания о компенсаторных

возможностях МК при сочетании этих патологий для контроля широко применяемых гиперкапнических тренировок [47, 48].

Риск повреждения головного мозга по типу инсульта, а также по типу церебральной болезни мелких сосудов увеличивается при большинстве ревматических заболеваний и варьирует в зависимости от нозологической формы, но значимо превышает показатели в общей популяции, особенно у пациентов моложе 50 лет. Риск развития инсульта при ревматических заболеваниях является самым высоким у пациентов моложе 50 лет и уменьшается с возрастом (отношения риска составили у лиц моложе 50 лет 1,79 [1,46–2,20], напротив, отношения риска у лиц старше 65 лет — 1,14 [0,94–1,38]; $p < 0,007$) [51]. Воспаление, как системное (например, характеризующееся повышением таких факторов, как С-реактивный белок, фибриноген, интерлейкин-6), так и сосудистое с дисфункцией эндотелия (например, повышение таких веществ, как фактор фон Виллебранда, гомоцистеин, Lp-PLA2), все чаще рассматривается как фактор риска развития инсульта, деменции и заболеваний мелких сосудов [52–54]. Большинство научных публикаций посвящено изучению инсульта при ревматоидном артрите (РА) как наиболее распространенном иммуновоспалительном ревматическом заболевании. Несколько эпидемиологических исследований продемонстрировали значительно более высокий риск инсульта у пациентов с РА, по результатам метаанализа отношение шансов составило 1,64 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,32–2,05) для ишемического и 1,68 (95 % ДИ 1,11–2,53) для геморрагического инсультов у пациентов с РА [51]. По данным литературы, наличие АГ при РА сопровождается увеличением риска рецидива любого инсульта (относительный риск (ОР) 1,37; 95 % ДИ 1,12–1,67), ишемического инсульта и транзиторных ишемических атак (ОР 1,41; 95 % ДИ 1,13–1,74) [55]. Учитывая прогностическую значимость ЦВР в отношении развития инсультов, своевременная оценка состояния реактивности сосудов ГМ при ревматических заболеваниях помогла бы сосредоточить внимание в клинической практике на профилактике цереброваскулярных заболеваний, в том числе на ранних, потенциально обратимых этапах формирования цереброваскулярных расстройств у этих пациентов. Исследований, посвященных изучению ЦВР у пациентов с ревматическими заболеваниями, практически нет, кроме работ нашей научной группы. При обследовании пациентов с РА без стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий и инсульта в анамнезе мы регистрировали высокую частоту нарушения ЦВР как в группе с АГ, так и в группе с нормальным АД:

у 92 % и 83 % ($\chi^2 = 0,77$, $p > 0,05$) пациентов по результатам гипероксического теста и у 51 % и 50 % ($\chi^2 = 0,06$, $p > 0,05$) пациентов по результатам гиперкапнического теста соответственно [56]. Нарушения ЦВР в гиперкапническом тесте у этих пациентов были ассоциированы с увеличением артериальной ригидности ($r = 0,44$; $p = 0,04$), а в гипероксическом тесте — с уровнем С-реактивного белка ($r = 0,3$; $p = 0,031$) [57], что согласуется с результатами других научных исследований, доказавших сопряженность этих показателей с увеличением риска цереброваскулярных осложнений [58].

Получены данные о предикторной роли оценки ЦВР [59–61]. В работах еще 2010 года было показано, что нарушение ЦВР ассоциировано с высоким риском инсультов и развитием депрессий в дальнейшем [62]. В ряде исследований установлено, что больные с низким констрикторным и дилататорным резервом сосудов ГМ имеют высокую предрасположенность к ангиоспазмам и развитию заболеваний ГМ [20, 63–66]. В некоторых работах было показано, что снижение ЦВР сопряжено с увеличением риска развития повторных инсультов и влияет на исход инсульта [18, 67]. Есть данные, что показатели ЦВР ниже у пациентов с инфарктами ткани мозга по сравнению с группой контроля. Эту связь доказал анализ множественной логистической регрессии, установив значимость и для мужского пола, и для возраста. Кроме того, исследователи определили, что показатели ЦВР были ниже у пациентов с множественными лакунарными повреждениями по сравнению с единичными очагами, и нарушение ЦВР является независимым предиктором возникновения лакунарных инфарктов [67, 68]. Нарушение ЦВР может быть сопряжено с развитием микро- и макроангиопатий и утолщением интимо-медиального комплекса сонных артерий, то есть с факторами риска ССО [69].

В Российских и Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2018–2020 годов отмечено, что достижение целевых уровней АД сопряжено со снижением риска инсульта на 30–40 %. Рекомендации опираются на достаточное количество доказательных исследований: HOPE [70], FEVER [71], PROGRESS [72], HYVET [73] и другие. Следует отметить, что не все антигипертензивные препараты обладают благоприятным влиянием на реактивность сосудов ГМ даже при достижении целевого уровня АД. Кроме того, исследования, оценивающие влияние антигипертензивной терапии препаратами одного класса на состояние ЦВР, имеют противоположные результаты, что, по-видимому, обусловлено не только разными методиками проведения нагрузочных проб (воспроизводимость теста, разная

природа стимулов), но и отличием в длительности терапии, применяемых дозах и фармакокинетических и фармакодинамических параметрах препаратов, а также наличием разных коморбидных состояний у обследуемой популяции пациентов. Так, в исследовании Ju-Hong Min и соавторов (2011) профилактический прием пропранолола в течение 2 месяцев приводил к снижению ЦВР ($p < 0,01$) у пациентов с мигренью, но не оказывал значимого влияния на параметры ЦВР в группе контроля [74]. В работе О. Ю. Соколова и соавторов (2006) только терапия лизиноприлом и небивололом сопровождалась нормализацией показателей ЦВР у пациентов с АГ и постменопаузальным синдромом, в то время как амлодипин и метопролол не коррегировали имеющиеся нарушения ЦВР [75]. В нашем рандомизированном сравнительном проспективном исследовании влияния блокаторов рецепторов ангиотензина II (эпросартана, азилсартана и валсартана) на показатели ЦВР у пациентов с АГ ($n = 43$) было установлено практически равное положительное влияние каждого из сартанов на показатели ЦВР и когнитивную функцию мозга [32, 76]. Равный эффект препаратов на показатели ЦВР был объясним соотносимым влиянием на положительную динамику АД и общим механизмом действия сартанов — блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ослаблением механизмов вазоконстрикции и снижением активности симпатической нервной системы. У пациентов с сочетанием АГ и РА на фоне монотерапии лизиноприлом и индапамидом регистрировали улучшение параметров ЦВР. Блокаторы кальциевых каналов не оказывали значимого влияния на реактивность сосудов ГМ, а терапия бисопрололом была сопряжена с ухудшением показателей фаз резерва и ауторегуляции МК — уменьшением тестовой скорости изменения ЛСК с 0,10 [0,05; 0,19] до 0,08 [–0,01; 0,17] см/с² ($p = 0,032$) и ИВ ЛСК с 1,11 [0,95; 1,27] до 0,84 [0,78; 1,08] усл. ед. ($p = 0,006$) [57, 77, 78].

Важным аспектом для практического здравоохранения является оценка безопасности немедикаментозного и медикаментозного лечения АГ, так как при стремлении привести уровень АД к средневозрастным популяционным значениям, без учета персонального диапазона ауторегуляторных и резервных возможностей пациента, возможно обесценение МК, что может стать ятрогенной причиной развития неврологического дефицита [79]. Так, ряд клинических исследований показал, что при управляемом понижении САД на 20 %, а диастолического АД — на 15 % уже происходит патологическое уменьшение МК, что связано с ростом риска развития нежелательных событий [80, 81].

Особое значение приобретает оценка возможностей ЦВР при лечении пациентов с резистентной АГ, так как прогноз для них по сравнению с пациентами с контролируемой АГ по данным проспективного (3,8 года) наблюдения 205750 пациентов хуже: риск ССО 2,6% против 1,9% ($p < 0,01$). [82]. В наших исследованиях при резистентной АГ мы обнаружили более высокую частоту нарушений ЦВР, к которым мы отнесли сниженную или противоположно направленную от нормы реакцию сосудов на предъявляемую нагрузку: при гиперкапнии — у 84%, при гипероксии — у 90% обследуемых. Спустя 12 месяцев после лечения (ренальная денервация) произошла значительная трансформация состояния ЦВР со значимым сокращением количества противоположно направленных реакций вдвое при гипероксии (с 67% до 31%, $p < 0,01$) и значимым увеличением числа пациентов с нормальным типом реакций при гиперкапнии (с 16% до 31%, $\chi^2 = 6,26$, $p = 0,012$) и гипероксии (с 10% до 32%, $\chi^2 = 15,67$, $p < 0,001$) [83]. Согласно рекомендациям по лечению инсультов, лечебные мероприятия в остром периоде должны быть направлены в первую очередь на восстановление механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения как одного из ключевых звеньев патогенеза цереброваскулярной катастрофы [84].

Оценка ЦВР приобретает особую значимость для диагностики уязвимости циркуляторно-метаболического обеспечения деятельности ГМ при воздействии вредных профессиональных факторов. Жизнь в особых условиях или работы горного спасателя, водолаза, подводника, пожарника и других профессий, которые сопряжены с экстремальными условиями изменения газового состава вдыхаемого воздуха (высокогорье, подводные и подземные работы и другое), подвергают значительному напряжению ауторегуляторные возможности МК [85–88], что делает оценку ЦВР просто необходимой, особенно если в этих условиях пациент живет или работает.

Доказательствами значимой роли оценки ЦВР в современных условиях служит наличие проспективного наблюдения (Long-term changes in dynamic cerebral autoregulation). Предметом анализа этого исследования было изучение типов и степени нарушений ЦВР, а также определение прогностической значимости и поиск новых маркеров риска мозговых катастроф при АГ [89].

Заключение

Значение оценки ЦВР заключается не только в теоретическом изучении процессов регуляции церебрального кровотока, важных для понимания физиологии функционирования ГМ здорового человека и механизмов его повреждения и восстановле-

ния при патологических состояниях. Не менее важна возможность применения результатов исследования в клинической практике для диагностики латентной недостаточности мозгового кровообращения и срыва адаптационной способности обеспечения деятельности мозга в экстремальных условиях профессиональной деятельности и/или проживания (высокогорье, в космосе, шахтах и прочее). Это необходимо для своевременной реабилитации и профилактики серьезных ССО, персонального прогнозирования вероятности развития цереброваскулярных осложнений и остаточного мозгового дефицита после перенесенных мозговых катастроф, контроля безопасности и эффективности немедикаментозной (гиперкапнические тренировки, хирургические методы лечения) и медикаментозной терапии; персонализированного выбора антигипертензивных препаратов с позиции нейропротекции. Значимость результатов оценки ЦВР зависит от информативности, стандартизации и воспроизводимости методов ее исследования, выбора нагрузочного теста, комплекса показателей, отражающих в полной мере фазы и процессы ЦВР.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
2. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых [Электронный ресурс]. Российское кардиологическое общество; 2020. URL: http://www.nap.edu/books/0309074029/html/https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf. [Clinical guidelines Hypertension in adults. Russian Cardiology Society; 2020. Available from: http://www.nap.edu/books/0309074029/html/https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf. In Russian].
3. Ewen S, Mahfoud F, Böhm M. Blood pressure targets in the elderly: many guidelines, much confusion. Eur Heart J. 2019;40(25):2029–2031. doi:10.1093/eurheartj/ehz150
4. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels — updated overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens. 2016;34(4):613–622. doi:10.1097/HJH.0000000000000881
5. Douros A, Tölle M, Ebert N, Gaedeke J, Huscher D, Kreutz R et al. Control of blood pressure and risk of mortality in a cohort of older adults: the Berlin Initiative Study. Eur Heart J. 2019;40(25):2021–2028. doi:10.1093/eurheartj/ehz071
6. Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукьянов М. М., Загребельный А. В., Дмитриева Н. А., Окшина Е. Ю. и др. Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):32–38. doi:10.15829/1728-8800-

2018-6-32-38. [Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukyanov MM, Zagrebelny AV, Dmitrieva NA, Okshina EYu et al. Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): characteristics of patient and outcomes of hospital treatment. *Cardiovasc Ther Prev*. 2018;17(6):32–38. doi:10.15829/1728-8800-2018-6-32-38. In Russian].

7. Ротарь О. П., Толкунова К. М., Солнцев В. Н., Ерина А. М., Бояринова М. А., Алиева А. С. и др. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга МММ19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3745. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3745. [Rotar OP, Tolkunova KM, Solntsev VN, Erina AM, Boyarinova MA, Alieva AS et al. May Measurement Month 2019: adherence to treatment and hypertension control in Russia. *Russ J Card*. 2020;25(3):3745. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3745. In Russian].

8. Зенков Л. Р., Ронкин М. А. Функциональная диагностика нервных болезней: руководство для врачей. Под ред. Л. Р. Зенкова, М. А. Ронкина. М.: Медпресс-информ, 2013. 488 с. [Zenkov LR, Ronkin MA. *Functional diagnosis of nerve diseases: a guide for doctors*. M.: Medpress-inform; 2013. 488 p. In Russian].

9. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics — 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):447–454. doi:10.1161/CIR.0000000000000366

10. Белкин А. А., Алашеев А. М., Инюшкин С. Н. Транскраниальная доплерография в интенсивной терапии: методическое руководство для врачей. Петрозаводск: ИнтелТек, 2006. 106 с. [Belkin AA, Alasheev AM, Inyushkin SN. *Transcranial Doppler study in intensive care unit: a textbook*. Petrozavodsk: IntelTek, 2006. 106 p. In Russian].

11. Xiong L, Liu X, Shang T, Smielewski P, Donnelly J, Guo ZN et al. Impaired cerebral autoregulation: measurement and application to stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(6):520–531. doi:10.1136/jnnp-2016-314385

12. Zhang L, Pasha EP, Liu J, Xing CY, Cardim D, Tarumi T et al. Steady-state cerebral autoregulation in older adults with amnesic mild cognitive impairment: linear mixed model analysis. *J Appl Physiol*. 2020;129(2):377–385. doi:10.1152/jappphysiol.00193.2020

13. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957–967. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8

14. Meel-van den Abeelen AS, van Beek AH, Slump CH, Panerai RB, Claassen JA. Transfer function analysis for the assessment of cerebral autoregulation using spontaneous oscillations in blood pressure and cerebral blood flow. *Med Eng Phys*. 2014;36(5):563–575. doi:10.1016/j.medengphy.2014.02.001

15. Willie CK, Tzeng YC, Fisher JA, Ainslie PN. Integrative regulation of human brain blood flow. *J Physiol*. 2014;592(5):841–859. doi:10.1113/jphysiol.2013.268953

16. Larson J, Drew KL, Folkow LP, Milton SL, Park TJ. No oxygen? No problem! Intrinsic brain tolerance to hypoxia in vertebrates. *J Exp Biol*. 2014;217(Pt7):1024–1039. doi:10.1242/jeb.085381

17. Ni XS, Horner S, Fazekas F, Niederkorn K. Serial transcranial Doppler sonography in ischemic strokes in middle cerebral artery territory. *J Neuroimaging*. 1994;4(4):232–236. doi:10.1111/jon199444232

18. Markus H, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain*. 2001;124(Pt 3):457–467. doi:10.1093/brain/124.3.457

19. Carrera E, Lee LK, Giannopoulos S, Marshall RS. Cerebrovascular reactivity and cerebral autoregulation in normal subjects. *J Neurol Sci*. 2009;285(1–2):191–194. doi:10.1016/j.jns.2009.06.041

20. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Церебральное кровообращение и артериальное давление. М.: Реальное время, 2004. 304 с. [Lelyuk, VG, Lelyuk SE. *Cerebral circulation and blood pressure*. M.: Real time, 2004. 304 p. In Russian].

21. Rosenberg AJ, Schroeder EC, Grigoriadis G, Wee SO, Bunsawat K, Heffernan KS et al. Aging reduces cerebral blood flow regulation following an acute hypertensive stimulus. *J Appl Physiol*. 2020;128(5):1186–1195. doi:10.1152/jappphysiol.00137.2019

22. Kim T, Richard Jennings J, Kim SG. Regional cerebral blood flow and arterial blood volume and their reactivity to hypercapnia in hypertensive and normotensive rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(3):408–414. doi:10.1038/jcbfm.2013.197

23. Куликов В. П. Основы ультразвукового исследования сосудов: руководство. Под ред. В. П. Куликова. М.: Видар, 2015. 387 с. [Kulikov VP. *Basics of ultrasound examination of blood vessels: a guide*. M.: Vidar, 2015. 387 p. In Russian].

24. Shen Q, Duong TQ. Magnetic resonance imaging of cerebral blood flow in animal stroke models. *Brain Circ*. 2016;2(1):20–27. doi:10.4103/2394-8108.178544

25. Claassen JA, Meel-van den Abeelen AS, Simpson DM, Panerai RB. International Cerebral Autoregulation Research Network (CARNet). Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation: a white paper from the International cerebral autoregulation research network. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(4):665–680. doi:10.1177/0271678X15626425

26. Tan CO. Defining the characteristic relationship between arterial pressure and cerebral flow. *J Appl Physiol*. 2012;113(8):1194–1200. doi:10.1152/jappphysiol.00783.2012

27. Maasackers CM, Melis RJF, Kessels RPC, Gardiner PA, Olde Rikkert MGM, Thijssen DHJ et al. The short-term effects of sedentary behaviour on cerebral hemodynamics and cognitive performance in older adults: a cross-over design on the potential impact of mental and/or physical activity. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):76. doi:10.1186/s13195-020-00644-z

28. Xue LL, Wang F, Niu RZ, Tan YX, Liu J, Jin Y et al. Offspring of rats with cerebral hypoxia-ischemia manifest cognitive dysfunction in learning and memory abilities. *Neural Regen Res*. 2020;15(9):1662–1670. doi:10.4103/1673-5374.276359

29. Brassard P, Ferland-Dutil H, Smirl JD, Paquette M, Le Blanc O, Malenfant S et al. Evidence for hysteresis in the cerebral pressure-flow relationship in healthy men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017;312(4): H701–H704. doi:10.1152/ajpheart.00790.2016

30. Воронков А. В., Лысенко А. С. Метод определения верхнего предела ауторегуляции мозгового кровообращения у крыс. *Фармация и фармакология*. 2018;6(5):488–498. doi:10.19163/2307-9266-2018-6-5-488-498. [Voronkov AV, Lysenko AS. Method for determining the upper limit of cerebral autoregulation in rats. *Pharmacy and Pharmacology*. 2018;6(5): 488–498. doi:10.19163/2307-9266-2018-6-5-488-498

31. In Russian]. Koep JL, Barker AR, Banks R, Banger RR, Sansum KM, Weston ME et al. The Reliability of a breath-hold protocol to determine cerebrovascular reactivity in adolescents. *J Clin Ultrasound*. 2020. doi:10.1002/jcu.22891

32. Рипп Т. М. Нарушения реактивности артерий: комплексные методы оценки и возможности коррекции, органопротективные эффекты симпатической денервации почек у пациентов с артериальной гипертензией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2017. 49 с. [Ripp TM. *Arterial reactivity disorders: complex assessment methods and correction possibilities*,

protective effects of sympathetic renal denervation in patients with arterial hypertension: dissert. abstract ... doctors of medical sciences. Tomsk. 2017. 49 p. In Russian].

33. Fierstra J, Sobczyk O, Battisti-Charbonney A, Mandell DM, Poulblanc J, Crawley AP et al. Measuring cerebrovascular reactivity: what stimulus to use? *J Physiol.* 2013;591(23):5809–5821. doi:10.1113/jphysiol.2013.259150

34. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Рипп Е.Г., Реброва Н.В., Семке Г.В., Пекарский С.Е. и др. Комплексная оценка параметров цереброваскулярной реактивности. *Сибирский медицинский журнал.* 2016;31(1):12–17. doi:10.29001/2073-8552-2016-31-1-12-17. [Ripp TM, Mordovin VF, Ripp EG, Rebrova NV, Semke GV, Pekarsky SE et al. Comprehensive evaluation of cerebral vascular reserve parameters. *Siberian Med J.* 2016;31(1):12–17. doi:10.29001/2073-8552-2016-31-1-12-17. In Russian].

35. Vishram JK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension.* 2012;60(5):1117–1123. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201400

36. Burma JS, Copeland P, Macaulay A, Khatra O, Smirl JD. Comparison of diurnal variation, anatomical location, and biological sex within spontaneous and driven dynamic cerebral autoregulation measures. *Physiol Rep.* 2020;8(11):e14458. doi:10.14814/phy2.14458

37. Reinhard M, Schwarzer G, Briel M, Altamura C, Palazzo P, King A et al. Cerebrovascular reactivity predicts stroke in high-grade carotid artery disease. *Neurology.* 2014;83(16):1424–1431. doi:10.1212/WNL.0000000000000888

38. Ohashi N, Isobe S, Ishigaki S, Yasuda H. Circadian rhythm of blood pressure and the renin-angiotensin system in the kidney. *Hypertens Res.* 2017;40(5):413–422. doi:10.1038/hr.2016.166

39. Zeng L, Zhang Z, Wang X, Tu S, Ye F. Correlations of circadian rhythm disorder of blood pressure with arrhythmia and target organ damage in hypertensive patients. *Med Sci Monit.* 2019;25:7808–7812. doi:10.12659/MSM.919328

40. Zhang H, Cui Y, Zhao Y, Dong Y, Wang J, Duan D et al. Association of circadian rhythm of blood pressure and cerebral small vessel disease in community-based elderly population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019;74(8):1322–1330. doi:10.1093/gerona/gly212

41. Birns J, Jarosz J, Markus HS, Kalra L. Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in ischaemic subcortical white matter disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(10):1093–1098. doi:10.1136/jnnp.2009.174607

42. Brooks SD, DeVallance E, d'Audiffret AC, Frisbee SJ, Tabone LE, Shrader CD et al. Metabolic syndrome impairs reactivity and wall mechanics of cerebral resistance arteries in obese Zucker rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(11):H1846–H1859. doi:10.1152/ajpheart.00691.2015

43. Nealon RS, Howe PR, Jansen L, Garg M, Wong RH. Impaired cerebrovascular responsiveness and cognitive performance in adults with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2017;31(2):462–467. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.06.025

44. Ryan CM, Battisti-Charbonney A, Sobczyk O, Duffin J, Fisher J. Normal hypercapnic cerebrovascular conductance in obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2014;190:47–53. doi:10.1016/j.resp.2013.09.003

45. Jiménez Caballero PE, Coloma Navarro R, Segura Martín T, Ayo Martín O. Cerebral hemodynamic changes at basilar artery in patients with obstructive sleep apnea syndrome. A case-control study. *Acta Neurol Scand.* 2014;129(2):80–84. doi:10.1111/ane.12156

46. Badrov MB, Barak OF, Mijacika T, Shoemaker LN, Borrell LJ, Lojpur M et al. Ventilation inhibits sympathetic action

potential recruitment even during severe chemoreflex stress. *J Neurophysiol.* 2017;118(5):2914–2924. doi:10.1152/jn.00381.2017

47. Bain AR, Ainslie PN, Hoiland RL, Barak OF, Cavar M, Drvis I et al. Cerebral oxidative metabolism is decreased with extreme apnoea in humans; impact of hypercapnia. *J Physiol.* 2016;594:5317–5328. doi:10.1113/JP272404

48. Bain AR, Drvis I, Dujic Z, MacLeod DB, Ainslie PN. Physiology of static breath holding in elite apneists. *Exp Physiol.* 2018;103(5):635–651. doi:10.1113/EP086269

49. Marincowitz C, Genis A, Goswami N, De Boever P, Nawrot TS, Strijdom H. Vascular endothelial dysfunction in the wake of HIV and ART. *FEBS J.* 2019;286(7):1256–1270. doi:10.1111/febs.14657

50. Jiménez Caballero PE, Coloma Navarro R, Segura Martín T, Ayo Martín O. Cerebral hemodynamic changes at basilar artery in patients with obstructive sleep apnea syndrome. A case-control study. *Acta Neurol Scand.* 2014;129(2):80–84. doi:10.1111/ane.12156

51. Wiseman SJ, Ralston SH, Wardlaw JM. Cerebrovascular disease in rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2016;47(4):943–950. doi:10.1161/STROKEAHA.115.012052

52. Low A, Mak E, Rowe JB, Markus HS, O'Brien JT. Inflammation and cerebral small vessel disease: a systematic review. *Ageing Research Reviews.* 2019;53:100916. doi:10.1016/j.arr.2019.100916

53. Lindsberg PJ, Grau AJ. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. *Stroke.* 2003;34(10):2518–2532. doi:10.1161/01.STR.0000089015.51603.CC

54. Wiseman S, Marlborough F, Doubal F, Webb DJ, Wardlaw J. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2014;37(1):64–75. doi:10.1159/000356789

55. Chen YR, Hsieh FI, Lien LM, Hu CJ, Jeng JS, Peng GS et al. Rheumatoid arthritis significantly increased recurrence risk after ischemic stroke/transient ischemic attack. *J Neurol.* 2018;265(8):1810–1818. doi:10.1007/s00415-018-8885-9

56. Реброва Н.В., Анисимова Е.А., Саркисова О.Л., Мордовин В.Ф., Карпов Р.С., Рипп Т.М. и др. Реактивность сосудов головного мозга у больных ревматоидным артритом в сочетании с гипертонией и без нее. *Терапевтический архив.* 2015;87(4):24–29. doi:10.17116/terarkh201587424-2. [Rebrova NV, Anisimova EA, Sarkisova OL, Mordovin VF, Karpov RS, Ripp TM et al. Cerebrovascular reactivity in patients with rheumatoid arthritis concurrent with and without hypertension. *Ter Arkh.* 2015;87(4):24–29. doi:10.17116/terarkh201587424-2. In Russian].

57. Саркисова О.Л. Эффективность и переносимость терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и блокатором кальциевых каналов у больных артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2018. 23 с. [Sarkisova OL. Efficacy and tolerability of therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a calcium channel blocker in patients with arterial hypertension in combination with rheumatoid arthritis: dissert. abstract ... candidate of medical sciences. Tomsk, 2018. 23 p. In Russian].

58. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *Br Med J.* 2018;361: k1036. doi:10.1136/bmj.k1036

59. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E et al. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *J Am Med Assoc.* 2000;283(16):2122–2127. doi:10.1001/jama.283.16.2122

60. Hockel K, Diedler J, Steiner J, Birkenhauer U, Ernemann U, Schuhmann MU. Effect of intra-arterial and intravenous nimodipine

therapy of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage on cerebrovascular reactivity and oxygenation. *World Neurosurg.* 2017;101:372–378. doi:10.1016/j.wneu.2017.02.014

61. Webb AJS, Paolucci M, Mazzucco S, Li L, Rothwell PM, Oxford Vascular Study Phenotyped Cohort. Confounding of cerebral blood flow velocity by blood pressure during breath holding or hyperventilation in transient ischemic attack or stroke. *Stroke.* 2020;51(2):468–474. doi:10.1161/STROKEAHA.119.027829

62. Lemke H, de Castro AG, Schlattmann P, Heuser I, Neu P. Cerebrovascular reactivity over time-course — from major depressive episode to remission. *J Psychiatr Res.* 2010;44(3):132–136. doi:10.1016/j.jpsychires.2009.06.010

63. Wali Y, Kini V, Yassin MA. Distribution of sickle cell disease and assessment of risk factors based on transcranial Doppler values in the Gulf region. *Hematology.* 2020;25(1):55–62. doi:10.1080/16078454.2020.1714113

64. Lou M, Ding J, Hu B, Zhang Y, Li H, Tan Z et al. Chinese stroke association guidelines for clinical management of cerebrovascular disorders. *Stroke Vasc Neurol.* 2020;5(3):260–269. doi:10.1136/svn-2020-000355

65. Switzer AR, Cheema I, McCreary CR, Zwiers A, Charlton A, Alvarez-Veronesi A et al. Cerebrovascular reactivity in cerebral amyloid angiopathy, Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology.* 2020;95(10):e1333–e1340. doi:10.1212/WNL.00000000000010201

66. Burrage E, Marshall KL, Santanam N, Chantler PD. Cerebrovascular dysfunction with stress and depression. *Brain Circ.* 2018;4(2):43–53. doi:10.4103/bc.bc_6_18

67. Marstrand JR, Garde E, Rostup E, Ring P, Rosenbaum S, Mortensen EL et al. Cerebral perfusion and cerebrovascular reactivity are reduced in white matter hyperintensities. *Stroke.* 2002;33(4):972–976. doi:10.1161/01.str.0000012808.81667.4b

68. Sam K, Crawley AP, Poulblanc J, Conklin J, Sobczyk O, Mandell DM et al. Vascular dysfunction in leukoaraiosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(12):2258–2264. doi:10.3174/ajnr.A4888

69. Siró P, Molnár C, Katona E, Antek C, Kollár J, Settakis G et al. Carotid intima-media thickness and cerebrovascular reactivity in long-term type 1 diabetes mellitus. *J Clin Ultrasound.* 2009;37(8):451–456. doi:10.1002/jcu.20617

70. Sleight P, Yusuf S, Pogue J, Tsuyuki R, Diaz R, Probstfield J. Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study. *Lancet.* 2001;358(9299):2130–2131. doi:10.1016/S0140-6736(01)07186-0

71. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens.* 2005;23(12):2157–2172. doi:10.1097/01.hjh.0000194120.42722.ac

72. Rezaiefar P, Pottie K. Blood pressure and secondary prevention of strokes. How low should we go? Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Can Fam Physician.* 2002;48:1625–1629.

73. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358(18):1887–1898. doi:10.1056/NEJMoa0801369

74. Min J-H, Kwon H-M, Nam H. The effect of propranolol on cerebrovascular reactivity to visual stimulation in migraine. *J Neurol Sci.* 2011;305(1–2):136–138. doi:10.1016/j.jns.2011.02.020

75. Соколов О. Ю., Харахашян А. В. Оценка влияния антигипертензивных средств на показатели ауторегуляции мозгового кровотока как основа оптимального выбора препарата с позиции нейропротекции. *Биомедицина.* 2006;2:102–104. [Sokolov OYu, Kharakhashyan AV. The evaluation of antihypertensive drug effects on indexes of cerebral bloodstream autoregu-

lation and optimal combination of drugs in the context of neuroprotection. *J Biomed.* 2006;2:102–104. In Russian].

76. Рипп Т. М., Мордовин В. Ф., Карпов Р. С. Нарушение процессов цереброваскулярной регуляции и когнитивной функции у пациентов с артериальной гипертензией, возможностью коррекции антагонистом рецепторов к ангиотензину II. *Артериальная гипертензия.* 2010;16(5):504–510. doi:10.18705/1607-419X-2010. [Ripp TM, Mordovin VF, Karpov RS. Impairment of cerebrovascular regulation and of cognitive function in hypertensive patients: A possibility for correction by angiotensin II receptor blocker. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2010;16(5):504–510. doi:10.18705/1607-419X-2010. In Russian].

77. Саркисова О. Л., Реброва Н. В., Рипп Т. М., Богомолова И. И., Анисимова Е. А., Мордовин В. Ф. и др. Влияние терапии лизиноприлом на суточный профиль артериального давления и цереброваскулярную реактивность у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом. *Сибирский медицинский журнал.* 2017;32(1):23–28. doi:10.29001/2073-8552-2017-32-1-23-28. [Sarkisova OL, Rebrova NV, Ripp TM, Bogomolova II, Anisimova EA, Mordovin VF et al. Effect of lisinopril on blood pressure and cerebrovascular reactivity in hypertensive patients with rheumatoid arthritis. *Siberian Med J.* 2017;32(1):23–28. doi:10.29001/2073-8552-2017-32-1-23-28. In Russian].

78. Богомолова И. И., Реброва Н. В., Саркисова О. Л., Рипп Т. М., Мордовин В. Ф. Влияние монотерапии индапамидом и бисопрололом на реактивность сосудов головного мозга у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и ревматоидного артрита. *Сибирский медицинский журнал.* 2019;34(3):122–128. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-3-122-128. [Bogomolova II, Rebrova NV, Sarkisova OL, Ripp TM, Mordovin VF. Effect of indapamide and bisoprolol monotherapy on cerebrovascular reactivity in hypertensive patients with rheumatoid arthritis. *Siberian Med J.* 2019;34(3):122–128. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-3-122-128. In Russian].

79. de Jong DLK, Tarumi T, Liu J, Zhang R, Claassen JAHR. Lack of linear correlation between dynamic and steady-state cerebral autoregulation. *J Physiol.* 2017;595(16):5623–5636. doi:10.1113/JP274304

80. Rostamian S, de Haan S, van der Grond J, van Buchem MA, Ford I, Jukema JW et al. Cognitive function in dementia-free subjects and survival in old age: the PROSPER Study. *Am J Med.* 2019;132(12):1466–1474.e4. doi:10.1016/j.amjmed.2019.06.001

81. Гераскина Л. А. Хронические цереброваскулярные заболевания при артериальной гипертензии: кровоснабжение мозга, центральная гемодинамика и функциональный сосудистый резерв: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 48 с. [Geraskina LA. Chronic cerebrovascular diseases in arterial hypertension: blood supply to the brain, central hemodynamics and functional vascular reserve: PhD, DSc thesis. M., 2008. 48 p. In Russian].

82. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation.* 2012;125(13):1635–1642. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064

83. Рипп Т. М., Мордовин В. Ф., Попов С. В. Перспективы новых методов лечения артериальной гипертензии, органопротективные и репаративные эффекты ренальной денервации. Томск: НИИ Кардиологии, Томский НИМЦ. 2019. 168 с. [Ripp TM, Mordovin VF, Popov SV. Prospects of new treatments for arterial hypertension. Organoprotective and reparative effects of renal denervation. Tomsk: Cardiology Research Institute, Tomsk: National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. 2019. 168 p. In Russian]. ISBN978-5-6062745-2-1.

84. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K et al. Guidelines for the early management

of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12): e344-e418. doi:10.1161/STR.0000000000000211

85. Bailey DM, Brugniaux JV, Filippini T, Marley CJ, Stacey B, Soria R et al. Exaggerated systemic oxidative-inflammatory-nitrosative stress in chronic mountain sickness is associated with cognitive decline and depression. *J Physiol*. 2019;597(2):611–629. doi:10.1113/JP276898

86. Bain AR, Ainslie PN, Hoiland RL, Barak OF, Drvis I, Stembridge M et al. Competitive apnea and its effect on the human brain: focus on the redox regulation of blood-brain barrier permeability and neuronal-parenchymal integrity. *FASEB J*. 2018;32(4):2305–2314. doi:10.1096/fj.201701031R

87. Moir ME, Klassen SA, Al-Khazraji BK, Woehrle E, Smith SO, Matuszewski BJ et al. Impaired dynamic cerebral autoregulation in trained breath-hold divers. *J Appl Physiol*. 2019;126(6):1694–1700. doi:10.1152/japplphysiol.00210.2019

88. Willie CK, Ainslie PN, Drvis I, MacLeod DB, Bain AR, Madden D et al. Regulation of brain blood flow and oxygen delivery in elite breath-hold divers. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(1):66–73. doi:10.1038/jcbfm.2014.170

89. Brodie FG, Panerai RB, Foster S, Evans DH, Robinson TG. Long-term changes in dynamic cerebral autoregulation: a 10 years follow up study. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2009;29(5):366–371. doi:10.1111/j.1475-097X.2009.00880.x

Информация об авторах

Рипп Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Симуляционно-аккредитационный центр ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5898-0361, e-mail: ripp@cardio-tomsk.ru;

Реброва Наталья Васильевна — научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3294-6568, e-mail: rebrova2009@mail.ru.

Author information

Tatiana M. Ripp, MD, PhD, Associate Professor, Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Simulation and Accreditation Centre, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-5898-0361, e-mail: ripp@cardio-tomsk.ru;

Natalia V. Rebrova, MD, PhD, Researcher, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Associate Professor, Department of Faculty Therapy with the Course of Clinical Pharmacology, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0002-3294-6568, e-mail: rebrova2009@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.1.441

Механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы при заболеваниях околощитовидных желез

Т. Л. Каронова^{1, 2}, К. А. Погосян¹, Л. Г. Яневская¹,
О. Д. Беляева^{1, 2}, Е. Н. Гринева^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Каронова Татьяна Леонидовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8(812)702-51-91.
E-mail: karonova@mail.ru

Статья поступила в редакцию
27.10.20 и принята к печати 13.12.20

Резюме

Обзор посвящен анализу взаимосвязей между патологией околощитовидных желез (ОЩЖ) и заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС). Наличие рецепторов к паратиреоидному гормону (ПТГ) в миокарде и сосудистой стенке делает возможным влияние как ПТГ, так и кальция на ССС и объясняет высокую частоту заболеваний сердца и сосудов среди больных с патологией ОЩЖ. Анализ литературных данных, опубликованных в последние годы, позволяет говорить о наличии не только прямых, но и дополнительных механизмов повреждения сердца и сосудов, реализуемых через инсулинорезистентность, повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных первичным гиперпаратиреозом. Вместе с тем снижение уровня кальция и ПТГ при гипопаратиреозе также ассоциировано с увеличением сосудистой жесткости, развитием раннего атеросклероза и нарушениями ритма сердца, что негативно сказывается на качестве жизни этих больных. Понимание патогенетических механизмов повреждения ССС позволит расширить обследование больных с заболеваниями ОЩЖ и обосновать необходимость динамического наблюдения в раннем и отдаленном послеоперационном периодах. Надеемся, что представленная в обзоре информация будет интересна не только эндокринологам и кардиологам, но и врачам смежных специальностей.

Ключевые слова: гиперпаратиреоз, гипопаратиреоз, сердечно-сосудистая система, паратгормон, кальций, околощитовидные железы

Для цитирования: Каронова Т. Л., Погосян К. А., Яневская Л. Г., Беляева О. Д., Гринева Е. Н. Механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы при заболеваниях околощитовидных желез. Артериальная гипертензия. 2021;27(1):64–72. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-64-72

Parathyroid gland disorders and cardiovascular disease

T. L. Karonova^{1,2}, K. A. Pogolian¹, L. G. Yanevskaya¹,
O. D. Belyaeva^{1,2}, E. N. Grineva^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Tatiana L. Karonova,
Almazov National Medical Research
Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8(812)702-51-91.
E-mail: karonova@mail.ru

Received 27 October 2020;
accepted 13 December 2020.

Abstract

The review provides systematic information on the relation between pathology of parathyroid glands and cardiovascular disease (CVD). Recent studies have shown that actions of parathyroid hormone (PTH) and calcium affect the heart and vasculature through downstream actions of their receptors in the myocardium and endothelial cells, which lead to higher incidence of CVD among patients with parathyroid gland disorders (PGD). The mechanisms underlying this association also include insulin resistance and altered renin-angiotensin-aldosterone axis among patients with primary hyperparathyroidism. However, low calcium and PTH level in hypoparathyroid patients are characterized by higher values of arterial stiffness, electrocardiogram abnormalities, vascular atherosclerosis and remodeling. These factors contribute to low quality of life among those patients. Knowledge of cardiovascular disease pathogenesis in patients with hyper- or hypoparathyroidism could help to improve quality of diagnostic and treatment and decrease the burden of cardiac risk factors. This review will be of interest to endocrinologists and cardiologists, and other specialists.

Key words: hyperparathyroidism, hypoparathyroidism, cardiovascular system, parathyroid hormone, calcium, parathyroid gland disorders

For citation: Karonova TL, Pogolian KA, Yanevskaya LG, Belyaeva OD, Grineva EN. Parathyroid gland disorders and cardiovascular disease. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(1):64–72. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-64-72

Физиологическая роль рецепторов к паратиреоидному гормону и кальцию

Известно, что патология околощитовидных желез (ОЩЖ) у взрослых занимает третье место среди всех заболеваний эндокринной системы [1]. Паратиреоидный гормон (ПТГ) является основным регулятором гомеостаза кальция в организме человека, действуя через специфические рецепторы к ПТГ (ПТГр1 и ПТГр2). Согласно «Атласу белка человека» [2], ПТГр1 в большом количестве экспрессируются в почках, костной ткани и в несколько меньшем количестве — в печени, надпочечниках и кардиомиоцитах. ПТГр1 связаны с двумя подтипами G-белков: Gs и Gq, которые активируют аденилатциклазу (Gs) и приводят к повышению концентрации активной

протеинкиназы А, а также активируют фосфолипазу С (Gq), в результате повышая внутриклеточную концентрацию кальция и активную протеинкиназу С [3]. Известно, что ПТГр1 в костной ткани и в клетках почечных канальцев участвуют в поддержании гомеостаза кальция и фосфора. Необходимо отметить, что активация протеинкиназы С влияет на экспрессию различных генов, процессы клеточной секреции белка, деление клеток, что дополнительно обуславливает анаболический эффект ПТГ [3]. ПТГр2 также представляют собой рецепторы, связанные с G-белком, которые экспрессируются в головном и костном мозге, в слюнных железах, плаценте, поджелудочной железе и яичках (<http://www.proteinatlas.org/>). Необходимо отметить, что, помимо

перечисленных тканей, ПТГр2 в большом количестве обнаруживаются в сосудистой стенке. Связываясь с ними, ПТГ осуществляет прямые хронотропные и косвенные инотропные эффекты и обеспечивает вазодилатацию посредством расслабления гладких мышц [4].

Хорошо изучено, что секреция ПТГ обусловлена активацией кальций-чувствительных рецепторов (CaSR) ОЩЖ, экспрессия которых представлена во многих тканях и органах человека (почки, кишечник, островки поджелудочной железы, легкие, головной мозг, кожа и сердечно-сосудистая система (ССС)). Если в ОЩЖ основная роль данных рецепторов заключается в поддержании уровня кальция, то в других тканях и органах они являются участниками регуляции молекулярных и клеточных процессов, включая экспрессию гена, трансформирующего опухоли гипофиза (Pituitary Tumor-transforming Gene, PTTG), пролиферацию (эпителия толстой кишки, поверхностного эпителия яичника, фибробластов, остеобластов, кератиноцитов, клеток злокачественных опухолей из клеток Лейдига), дифференцировку (остеобластов, остеокластов, кератиноцитов, бокаловидных клеток, эпителиальных клеток молочных желез) и апоптоз (остеокластов, фибробластов, клеток злокачественных опухолей из клеток Лейдига, клеток рака предстательной железы), а также оказывают влияние на секрецию энтероэндокринных гормонов и развитие легких и нейронов [5, 6]. Доказано, что CaSR также экспрессируются в клетках гладких мышц сосудов и эндотелиальных клетках, где участвуют в пролиферации гладких мышц и регуляции тонуса кровеносных сосудов [7, 8]. Установлено, что активация CaSR приводит к эндотелийзависимой дилатации через два различных пути, один из которых связан с образованием оксида азота (NO), а другой — с активацией Ca^{2+} -зависимых калиевых каналов [9]. Существует предположение, что в гладкой мускулатуре сосудистой стенки CaSR выполняют протективную функцию при развитии сосудистой кальцификации, а также участвуют в адаптации миокарда к ишемии. Данная гипотеза подтверждается результатами экспериментальных исследований, выполненных на клеточных культурах миоцитов артерий человека, где при отсутствии экспрессии CaSR или экспрессии измененного CaSR вследствие мутации обнаружено повышение минерализации сосудистой стенки [10].

Патология сердечно-сосудистой системы и гиперпаратиреоз

Таким образом, наличие ПТГр1, ПТГр2 и CaSR в миокарде и сосудистой стенке обуславливает возможность влияния как кальция, так и ПТГ на СССР,

что объясняет высокую встречаемость заболеваний сердца и сосудов среди больных с патологией ОЩЖ.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — заболевание, характеризующееся автономной избыточной секрецией ПТГ одной или несколькими ОЩЖ [11] при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция [12]. По данным исследований, частота ПГПТ варьирует от 1 до 21 случая на 1000 человек [13], что соответствует в среднем 1 % среди населения младше 55 лет и 2 % среди населения старше 55 лет [14]. В соответствии с данными пилотного исследования, распространенность ПГПТ в Москве составляет 6,8 человек на 1 миллион населения [15]. Известно, что в клинической картине ПГПТ выделяют нормокальциемическую, мягкую и манифестную формы. Манифестная форма в зависимости от спектра поражения различных систем и органов подразделяется на костную, висцеральную и смешанную. Отечественные исследования показали, что встречаемость нормокальциемической формы ПГПТ составляет лишь 8,2 % (37 из 449 пациентов), асимптомной формы — 30 % (139 из 449 пациентов), и большая часть больных до настоящего времени (69,0 %) — это больные с манифестной формой заболевания [16]. Анализ спектра заболеваний СССР у больных ПГПТ позволяет говорить о высокой встречаемости гипертонической болезни, ишемической болезни сердца (включая инфаркт миокарда, стенокардию напряжения или нарушения ритма сердца), а также кардиомиопатии различного генеза, имеющие место более чем у 64 % больных [16].

Результаты исследований последних лет подтверждают тот факт, что повышенные уровни ПТГ и кальция, как по отдельности, так и в совокупности, являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированы с повышением смертности от сердечно-сосудистой патологии как в общей популяции, так и среди больных ПГПТ [16, 17–21]. В литературе описано несколько патогенетических механизмов, посредством которых ПТГ и гиперкальциемия реализуют негативное влияние на СССР. Замечено, что при увеличении концентрации ПТГ, как правило, наблюдается развитие артериальной гипертензии (АГ) [22]. Повышение артериального давления (АД) в условиях избытка ПТГ можно объяснить несколькими механизмами. Во-первых, несмотря на тот факт, что при физиологической концентрации через ПТГр1 гладкомышечных клеток стенок сосудов ПТГ вызывает вазодилатацию [17], его избыточная секреция ассоциируется с парадоксальным повышением АД вследствие увеличения концентрации эндотелина-1 и интерлейкина-6, а также активации секреции коллагена β -1 и ин-

тегина в гладкомышечных клетках сосудов [23]. Во-вторых, как под влиянием ПТГ, так и в условиях низкой концентрации 25(OH)D, наблюдающейся у этих пациентов, происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) за счет связывания ПТГ с ПТГp1 и повышения секреции альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников [24, 25]. Наличие связи между повышенным уровнем ПТГ и активностью РААС было продемонстрировано у больных ПГПТ с нормальными показателями АД, когда на 3-и сутки после паратиреоидэктомии и нормализации уровня ПТГ авторами исследования было отмечено снижение концентрации альдостерона ($p = 0,004$) [26]. Дополнительно к этому считается, что длительно существующая гиперкальциемия стимулирует атеросклеротические изменения артерий [17], а также сопровождается повышением секреции катехоламинов и увеличением чувствительности адренорецепторов сосудистой стенки к прессорным влияниям [27].

Вместе с тем исследование 2006 года показало, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), свойственная АГ, у больных ПГПТ может развиваться независимо от значений АД [28]. Такие изменения ремоделирования миокарда, по мнению экспертов, обусловлены связыванием ПТГ с ПТГp1 и последующей активацией протеинкиназы C, которая, как было отмечено выше, влияет на экспрессию генов — JUN (Jun proto-oncogene), FOS (Fos proto-oncogene), MYC (MYC proto-oncogene), ACTA1 (actin alpha 1), MYH7 (myosin heavy chain 7) [29], процессы клеточной секреции белка и деление клеток [30]. Так, результаты исследования, проведенного K. D. Schlüter и соавторами (1992), показали, что ПТГ, действуя на кардиомиоциты взрослого человека, вызывает усиление синтеза белка, а также увеличивает концентрацию внутриклеточной креатинкиназы, в особенности изоформы BB, что является признаком экспрессии фетальных генов [30]. Предполагается, что именно этот механизм является молекулярной основой развития ГЛЖ у больных ПГПТ. Так, результаты проспективного наблюдения за 199 пациентами с ПГПТ показали, что независимо от наличия АГ у 82 % больных до оперативного лечения имела место ГЛЖ [31]. Также при наблюдении за больными ПГПТ в течение 41 месяца после хирургического вмешательства было отмечено значимое уменьшение величины таких эхокардиографических показателей, как толщина межжелудочковой перегородки (на 6 %) и задней стенки левого желудочка (на 19 %) ($p < 0,05$) [31], что свидетельствует об обратимости выявленных изменений. Похожие результаты были продемонстрированы A. Persson и коллегами (2011), установивши-

ми корреляционные связи между исходным уровнем ПТГ и массой левого желудочка, а также уменьшение (на 11 %) толщины межжелудочковой перегородки после паратиреоидэктомии [32]. S. Silverberg с соавторами (2013) в проспективном исследовании 44 пациентов после паратиреоидэктомии при исходно высоких показателях толщины комплекса интимамедиа и диастолической дисфункции левого желудочка удалось продемонстрировать улучшение значений этих показателей [33]. В другом проспективном контролируемом исследовании у 18 больных ПГПТ с отсутствием анамнестических указаний на патологию ССС были обнаружены более низкая фракция выброса по сравнению с контрольной группой ($57,4 \pm 10,1$ и $62,3 \pm 5,2$ % соответственно) и диастолическая дисфункция левого желудочка [34].

В литературе имеются указания на проведенные исследования, оценивающие эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии у больных ПГПТ как золотой стандарт, отражающий эндотелиальную функцию. Результаты двух из них показали не только наличие исходной эндотелиальной дисфункции, но и ее улучшение после ПТЭ [35, 36]. В то же время результаты исследования A. L. Carrelli и соавторов не продемонстрировали таких закономерностей у больных с асимптомной формой заболевания [37].

Гиперкальциемия, имеющаяся в большинстве случаев у больных ПГПТ, также играет важную роль в развитии патологии ССС. Так, увеличение кальция в крови приводит к укорочению QT-интервала и удлинению PR и QRS-интервалов, что является причиной жизнеугрожающих нарушений ритма сердца [38]. С другой стороны, гиперкальциемия является причиной кальцификации клапанного аппарата сердца и самого миокарда, что вносит существенный вклад как в нарушение ремоделирования, так и в увеличение смертности больных [17, 30].

Нельзя не упомянуть и о роли инсулинорезистентности как дополнительного фактора риска развития патологии ССС у больных ПГПТ [39]. Установлено, что повышение уровня внутриклеточного кальция приводит к снижению захвата глюкозы инсулинзависимыми тканями [40], а снижение уровня фосфора в сыворотке крови ассоциируется с нарушением энергетического обмена и снижением синтеза аденозинтрифосфорной кислоты [41]. Все это является дополнительными механизмами повреждения сердца и сосудов.

Все описанные выше механизмы повреждения ССС при ПГПТ схематично представлены на рисунке 1.

Рисунок 1. Возможные механизмы развития нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы при первичном гиперпаратиреозе [адаптировано из 53]



Примечание: ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз; ПТГ — паратиреоидный гормон; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таким образом, представленные изменения в условиях повышенного уровня ПТГ и/или кальция существенно повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний у больных ПГПТ. Так, результаты проспективных исследований продемонстрировали увеличение риска АГ на 30 % [42], смертности от всех причин — в 3,13 раза, а смертности от фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий — соответственно в 2,07 и 1,55 раза [43]. Аналогичные результаты были продемонстрированы и другими исследователями [44, 45]. Эти данные еще раз подтверждают тот факт, что больные ПГПТ представляют собой группу риска по сердечно-сосудистым заболеваниям и нуждаются в своевременном и полноценном обследовании ССС для предотвращения сердечно-сосудистых катастроф.

Патология сердечно-сосудистой системы и гипопаратиреоз

Если патогенез нарушений ремоделирования сердца и сосудов у больных ПГПТ в большей степени понятен, то механизмы повреждения ССС в условиях низкого уровня кальция и ПТГ остаются малоизученными. В настоящее время гипопаратиреоз (ГипоПТ) относят к орфанным заболеваниям с распространенностью около 30 человек на 100 000 населения. К наиболее частой причине развития ГипоПТ относят хирургические вмешательства на органах шеи. В то же время существует небольшая группа больных, у которых генез ГипоПТ не

связан с хирургическим лечением. Среди причин так называемого нехирургического ГипоПТ (НХ-ГипоПТ) можно выделить аутоиммунные поражения (аутоиммунный полигланулярный синдром 1-го типа, наличие активирующих антител к CaSR, иммуноопосредованное разрушение ОЦЖ), редкие генетические нарушения (активирующие мутации CaSR, синдром Ди-Джорджа, Х-сцепленный или аутосомно-рецессивный ГипоПТ, обусловленный мутацией транскрипционного фактора гена GCMB или сигнальной пептидной последовательности пре-ПТГ, и другие), разрушение ОЦЖ вследствие облучения, болезней накопления или инфильтративных заболеваний (гемохроматоз, болезнь Вильсона, гранулематозные заболевания или метастазы) [46]. Независимо от патогенеза, ГипоПТ характеризуется сниженной продукцией ПТГ, низким или низко нормальным содержанием кальция и повышенным уровнем фосфора в крови [47].

Данные о встречаемости сердечно-сосудистой патологии, а также рисках сердечно-сосудистых заболеваний при ГипоПТ остаются малочисленными. В большинстве случаев они основаны на единичных клинических случаях или результатах ретроспективных исследований, выполненных в рамках дизайна «случай-контроль». В литературе описаны некоторые патофизиологические механизмы развития патологии ССС у больных ГипоПТ. Так, установлено, что низкие уровни ПТГ и кальция у больных ГипоПТ ассоциированы со снижением

сократительной способности миокарда, дилатационной кардиомиопатией [48], удлинением QT-интервала и развитием жизнеугрожающих аритмий [38]. Вместе с тем увеличение кальций-фосфорного произведения у больных ГипоПТ считается одной из причин сосудистой кальцификации [49]. Так, наблюдение за 431 пациентом с ГипоПТ различной этиологии установило следующие закономерности, а именно — увеличение показателей общей смертности в случае превышения уровня фосфора (OR 4,97) и кальций-фосфорного произведения (OR 4,36) выше медианного значения по сравнению с теми больными, у которых данные показатели были ниже медианы [50]. Дополнительно авторами было отмечено, что повышение показателей смертности (OR 3,31) и риска сердечно-сосудистых заболеваний (OR 2,69) ассоциировано с увеличением длительности заболевания.

Механизмы повреждения CCC при ГипоПТ представлены на рисунке 2.

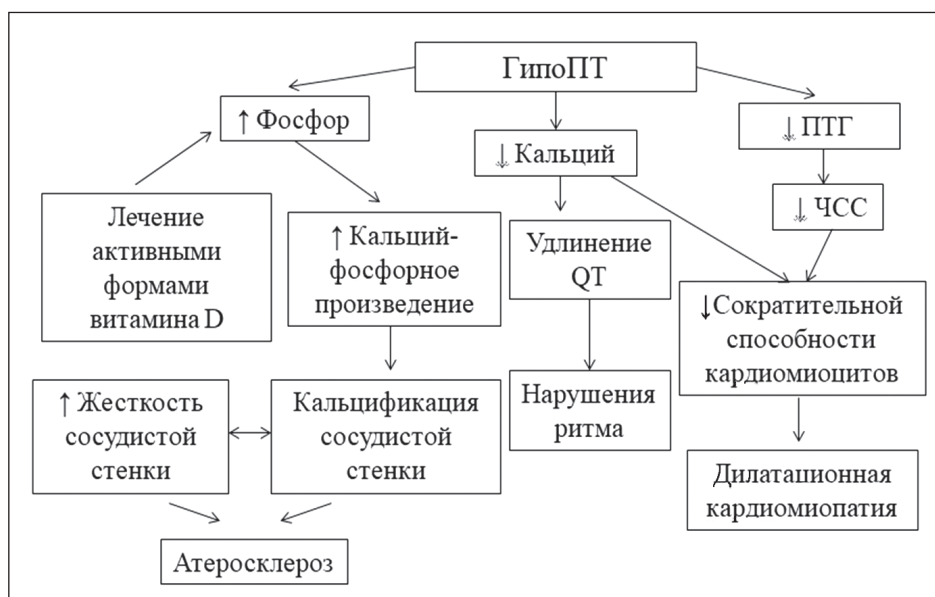
Результаты единичных эпидемиологических исследований, в том числе завершившегося в Дании, показали повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний в целом (OR 1,91) и отдельно риска ишемической болезни сердца (OR 2,01) у больных НХ-ГипоПТ. Дополнительно отмечено, что среди этих пациентов были более распространены заболевания почек (OR 3,39) и катаракта (OR 3,39) [51]. Увеличение риска CCC почти в 2 раза (OR 1,88) в течение 4,5 лет наблюдения было обнаружено и при обследовании больных со стойким ГипоПТ после хирургического вмешательства [52]. Вме-

сте с тем результаты исследования, проведенного L. Underbjerg с коллегами (2013), обобщившими данные наблюдений за 688 больными (88 % женщин) с послеоперационным ГипоПТ, не выявили повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний (OR 0,89) при наличии повышенного риска патологии почек (OR 3,67) [53]. Результаты этих исследований свидетельствуют, что, несмотря на схожесть биохимических изменений, качество жизни больных ГипоПТ и спектр осложнений отличаются при различном генезе заболевания, наибольшие изменения характерны для больных НХ-ГипоПТ.

Заключение

Как видно из представленных данных, больные ПГПТ и ГипоПТ имеют высокий риск наличия патологии CCC, развитие которой объясняется не только прямым или опосредованным влиянием ПТГ или кальция на сосудистую стенку или миокард, а также затрагивает ряд других механизмов, требующих уточнения и дальнейшего исследования. Принимая во внимание обратимость изменений со стороны миокарда и сосудов у больных с патологией ОЩЖ, становится очевидной необходимость совершенствования диагностических методик для ранней диагностики и своевременного лечения, а малочисленность наблюдений в данной области создает предпосылки для дальнейших научных и практических исследований. Вместе с тем, учитывая влияние ПТГ и кальция на CCC и относительно высокую распространенность ПГПТ среди населения, при обследовании больных с подозрением на вторич-

Рисунок 2. Возможные механизмы развития нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы при гипопаратиреозе



Примечание: ГипоПТ — гипопаратиреоз; ПТГ — паратиреоидный гормон; ЧСС — частота сердечных сокращений.

ную АГ эндокринного генеза среди прочих причин следует исключать и ПГПТ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Melton LJ 3rd. The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2: N12–N17.
- The Human Protein Atlas [Internet]. Available from: <http://www.proteinatlas.org/>
- Gardella TJ, Vilardaga JP. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIII. The parathyroid hormone receptors family B G protein-coupled receptors. *Pharmacol Rev.* 2015;67(2):310–337. doi:10.1124/pr.114.009464
- Schlüter KD, Piper HM. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc Res.* 1998;37(1):34–41. doi:10.1016/s0008-6363(97)00194-6
- Tfelt-Hansen J, Brown EM. The calcium-sensing receptor in normal physiology and pathophysiology: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2005;42(1):35–70. doi:10.1080/10408360590886606
- Riccardi D, Kemp PJ. The calcium-sensing receptor beyond extracellular calcium homeostasis: conception, development, adult physiology, and disease. *Annu Rev Physiol.* 2012;74:271–297. doi:10.1146/annurev-physiol-020911-153318
- Schepelmann M, Yarova PL, Lopez-Fernandez I, Davies TS, Brennan SC, Edwards PJ et al. The vascular Ca²⁺-sensing receptor regulates blood vessel tone and blood pressure. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2016;310(3): C193–C204. doi:10.1152/ajpcell.00248.2015
- Schreckenberg R, Schlüter KD. Calcium sensing receptor expression and signalling in cardiovascular physiology and disease. *Vascul Pharmacol.* 2018; S1537–1891(17)30323–3. doi:10.1016/j.vph.2018.02.007
- Greenberg HZ, Shi J, Jahan KS, Martinucci MC, Gilbert SJ, Ho WSV et al. Stimulation of calcium-sensing receptors induces endothelium-dependent vasorelaxations via nitric oxide production and activation of IKCa channels. *Vascul Pharmacol.* 2016;80:75–84. doi:10.1016/j.vph.2016.01.001
- Alam MU, Kirton JP, Wilkinson FL, Towers E, Sinha S, Rouhi M et al. Calcification is associated with loss of functional calcium-sensing receptor in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res.* 2009;81(2):260–268. doi:10.1093/cvr/cvn279
- Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16033. doi:10.1038/nrdp.2016.33
- Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Мокрышева Н. Г., Рожинская Л. Я., Кузнецов Н. С., Пигарова Е. А. и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии.* 2016;62(6):40–77. [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, Rozhinskaya LY, Kusnezov NS, Pigarova EA et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Probl Endocrinol.* 2016;62(6):40–77. In Russian]. doi:10.14341/probl201662640-77
- Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2009;374(9684):145–158. doi:10.1016/S0140-6736(09)60507-9.
- AACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2005;11(1):49–54. doi:10.4158/EP.11.1.49
- Мокрышева Н. Г., Рожинская Л. Я., Перетокина Е. В., Ростомян Л. Г., Мирная С. С., Пронин В. С. и др. Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по данным регистра). *Проблемы эндокринологии.* 2012;58(5):16–20. [Mokrysheva NG, Rozhinskaya LI, Peretokina EV, Rostomyan LG, Mirnaya VS, Pronin VS et al. The results of analysis of the major epidemiological characteristics of primary hyperparathyroidism in Russia based on the registry data. *Probl Endocrinol.* 2012;58(5):16–20. In Russian]. doi:10.14341/probl201258516-20
- Яневская Л. Г., Каронова Т. Л., Слепцов И. В., Борискова М. Е., Бахтиярова А. Р., Ивонова Е. В. и др. Первичный гиперпаратиреоз: клинические формы и их особенности. Результаты ретроспективного исследования. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2019;15(1):19–29. [Yanevskaya LG, Karonova TL, Sleptsov IV, Boriskova ME, Bakhtiyarova AL, Ivanova EV et al. Primary hyperparathyroidism: clinical forms and their features. Retrospective study. *Clin Exp Thyroidol.* 2019;15(1):19–29. In Russian]. doi:10.14341/ket10213
- Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease a review. *Eur Heart J.* 2004;25(20):1776–1787. doi:10.1016/j.ehj.2004.07.010
- Leifsson BG, Åhrén B. Serum calcium and survival in a large health screening program. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(6):2149–2153. doi:10.1210/jcem.81.6.8964843
- Lind L, Skarfors E, Berglund L, Lithell H, Ljunghall S. Serum calcium: a new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(8):967–973. doi:10.1016/s0895-4356(97)00104-2
- Hagström E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation.* 2009;119(21):2765–2771. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.808733
- Bansal N, Zelnick L, Robinson-Cohen C, Hoofnagle AN, Ix JH, Lima JA et al. Serum parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of incident heart failure: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):e001278. doi:10.1161/JAHA.114.001278
- Brown SJ, Ruppe MD, Tabatabai LS. The parathyroid gland and heart disease. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2017;13(2):49–54. doi:10.14797/mdcj-13-2-49
- Yao L, Folsom AR, Pankow JS, Selvin E, Michos ED, Alonso A et al. Parathyroid hormone and the risk of incident hypertension: the atherosclerosis risk in communities study. *J Hypertens.* 2016;34(2):196–203. doi:10.1097/HJH.0000000000000794
- Brown J, de Boer IH, Robinson-Cohen C, Siscovick DS, Kestenbaum B, Allison M et al. Aldosterone, parathyroid hormone, and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):490–499. doi:10.1210/jc.2014-3949
- Witte KK, Byrom R, Gierula J, Paton MF, Jamil HA, Lowry JE et al. Effects of vitamin D on cardiac function in patients with chronic HF: the VINDICATE Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(22):2593–2603. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.508
- Добрева Е. А., Бибик Е. Е., Еремкина А. К., Реброва О. Ю., Никанкина Л. В., Малышева Н. М. и др. Взаимосвязь показателей кальциевого обмена и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при первичном гиперпаратиреозе в до- и раннем послеоперационном периодах. *Артериальная гипертензия.* 2019;25(6):630–638. [Dobrova EA, Bibik EE, Eremkina AK, Rebrova OYu, Nikankina LV, Malysheva NM et al. Correlations between parameters of calcium metabolism and renin-angiotensin-aldosterone system in patients with primary

- hyperparathyroidism in the pre- and early postoperative periods. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(6):630–638. In Russian]. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-630-638
27. Vlachakis ND, Fredericks R, Valasquez M, Alexander N, Singer F, Maronde RF. Sympathetic system function and vascular reactivity in hypercalcemic patients. Hypertension. 1982;4(3):452–458. doi:10.1161/01.hyp.4.3.452
 28. Kiernan TJ, O'Flynn AM, McDermott JH, Kearney P. Primary hyperparathyroidism and the cardiovascular system. Int J Cardiol. 2006;113(3): E89–E92. doi:10.1016/j.ijcard.2006.05.033
 29. Morgan HE, Baker KM. Cardiac hypertrophy. Mechanical, neural, and endocrine dependence. Circulation. 1991;83(1):13–25. doi:10.1161/01.cir.83.1.13
 30. Schlüter KD, Piper HM. Trophic effects of catecholamines and parathyroid hormone on adult ventricular cardiomyocytes. Am J Physiol. 1992;263(6 Pt 2): H1739–H1746. doi:10.1152/ajpheart.1992.263.6.H1739
 31. Stefanelli T, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, Globits S, Bergler-Klein J et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(1):106–112. doi:10.1210/jcem.82.1.3666
 32. Persson A, Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL, Franco C, Isaksen GA et al. Effect of surgery on cardiac structure and function in mild primary hyperparathyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2011;74(2):174–180. doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03909.x
 33. Silverberg SJ, Walker MD, Bilezikian JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. J Clin Densitom. 2013;16(1):14–21. doi:10.1016/j.jocd.2012.11.005
 34. Mishra AK, Agarwal A, Kumar S, Mishra SK. Assessment of cardiovascular system abnormalities in patients with advanced primary hyperparathyroidism by detailed echocardiographic analysis: a prospective study. World J Endocr Sur. 2017;9:46–50. doi:10.5005/jp-journals-10002-1209
 35. Nilsson IL, Aberg J, Rastad J, Lind L. Endothelial vasodilatory dysfunction in primary hyperparathyroidism is reversed after parathyroidectomy. Surgery. 1999;126(6):1049–1055. doi:10.1067/msy.2099.101422
 36. Kosch M, Hausberg M, Vormbrock K, Kisters K, Gabriels G, Rahn KH et al. Impaired flow-mediated vasodilation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy. Cardiovasc Res. 2000;47(4):813–818. doi:10.1016/s0008-6363(00)00130-9
 37. Carrelli AL, Walker MD, Di Tullio MR, Homma S, Zhang C, McMahon DJ et al. Endothelial function in mild primary hyperparathyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(2):204–209. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04485.x
 38. Hazinski MF, Nadkarni VM, Hickey RW, O'Connor R, Becker LB, Zaritsky A. 2005 American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 10. 1: Life-threatening electrolyte abnormalities. Circulation. 2005;112(24): IV-121–IV-125. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.166563
 39. Chiu KC, Chuang LM, Lee NP, Ryu JM, McGullam JL, Tsai GP et al. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level. Metabolism. 2000;49(11):1501–1505. doi:10.1053/meta.2000.17708
 40. Taylor WH, Khaleeli AA. Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism. Diabetes Metab Res Rev. 2001;17(3):175–180. doi:10.1002/dmrr.199
 41. Haap M, Heller E, Thamer C, Tschritter O, Stefan N, Fritsche A. Association of serum phosphate levels with glucose tolerance, insulin sensitivity and insulin secretion in non-diabetic subjects. Eur J Clin Nutr. 2006;60(6):734–739. doi:10.1038/sj.ejcn.1602375
 42. Kalla A, Krishnamoorthy P, Gopalakrishnan A, Garg J, Patel NC, Figueredo VM. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: results from the National Inpatient Sample. Int J Cardiol. 2017;227:335–337. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.080
 43. Yu N, Leese GP, Donnan PT. What predicts adverse outcomes in untreated primary hyperparathyroidism? The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). Clin Endocrinol (Oxf). 2013;79(1):27–34. doi:10.1111/cen.12206
 44. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. World J Surg. 2003;27(2):216–222. doi:10.1007/s00268-002-6541-z
 45. Øgard CG, Engholm G, Almdal TP, Vestergaard H. Increased mortality in patients hospitalized with primary hyperparathyroidism during the period 1977–1993 in Denmark. World J Surg. 2004;28(1):108–111. doi:10.1007/s00268-003-7046-0
 46. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, Clarke BL, Shoback D, Jüppner H et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. J Bone Miner Res. 2011;26(10):2317–2337. doi:10.1002/jbmr.483
 47. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(6):2284–2299. doi:10.1210/jc.2015-3908
 48. Bansal B, Bansal M, Bajpai P, Garewal HK. Hypocalcemic cardiomyopathy—different mechanisms in adult and pediatric cases. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(8):2627–2632. doi:10.1210/jc.2013-3352
 49. Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. J Am Soc Nephrol. 2004;15(12):2959–2964. doi:10.1097/01.ASN.0000145894.57533.C4
 50. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Long-term complications in patients with hypoparathyroidism evaluated by biochemical findings: a case-control study. J Bone Miner Res. 2018;33(5):822–831. doi:10.1002/jbmr.3368
 51. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: a nationwide case finding study. J Bone Miner Res. 2015;30(9):1738–1744. doi:10.1002/jbmr.2501
 52. Bergenfelz A, Nordenström E, Almquist M. Morbidity in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. Surgery. 2020;167(1):124–128. doi:10.1016/j.surg.2019.06.056
 53. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. J Bone Miner Res. 2013;28(11):2277–2285. doi:10.1002/jbmr.1979

Информация об авторах

Каронова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лабораторией клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга с клиникой ФГБУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

Погосян Карина Александровна — ординатор кафедры внутренних болезней по специальности «Эндокринология» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Яневская Любовь Геннадьевна — врач-эндокринолог, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокрино-

логии, аспирант кафедры внутренних болезней по специальности «Эндокринология» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Беляева Ольга Дмитриевна — доктор медицинских наук, внешний научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории метаболического синдрома, профессор кафедры внутренних болезней ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга с клиникой ФГБУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

Гринева Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга с клиникой ФГБУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России.

Author information

Tatiana L. Karonova, MD, PhD, DSc, Head, Clinical Endocrinology Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, Professor Faculty Department of Internal Diseases № 2, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Karina A. Pogolian, MD, Clinical Resident, Department of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Liubov G. Yanevskaya, MD, Post-Graduate Student, Department of Endocrinology, Junior Researcher, Clinical Endocrinology Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Olga D. Belyaeva, MD, PhD, DSc, Professor, Faculty Department of Internal Diseases, Leading Researcher, Metabolic Syndrome Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, Professor, Faculty Department of Internal Diseases № 2, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Elena N. Grineva, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Endocrinology Institute of the Almazov National Medical Research Centre, Professor, Faculty Department of Internal Diseases № 2, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331-08

Эволюция комбинированной терапии артериальной гипертензии: от депрессина академика А. Л. Мясникова к современным многокомпонентным препаратам

П. А. Лебедев, А. А. Гаранин, Е. В. Паранина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

Контактная информация:

Гаранин Андрей Александрович,
ФГБОУ ВО СамГМУ
Минздрава России,
ул. Чапаевская, д. 89, Самара,
Россия, 443099.
E-mail: samealge@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
19.01.20 и принята к печати 03.09.20.*

Резюме

В статье показаны исторические предпосылки к появлению и последующему развитию комбинированной терапии артериальной гипертензии (АГ) от момента создания многокомпонентного препарата до современных фиксированных комбинаций как наиболее эффективного подхода в лечении данного заболевания. Преамбулой в создании данной концепции послужили исследования отечественного терапевта, академика АМН СССР А. Л. Мясникова, которому принадлежит приоритет в разработке и создании комбинированного препарата депрессин для лечения гипертонической болезни. Развитие фармакологии как науки и достижения фармацевтических технологий способствовали расширению диапазона возможных комбинаций лекарственных препаратов для терапии АГ, а открытие новых разнонаправленных патофизиологических механизмов становления повышенного артериального давления (АД) привело к пониманию необходимости применения комбинированных препаратов в клинической практике. Несомненными преимуществами комбинированной терапии АГ перед монотерапией являются: быстрое достижение целевого уровня АД, низкая частота тахифилаксии, более длительно сохраняющийся гипотензивный эффект, отсутствие необходимости смены препаратов, повышение комплаенса, эффективная органопroteкция и снижение кардиоваскулярного риска, положительное и/или нейтральное воздействие на основные параметры метаболизма, снижение частоты и выраженности побочных эффектов. Учитывая широкую распространенность в популяции АГ, ее высокую медицинскую и социальную значимость, важнейшее значение как фактора риска атеросклероза, необходимой представляется разработка новых комбинированных отечественных препаратов для терапии АГ и включение их в список жизненно важных лекарственных средств, повышение доступности этих препаратов для населения на основе программ льготного обеспечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированные препараты, фиксированные комбинации, антигипертензивные препараты

Для цитирования: Лебедев П. А., Гаранин А. А., Паранина Е. В. Эволюция комбинированной терапии артериальной гипертензии: от депрессина академика А. Л. Мясникова к современным многокомпонентным препаратам. Артериальная гипертензия. 2021;27(1):73–82. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-73-82

Evolution of antihypertensive combined therapy: from depressin of academician A. L. Myasnikov to modern multi-component drugs

P. A. Lebedev, A. A. Garanin, E. V. Paranina
Samara State Medical University, Samara, Russia

Corresponding author:
Andrey A. Garanin,
Samara State Medical University,
89 Chapaevskaya street, Samara,
443099 Russia.
E-mail: samealge@yandex.ru

*Received 19 January 2020;
accepted 3 September 2020.*

Abstract

The article shows the historical background to the emergence and subsequent development of combined antihypertensive therapy from creation of a multi-component drug to modern fixed combinations as the most effective approach in the treatment of hypertension (HTN). The authors consider that Russian scientist therapist academician of the USSR Academy of medical Sciences A. L. Myasnikov, has priority in the development of fixed drug combination concept, created depressin powder. The development of pharmacology as a science and the achievements in pharmaceutical technologies contributed to the expansion of possible drugs combination for HTN treatment, and the discovery of new diverse pathophysiological mechanisms implemented in this pathology led to the understanding of the need for combined drugs in clinical practice. The advantages of combination HTN therapy versus monotherapy include rapid achievement of the target blood pressure level, low frequency of tachyphylaxis, longer-lasting antihypertensive effect, no need to change drugs, higher compliance, effective organoprotection and cardiovascular risk reduction, positive and/or neutral effects on the main parameters of metabolism, reduced frequency and severity of side effects. Taking into account these facts, as well as the wide prevalence of HTN in the population, its high medical and social significance, the key role in atherosclerosis, it is necessary to develop new combined domestic drugs for the treatment of HTN and their inclusion in the list of vital medicines, increasing the availability of these drugs for the population on the basis of preferential programs.

Key words: hypertension, combination drugs, fixed combinations, antihypertensive drugs

For citation: Lebedev PA, Garanin AA, Paranina EV. Evolution of antihypertensive combined therapy: from depressin of academician A. L. Myasnikov to modern multi-component drugs. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(1):73–82. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-73-82

Введение

В большинстве стран мира артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему продолжает оставаться ведущим неинфекционным заболеванием, распространенность которого в мировой популяции составляет 30–45 % [1] при неуклонном росте. Например, распространенность АГ в нашей стране в 1953 году составляла около 5 % [2], в 1985 году оценивалась на уровне 25 % [3], в настоящее время превышает

40 % [1]. Очевидно, это связано как с увеличением темпа жизни современного человека и возрастающим влиянием хронического стресса, социальной дезадаптации [4], так и с пересмотром диагностических критериев АГ. Порог артериального давления (АД), при котором выставляется диагноз АГ, снижен со 160 и 95 мм рт. ст. [5] до 130 и 80 мм рт. ст. [6].

В этой связи вызывает интерес экскурс в историю изучения АГ, отечественного и международного

опыта медикаментозного лечения с целью определения вектора развития концепции не только коррекции АГ, но и первичной сердечно-сосудистой профилактики в целом. Вторая половина XX века сопряжена с увеличением бремени АГ и осознанием ее как ведущей проблемы кардиологии на фоне крайне ограниченного выбора фармацевтических препаратов. Проблема эффективного долговременного снижения АД ценой приемлемо низкого уровня побочных эффектов стояла необычайно остро. Очевидно, уже тогда было сформировано две стратегии антигипертензивной терапии. Первая стратегия осуществлялась в виде ступенчатого подхода, с выделением препаратов первой ступени и монотерапией на начальном этапе, с последующим подключением в случае недостаточной эффективности препаратов второй и третьей ступени. В конечном итоге назначалась многокомпонентная терапия в индивидуально подобранных дозировках. Вторая стратегия заключалась в лечении АГ фиксированной низкодозовой комбинацией антигипертензивных препаратов (АГП), которая не требовала индивидуального подбора их дозировок.

История развития фармакотерапии АГ

Приоритет в создании многокомпонентного АГП принадлежит выдающемуся отечественному терапевту, академику Академии медицинских наук СССР А. Л. Мясникову, предложившему первый комбинированный препарат (КП) депрессин, благодаря чему многокомпонентная низкодозовая терапия АГ получила распространение в СССР [2, 7].

А. Л. Мясников еще в середине прошлого столетия писал о необходимости применения АГП в определенных сочетаниях. Во-первых, это позволяет снизить дозировку и связанную с этим опасность возможных побочных реакций каждого из компонентов КП, если бы они вводились отдельно в средней терапевтической дозе, а, во-вторых, осуществляется многоуровневое воздействие на центральные и периферические механизмы увеличенного сосудистого тонуса, лежащего в основе заболевания. Исходя из данных соображений, А. Л. Мясниковым и его сотрудниками в 1960 году в клиническую практику для лечения гипертонической болезни (ГБ) внедрен препарат под названием депрессин. В его состав входили следующие компоненты: 1) снотворное нембутал 50 мг; 2) резерпин 0,1 мг; 3) дибазол 20 мг; 4) гидрохлоротиазид 25 мг [2, 7].

Под руководством А. Л. Мясникова в Институте терапии АМН СССР проводилась клиническая апробация КП депрессин, которая показала его высокую эффективность при лечении пациентов с ГБ вне зависимости от стадии заболевания [2]. В 1964 году

после выхода в свет Приказа Минздрава СССР от 30.04.1964 № 228 с изменениями, внесенными Приказом Минздрава СССР от 11.07.1967 № 554, разрешавшими к применению компоненты, входящие в состав депрессина, последний активно внедрялся в широкую медицинскую практику и в течение нескольких лет демонстрировал свою высокую клиническую эффективность [8]. Ряд справочников, монографий и руководств позиционировали депрессин как «сильнодействующий вазодилататор, синтезированный в последние годы» наряду с миноксидилом, диазоксидом и нитропруссидом натрия, подчеркивая его высокий терапевтический эффект [9–12]. Можно сказать без преувеличения, что данная фиксированная комбинация (ФК) приобрела огромную популярность в СССР, ознаменовав применение низкодозовых многокомпонентных препаратов как подход к лечению АГ.

В 1950-е годы под руководством А. Л. Мясникова проводятся исследования по изучению повышения эффективности антигипертензивной терапии. Арсенал фармакологических препаратов в то время был невелик и условно разделен на 3 основные группы по механизму действия: 1) средства преимущественно центрального действия; 2) средства преимущественно «ганглиолитического» действия (то есть влияющие преимущественно на ганглии симпатической части нервной системы); 3) средства преимущественно периферического действия, влияющие на нервные окончания и их медиаторы [13].

К первой группе относили дибазол, сульфат магния, производные гидразин-фталазина (апрессин и непрессин) и алкалоиды *Rauwolfiae serpentinae*. Общим для их действия является угнетение повышенной прессорной активности вазомоторных центров. Прорывом в фармакологии гипотензивной терапии стало выделение J. Muller, E. Schlittler и H. Bein в 1952 году из корня *Rauwolfiae serpentinae* активного алкалоида под названием резерпин (серпазил) [14], который стал активно внедряться в клиническую практику как эффективный, наиболее надежный из имеющегося арсенала средств и прекрасно переносимый пациентами АГП. Впервые он был искусственно синтезирован в 1956 году американским химиком R. B. Woodward [13].

Ко второй группе ганглиоблокирующих средств относили хлористый тетраэтиламмоний, пахикарпин, диоксин, пентамин и гексоний. Эти препараты были широко внедрены в лечебную практику, однако имели существенное ограничение из-за наличия ряда побочных эффектов. Позже были синтезированы пероральные ганглиоблокирующие средства — мекамиламин, камфоний, синаплег, перолизен, пирилен. Преимуществом этих препаратов перед па-

рентеральными ганглиоблокаторами являлось то, что эффект их развивался постепенно и они реже вызывали ортостатические реакции [13].

К третьей группе антигипертензивных нейротропных средств относили алкалоиды спорыньи, в частности редергам (гидерген), показавшие невысокую клиническую эффективность. Неплохим средством, зарекомендовавшим себя как препарат с хорошим антигипертензивным эффектом, являлся гуанетидин (исмелин). К этой же группе относили α -метилдопу. Единственным препаратом, синтезированным одним из первых, дошедшим до наших дней и не потерявшим своей актуальности, является представитель тиазидных диуретиков — гидрохлортиазид [15].

Следует отметить, что КП, в частности аделъфан, появились за границей несколько позднее, в 60-е годы XX столетия, и также получили широкое распространение. Практиковались и другие различные комбинации резерпина и ганглио- и адренолитиков [12]. А. Л. Мясников указывал, что комбинированное лечение резерпином и ганглиоблокирующими средствами надежнее, чем терапия одним из этих препаратов. Часто только при комбинированном лечении удается получить достаточный терапевтический эффект и избежать нежелательных побочных явлений [2, 12].

В СССР в 1960-е годы проводились попытки внедрения монотерапии новых лекарственных средств для лечения АГ: вазодилатор апрессин, ганглиоблокатор гексоний (Приказ Минздрава СССР от 30.04.1964 № 228), антигипертензивные средства инкрепан и оксилитин (Приказ Минздрава СССР от 30.12.1964 № 714), антигипертензивные препараты дигидроэрготоксин и димекарбин (Приказ Минздрава СССР от 31.01.1967 № 85), антигипертензивное средство андекалин (Приказ Минздрава СССР от 17.02.1969 № 110), ганглиоблокатор кватерон (Приказ Минздрава СССР от 15.10.1969 № 737) и другие. Однако использование этих препаратов в виде монотерапии не увенчалось успехом ввиду низкой антигипертензивной эффективности и не снижало актуальности поиска новых эффективных АГП.

В дальнейшем за рубежом стало практиковаться применение КП на основе резерпина и его различных сочетаний с диуретиками, ганглиоблокаторами, периферическими вазодилаторами. Широкое применение получили такие препараты, как: аделъфан (резерпин 0,1 мг, дигидралазин 10 мг); бринердин (резерпин 0,1 мг, дигидроэргокристин 0,5 мг, клопамид 5 мг); кристепин (резерпин 0,1 мг, дигидроэргокристин 0,5 мг, клопамид 5 мг); неокристепин (резерпин 0,1 мг, дигидроэргокристин 0,58 мг, хлорталидон 25 мг); трирезид и тринитон (таблетки оди-

накового состава: резерпин 0,1 мг, дигидралазина сульфат 10 мг, гидрохлортиазид 10 мг); трирезид К (выпускался в той же рецептуре, что и трирезид с дополнительным содержанием в каждой таблетке калия хлорида 350 мг); норматенс (резерпин 0,1 мг, дигидроэргокристин 0,5 мг, клопамид 5 мг); дивенал (дибазол 20 мг, папаверина гидрохлорид 20 мг, фенобарбитал 15 мг); амазол (амидопирин 300 мг, дибазол 20 мг); теодибавирин (теобромин 150 мг, дибазола 20 мг, папаверина гидрохлорид 20 мг); теодинал (теобромин 250 мг, дибазол 20 мг, фенобарбитал 20 мг); аделъфан-эзидрекс (резерпин 0,1 мг, дигидралазин 10 мг, гидрохлортиазид 10 мг) и аделъфан-эзидрекс-К (выпускается в той же рецептуре, что и аделъфан-эзидрекс, с дополнительным содержанием в каждой таблетке калия хлорида 600 мг). Последние два препарата до сих пор выпускаются фармацевтической промышленностью Индии (Novartis Enterprises) [13].

В нашей стране в медицинскую практику внедрялись различные сочетания ряда АГП с целью поиска наилучшей комбинации для терапии АГ: дибазола, папаверина гидрохлорида, сальсолина гидрохлорида, теобромина, фенобарбитала и других (Приказы Минздрава СССР от 25.06.1970 № 421, от 17.03.1970 № 151, от 31.12.1971 № 945). Некоторые сочетания получали ФК и выпускались под торговыми названиями: дивенал (дибазол 20 мг, папаверина гидрохлорид 20 мг, фенобарбитал 15 мг), дипасалин (дибазол 20 мг, папаверина гидрохлорид 25 мг, сальсолина гидрохлорид 25 мг, теобромин 150 мг, фенобарбитал 15 мг), андипал (метамизол натрия 250 мг, бендазол 20 мг, папаверина гидрохлорид 20 мг, фенобарбитал 20 мг), теовин (теобромин 250 мг, папаверина гидрохлорид 30 мг, барбамил 75 мг), тесаминал (амидопирин 300 мг, сальсолина гидрохлорид 30 мг, фенобарбитал 30 мг, теобромин 150 мг) и другие. Однако все они канули в Лету, не имея удовлетворительного профиля эффективности и переносимости, за исключением тиазидных диуретиков, комбинацию которым вскоре составил новый класс АГП — β -адреноблокаторы (БАБ).

В 70–80-е годы XX столетия с развитием фармакотерапии как науки и в процессе синтеза новых лекарственных молекул в арсенале специалистов стали появляться новые препараты и, соответственно, их новые комбинации. Пропранолол, синтезированный британским ученым J. W. Black в 1960-х годах, начинает производиться во многих странах, в том числе и в СССР, и активно внедряется в практику [16].

Отечественные авторы традиционно выделяли 2 методических подхода к медикаментозной терапии ГБ: эмпирический и дифференцированный [13]. Эмпирический подход был основан на этап-

ности применения АГП с различным механизмом действия и получил свое отражение в документах, регламентирующих применение антигипертензивной терапии в СССР, — указах Комитета стандартизации при Совете труда и обороны Совета народных комиссаров РСФСР, приказах Минздрава СССР, методических рекомендациях республиканских министерств [17–23]. Лечение по данному принципу начинали с тиазидных диуретиков. При недостаточном эффекте спустя месяц к терапии добавляли алкалоид раувольфии или БАБ. При неэффективности данной схемы переходили к третьему этапу, который включал дополнительное назначение к обозначенной схеме периферического вазодилататора (например, апрессина), а затем, при необходимости, к четвертому этапу, включавшему использование препаратов симпатолитического действия [24]. Очевидно, концепция низкодозовых ФК по своей сути является оптимизированным эмпирическим подходом.

Дифференцированный подход предусматривал направленное воздействие лекарственных средств на различные механизмы, участвующие в формировании АГ в каждом конкретном случае. При этом применялись различные комбинации антигипертензивных, мочегонных препаратов в сочетании с седативными средствами. В самом подходе к лечению ФК содержится отказ от дифференцированного назначения лекарственных препаратов, который был невозможен в то время в связи с недостаточностью знаний о механизмах АГ, но оказалось, что он невозможен и в наше время как стратегия.

Тем не менее были выделены фенотипы АГ на основе возраста. Было установлено, что АД у молодых пациентов более чувствительно к БАБ, у пожилых — к диуретикам, и такой вид артериальной гипертензии получил название сольчувствительной, поскольку выведение Na^+ под действием салуретиков было сравнимо с антигипертензивным эффектом при ограничении потребления NaCl . Рекомендовался также подбор препарата по фармакологической пробе с фуросемидом, посредством которой требовалось оценить гипотензивный эффект в пропорции к диуретическому [25]. Если при существенном приросте диуреза, вызванного приемом фуросемида, не происходило значительного снижения АД, то выбор диуретика как основного препарата для длительной терапии считался обоснованно бесперспективным. Другой иллюстрацией того, что достижение специфического эффекта препарата и снижение АД не имеют четкой зависимости, является опыт использования БАБ. Их основной фармакологический эффект, измеренный по степени замедления темпа сердечных сокращений при длительном применении, не соответствует до-

стигаемому гипотензивному эффекту. В результате удовлетворительная чувствительность АГ к блокаде β -рецепторов наблюдается преимущественно у молодых, в то время как только одна треть пациентов старше 60 лет достигает целевых параметров АД, как это было показано в одном из первых крупных систематических обзоров [26].

Также в большом метаанализе, в котором проводилась оценка влияния основных классов антигипертензивных препаратов на сердечно-сосудистые исходы в зависимости от возраста, включавшим 349 726 пациентов с АГ из 89 исследований в возрасте моложе и старше 65 лет, показана сопоставимая эффективность БАБ с обсуждаемыми классами антигипертензивных препаратов у пациентов моложе 65 лет, с частичной потерей протекторных свойств БАБ в популяции старше 65-летнего возраста [27].

За рубежом главным образом декларировалась концепция ступенчатого подхода, основанная на препаратах первого выбора, — БАБ и диуретиках как средствах монотерапии первого этапа, и только на второй ступени (при неэффективности) допускалась их комбинация.

Появление новых классов антигипертензивных препаратов: блокаторов кальциевых каналов (БКК), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) привело к пониманию того, что все они обладают одинаковым гипотензивным эффектом и вполне могут претендовать на препараты первой ступени. В 2006 году британские, а затем и американские рекомендации вывели БАБ из списка препаратов первой ступени в связи с меньшим вазо- и кардиопротективным действием, неудовлетворительным профилактическим эффектом цереброваскулярных осложнений у пожилых. Британцами была также предложена оптимизированная схема ступенчатой терапии в 2006 году: для молодых пациентов — ИАПФ или БРА, пациентам старше 55 лет — БКК и диуретики, на втором этапе — комбинации на основе БРА или ИАПФ. То есть с 70-х годов прошлого века вплоть до первой декады XXI века ступенчатый подход доминировал как стратегия лечения [28].

Современные подходы к фармакотерапии АГ

Наряду с возросшими возможностями влияния на ранее неизвестные механизмы АГ новых лекарственных средств, оказалось, что каждый из них, взятый по отдельности, не обеспечивает лучший контроль АГ, чем, например, диуретик хлорталидон, известный с 70-х годов прошлого века. С другой стороны, оказалось, что новые препараты, обеспечивая сопоставимый со старыми гипотензивный

эффект, способны улучшать профиль сердечно-сосудистых осложнений. Стало ясно, что плеiotропизм наиболее ярко проявляется у ИАПФ и БРА за счет ингибирования множественных неблагоприятных эффектов ангиотензина II (дисфункции эндотелия, воспалительного, фибротического и других, связанных с сопутствующей активацией нейрогормонов — норадреналина, альдостерона и других). С другой стороны, был доказан факт, что главной пользой АГП является само снижение АД, достижение целевых уровней, и только в этом случае плеiotропизм позволяет получить дополнительные преимущества [29, 30].

В настоящее время назначение АГП осуществляется исходя из ожидаемой эффективности (как это показано выше), наличия сопутствующих заболеваний и противопоказаний. Например, БАБ, имея недостаточный профилактический эффект у пожилого человека с АГ в отношении профилактики инсультов, должны быть назначены при сопутствующей ишемической болезни сердца и/или хронической сердечной недостаточности, а также для замедления темпа сердечных сокращений при синусовом ритме или фибрилляции предсердий. С точки зрения противопоказаний важно, что женщинам фертильного возраста, планирующим беременность, следует отказаться от хронического приема ИАПФ и БРА [30].

Наиболее распространенной группой антигипертензивных средств являются ИАПФ. Близкие к ним по спектру клинического эффекта БРА менее распространены. Частота суммарного использования этих препаратов составляет больше половины всех АГП в нашей стране и в мире [31]. При комбинированной терапии каждая из этих групп является основой с суточной дозировкой препарата от средней до максимальной. Вторым и третьим препаратом рекомендованы дигидропиридиновые БКК (наиболее исследованным является амлодипин) и тиазидный диуретик. Наличие вазопротективного эффекта амлодипина, вероятно, способно объяснить его преимущество перед тиазидным диуретиком в исследовании ACCOMPLISH, где каждый из них изучался в комбинации с ИАПФ [32]. В настоящее время имеется тенденция к ограничению диуретиков как антигипертензивной стратегии. Однако без этих препаратов в обозримом будущем обойтись невозможно, особенно у пожилых пациентов. В исследовании HYVET индапамид у пациентов 80 лет и старше впервые в данной возрастной категории показал возможность уменьшать не только сердечно-сосудистые исходы, но и кумулятивную летальность [33–35]. Интересно, что А. Л. Мясниковым была организована лаборатория по исследованию функ-

ционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что оказало существенное влияние на понимание механизмов возникновения и становления повышенного АД. В дальнейшем было показано, что присоединение ИАПФ к диуретикам приводит к потенцированию гипотензивного эффекта вследствие блокирования образования ангиотензина II, индуцированного уменьшением внутрисосудистого объема под влиянием диуретика. В наши дни диуретик является самым частым компонентом комбинированных АГП.

Необходимо отметить, что выраженные кардиопротективные свойства эмпаглифлозина — препарата новой группы гипогликемических препаратов ингибиторов натрийзависимого транспортера глюкозы 2-го типа — в значительной степени могут быть объяснены его активностью как осмотического диуретика [36]. Поэтому все комбинации АГП можно разделить на две существенные категории — содержащие диуретик и без него.

На Западе концепция низкодозовой ФК как начального этапа терапии была продекларирована в качестве новой стратегии, реализованной в двухкомпонентном препарате, который был представлен в последней декаде XX века на российском рынке в наименьшей дозировке периндоприла — 2 мг и индапамида — 0,625 мг (нолипрел, «Сервье»). В отечественной литературе нолипрел также фигурирует как первая и наиболее изученная ФК АГП, получившая распространение в России [37]. Действительно, компоненты нолипрела хорошо изучены в крупных международных рандомизированных клинических исследованиях, в отличие от депрессина. Да и само сравнение современного препарата с архаичной комбинацией способно вызвать улыбку. Но речь идет о концепции, и здесь приоритеты отечественной терапевтической школы именно нами должны осознаваться и отстаиваться. Уместно вспомнить и о том, что академик А. Л. Мясников и P. D. White были основоположниками эпидемиологической кардиологии, обсервационных популяционных исследований, составивших в последующем контент научно-доказательной медицины.

Тенденцией современного этапа являются не только двухкомпонентные АГП, такие как: 1) ИАПФ и тиазидный диуретик; 2) БРА и тиазидный диуретик; 3) БКК и ИАПФ; 4) БРА и БКК; 5) БАБ и тиазидный диуретик; 6) БАБ и БКК; 7) БКК и тиазидный диуретик, но и трехкомпонентные: ИАПФ, БКК, диуретик (трипликсам, «Сервье»; эквапресс, «Гедеон Рихтер»), БРА, БКК, диуретик (ко-эксфорж, «Новартис») [37–38]. Метаанализ 42 исследований показал, что комбинация АГП любых двух классов приводит к снижению АД, в два раза превышающе-

му эффект двойной дозы монотерапии. Национальными рекомендациями определены рациональные ФК АГП. Рекомендации ESH/ESC с 2007 года свидетельствуют о том, что независимо от используемого класса препаратов монотерапия эффективна лишь у незначительной доли больных, и большая часть пациентов нуждается в назначении по меньшей мере двух АГП [33].

С введением в клиническую практику статинов и накоплением доказательной базы их значительной эффективности в категории пациентов с высоким и даже умеренным риском список ФК для пациента с АГ дополнился мультidosовыми таблетированными препаратами. Например, комбинация амлодипина и аторвастатина (кадуэт, «Пфайзер»), и многокомпонентная таблетка, содержащая два антигипертензивных средства, — амлодипин, лизиноприл и розувастатин (эквамер, «Гедеон Рихтер»). Последний препарат, несомненно, является инновационным, реализуя в полной мере достижения современной кардиологии. Спектр его применения охватывает как первичную, так и вторичную профилактику в широкой категории пациентов с разными целевыми уровнями АД и липидного спектра. Многокомпонентная таблетка *polypill* в том составе, в котором первоначально она была предложена N. J. Wald и M. R. Low (2003) [39], не реализована как коммерческий продукт.

Положительные эффекты комбинированной терапии хорошо известны:

1. Быстрое достижение целевого уровня АД, низкая частота тахифилаксии, более длительно сохраняющийся гипотензивный эффект и отсутствие необходимости смены препаратов, повышение комплаенса за счет этого и, таким образом, уменьшение количества визитов к врачу.

2. Эффективная органопротекция путем воздействия на каскад патофизиологических процессов, лежащих в основе заболевания, что в конечном итоге позволяет добиться основной цели терапии — снижения кардиоваскулярного риска.

3. Положительное и/или нейтральное воздействие на основные параметры метаболизма, используемые для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений.

4. Снижение частоты и выраженности побочных эффектов за счет взаимонейтрализующего действия препаратов в составе комбинации, а также снижения их терапевтической дозы.

5. Повышение приверженности назначенной терапии (которая, как правило, у больных кардиологического профиля невысока) благодаря максимально упрощенному режиму приема (оптимальным

вариантом является использование принципа «один день — одна таблетка»).

6. Возможность терапевтического воздействия на несколько нозологических единиц, что особенно актуально у кардиологических пациентов с учетом частой полиморбидности.

Попробуем разобраться в причинах парадоксального роста распространенности АГ при увеличении возможностей фарминдустрии в коррекции АД в XXI веке. Очевидно, объяснение лежит в разных плоскостях, но нас интересуют сложившаяся парадигма фармакотерапии и пути ее усовершенствования. Соображения за и против ФК изложены ниже:

1. Дифференцированный подход предусматривал направленное воздействие лекарственных средств на механизмы, участвующие в формировании АГ в каждом конкретном случае. Но, несмотря на все успехи фундаментальной кардиологии в исследовании нейrogормонов, мы не можем использовать эти знания на практике как универсальную стратегию. Необходимость в подобных исследованиях возникает как исключение при тяжелой рефрактерной АГ.

2. Применение ФК существенно упрощает тактику лечения, меняя парадигму классического подхода, основанного на индивидуальном подходе. Одним из постулатов последнего является применение комбинированной терапии лишь в тех случаях, когда у конкретного пациента предварительно установлены необходимость, эффективность и безопасность применения каждого из компонентов ФК. Но можем ли мы позволить такую тактику в условиях «пандемии АГ» при наличии 50 миллионов пациентов в РФ? Ответ очевиден.

3. Любой препарат потенциально опасен и может привести к гибели пациента. Поскольку мы не можем предсказать анафилактической реакции ни на один из препаратов, то должны ограничить их количество. Действительно, проблема лекарственных осложнений существует. Она усугубляется необходимостью длительного многолетнего лечения. Опасность побочных эффектов, тем не менее, вполне реальна. Она особенно важна у пожилых пациентов старше 65 лет, которые, как правило, полиморбидны и находятся на длительной терапии несколькими препаратами. Проблема межлекарственного взаимодействия может быть частично решена внедрением именно ФК, оптимальных с точки зрения фармакокинетических аспектов.

4. Популяционный подход к назначению ФК исключает персонификацию. Очевидно, в популяции людей молодого и среднего возраста широкое внедрение ФК неизбежно. В целом такой подход не отвергает индивидуализацию выбора, а упрощает ее. Выбор комбинации осуществляется, например, на

основе ИАПФ или БРА, с диуретиком или БКК, со статином при высоком сердечно-сосудистом риске и без статина при низком прогнозируемом риске. Полиморбидность, являющаяся проблемой пожилого возраста, увеличивает потребность в персонализированном подходе, не отвергая ценность использования ФК.

5. Пациент не может сам себе назначать терапию. Да, назначение препарата должно быть врачебной функцией. Но пациент, пользуясь понятно изложенным алгоритмом, вполне может сам изменять дозировку препарата внутри одного торгового наименования в зависимости от показателей АД, получаемых методом самоконтроля.

Таким образом, обратившись к истории фармакотерапии АГ, мы видим, что вначале потребность в ФК определялась одной целью — необходимостью достижения должного гипотензивного эффекта. Далее КП трансформировались в полнодозовые, что отвечало более жесткому подходу при более низких целевых уровнях АД. В настоящее время и в обозримом будущем акцент смещается на мультитаргетность — профилактику заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом с необходимостью включения низких доз статинов как наиболее эффективной, доказанной стратегии первичной профилактики. Очевидно, можно утверждать, что резервами уменьшения летальности от неинфекционных заболеваний, особенно в нашей стране, является агрессивная антигипертензивная терапия с применением статинов в ФК для пациентов умеренного и высокого риска. В связи с возросшими возможностями отечественной фарминдустрии необходимо сделать акцент на увеличение разнообразия доступных ФК и их дозировок, принимая во внимание тот факт, что значение ФК пересмотрено как доминирующее перед монотерапией в современных международных рекомендациях [40].

Выводы

Практика применения ФК для лечения АГ в нашей стране приобрела значительную популярность и являлась преимущественной стратегией долговременной терапии благодаря трудам отечественной терапевтической школы, особенно академика А. Л. Мясникова в противовес ступенчатому подходу, доминировавшему в западной медицине.

ФК в гипертензиологии эволюционировали от низкодозовых до полнодозовых, каждый из компонентов которых имеет плеiotропные эффекты. Значение ФК пересмотрено как доминирующее перед монотерапией в современных международных рекомендациях (ESC2018). Классический подход к фармакотерапии при АГ должен быть трансфор-

мирован в популяционную стратегию применения фиксированных АГП. Основой такой стратегии является многолетний опыт использования лекарственных комбинаций, доказывающий безопасность их применения.

Плейотропность каждого компонента ФК должна осознаваться врачебным сообществом как существенное достижение современной науки, которое реализует многоцелевую направленность на факторы патогенеза АГ и атеросклероза использованием всего лишь одной таблетки в день. Поэтому следует приветствовать разработку новых отечественных комбинированных АГП, реализующих концепцию *poly pill* как первоочередных в списке жизненно важных лекарственных средств, и повышение их доступности для населения путем льготного финансирования.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Искаков Е. Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний. Медицина и экология. 2017;2:19–28. [Iskakov EB. Epidemiology of cardiovascular diseases. Meditsina i Ekologiya = Medicine and Ecology. 2017;2:19–28. In Russian].
2. Мясников А. Л. Гипертензивная болезнь и атеросклероз. Монография. Москва. Медицина. 1965. 616 с. [Mjasnikov AL. Hypertension and atherosclerosis. Monograph. Moskva. Medicina. 1965. 616 p. In Russian].
3. Приказ Минздрава СССР от 5 сентября 1985 г. № 1175 «О мерах по усилению профилактики гипертензивной болезни» [Интернет]. Доступ: <https://base.garant.ru/4174765/> [Order of the USSR Ministry of Health of September 5, 1985 № 1175 “On measures to strengthen the prevention of hypertension” [Internet]. Available from: <https://base.garant.ru/4174765/>. In Russian].
4. Sammul S, Jensen-Urstad M, Johansson J, Lenhoff H, Viigimaa M. Psychosocial factors and personality traits and the prevalence of arterial hypertension among 35- and 55-year-old men and women in Sweden and Estonia: a SWESTONIA Longitudinal Study. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2019;26(6):475–482. doi:10.1007/s40292-019-00348-y
5. Arterial hypertension. Report of a WHO expert committee. World Health Organ Tech Rep Ser. 1978;(628):7–56.
6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71(6):1269–1324. doi:10.1161/HYP.0000000000000665
7. Мясников А. Л. Основы диагностики и частной патологии (пропедевтика) внутренних болезней. М.: Медгиз, 1952. 680 с. [Mjasnikov AL. Fundamentals of diagnosis and private pathology (propaedeutics) of internal diseases. M.: Medgiz, 1952. 680 p. In Russian].
8. Ишемическая болезнь сердца. Монография. Под ред. И. Е. Ганелиной. Л.: Медицина, 1977. 360 с. [Coronary artery

disease. Monograph ed IE Ganelina. L.: Meditsina, 1977. 360 p. In Russian].

9. Йонаш В. Клиническая кардиология. Монография. Прага: Государственное издательство медицинской литературы СССР, 1968. 1047 с. [Jonash V. Clinical cardiology. Monograph. Prague. State Publishing house of medical literature of Czechoslovakia. 1968. 1047 p. In Russian].

10. Лекарственная помощь в системе советского здравоохранения (Основные направления развития). Отв. ред. В.И. Кант. Кишинев: Штиинца, 1982. 159 с. [Medicinal care in the system of Soviet health care (The main directions of development). Repl ed VI Kant. Chisinau: Stiincea, 1982. 159 p. In Russian].

11. Сафонов А. Г. Медицинская помощь населению в РСФСР. М.: Медгиз, 1961. 368 с. [Safonov AG. Medical assistance to the population in the RSFSR. M.: Medgiz, 1961. 368 p. In Russian].

12. Авакян В. М. Дифференцированное лечение больных гипертонической болезнью в различных ее стадиях. Журнал экспериментальной и клинической медицины. 1964;4(5):21–30. [Avakyan VM. Differentiated treatment of patients with hypertension in its various stages. Zhurnal Eksperimental'noy i Klinicheskoy Meditsiny = J Ex Clin Med. 1964;4(5):21–30. In Russian].

13. Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. Под ред. И. С. Чекмана, А. П. Пелешука, О. А. Пятака. Киев: Здоровье, 1987. 736 с. [Handbook of clinical pharmacology and pharmacotherapy. Ed IS. Chekman, AP Peleshuk, OA Pyatak. Kiev: Zdorov'e, 1987. 736 p. In Russian].

14. Müller JM, Schlittler E, Bein HJ. Reserpin, der sedative Wirkstoff aus Rauwolfia serpentina Benth. Experientia. 1952;8:338. doi:10.1007/BF02174406

15. Beermann B, Groschinsky-Grind M, Rosen A. Absorption, metabolism, and excretion of hydrochlorothiazide. Clin Pharmacol Ther J. 1976;5(1):531–537.

16. Cressman MD, Gifford RW. Controversies in hypertension: mild hypertension, isolated systolic and the choice of a step one drug. Clin Cardiol. 1983;6(1):1–10.

17. Шелагуров А. А. Пропедевтика внутренних болезней. М.: Медицина, 1975. 480 с. [Shelagurov AA. Propaedeutics of internal diseases. M.: Medicina, 1975. 480 p. In Russian].

18. Нестеров В. С. Клиника болезней сердца и сосудов. Киев. Здоровье. 1971. 535 с. [Nesterov VS. Clinic of heart and vascular diseases. Kiev. Zdorov'e. 1971. 535 p. In Russian].

19. 70 лет советского здравоохранения. Под ред. Е. И. Чазова. М.: Медицина, 1987. 512 с. [70 years of Soviet health care. Ed EI Chazov. M.: Medicina, 1987. 512 p. In Russian].

20. Стандартизация в здравоохранении. Преодоление противоречий законодательства, практики, идей. Под ред. Н. Б. Найговзина, В. Б. Филатов, О. А. Бороздина, Н. А. Николаева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 208 с. [Health standardization. Overcoming contradictions in legislation, practice, ideas. Ed NB Naygovzina, VB Filatov, OA Borozdin, NA Nikolaev. M.: GEOTAR-Media, 2015. 208 p. In Russian].

21. Заболеваемость городского населения и нормативы лечебно-профилактической помощи. Под ред. проф. И. Д. Богатырева. М.: Медицина, 1967. 488 с. [The incidence of urban population and standards of treatment and preventive care. Ed by prof ID Bogatyrev. M.: Meditsina, 1967. 488 p. In Russian].

22. Закон Российской Советской Федеративной Социалистической Республики о здравоохранении. М.: Бланкиздат, 1971. 24 с. [The Law of the Russian Soviet Federative Socialist Republic on Health Care. M.: Blankizdat, 1971. 24 p. In Russian].

23. Черноруцкий М. В. Диагностика внутренних болезней. Л.: Медгиз, 1954. 660 с. [Chernorutsky MV. Diagnosis of internal diseases. L.: Medgiz, 1954. 660 p. In Russian].

24. Абдуллаев Р. А. Клинические лекции по актуальным вопросам кардиологии. Ташкент: Медицина, 1980. 303 с. [Abdullaev RA. Clinical lectures on current issues of cardiology. Tashkent: Meditsina, 1980. 303 p. In Russian].

25. Голиков А. П. Кризы при гипертонической болезни вчера и сегодня. Артериальная гипертензия. 2004;10(3):147–151. doi:10.18705/1607-419X-2004-10-3-147-151 [Golikov AP. Crises in hypertension yesterday and today. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2004;10(3):147–151. doi:10.18705/1607-419X-2004-10-3-147-151. In Russian].

26. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. J Am Med Assoc. 1998;279(23):1903–1907. doi:10.1001/jama.279.23.1903

27. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 14 — effects of different classes of antihypertensive drugs in older and younger patients: overview and meta-analysis. J Hypertens. 2018;36(8):1637–1647. doi:10.1097/HJH.0000000000001777

28. Saklayen MG, Deshpande NV. Timeline of history of hypertension treatment. Front Cardiovasc Med. 2016;3:3. doi:10.3389/fcvm.2016.00003

29. Чазова И. Е., Ратова Л. Г. Гипертоническая болезнь: от А. Л. Мясникова до наших дней. Кардиологический вестник. 2010;5(1):5–10. [Chazova IE, Ratova LG. Hypertension: from AL. Myasnikov to the present day. Kardiologicheskij Vestnik. 2010;5(1):5–10. In Russian].

30. Конради А. О. Консервативная лекарственная терапия пациентов с резистентной артериальной гипертензией — время компромисса. Медицинский Совет. 2013;(9):17–25. doi:10.21518/2079-701X-2013-9-17-25. [Konradi AO. Conservative drug therapy of patients with resistant arterial hypertension is a time of compromise. Medicinskij Sovet = Medical Advice. 2013;(9):17–25. doi:10.21518/2079-701X-2013-9-17-25. In Russian].

31. Конради А. О. Новое в немедикаментозном и медикаментозном лечении артериальной гипертензии в 2013 году (обзор рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии ESH/ESC2013). Артериальная гипертензия. 2014;20(1):34–37. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-1-34-37 [Konradi AO. New in non-drug and drug treatment of hypertension in 2013 (review of recommendations for diagnosis and treatment of hypertension ESH/ESC2013). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2014;20(1):34–37. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-1-34-37. In Russian].

32. Byrd JB, Bakris G, Jamerson K. The Contribution of the ACCOMPLISH Trial to the Treatment of Stage 2 Hypertension. Curr Hypertens Rep. 2014;16(3):419. doi:10.1007/s11906-014-0419-y

33. Ваулин Н. А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: фокус на нефиксированные комбинации. Consilium Medicum. 2011;13(5):36–42. [Vaulin NA. Combination therapy of arterial hypertension: focus on unfixed combinations. Consilium Medicum. 2011;13(5):36–42. In Russian].

34. Конради А. О. Исследование HYPVET — новое о старом. Артериальная гипертензия. 2008;14(4):397–401. doi:10.18705/1607-419X-2008-14-4-397-401 [Konradi AO. HYPVET study — new about the old. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2008;14(4):397–401. doi:10.18705/1607-419X-2008-14-4-397-401. In Russian].

35. Недогода С. В. Результаты исследования HYPVET: значение для клинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(5):76–80. [Nedogoda SV. Results of the HYPVET study: implications for clinical practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;7(5):76–80. In Russian].

36. Patel DK, Strong J. The pleiotropic effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: beyond the glycemic benefit.

Diabetes Ther. 2019;10(5):1771–1792. doi:10.1007/s13300-019-00686-z

37. Свиричев Ю. В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии — настало ли время «полипилюли»? Артериальная гипертензия. 2009;15(4):458–461. doi:10.18705/1607-419X-2009-15-4-458-461 [Sviryaev YuV. Combination therapy of hypertension-is it time to “polypill”? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2009;15(4):458–461. doi:10.18705/1607-419X-2009-15-4-458-461. In Russian].

38. Барышникова Г. А., Чорбинская С. А., Степанова И. И., Лялина С. В. Полипилюля как средство увеличить эффективность лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Трудный пациент. 2015;7:6–11. doi:10.26442/2075-1753_19.10.13-18. [Baryshnikova GA, Chorbinskaja SA, Stepanova II, Ljalina SV. Poliphilus as a means to increase the effectiveness of treatment patients with high cardiovascular risk. Trudnyj Pacient = Difficult Patient. 2015;7:6–11. doi:10.26442/2075-1753_19.10.13-18. In Russian].

39. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. Br Med J. 2003;326(7404):1419–1423. doi: 10.1136/bmj.326.7404.1419.

40. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339

Информация об авторах

Лебедев Петр Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии Института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, e-mail: palebedev@yahoo.com, ORCID: 0000–0003–3501–2354;

Гаранин Андрей Александрович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтической терапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, e-mail: sameagle@yandex.ru, ORCID: 0000–0001–6665–1533;

Паранина Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии Института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, e-mail: eles77@list.ru, ORCID: 0000–0001–7021–4061.

Author information

Petr A. Lebedev, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Therapy Chair of Professional Education Department of Samara State Medical University, e-mail: palebedev@yahoo.com, ORCID: 0000–0003–3501–2354;

Andrey A. Garanin, MD, PhD, Assistant, Propaedeutical Therapy Chair, Samara State Medical University, e-mail: sameagle@yandex.ru, ORCID: 0000–0001–6665–1533;

Elena V. Parania, MD, PhD, Associate Professor, Therapy Chair, Professional Education Department of Samara State Medical University, e-mail: eles77@list.ru, ORCID: 0000–0001–7021–4061.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.8-009.836:578.834.1

Клинико-психологические аспекты инсомнии, ассоциированной с пандемией COVID-19

А. Н. Алехин, Н. О. Леоненко, В. В. Кемстач
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Российский
государственный педагогический университет
имени А. И. Герцена», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Алехин Анатолий Николаевич,
ФГБОУ ВО «Российский
государственный педагогический
университет имени А. И. Герцена»,
наб. р. Мойки, д. 48, Санкт-Петербург,
Россия, 191186.
Тел.: 8(812)571–25–69.
E-mail: termez59@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
29.08.20 и принята к печати 24.10.20.*

Резюме

Актуальность. Помимо клинических, эпидемиологических, политических аспектов, ситуация пандемии имеет и клинико-психологический аспект, поскольку предпринимаемые меры противодействия инфекции неизбежно создают непривычные условия жизнедеятельности для большого количества людей. Переживание стресса сопровождается изменением вегетативно-гуморального регулирования и, в итоге, приводит к ряду соматических сдвигов в организме. В ряду маркеров стрессового состояния отмечаются нарушения сна, изменение аппетита, желудочно-кишечные расстройства, головные боли, боль в груди, одышка, боли в теле, головокружение, онемение, колебания артериального давления, нарушения сна, панические атаки, депрессивные и суицидальные тенденции. **Цель исследования.** Авторы данной работы предположили, что предиктором успешного разрешения экзистенциального кризиса с точки зрения не только сохранения психического и соматического здоровья, но и обретения опыта глубокого самосовершенствования, усиления личности и потенциала совладания с жизненными трудностями является жизнестойкость. Она включает в себя совладание на всех уровнях функционирования — физическом, психологическом, социальном и экзистенциальном. Последний определяет само восприятие действительности как вызов сложности, требующий совладания, и регулирует жизнестойкие навыки на всех остальных уровнях. В качестве эмпирического критерия оценки совладания со стрессом использовался показатель качества сна, являющийся и индикатором, и антистрессовым ресурсом функционирования организма. Гипотезой исследования стало предположение о значимых различиях в психологическом содержании жизнестойкости у лиц с выраженной ситуативной инсомнией и без нарушений сна в период пандемии. **Материалы и методы.** Для оценки этой гипотезы в период самоизоляции в связи с пандемией COVID-19 (апрель–май 2020 года) было проведено эмпирическое исследование на рандомизированной выборке 93 человек с использованием клинико-психологических методик. **Результаты.** В результате проведенного исследования выявлены значимые различия в психологическом содержании жизнестойкости, составившие клинико-психологические особенности респондентов с нормальным сном и выраженной инсомнией в период пандемии. **Выводы.** Психологическое содержание жизнестойкости респондентов без нарушений сна в период пандемии может быть рассмо-

трено в качестве сложных и зрелых механизмов саморегуляции личности, позволяющих сохранять психическое и соматическое здоровье, работоспособность, способность к развитию. Выявленные особенности могут быть использованы в качестве психотерапевтических мишеней в работе с пациентами на разных этапах воздействия стрессогенных факторов.

Ключевые слова: инсомния, пандемия COVID-19, совладание, жизнестойкость

Для цитирования: Алехин А. Н., Леоненко Н. О., Кемстач В. В. Клинико-психологические аспекты инсомнии, ассоциированной с пандемией COVID-19. Артериальная гипертензия. 2021;27(1):83–93. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-83-93

Clinical and psychological aspects of insomnia associated with COVID-19 pandemic

A. N. Alekhin, N. O. Leonenko, V. V. Kemstach
Herzen State Pedagogical University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anatoliy N. Alekhin,
Herzen State Pedagogical University,
48 Moika Embankment, St Petersburg,
191186 Russia.
Phone: 8(812)571–25–69.
E-mail: termez59@mail.ru

*Received 29 August 2020;
accepted 24 October 2020.*

Abstract

Background. In addition to clinical, epidemiological, and political aspects, the pandemic situation has a clinical and psychological aspect, as long as the measures taken to counteract infection inevitably cause unusual living conditions for a large number of people. Stress experience is accompanied by changes in autonomic regulation and, as a result, a number of somatic shifts. Stress markers include sleep disorders, changes in appetite, gastrointestinal disorders, headaches, chest pain, dyspnea, body pain, dizziness, numbness, fluctuations in blood pressure, sleep disorders, panic attacks, depressive and suicidal tendencies. **Objective.** We suggested that resilience is the predictor of successful resolution of existential crisis from the point of view of maintaining mental and somatic health, as well as gaining experience of deep self-improvement, strengthening of personality and potential for coping with life difficulties. Resilience includes coping at all levels of functioning — physical, psychological, social and existential. The latter defines the perception of reality itself as a challenge of complexity that requires coping, and regulates resilience at all other levels. The indicator of sleep quality was used as an empirical criterion to evaluate coping with stress. It is both an indicator and an antistress resource for physical functioning. The hypothesis of the study was the assumption that psychological content of resilience differs in subjects with moderate severity insomnia and with no sleep disturbances during pandemic period. **Design and methods.** To evaluate this hypothesis during the period of self-isolation in connection with the COVID-19 pandemic (April-May 2020), an empirical study was carried out on a randomized sample of 93 subjects using clinical and psychological scales. **Results.** This research resulted in the identification of differences in psychological content of resilience which reflect clinical and psychological characteristics in subjects with moderate severity insomnia and with normal sleep during the pandemic. The psychological content of resilience in respondents without sleep disturbances during the pandemic can be considered as complex and mature mechanisms of personality self-

regulation that allow of maintaining mental and somatic health, efficiency, ability to develop. Identified features can be used as psychotherapeutic targets in patients at different stages of exposure to stress factors.

Key words: insomnia, COVID-19 pandemic, coping, resilience

For citation: Alekhin AN, Leonenko NO, Kemstach VV. Clinical and psychological aspects of insomnia associated with COVID-19 pandemic. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(1):83–93. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-83-93

Введение

В ноябре 2019 года в Китае было зарегистрировано и начало свое стремительное распространение неизвестное дотоле инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом коронавируса, — SARS-CoV-2. 11 марта 2020 года Всемирной организацией здравоохранения была объявлена пандемия [1]. Помимо клинических, эпидемиологических, политических аспектов, ситуация пандемии очевидно имеет и клиничко-психологический аспект, поскольку предпринимаемые меры противодействия инфекции неизбежно создают непривычные условия жизнедеятельности для большого количества людей [2]. Аналитический обзор публикаций, вышедших за период пандемии, проведенный А. Н. Алехиным и Е. А. Дубининой (2020), свидетельствует о том, что уже в феврале 2020 года признаки генерализованного тревожного расстройства были зафиксированы у 35,1 % китайских респондентов, депрессии — у 20,1 %, расстройств сна — у 18,2 % респондентов [3]. Согласно результатам скринингового исследования, с помощью опросника SCL-90, проведенного в тот же период в Китае, у 70 % респондентов были выявлены признаки психического дистресса, отмечалось преобладание симптомов навязчивостей, межличностной сенситивности, фобической тревоги и «психотизма» (необычного психического опыта) [3]. Переживание стресса сопровождается изменением вегетативно-гуморального регулирования и, в итоге, приводит к ряду соматических сдвигов в организме [4]. В ряду маркеров стрессового состояния российские психологи отмечают нарушения сна, изменение аппетита, желудочно-кишечные расстройства, головные боли, боль в груди, одышку, боли в теле, головокружение, онемение и так далее [5]. С. Л. Соловьева (2020) среди наиболее распространенных жалоб также указывает колебания артериального давления, нарушения сна, панические атаки, депрессивные и суицидальные тенденции [6]. Согласно результатам отечественных и зарубежных исследований, нарушения психической адаптации в форме депрессивных расстройств является значимым фактором риска формирования ишемической болезни сердца [7–12].

Таким образом, обоснование психологических вмешательств в условиях пандемии обретает актуальность в контексте не только психического, но

и соматического здоровья населения. Актуальность психологической помощи определяется не столько численностью заболевших, сколько затяжным характером процесса адаптации в новых условиях жизнедеятельности больных, переболевших и здоровых людей. Ожидается, что психиатрическая и психологическая помощь потребуется не только сейчас, но и вскоре после окончания пандемии, когда психологические ресурсы будут исчерпаны и люди начнут осознавать понесенные потери и реальность происходящих перемен. М. М. Решетников, на основании опыта работы в чрезвычайных ситуациях (например, землетрясениях), отмечает, что первые два года после психотравмирующих событий фиксировалось снижение обращений, но в последующие 10 лет наблюдался рост на 200–300 % [13]. Риск развития отсроченных психических расстройств определяется тем, как люди реагируют на психотравмирующие факторы, присущие ситуации пандемии. В связи с задачами психопрофилактики и коррекции этих расстройств актуальным представляется определение «факторов риска», воздействие на которые способствовало бы оптимальному поведению человека в сегодняшней ситуации для предотвращения отсроченных реакций.

Среди факторов, негативно воздействующих на психику, авторы выделяют следующие: 1) беспрецедентная потенциально угрожающая жизни ситуация с неопределенной продолжительностью; 2) широкомасштабные карантинные меры во всех крупных городах, которые, по сути, ограничивают жителей пребыванием в своих домах; 3) неопределенный инкубационный период вирусной инфекции и ее возможная бессимптомная передача; 4) сообщения о нехватке медицинских средств защиты; 5) неустойчивый информационный фон с переизбытком противоречивой информации; 6) неопределенность, связанная с влиянием коронавирусной инфекции COVID-19 на экономическую ситуацию в стране [14]. А. Н. Алехин, Е. А. Дубинина (2020) по виду стрессогенных влияний выделяют три группы стресса: информационный, депривационный и социально-экономический [3]. Обобщение рассмотренных факторов в терминах психологического кризиса позволяет в качестве основной линии анализа выделить сочетание 2 факторов — *тотальной неопределенности* (как триггера экзистенциальных переживаний)

и *вынужденной самоизоляции* (как триггера обращения человека к самому себе в поисках внутренней определенности в результате ограничения внешней активности и внешних ресурсов). Практические психологи и психотерапевты говорят о том, что самым большим запросом на сегодня является поиск ориентиров и средств снижения неопределенности.

Феномен неопределенности становится исследовательским трендом не только психологии, но и других наук, как естественных, так и гуманитарных. В современной психологии выделены целые направления: психология неопределенности (Д. Канеман, И. М. Фейгенберг и другие), психология социальной нестабильности (Г. В. Солдатов), персонология неадаптивного поведения (А. В. Петровский), психология самоорганизации психологических систем (В. Е. Ключко), психология сложности (А. Н. Поддьяков), психология современности: вызовы неопределенности, сложности и разнообразия (А. Г. Асмолов) [15].

Отсутствие видимых источников опасности и страдающих людей (в поле зрения попадают только здоровые, а не находящиеся в стационарах больные) порождает полярные стратегии совладания со стрессом — либо отрицание опасности, либо избыточный контроль ситуации [16]. Ни один из этих вариантов поведения не является адекватным для ассимиляции нового опыта. Отрицание побуждает рисковое поведение, а сверхконтроль, требующий концентрации и напряжения, становится дополнительным источником стресса, сопровождается нарушениями сна и другими клинико-психологическими феноменами напряжения.

В обычных условиях для преодоления такого напряжения используются копинги типа социальной поддержки, активной деятельной сублимации и тому подобное, однако в ситуации вынужденной самоизоляции такое поведение становится недоступным. В результате обостряется чувство одиночества и отсутствия веры в возможность влияния на течение жизни. Человек оказывается в ситуации один на один с нарастающей онтологической тревогой (страхом небытия, невозможности быть собой и жить в соответствии со своим замыслом). Таким образом, психотравматизация ситуации пандемии определяется фрустрацией базовых потребностей человека в безопасности и свободе. Психологический кризис здесь — не следствие ситуации, а ее содержание. Способность адаптации в условиях неопределенности и угрозы существования становится критерием дифференциации на тех, «кто готов воспринимать сложное и тех, кто стремится к упрощению реальности в ответ на рост неопределенности, сложности и разнообразия» [15].

Проблемы самоопределения и совладания с вызовами сложности при отсутствии заданных внешними и внутренними условиями предпосылок являются предметом экзистенциальной психологии. Неопределенность в экзистенциальной психологии рассматривается как пограничная ситуация, в которой становятся очевидными беспомощность и одиночество человека перед вызовами бытия. В зависимости от затраченных личностью усилий, взаимодействие с вызовом неопределенности может приводить как к дезадаптации, так и к *посттравматическому росту* [17]. К. Ясперс рассматривал в качестве единственного предиктора посттравматического роста поиск и обретение смысла [18]. Ситуация пандемии, безусловно, является такой пограничной ситуацией, а посттравматический рост, высвобождение скрытых ресурсов личности — ее возможным позитивным разрешением. Вопрос о психологических механизмах, трансформирующих стрессогенные воздействия в осмысленный позитивный опыт совладания и личностного роста в пограничной ситуации, обретает серьезную практическую значимость.

Психологическое содержание ресурсов личности в условиях неопределенности может быть операционализировано в понятии жизнестойкости («hardiness»), введенным Сальвадором Мадди [19]. Жизнестойкость понимается автором как системная способность личности к зрелым и сложным формам саморегуляции, позволяющим сохранять внутренний баланс, душевное и физическое здоровье, снижать внутреннее напряжение за счет стойкого совладания со стрессом и восприятия стрессогенных факторов как менее значимых [19, 20]. В экзистенциальном ключе жизнестойкость соотносится с категорией «мужества быть» (П. Тиллих), самоутверждением бытия вопреки угрозам небытия, в том числе — одиночества, болезни (Р. Мэй) [21, 22]. Жизнестойкость отличается от других форм совладания целевым, смысловым уровнем регуляции. В условиях тотальной неопределенности ключевой опорой становится способность личности учитывать обратную связь от собственной активности. Идея саморегуляции на основе обратной связи методологически обоснована в концепции физиологии активности Н. А. Бернштейна и выводит жизнестойкость из контекста адаптации на уровень надситуативной активности и трансадаптации [23]. Именно этот уровень соотносится с экзистенциальным мировоззрением, присущим психологически зрелой личности, воспринимающей «действительность как тотальную неопределенность, единственным источником внесения в которую определенности выступает сам субъект, притом, что он не считает свою картину мира априори истинной и вступает в диалог с миром и други-

ми людьми для верификации этой картины» [24]. Жизнестойкость как способность к таким сложным формам саморегуляции предполагает несоизмеримо больше степеней свободы, а значит — вариантов выборов в ситуации неопределенности, открытость новому опыту, отсутствие страха изменений и более адекватную реакцию в ситуации неопределенности.

В экспериментальных исследованиях роли жизнестойкости в минимизации негативных соматических последствий стрессовых воздействий установлены значимые связи между показателями жизнестойкости и сбалансированности симпатической и парасимпатической нервной системы («LF/HF»), стабильности реакций, скоростью зрительно-моторной реакции [25]. На примере выборки курсантов вуза МЧС А. А. Земсковой, Н. А. Кравцовой было экспериментально установлено, что более чем у половины испытуемых в условиях имитации экстремальных условий деятельности возникают реакции с преобладанием симпатикотонии (усиление напряженности, импульсивности, раздражительности, повышенной тревожности, появление страхов) и ваготонии (апатия, инертность, пассивность, подавленность, утрата веры в себя и перспективы на отличные результаты в деятельности), которые нормализуются по мере развития саморегуляции [25]. Подобные выводы получены в медицинских исследованиях, экспериментально установивших взаимосвязь между стилем саморегуляции восприятия информации с активностью вегетативной и центральной нервной системы, со свойствами и функциями внимания, адаптационным потенциалом в целом [26].

Системный характер жизнестойкости отражен в структуре понятия, введенного С. Мадди, включающего три жизнестойкие установки: 1) вовлеченность — восприятие жизни как процесса интересного, эмоционально насыщенного, увлекательного; 2) принятие риска как убежденность человека в том, что все то, что с ним случается, способствует его развитию и усилению; 3) контроль как убежденность в том, что борьба позволяет повлиять на результат происходящего, пусть даже это влияние не абсолютно и успех не гарантирован [19, 20]. Практические навыки реализации жизнестойкости: 1) навык релаксации и эмоциональной саморегуляции; 2) когнитивные стратегии совладания; 3) коммуникативные навыки; 4) навыки здорового питания; 5) физические упражнения поддержания здоровой формы и работоспособности. Таким образом, жизнестойкость включает в себя совладание на всех уровнях функционирования — физическом, психологическом, социальном и экзистенциальном. Последний определяет само восприятие действительности как вызов

сложности, требующий совладания, и регулирует жизнестойкие навыки на всех остальных уровнях. Феноменологически этот уровень регуляции можно соотнести с внутренними условиями, через которые преломляются внешние воздействия (С. Л. Рубинштейн), полностью функционирующей личностью (К. Роджерс), модусом жизни «Быть» против модуса жизни «Иметь» (Э. Фромм), бытийным (ценностным) уровнем мотивации против дефицитарного в иерархии потребностей (А. Маслоу), но этическим уровнем организации личности, детерминирующим нижележащие психический и соматический (В. Франкл), волевым поведением, направляемым целями против полевого как реакций на силовые воздействия поля (К. Левин). Упомянутые психологические модели выводят смысловой уровень саморегуляции в доминирующий статус, подчиняющий себе персональные потребности, ситуативные раздражители, соматические и психические функции. Концепции смысловой регуляции не отрицают влияние биологических и внешних средовых факторов — они действительно задают определенные границы возможностей поведения, однако позиция по отношению к тому, что неизбежно, — это свобода выбора человека, в основе которой — смысл [27].

Материалы и методы

На основании вышеизложенного мы предположили, что предиктором успешного разрешения экзистенциального кризиса с точки зрения не только сохранения психического и соматического здоровья, но и обретения опыта глубокого самосовершенствования, усиления личности и потенциала совладания с жизненными трудностями является жизнестойкость. Системный характер этого концепта позволяет операционализировать жизнестойкость в терминах смысложизненных ориентаций и толерантности к неопределенности на экзистенциальном уровне, через актуальные для исследуемого периода состояния — на уровне психического функционирования.

В качестве эмпирического критерия оценки совладания со стрессом использовался показатель качества сна, являющийся и индикатором, и антистрессовым ресурсом функционирования организма. Результаты отечественных и зарубежных исследований свидетельствуют о том, что нормализация сна в условиях стресса предотвращает его негативные воздействия и повышает адаптивные возможности человека [28]. Вместе с тем сон зависит от качества психического функционирования в период бодрствования. Нарушение качества бодрствования становится причиной инсомнии, определяемой в МКБ-10 как «первично психогенные состояния с эмоционально обусловленным нарушением качества, длительности

или ритма сна» [29]. Инсомния оказывает серьезное негативное воздействие на психическое и соматическое здоровье, иммунитет, продолжительность жизни [30]. Результаты метаанализа длительных исследований взаимосвязи нарушений сна и возникновения психических нарушений, проведенных и опубликованных в период с 1980 по март 2018 года на английском, итальянском и французском языках, свидетельствуют о том, что бессонница является значительным предиктором для последующего начала психопатологии: депрессии (10 исследований), тревоги (6 исследований), алкоголизма (2 исследования) и психоза (1 исследование). Это определяет прогностическую ценность нарушений сна и обосновывает использование показателя инсомнии в качестве интегративного критерия психического благополучия [31].

Гипотезой исследования стало предположение о значимых различиях в психологическом содержании жизнестойкости у лиц с выраженной ситуативной инсомнией и без нарушений сна в период пандемии. Для оценки этой гипотезы в период самоизоляции в связи с пандемией COVID-19 (апрель-май 2020 года) было проведено эмпирическое исследование. В качестве респондентов выступили мужчины и женщины в возрасте от 26 до 60 лет, проживающие на территории Российской Федерации (Санкт-Петербург и Ленинградская область, Москва и Московская область, Екатеринбург и Свердловская область, Нижний Новгород и Нижегородская область). Выборка исследования — рандомизированная, численность — 93 человека, из которых — 49 женщин и 44 мужчины. Возрастной диапазон выборки обусловлен границами периода средней зрелости, психологическая задача которого заключается в развитии и активной реализации творческого потенциала (Э. Эриксон). Опрос проводился удаленно, посредством телефонной и электронной связи.

В исследовании были использованы методики: 1) Опросник «Актуальное состояние» Л. В. Куликова, позволяющий оценить параметры психического состояния в коротком интервале времени, обусловленные влиянием конкретных событий, текущим моментом (в данном случае — ситуация самоизоляции в период пандемии) [32]; 2) Тест смысло-жизненных ориентаций Д. Леонтьева, направленный на исследование общей осмысленности жизни, locus контроля и особенности временной перспективы субъекта [33]; 3) Тест жизнестойкости С. Мадди, адаптированный Д. А. Леонтьевым и Е. И. Рассказовой, направленный на измерение общего показателя жизнестойкости личности и входящих в ее состав экзистенциальных установок: вовлеченность, принятие риска и контроль [20]; 4) Методика диагно-

стики толерантности к неопределенности MSTAT-II (шкалы Д. Маклейна в адаптации Д. А. Леонтьева, Е. Н. Осина, Е. Г. Луковицкой) [24]; 5) Шкала тяжести инсомнии (по Ch. Morin), использованная для определения показателя инсомнии как группирующей переменной [34]. Математико-статистический анализ осуществлялся с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни для сравнения выраженности признака в двух независимых выборках. Расчет осуществлялся в статистической программе Statistica 6.0.

Результаты

На первом этапе исследования испытуемым предлагалось субъективно оценить качество сна, характерного для них в период самоизоляции в сравнении с таковым до объявления в РФ пандемии с использованием шкалы тяжести инсомнии (по Ch. Morin). Индекс тяжести инсомнии определяется на основании интервалов: 0–7 баллов в сумме — норма; 8–14 — легкие нарушения сна; 15–21 — умеренные; 22–28 — выраженные нарушения сна. Деление выборки на группы осуществлялось по показателю нарушения сна, превышающему 15 баллов.

Первичный анализ данных позволил установить, что у 53 % респондентов имеются признаки нарушения сна умеренной и выраженной степени. По индексу тяжести инсомнии выборка была поделена на две группы: в первую группу вошло 49 респондентов со значениями индекса инсомнии среднего и выраженного уровня (из них 32 женщины и 17 мужчин), вторую группу составили 44 респондента с индексом, соответствующим легкой степени и отсутствию инсомнии (из них 17 женщин и 27 мужчин).

Как видно из распределения респондентов по полу, в группу со средним и выраженным индексом инсомнии вошли преимущественно женщины, тогда как в группу без нарушений сна — в основном мужчины. Такое распределение согласуется с данными исследований, в которых установлено, что инсомния в среднем в 1,5 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин [41, 42]. Большая численность женщин в числе респондентов с нарушением сна может быть связана не только с ролью фактора пола, но и с гендерными особенностями социального поведения. Фемининная модель отличается от маскулинной большей склонностью к экстраверсии и стремлением выносить на обсуждение свои проблемы, а также приписывать им большую субъективную значимость. Поскольку в нашем исследовании индекс инсомнии определялся на основании субъективного восприятия респондентами качества сна, то результаты распределения выборки впол-

не согласуются с гендерной моделью объяснения преобладания женщин в группе с нарушением сна.

Для оценки значимости различий в выраженности содержательных характеристик жизнестойкости респондентов с разным индексом тяжести инсомнии в период самоизоляции мы использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. К сравнительному анализу были представлены 2 матрицы, каждая из которых включила 16 шкал, отражающих значения жизнестойкости, смысло-жизненных ориентаций, толерантности к неопределенности и актуальных психических состояний респондентов. Результаты сравнительного анализа показателей представлены в таблице.

Как видно из таблицы, различия обнаружены в уровне выраженности 10 из 16 характеристик жизнестойкости. Разный уровень выраженности жизнестойких характеристик позволил описать психологические особенности респондентов с нормальным сном и выраженной ситуативной инсомнией в период пандемии. В описании мы использовали характеристики, имеющие различия на уровне $p \leq 0,01$.

У респондентов с признаками инсомнии в сравнении с респондентами без нарушений сна оказались менее выраженными ($p \leq 0,01$) такие показатели, как «вовлеченность» и включенность в «процесс жизни», «удовлетворенность самореализацией» и «цели в будущем». Содержательно эти перемен-

Таблица

СРАВНЕНИЕ УРОВНЕЙ ВЫРАЖЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖИЗНЕСТОЙКОСТИ РЕСПОНДЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ И БЕЗ НАРУШЕНИЯ СНА В ПЕРИОД САМОИЗОЛЯЦИИ ПО U-КРИТЕРИЮ МАННА–УИТНИ

Методика	Переменная	Средние значения		Уровень статистической значимости (p)
		Группа 1 (инсомния) n = 49	Группа 2 (норма) n = 44	
Опросник «Актуальные состояния»	Шкала «активация/деактивация»	34,12	36,1	0,105
	Шкала «тонус: высокий/низкий»	19,30	21,36	0,211
	Шкала «самочувствие физическое: комфортное/дискомфортное»	10,7	12,1	0,072
	Шкала «спокойствие/тревога»	47,5	23,0	0,001*
	Шкала «возбуждение эмоциональное: низкое/высокое»	15,8	17,7	0,161
Тест смысло-жизненных ориентаций	Цели в жизни	22,4	32,3	0,001*
	Результативность жизни или удовлетворенность самореализацией	20,5	24,0	0,005*
	Процесс жизни или интерес и эмоциональная насыщенность жизни	24,6	30,8	0,001*
	Локус контроля — Я (Я — хозяин жизни)	18,2	24,8	0,003*
	Локус контроля — жизнь (управляемость жизни)	23,6	25,1	0,031**
	Общий показатель осмысленности жизни	101,4	103,7	0,050**
Тест жизнестойкости	Жизнестойкость (общий показатель)	75,4	96,2	0,001*
	Принятие риска	11,7	16,8	0,001*
	Контроль	23,1	27,3	0,006*
	Вовлеченность в процесс жизни	27,6	39,2	0,001*
Методика диагностики толерантности к неопределенности MSTAT-II	Толерантность к неопределенности	44,0	68,0	< 0,001*

Примечание: приведены только статистически значимые различия в сравниваемых группах респондентов. Значимые различия отмечены $p \leq 0,01^*$ и $p \leq 0,05^{**}$.

ные отражают отсутствие интереса к процессу жизни в настоящем, неудовлетворенность прошлым и отсутствие целей в будущем. На наш взгляд, эти характеристики могут быть обобщены понятием временной перспективы, которая является совокупностью представлений субъекта о психологическом прошлом и психологическом будущем в настоящий момент времени (К. Левин). Помимо характеристик, формирующих временную перспективу, в группе респондентов с нарушением сна выявлены более низкие показатели «толерантности к неопределенности», «контроля» и «принятия риска», что свидетельствует о более низкой степени устойчивости и способности совладания с неопределенностью на уровне действий. Дефицит этих характеристик реализуется как ощущение беспомощности и неспособности влиять на происходящее, стремление к безопасности и комфорту, избегание ситуаций, исход которых не гарантирован, восприятие неопределенности как угрозы. В совокупности с неверием в свои силы контролировать события собственной жизни, переживание беспокойства актуализирует состояние тревоги, уровень которой выражен выше (шкала «тревога-спокойствие» по методике «Актуальные состояния»), чем в группе респондентов без нарушений сна.

И напротив, у респондентов без признаков ситуативной инсомнии в период пандемии был зафиксирован более высокий уровень ($p \leq 0,01$) таких показателей, как «удовлетворенность самореализацией», «вовлеченность в процесс жизни», «контроль» и «цели». Цели, как образ желаемого будущего, придают направленность и осмысленность в настоящем, создают временную перспективу, что обеспечивает переход функционирования с рефлексивного уровня на рефлексивный, смысловой. Значимо более выраженные показатели «принятие риска» и «толерантность к неопределенности» также соотносятся с экзистенциальным уровнем саморегуляции, детерминирующим психологический и соматический уровни функционирования. В основе — убежденность человека в том, что любой опыт способствует усилению и развитию личности, его готовности действовать в условиях тотальной неопределенности, в отсутствие каких бы то ни было гарантий. Высокий показатель переменной «Локус контроля — я» по тесту «Смыслжизненные ориентации» характеризует респондентов этой группы как обладающих свободой выбора, способностью реализовывать жизненный замысел по своему усмотрению и нести за это ответственность. На психическом уровне такая зрелая форма саморегуляции выражается в невозмутимости реагирования на изменения ситуации, сдержанном, ровном поведении,

хорошем эмоциональном саморегулировании, что отразилось в более высоком уровне выраженности показателя «спокойствие» по методике «Актуальные состояния».

Обсуждение

Результаты сравнительного анализа позволяют рассматривать в качестве обобщающей и системообразующей характеристики *временную перспективу*. Смысловые связи между событиями жизненного пути позволяют сохранять устойчивость личности в момент кризиса нереализованности (Ф. Е. Василюк, Е. И. Головаха и другие) [35]. Осмысленность во временной перспективе прошлого позволяет интегрировать и использовать имеющийся опыт как ресурс. Осмысленный образ будущего представляет собой цель, задающую вектор жизнедеятельности. С позиций теории поля К. Левина, наличие цели соотносится с волевым уровнем регуляции, позволяющим преодолевать силовые воздействия поля и подниматься над ситуацией, исходя из собственных представлений о желаемом будущем. Отсутствие цели порождает ситуацию внутренней неопределенности жизненного пути, увеличивает потребность во внешних регуляторах, поэтому любые изменения внешних условий воспринимается такой личностью как угроза. Такой переход от полевого к волевому уровню саморегуляции позволяет преодолевать «онтологическую тревогу, связанную с обдумыванием или принятием решений» в настоящем благодаря обращению к будущему [36].

Цель как образ желаемого, с одной стороны, придает смысл и обуславливает сегодняшнюю деятельность человека, с другой стороны, представления о будущем зависят от активности человека в настоящем [37]. Роль настоящего в обеспечении жизнестойкого совладания подтверждается двумя переменными, высокий уровень которых отличает респондентов без нарушения сна — «вовлеченность» (шкала теста жизнестойкости) и «процесс жизни или интерес и эмоциональная насыщенность жизни» (шкала теста смысложизненных ориентаций). Психологическое содержание обеих переменных отражает восприятие жизни как процесса интересного, наполненного смыслом, эмоционально насыщенного, включенность в который дает максимальный шанс на самоосуществление и развитие себя. Возможно, такая включенность в процесс составляет основу организмической оценки ситуации, которую К. Роджерс описывал как максимальную чувствительность к сигналам внешней среды на всех уровнях функционирования оптимально адаптированной личности [38]. Такая чуткость обеспечивает способность естественным образом синхронно внешним

изменениям изменяться самому, что освобождает от страха изменений. Включенность в настоящее соотносится и с состоянием потока, описанным в одноименной концепции М. Чиксентмихайи как состояние максимальной мобилизованности и особого эмоционального подъема. Состояние потока зарождается в системе координат, на одной оси которой — вызов сложности, на другой — затраченные усилия [39]. Решение задач на грани сложности (то есть с максимально затрачиваемыми усилиями) является не только условием переживания потока, но и механизмом развития эволюции личности, то есть ее усложнения.

Способность совладания с вызовами неопределенности на экзистенциальном уровне позволяет сохранять оптимальное функционирование на деятельном и психическом уровнях. Низкая способность к саморегуляции на смысловом (экзистенциальном) уровне оказывает общее дезорганизирующее состояние. Возможно, этому уровню соответствует нарушение сна как следствие разбалансированной системы саморегуляции.

Таким образом, психологические особенности жизнестойких характеристик респондентов без нарушений сна в период пандемии могут быть рассмотрены в качестве тех сложных и зрелых механизмов саморегуляции личности, которые обеспечивают сохранение психического и соматического здоровья, работоспособности, способности к развитию. Выявленные особенности могут быть использованы в качестве психотерапевтических мишеней в работе с пациентами на разных этапах воздействия стрессогенных факторов. Основным направлением помощи в совладании с психотравмирующей ситуацией в аспекте настоящего исследования должно стать формирование осмысленности жизни через актуализацию прошлого опыта как ресурса, нахождения смысла переживаемой ситуации, событийное и эмоциональное насыщение настоящего, постановка целей на будущее. В качестве узловой точки временной перспективы может быть рассмотрена работа с настоящим — его осмысление, эмоциональное и деятельное насыщение. Смысловая связь между активным настоящим и тревожащим неизвестностью будущим позволяет перенести точку опоры с неопределяемого будущего на то, что человек в силах контролировать, — собственные реакции и поведение в настоящем. Это трансформирует восприятие реальности из катастрофического в категорию вызова, ответ на который является условием развития и усиления личности, достижения большей психологической зрелости и толерантности к неопределенности, составляющей основу современных кризисов.

Эмпирическая поддержка гипотезы о значимых различиях в психологическом содержании жизнестойкости у лиц с выраженной ситуативной инсомнией и без нарушений сна в период пандемии позволяет выделить ключевые ресурсы личности в совладании с вызовами и наметить направления профилактики дистресса и отдаленных психологических последствий. Согласно результатам исследования, такую профилактику следует проводить в период психотравмирующих воздействий, но она должна быть направлена не на будущее, а на настоящее. Это может быть реализовано не только в рамках психотерапии, но и в таких показавших свою эффективность формах, как психообразование (psychoeducation) или информирование. Описанные меры наряду с коррекцией возникающих в ситуации стресса нарушений сна [40] могут рассматриваться как составляющие плана мероприятий, способствующих укреплению здоровья населения в условиях глобального стрессового воздействия.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 20-013-00874. / The study was supported by RFBR grant № 20-013-00874.

Список литературы / References

1. World Health Organization (WHO) (Press release), 11 March 2020. Archived from the original on 11 March 2020. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>.
2. Кузнецов О. Н., Лебедев В. И. Психология и психопатология одиночества. М.: Книга по требованию, 2013. 336 с. [Kuznetsov ON, Lebedev VI. Psychology and psychopathology of loneliness. Moscow: Kniga po Trebovaniyu. 2013. 336p. In Russian].
3. Алевин А. Н., Дубинина Е. А. Пандемия: клинико-психологический аспект. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):312–316. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-312-316 [Alekhin AN, Dubinina EA. Pandemic: the view of a clinical psychologist. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(3):312–316. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-312-316. In Russian].
4. Березин Ф. Б. Психологическая и психофизическая адаптация человека. Л.: Наука, 1988. 260 с. [Berezin FB. Psychological and psychophysical adaptation of a person. L.: Nauka, 1988. 260 p. In Russian].
5. Быховец Ю. В., Дан М. В., Никитина Д. А. Международный опыт исследований и практических рекомендаций населению в период пандемии коронавируса. Психологическая газета. 2020. URL: <https://psy.su/feed/8378/> [Bykhovets YuV, Dan MV, Nikitina DA. International experience of research and practical recommendations to the population during Covid pandemic. Psikhologicheskaya gazeta. 2020. URL: <https://psy.su/feed/8378/> In Russian].

6. Соловьева С. Л. Психологические запросы в период пандемии. Доклад на круглом столе «Психологическая помощь населению Санкт-Петербурга в условиях пандемии». 2020. URL: <https://psy.su/feed/8362/>. [Solovyeva SL. Psychological issues during pandemic period. Report at the panel discussion "Psychological assistance to the population of St. Petersburg during pandemic". 2020. URL: <https://psy.su/feed/8362/>. In Russian].
7. Лаврова Е. Ю. Клинико-психологические особенности адаптационного потенциала личности больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: дис. ... канд. психол. наук. 19.00.04 — медицинская психология. Чебоксары, 2016. [Lavrova EYu. Clinical and psychological peculiarities of the adaptive potential of the personality in patients with cardiovascular diseases. PhD thesis. 19.00.04 — clinical psychology. Cheboksary. 2016. In Russian.]
8. Алехин А. Н., Трифонова Е. А. Психологические факторы кардиометаболического риска: история и современное состояние проблемы. Артериальная гипертензия. 2012;18(4):278–291. doi:10.18705/1607-419X-2012-18-4-278-291 [Alekhin AN, Trifonova EA. Psychological factors of cardiometabolic risk: History and modern state. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2012;18(4):278–291. doi:10.18705/1607-419X-2012-18-4-278-291. In Russian].
9. Краснов В. Н. Депрессии и сердечно-сосудистые заболевания. Практикующий врач. 2002;2:31–32. [Krasnov VN. Depressions and cardiovascular disorders. Practicing Doctor. 2002;2:31–32. In Russian].
10. Погосова Г. В. Депрессия — новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. Кардиология. 2002;42(4):86–91. [Pogosova GV. Depression — a new factor of coronary heart disease and a predictor of coronary death. Cardiology. 2002;42(4):86–91. In Russian].
11. Barefoot JC. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. Circulation. 1996;93(11):1976–1980.
12. Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, Rutledge JC, Cushman M, Dobs A et al. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Circulation. 2000;102(15):1773–1779. doi:10.1161/01.cir.102.15.1773
13. Решетников М. М. Доклад на 14-м Санкт-Петербургском саммите психологов. 2020. URL: https://www.youtube.com/watch?v=Lv_vILVLglo&feature=youtu.be (дата обращения: 01.07.2020). [Reshetnikov MM. A report at the 14th St. Petersburg Summit of Psychologists. 2020. URL: https://www.youtube.com/watch?v=Lv_vILVLglo&feature=youtu.be (Date of access: 01.07.2020). In Russian].
14. Сорокин М. Ю., Касьянов Е. Д., Рукавишников Г. В., Макаревич О. В., Незнанов Н. Г., Лутова Н. Б. и др. Структура тревожных переживаний, ассоциированных с распространением COVID-19: данные онлайн-опроса. Вестник РГМУ. 2020/03. Опубликовано online: 02.06.2020. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/struktura-trevozhnyh-perezhivaniy-assotsiirovannyh-s-rasprostraneniem-sovid-19-dannye-onlayn-oprosa> (дата обращения: 23.07.2020). [Sorokin MY, Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, Makarevich OV, Neznakov NG, Lutova NB. Structure of anxiety experiences associated with the spread of COVID-19: online survey data. Vestnik RGMU. 2020/03. Published online: 02.06.2020. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/struktura-trevozhnyh-perezhivaniy-assotsiirovannyh-s-rasprostraneniem-sovid-19-dannye-onlayn-oprosa> (Date of access: 23.07.2020). In Russian].
15. Асмолов А. Г. Психология современности: вызовы неопределенности, сложности и разнообразия. Психологические исследования. 2015;8(40):1. [Asmolov AG. Psychology of contemporary age: challenges of uncertainty, complexity and diversity. Psychological Res. 2015;8(40):1. In Russian].
16. Асмолов А. Г., Шехтер Е. Д., Черноризов А. М. Преадаптация к неопределенности: непредсказуемые маршруты эволюции. М.: Акрополь, 2018. 212 с. [Asmolov AG, Shekhter ED, Chernorizov AM. Preadaptation to uncertainty: unpredictable evolutionary routes. M.: Akropol', 2018. 212 p. In Russian].
17. Tedeschi R, Calhoun L. Posttraumatic growth: conceptual foundations and empirical evidence. Psychological Inquiry. 2004;15(1):1–18. URL: <http://www.jstor.org/stable/20447194>
18. Ясперс К. Разум и экзистенция. Перевод А. К. Судакора. М., 2013. 336 с. [Jaspers K. Vernunft und Existenz. Translated by A. K. Sudakov. Moscow. 2013. 336 p. In Russian].
19. Maddi SR. The existential neurosis. J Abnorm Psychol. 1967;72(4):311–325.
20. Леонтьев Д. А., Рассказова Е. И. Тест жизнестойкости. М.: Смысл, 2006. 63 с. [Leontiev DA, Rasskazova EI. Hardiness test. M.: Smysl, 2006. 63 p. In Russian].
21. Тиллих П. Мужество быть. М.: Юрист, 1995. С. 7–131. [Tillich P. The Courage to Be. M.: Yurist, 1995. p. 7–131. In Russian].
22. Мэй Р. Мужество творить. М.: Ин-т общегуманит. исслед., 2008. 156 с. [May R. The courage to create. M.: In-t obshchegumanit. issled., 2008. 156 p. In Russian].
23. Бернштейн Н. А. Физиология движений и активность. Под ред. О. Г. Газенко. М.: Наука; 1990. 494 с. [Bernstein NA. Physiology of movement and activity. M.: Nauka, 1990. 494 p. In Russian].
24. Леонтьев Д. А., Осин Е. Н., Луковицкая Е. Г. Диагностика толерантности к неопределенности: шкалы Д. Маклейна. М.: Смысл, 2016. 60 с. [Leont'ev DA, Osin EN, Lukovitskaya EG. Diagnosis of Uncertainty Tolerance: D. McLean Scales. M.: Smysl, 2016. 60 p. In Russian].
25. Земскова А. А., Кравцова Н. А. Программа повышения жизнестойкости и психологической устойчивости курсантов МЧС России к экстремальным факторам в условиях имитации профессиональной деятельности. Сибирский психологический журнал. 2018;70:42–58. doi:10.17223/17267080/70/4 [Zemskova AA, Kravtsova NA. Program of strengthening of resilience to extreme factors in conditions of professional activity imitation in MES cadets. Psychological J Siberia. 2018;70:42–58. doi:10.17223/17267080/70/4. In Russian].
26. Бердников Д. В., Бобынцев И. И. Взаимосвязь саморегуляции функциональных систем восприятия со свойствами и функциями внимания. Саратовский научно-медицинский журнал. 2011;7(4):791–795. [Berdnikov DV, Bobyntsev II. Relationship of self-regulation of functional systems of perception with properties and functions of attention. Saratov Scientific Med J. 2011;7(4):791–795. In Russian].
27. Франкл В. Воля к смыслу. М.: Апрель-Пресс; ЭКСМО-Пресс, 2000. 368 с. [Frankl V. Will to Meaning: Foundations and Applications of Logotherapy. M.: April'-Press; EKSMO-Press, 2000. 368 p. In Russian].
28. Стрыгин К. Н., Полуэктов М. Г. Современные представления о стрессе и протективной роли сна. Медицинский совет. 2015;5:70–77 [Strygin KN, Poluyektov MG. Modern views concerning stress and protective role of sleep. Medical Council. 2015;5:70–77. In Russian].
29. МКБ 10. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=5181> (дата обращения: 01.07.2020). [ICD-10. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=5181> (date of access: 01.07.2020). In Russian].
30. Ковров Г. В., Рассказова Е. И., Лебедев М. А., Палатов С. Ю. Инсомния и нарушение дневного функционирования. Медицинский совет. 2013;(12):55–59. [Kovrov GV,

Rasskazova EI, Lebedev MA, Palatov SYu. Insomnia and impairment of daytime functioning. *Meditsinskii Sovet = Medical Council*. 2013;(12):55–59. In Russian].

31. Hertenstein E, Feige B, Gmeiner T, Kienzler C, Spiegelhalder K, Johann A et al. Insomnia as a predictor of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2019;43:96–105. doi:10.1016/j.smrv.2018.10.006

32. Куликов Л. В. Психология настроения. СПб.: Изд-во Санкт-Петерб. ун-та, 1997. 228 с. [Kulikov LV. Psychology of mood. SPb: Izd-vo Sankt-Peterb. un-ta. 1997. 228 p. In Russian].

33. Леонтьев Д. А. Тест смысловых ориентаций (СЖО). М.: Смысл, 1992. 16 с. [Leontiev DA. Test of meaningful orientation. M.: Smysl, 1992. 16 p. In Russian].

34. Рассказова Е. И., Тхостов А. Ш. Индекс тяжести инсомнии. М.: Смысл, 2012. 316 с. [Rasskazova EI, Tkhostov ASH. Insomnia Severity Index. Moscow: Smysl, 2012. 316 p. In Russian].

35. Леоненко Н. О., Панькова А. М. Этнопсихологические особенности и условия развития жизнестойкости студентов: учебное пособие. Екатеринбург, 2015. 166 с. [Leonenko NO, Pankova AM. Ethnopsychological peculiarities and conditions of development of students' resilience: textbook. Ekaterinburg, 2015. 166 p. In Russian].

36. Мадди С. Смыслообразование в процессе принятия решений. *Психологический журнал*. 2005;26(6):87–101. [Maddi S. Implication in the decision-making process. *Psychological Journal*. 2005;26(6):87–101. In Russian].

37. Нестик Т. А. Коронавирус: вызовы личности, обществу и государству. *Психологическая газета (профессиональное интернет-издание)*. 2020. URL: <https://psy.su/feed/8338/> (дата обращения: 01.07.2020). [Nestik TA. Coronavirus: challenges to personality, society, and State. *Psikhologicheskaya Gazeta = Psychological Newspaper*. 2020. URL: <https://psy.su/feed/8338/> (date of access: 01.07.2020). In Russian].

38. Роджерс К. Становление человека. Взгляд на психотерапию. Пер. с англ. М.: Прогресс; 1994. 479 с. [Rogers K. On Becoming a Person: A Therapists View of Psychotherapy. Transl. from English. M.: Progress, 1994. 479 p. In Russian].

39. Чиксентмихайи М. Эволюция личности. Пер. с англ. М.: Альпина нон-фикшн, 1993. 93 с. [Csikszentmihalyi M. Evolution of personality. Transl. from English. M.: Al'pina non-fikshn, 1993. 93 p. In Russian].

40. Коростовцева Л. С., Бочкарев М. В., Шумейко А. А., Кучеренко Н. Г., Бебех А. Н., Горелов А. И. и др. COVID-19: каковы риски для пациентов с нарушениями сна? Артериальная гипертензия. 2020;26(4):466–482. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-466-484 [Korostovtseva LS, Bochkarev MV, Shumeyko AA, Kucherenko NG, Bebekh AN, Gorelov AI et al. COVID-19: what are the risks for patients with sleep disorders? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(4):466–482. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-466-484. In Russian].

41. Полуэктов М. Г. Нарушения сна в практике невролога. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(4):18–24. doi:10.14412/2074-2711-2012-416. [Poluektov MG. Sleep disorders in neurological practice. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(4):18–24. doi:10.14412/2074-2711-2012-416. In Russian].

42. Ляшенко Е. А., Левин О. С. Расстройства сна в клинической практике. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2017;1:22–28. [Lyashenko EA, Levin OS. Sleep disorders in clinical practice. *Contemporary Ther Psychiatry Neurol*. 2017;1:22–28. In Russian].

Информация об авторах

Алехин Анатолий Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической психологии и психологической помощи ФГБОУ ВО «Российский государ-

ственный педагогический университет имени А. И. Герцена», ORCID: 0000-0002-6487-0625, e-mail: termez59@mail.ru;

Леоненко Наталья Олеговна — кандидат психологических наук, профессор, доцент кафедры клинической психологии и психологической помощи ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена», ORCID: 0000-0002-0517-9711, e-mail: sfleo@mail.ru;

Кемстач Валерия Всеволодовна — старший преподаватель кафедры клинической психологии и психологической помощи ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена», ORCID: 0000-0002-0047-3428, e-mail: v.kemstach@icloud.com.

Author information

Anatoliy N. Alekhin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Clinical Psychology, Herzen State Pedagogical University, ORCID: 0000-0002-6487-0625, e-mail: termez59@mail.ru;

Nataliya O. Leonenko, PhD, Professor, Docent Associate Professor, Department of Clinical Psychology, Herzen State Pedagogical University, ORCID: 0000-0002-0517-9711, e-mail: sfleo@mail.ru;

Valeria V. Kemstach, Senior Lecturer, Department of Clinical, Herzen State Pedagogical University of Russia, ORCID: 0000-0002-0047-3428, e-mail: v.kemstach@icloud.com.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331

Оценка деформируемости эритроцитов у пациентов с гипертонической болезнью

Ю. И. Пивоваров, Л. А. Дмитриева,
А. С. Сергеева, О. В. Сай, Т. С. Янькова
Федеральное государственное бюджетное научное
учреждение «Иркутский научный центр хирургии
и травматологии», Иркутск, Россия

Контактная информация:

Сергеева Анна Сергеевна,
ФГБНУ Иркутский НЦХТ,
ул. Борцов Революции, д. 1,
Иркутск, Россия, 664003.
Тел.: 8(3952)29-03-50.
E-mail: sergeeva1111@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
01.06.20 и принята к печати 21.10.20.

Резюме

Актуальность. При длительном течении артериальной гипертензии происходят структурно-функциональные изменения в мембранах клеток. Преобладание сфероцитарных клеток красной крови при гипертонической болезни (ГБ) в связи с низкой деформируемостью их мембраны может приводить к дальнейшему ухудшению перфузии на уровне микроциркуляторного русла и развитию кислородного голодания тканей. Представляется важным как можно раньше оценить степень нарушения газообмена в органах и тканях при ГБ для выбора правильной и своевременной тактики лечения пациентов с данным заболеванием. В настоящее время для оценки способности эритроцитов к деформируемости в условиях клинических подразделений необходимо иметь специальное оборудование, определенные условия и соответствующую квалификацию специалиста. **Материалы и методы.** Нами разработан способ оценки деформируемости мембраны эритроцитов у пациентов с ГБ. Метод включает в себя измерение артериального давления у пациента, подготовку образцов периферической крови, исследование липидограммы, измерение эритроцитарных параметров на гематологическом анализаторе с расчетом показателя сферичности эритроцитов и показателя деформируемости по предложенной формуле. **Выводы.** Данный способ позволяет своевременно установить нарушение системной микроциркуляции у пациентов с ГБ. Предлагаемый метод предназначен для патофизиологов, терапевтов, кардиологов, специалистов клинической лабораторной диагностики, а также при проведении научных исследований.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, метаболический синдром, показатель сферичности эритроцитов, показатель деформируемости эритроцитов

Для цитирования: Пивоваров Ю. И., Дмитриева Л. А., Сергеева А. С., Сай О. В., Янькова Т. С. Оценка деформируемости эритроцитов у пациентов с гипертонической болезнью. Артериальная гипертензия. 2021;27(1):94–100. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-94-99

Evaluation of erythrocyte deformability in patients with hypertension

**Yu. I. Pivovarov, L. A. Dmitrieva,
A. S. Sergeeva, O. V. Say, T. S. Yan'kova**
Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology,
Irkutsk, Russia

Corresponding author:
Anna S. Sergeeva,
Scientific Centre of Surgery and
Traumatology,
1 Bortsov Revolutsii street, Irkutsk,
664003 Russia.
Phone: 8(3952)29-03-50.
E-mail: sergeeva1111@yandex.ru

Received 1 June 2020;
accepted 21 October 2020.

Abstract

Background. In the longterm course of hypertension, changes occur not only at the systemic, but also at the membrane level. The predominance of red blood spherocytic cells in hypertension, due to the low deformability of their membrane, can lead to further deterioration of the perfusion of the microcirculatory bed and the development of oxygen starvation of tissues. It is important to assess the extent of gas exchange disorders in organs and tissues in hypertension as early as possible in order to choose the correct and timely treatment strategy for patients with this disease. Currently, in order to assess the ability of red blood cells to deformability in the conditions of clinical units, it is necessary to have special equipment, certain conditions and specialist qualifications. **Design and methods.** We have developed a method of evaluating deformability of erythrocytes in hypertensive patients. The method includes measuring the patient's blood pressure, blood sampling, lipidogram, measuring red blood cell parameters on a hematological analyzer with the calculation of the red blood cell sphericity index, and calculating the indicator of the red blood cell membrane deformability by the proposed formula. **Conclusions.** This method allows of timely diagnostics of the systemic microcirculation abnormality in hypertensive patients. The proposed method is intended for pathophysiologists, physicians, cardiologists, specialists of clinical laboratory diagnostics, it can also be applied for research purposes.

Key words: hypertension, metabolic syndrome, indicator of sphericity of red blood cells, indicator of deformability of red blood cells

For citation: Pivovarov YuI, Dmitrieva LA, Sergeeva AS, Say OV, Yan'kova TS. Evaluation of erythrocyte deformability in patients with hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(1):94–100. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-94-99

Введение

Нарушения реологических свойств крови сопровождают многие заболевания, в том числе и гипертоническую болезнь (ГБ). Данное заболевание является одной из распространенных патологий сердечно-сосудистой системы [1–3]. При ГБ, осложненной метаболическим синдромом (МС), увеличивается риск развития инфаркта миокарда и инсульта [4]. При длительном течении заболевания происходят структурно-функциональные изменения в мембранах клеток. В ранее проведенных нами исследованиях

представлены данные об изменениях структурно-функциональных свойств белков мембраны эритроцитов у больных эссенциальной артериальной гипертонией, осложненной и не осложненной МС [5, 6]. От состояния структурной организации мембран эритроцитов во многом зависят их агрегационная активность и деформируемость [7, 8]. Изменения цитоскелета эритроцитов у больных ГБ могут проявляться в различных формах отклонения от нормальных клеток, в том числе и в виде сфероцитоза, что негативно отражается на деформируемости

эритроцитов. С учетом вышесказанного и закона Хагена–Пуазейля (при котором существует связь между состоянием сосудистого русла, артериальным давлением (АД) и динамической вязкостью) нами разработана методика оценки деформируемости эритроцитов у пациентов с ГБ. Для ее измерения обычно используют прямые и косвенные методы [9, 10]. Прямые методы включают измерение деформации мембраны при различных способах закрепления эритроцита в поле зрения микроскопа и различных вариантах действия на него сдвигового напряжения. К косвенным методам относится метод пропускания эритроцитарной суспензии сквозь искусственный капилляр малого диаметра или продавливание заданного объема суспензии через микропористый фильтр (метод фильтруемости). Важно понимать, что перечисленные методы оценки деформируемости эритроцитов являются контактными, что сопряжено с риском неконтролируемых клеточных изменений и искажения результатов измерений. Кроме того, в перечисленных методах имеет место нефизиологический характер силового воздействия на клетки и условий наблюдения клеточной реакции. Также следует учитывать, что для подобных способов определения деформируемости красных клеток крови необходимо иметь специализированное оборудование. В условиях нашей лаборатории был разработан метод оценки деформируемости эритроцитов у больных ГБ с использованием таких рутинных показателей, как АД, коэффициент атерогенности (Ка), показатель сферичности эритроцитов (ПСЭ). Определение показателя деформируемости эритроцитов (ПДЭ) у больных ГБ дает возможность как можно раньше оценить степень нарушения газообмена в органах и тканях и выбрать своевременную и правильную тактику лечения пациентов с данным заболеванием.

Материалы и методы

Исследование выполнено с соблюдением этических принципов медицинских исследований с участием человека, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Получено одобрение Комитета по биомедицинской этике ФГБНУ Иркутский НЦХТ (протокол № 9 от 9.11.2012).

В исследовании принимали участие мужчины с ГБ ($n = 51$), средний возраст пациентов составил $42 \pm 1,5$ года. Все больные ГБ были разделены на две группы: 1-я группа — ГБ, осложненная МС ($n = 29$), и 2-я группа — ГБ, не осложненная МС ($n = 22$). Критериями разделения с учетом рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов явились следующие данные: индекс массы тела

(ИМТ), показатели систолического и диастолического АД (САД/ДАД), концентрации триглицеридов (ТГ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). В качестве контрольных показателей использовались данные, полученные при обследовании клинически здоровых мужчин ($n = 29$), сопоставимых по возрасту с группами пациентов (табл.).

Для измерения необходимых эритроцитарных параметров осуществляли забор периферической крови. В качестве измерительного прибора использовали автоматический гематологический анализатор Myndray BC-5300 (Китай). Рассчитывали ПСЭ по общепринятой формуле:

ПСЭ = D/T (1), где:

D — средний диаметр эритроцитов, равный 7,35 мкм;

T — средняя толщина эритроцитов, вычисляемая по формуле:

$T = V/S$ (2), где:

V — средний объем эритроцита (MCV), определяемого на гематологическом анализаторе;

S — средняя площадь основания эритроцитов, вычисляемая по формуле (2):

$S = \pi r^2$ (2), где:

π — константа, равная 3,14;

r — половина среднего диаметра (D) эритроцитов [3].

В норме ПСЭ составляет 3,4–3,9. Показатель ниже 3,4 означает наличие пула сфероцитарных, шаровидных клеток, выше 3,9 — развитие плантоцитоза или приближение формы эритроцитов к плоскому диску [11]. Исследование показателей липидного обмена проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Myndray BS-380. Оптимальное время исследования крови составило от 1 до 4 часов [7]. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью сравнительного анализа с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса (H), основанного на рангах и проверке нулевой гипотезы распределений медиан переменных для трех независимых групп. Также применялись методы описательной статистики с использованием пакета программ Statistica 10.0.

Для оценки способности мембраны к деформации нами был введен ПДЭ. Для расчета ПДЭ у пациентов с ГБ предварительно проводили расчет индекса ПСЭ (ИПСЭ) по формуле (3):

ИПСЭ = ПСЭ/(АД_{ср} × КА) (3), где:

ПСЭ — значение показателя сферичности эритроцитов;

АД_{ср} — среднее артериальное давление, рассчитанное по общепринятой формуле;

КА — коэффициент атерогенности, вычисленный из показателей липидограммы.

Таблица

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ,
БЕЗ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ**

Показатель	МС n = 28	без МС n = 22	Контроль n = 29	Средние ранги в группах	Критерий Краскела– Уоллиса	Значимость различий между группами
	1	2	3	R	H; p	p
ИМТ, кг/м ²	31,6 (30,2–32,9)	28 (25,49–30,51)	25,8 (24,9–26,7)	R ₁ = 59,4 R ₂ = 36,1 R ₃ = 24,3	34,3 p = 0,0000	p ₁₋₃ = 0,0000 p ₂₋₃ = 0,21 p ₁₋₂ = 0,001
САД, мм рт. ст.	161 (155,8–166,9)	156 (149,9–162,2)	123 (119,7–125,3)	R ₁ = 56,9 R ₂ = 51,5 R ₃ = 15,0	55,6 p = 0,0000	p ₁₋₃ = 0,0000 p ₂₋₃ = 0,0000 p ₁₋₂ = 1,0
ДАД, мм рт. ст.	97 (93,8–100,4)	94 (91,1–96,2)	79 (76,8–82,1)	R ₁ = 55,6 R ₂ = 49,2 R ₃ = 17,9	48,0 p = 0,0000	p ₁₋₃ = 0,0000 p ₂₋₃ = 0,0000 p ₁₋₂ = 0,98
ТГ, ммоль/л	2,4 (1,8–2,9)	1,37 (1,02–1,71)	1,32 (1,06–1,58)	R ₁ = 53,8 R ₂ = 33,9 R ₃ = 31,3	15,9 p = 0,0003	p ₁₋₃ = 0,0006 p ₂₋₃ = 1,0 p ₁₋₂ = 0,007
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,7 (3,3–4,1)	3,35 (2,89–3,8)	3,0 (2,7–3,3)	R ₁ = 49,2 R ₂ = 39,8 R ₃ = 31,3	8,71 p = 0,013	p ₁₋₃ = 0,01 p ₂₋₃ = 0,58 p ₁₋₂ = 0,44
КА, усл. ед.	4,43 (3,9–5,0)	3,29 (3,0–3,6)	3,4 (3,2–3,6)	R ₁ = 51,8 R ₂ = 30,3 R ₃ = 35,9	12,3 p = 0,0021	p ₁₋₃ = 0,027 p ₂₋₃ = 1,0 p ₁₋₂ = 0,003
АДср, мм рт. ст.	81 (77,9–83,5)	78 (74,9–81,1)	61 (59,9–62,6)	R ₁ = 56,8 R ₂ = 51,5 R ₃ = 15,0	55,6 p = 0,0000	p ₁₋₃ = 0,0000 p ₂₋₃ = 0,0000 p ₁₋₂ = 1,0
ПСЭ, усл. ед.	3,42 (3,37–3,47)	3,48 (3,4–3,5)	3,5 (3,45–3,56)	R ₁ = 31,4 R ₂ = 42,6 R ₃ = 46,3	6,42 p = 0,04	p ₁₋₃ = 0,043 p ₂₋₃ = 1,0 p ₁₋₂ = 0,25
ПДЭ, %	59 (51,5–65,5)	79 (71,8–85,3)	96 (91,5–100)	R ₁ = 20,8 R ₂ = 38,6 R ₃ = 59,6	40,9 p = 0,0000	p ₁₋₃ = 0,0000 p ₂₋₃ = 0,004 p ₁₋₂ = 0,019

Примечание: МС — метаболический синдром; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ТГ — триглицериды; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; КА — коэффициент атерогенности; АДср — среднее артериальное давление; ПСЭ — показатель сферичности эритроцитов; ПДЭ — показатель деформируемости эритроцитов. Переменные даны в виде средних и их доверительных интервалов (95%); p₁₋₃ — сравнение группы метаболического синдрома (1) и контроля (3); p₂₋₃ — сравнение группы без метаболического синдрома (2) и контроля (3); p₁₋₂ — сравнение группы гипертонической болезни с метаболическим синдромом (1) и гипертонической болезнью без метаболического синдрома (2).

Сделав все предварительные вычисления (табл.) и используя предложенную формулу (4), рассчитывают ПДЭ для каждого пациента, который указывает на процентное содержание нормальных эритроцитов (нормоцитов):

ПДЭ = ИПСЭ × 100/0,018 (4), где:

ИПСЭ — индекс показателя сферичности эритроцитов данного пациента;

0,018 — индекс ПСЭ у клинически здоровых лиц.

Следует отметить, что на результат определения

ПДЭ у пациентов с ГБ может влиять качество получения периферической крови и проведение аналитического этапа исследования. Поэтому соблюдение правил взятия, транспортировки, хранения материала, соблюдение последовательности и качества проведения непосредственно лабораторного исследования являются важным и необходимым условием при использовании данного метода. Кроме того, приведенное в данной статье исследование было выполнено в условиях одной и той же лаборатории,

на пациентах из одного географического региона. Поэтому авторы не предлагают использовать данный индекс повсеместно. Представлен методологический прием для определения процентного содержания нормальных эритроцитов (нормоцитов) именно у пациентов с ГБ с привлечением небольшого количества показателей, который может быть использован в практическом здравоохранении.

Результаты и их обсуждение

При анализе средних данных (табл.), полученных у пациентов с ГБ, осложненной и не осложненной МС, а также лиц контрольной группы, были выявлены следующие отличия. Такие показатели, как ИМТ, АД, биохимические показатели крови — уровень ТГ, холестерин ЛПНП и КА — явились критериями разделения пациентов с ГБ на группу с осложненной и не осложненной МС ГБ и отдельно выделенную группу сравнения. В группе клинически здоровых лиц среднее значение ПДЭ составило 96%. Средний ПДЭ в группе пациентов с ГБ, осложненной МС, составил 59%. В группе пациентов с ГБ без МС среднее значение данного показателя составило 79% (табл.). Известно, что артериальная гипертензия в совокупности с атерогенным процессом является одним из важных факторов дальнейшего усиления тонуса прекапиллярных сфинктеров у больных ГБ, что приводит к затруднению прохождения эритроцитов через капиллярное русло. В этой ситуации способность красных клеток крови к деформируемости имеет приоритетное значение: чем она ниже (в частности у сфероцитов), тем больше вероятность, что такие клетки будут циркулировать в обход капиллярной сети по артериовенозным шунтам [5, 12]. Это ведет к ухудшению микрореологических свойств крови и является одним из ключевых патогенетических звеньев развития и прогрессирования заболевания.

Следует отметить, что ПСЭ во всех группах находился в пределах нормы (3,4–3,9), но тем не менее в сравнении между группами отмечаются наиболее низкие значения в группе у пациентов ГБ, осложненной МС.

По рассчитанному нами показателю деформируемости мембраны эритроцитов можно судить о наличии более выраженных изменений структурно-функциональных свойств цитоплазматической мембраны эритроцитов у пациентов с ГБ, осложненной МС. У пациентов с ГБ без МС данный показатель выше, чем в 1-й группе, но значительно отличается от контрольной группы.

В качестве примера приведем расчет ПДЭ у конкретных пациентов с ГБ, осложненной и неосложненной МС, а также у клинически здорового мужчины.

1. Пациент А — группа клинически здоровых лиц.

Показатели, необходимые для расчетов — АДср = 62 мм рт. ст., ПСЭ = 3,44, КА = 3,3. ПДЭ (по предложенной формуле) = 92,7%.

2. Пациент В — ГБ, не осложненная МС.

Показатели, необходимые для расчетов — АДср = 90 мм рт. ст., ПСЭ = 3,2, КА = 4,1. ПДЭ составил 61,1%, что указывает на изменение деформируемости мембраны эритроцитов.

3. Пациент С — ГБ, осложненная МС.

Показатели, необходимые для расчетов — АДср = 75 мм рт. ст., ПСЭ = 3,3, КА = 5,5. ПДЭ — 44,4%, что свидетельствует о значительном снижении деформируемости мембраны эритроцитов у данного пациента.

Полученные результаты расчета ПДЭ показали, что по мере прогрессирования заболевания отмечается снижение деформируемости эритроцитов. Выявленные изменения ПДЭ ниже 50% требуют терапевтической коррекции, например, применения препаратов, улучшающих деформируемость эритроцитов.

Выводы

Таким образом, полученные результаты показали, что чем выше ПДЭ, тем сильнее способность мембраны эритроцитов к деформируемости, что в свою очередь способствует улучшению локальной перфузии тканей и снижает развитие гипоксии у пациентов с ГБ.

Использование предложенной нами достаточно простой методики позволит своевременно оценить такую важную микрореологическую характеристику эритроцитов, как их деформируемость, и соответственно принять необходимые меры для улучшения капиллярной перфузии крови и тканевого газообмена с помощью комплексных терапевтических мероприятий у пациентов с ГБ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках темы научно-исследовательской работы ФГБНУ Иркутский НЦХТ № 01201280993 «Биомедицинские технологии профилактики и лечения органной недостаточности в реконструктивной и восстановительной хирургии». / The study is conducted within the Research Project № 01201280993 “Biomedical technologies of prevention and treatment

of organ failure in reconstructive surgery” at Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology.

Список литературы / References

1. Ерина А. М., Ротарь О. П., Солнцев В. Н., Шальнова С. А., Деев А. Д., Баранова Е. И. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации — важность выбора критериев диагностики. Кардиология. 2019;59(6):5–11. doi:10.18087/cardio.2019.6.2595 [Erina AM, Rotar OP, Solntsev VN, Shalnova SA, Deev AD, Baranova EI et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russian Federation — importance of choice of criteria of diagnosis. Kardiologiya. 2019;59(6):5–11. doi:10.18087/cardio.2019.6.2595. In Russian].
2. Корягина Н. А., Шапошникова А. И., Рямзина И. Н., Колтырина Е. Н. Артериальная гипертензия — основной фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний среди работающего населения до 45 лет. Врач-аспирант. 2011;46(3):87–91. [Koryagina NA, Shaposhnikova AI, Ryamzina IN, Koltirina EN. Arterial hypertension is the main risk factor for cardiovascular diseases among the working population under 45 years of age. Doctor — Graduate Student. 2011;46(3):87–91. In Russian].
3. Филиппов Е. В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на артериальную гипертензию. Российский кардиологический журнал. 2014;5(109):121–122. [Fillipov EV. Risk factors for cardiovascular diseases: Focus on hypertension. Russ J Cardiol. 2014;5(109):121–122. In Russian].
4. Подзолков В. И., Королева Т. В., Писарев М. В., Кудрявцева М. Г., Затеишкова Д. А. Нарушение микроциркуляции и функционального состояния эритроцитов как фактор сердечно-сосудистого риска при метаболическом синдроме. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(4):591–597. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-4-591-597 [Podzolkov VI, Koroleva TV, Pisarev MV, Kudryavtseva MG, Zateyschikova DA. Abnormal microcirculation and red blood cell function as a cardiovascular risk factor in metabolic syndrome. Rat Pharmacother Cardiol. 2018;14(4):591–597. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-4-591-597. In Russian].
5. Аникиенко (Бабушкина) И. В., Пивоваров Ю. И., Сергеева А. С., Боровский Г. Б. Изменение характера связи между компонентами белкового спектра мембраны эритроцитов у больных гипертонической болезнью. Биологические мембраны. 2019;36(2):137–146. [Anikienko (Babushkina) IV, Pivovarov YuI, Sergeeva AS, Borovskii GB. Changes in the interrelations between components of a proteinaceous range of the erythrocyte membranes in patients with hypertension. Biological Membranes. 2019;36(2):137–146. In Russian].
6. Сергеева А. С., Пивоваров Ю. И., Бабушкина И. В., Корякина Л. Б., Андреева Е. О. Белки мембраны эритроцитов и метаболический синдром. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2015;4(104):12–17. [Sergeeva AS, Pivovarov YuI, Babushkina IV, Koryakina LB, Andreeva EO. The proteins of erythrocyte membrane and metabolic syndrome. Bull East Siberian Sci Center SB RAMS. 2015;4(104):12–17. In Russian].
7. Муравьев А. В., Комлев В. Л., Ахапкина А. А., Муравьев А. А. Деформация эритроцитов: роль в микроциркуляции. Ярославский педагогический вестник. 2013;3(2):93–102. [Murav'ev AV, Komlev VL, Ahapkina AA, Murav'ev AA. Deformation of red blood cells: role in microcirculation. Yaroslavl Pedagogical Bulletin. 2013;3(2):93–102. In Russian].
8. Сторожок С. А., Санников А. Г., Белкин А. В. Зависимость стабильности деформальности мембран эритроцитов от межмолекулярных взаимодействий белков цитоскелета. Вестник Тюменского государственного университета. 2009;(3):3–10. [Storozhok SA, Sannikov AG, Belkin AV. Dependence of stability of deformability of erythrocyte membranes

on intermolecular interactions of cytoskeletal proteins. Bull Tyumen State University. 2009;(3):3–10. In Russian].

9. Kim J, Lee H, Shin S. Advances in the measurement of red blood cell deformability: a brief review. J Cell Biotech. 2015;1:63–79.

10. Zakharov SD, Ivanov AV. Light-oxygen effect as a physical mechanism for activation of biosystems by quasi-monochromatic light (a review). Biophysics. 2005;50(Suppl.1):64–85.

11. Кассирский И. А., Алексеев Г. А. Клиническая гематология. Медицина. 1970:800. [Kassirskij IA, Alekseev GA. Clinical Hematology. Medicine. 1970:800. In Russian].

12. Пивоваров Ю. И., Кузнецова Э. Э., Горохова В. Г., Дмитриева Л. А., Мухомедзянова С. В., Богданова О. В. Сферичность эритроцитов и гипертоническая болезнь. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018;(5):124–129. [Pivovarov YuI, Kuznecova EE, Gorohova VG, Dmitrieva LA, Muhomedzyanova SV, Bogdanova OV. Red blood cell sphericity and hypertension. Int J Appl Fund Res. 2018;(5):124–129. In Russian].

Информация об авторах

Пивоваров Юрий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии ФГБНУ Иркутский НЦХТ, ORCID: 0000-0002-6094-3583;

Дмитриева Людмила Аркадьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии и биохимии ФГБНУ Иркутский НЦХТ, ORCID: 0000-0001-6725-3377, e-mail: vclud2009@mail.ru;

Сергеева Анна Сергеевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии ФГБНУ Иркутский НЦХТ, ORCID: 0000-0002-4096-933X, e-mail: sergeeva1111@yandex.ru;

Сай Олеся Владимировна — младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии ФГБНУ Иркутский НЦХТ, ORCID: 0000-0002-5069-7497, e-mail: leechka1986@mail.ru;

Янькова Татьяна Сергеевна — младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии ФГБНУ Иркутский НЦХТ, ORCID: 0000-0002-4455-6540, e-mail: tanyta96@mail.ru.

Author information

Yury I. Pivovarov, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, ORCID: 0000-0002-6094-3583;

Ludmila A. Dmitrieva, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, ORCID: 0000-0001-6725-3377, e-mail: vclud2009@mail.ru;

Anna S. Sergeeva, PhD in Biology Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, ORCID: 0000-0002-4096-933X, e-mail: sergeeva1111@yandex.ru;

Olesya V. Say, Junior Researcher, Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, ORCID: 0000-0002-5069-7497, e-mail: leechka1986@mail.ru;

Tat'yana S. Yan'kova, Junior Researcher, Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, ORCID: 0000-0002-4455-6540, e-mail: tanyta96@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.13.002.2:614

Факторы, ассоциированные с риском развития субклинического каротидного атеросклероза у вахтовых рабочих в Арктике

Н. П. Шуркевич¹, А. С. Ветошкин^{1,2}, Л. И. Гапон¹,
С. М. Дьячков¹, А. А. Симонян¹

¹ Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Тюмень, Россия

² Медико-санитарная часть ООО «Газпром добыча Ямбург», Новый Уренгой, Россия

Контактная информация:

Шуркевич Нина Петровна,
Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, ул. Мельникайте, д. 111, Тюмень, Россия, 625026.
Тел.: 8(3452)20–42–37.
E-mail: Shurkevich@infarkta.net

Статья поступила в редакцию
03.08.20 и принята к печати 07.01.21.

Резюме

Цель исследования — определить с помощью спектра традиционных факторов риска (ФР) и клинико-инструментальных методов исследования наиболее неблагоприятные предикторы развития субклинического каротидного атеросклероза у лиц, работающих в условиях вахты в Арктике. **Материалы и методы.** В период с 2010 по 2012 годы на базе Филиала «Медико-санитарная часть» ООО «Газпром Добыча Ямбург» (поселок Ямбург, 68° с. ш.) проведено обследование 424 мужчин в возрасте 30–59 лет, отобранных случайным образом из числа лиц, работающих в поселке Ямбург вахтовым методом и прошедших профилактический медицинский осмотр ($n = 1708$). Пациенты были разделены на группы по уровню артериального давления (АД): 294 человека с артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени с АД $> 140/90$ мм рт. ст. (группа «АГ») и 130 человек с АД $< 140/90$ мм рт. ст. (группа «АГ0»); по наличию или отсутствию атеросклеротической бляшки (АСБ) в сонных артериях (СА): (группа «АСБ»), (группа «АСБ0») соответственно. Группы не различались по возрасту, по длительности общего северного стажа работы и по длительности стажа работы вахтой. Выполнено ультразвуковое исследование СА с определением наличия (отсутствия) АСБ и степени стеноза по методу NASCET; проведено суточное мониторирование АД (СМАД); биохимическое исследование крови с определением липидного спектра, уровня глюкозы, креатинина; проведен анализ традиционных ФР. **Результаты.** Частота выявления АСБ в СА у лиц с АГ определялась значимо выше, чем у лиц с нормальным АД одной возрастной группы: 58% (170 из 294), доверительный интервал (ДИ) (56–60%) против 16% (21 из 130), (ДИ 14–20%) $p < 0,0001$. Группы значимо различались по характеру питания ($p = 0,003$), по курению ($p = 0,046$), низкой физической активности ($p = 0,007$), избыточной массе тела ($p < 0,0001$), лица с АГ значимо опережали пациентов с нормальным АД. По результатам многофакторного анализа, методом пошагового включения были отобраны три переменных с наиболее значимой совокупностью предикторов развития АСБ: ДАД24 ($p < 0,0001$), глюкоза ($p = 0,017$), общий холестерин ($p = 0,049$), связанных с наличием АСБ в СА, с процентом верного предсказания 75,9%. Получена линейная функция: $F = -7,664 + 0,225 \times \text{Хол} + 0,366 \times \text{Глю} + 0,057 \times$

ДАД24, где переменная «Хол» — уровень общего холестерина в крови в ммоль/л; «Глю» — уровень глюкозы в крови в ммоль/л; «ДАД24» — среднесуточное диастолическое давление. Из полученной модели следует, что увеличение ДАД24 на 1 мм рт. ст. влечет за собой увеличение риска развития АСБ в СА на 5,9%, отношение шансов (ОШ) = 1,059 (95% ДИ: 1,033; 1,087); увеличение уровня глюкозы и общего холестерина на 1 ммоль/л увеличивает риск на 44,1% и 25,2% соответственно: ОШ = 1,441 (95% ДИ: 1,084; 1,966) и ОШ = 1,252 (95% ДИ: 1,010; 1,565). **Заключение.** Полученные данные позволяют определить наиболее неблагоприятные предикторы развития АСБ в СА и потенциально могут служить руководством для прогнозирования риска, ранней диагностики и медикаментозного вмешательства с целью предотвращения последующих сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, работающих в условиях вахты в Арктике.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, факторы риска, субклинический каротидный атеросклероз, арктическая вахта

Для цитирования: Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Гапон Л. И., Дьячков С. М., Симонян А. А. Факторы, ассоциированные с риском развития субклинического каротидного атеросклероза у вахтовых рабочих в Арктике. Артериальная гипертензия. 2021;27(1):100–109. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-100-109

Factors associated with the risk subclinical carotid atherosclerosis in rotational shift workers in the Arctic

N. P. Shurkevich¹, A. S. Vetoshkin^{1,2}, L. I. Gapon¹, S. M. Dyachkov¹, A. A. Simonyan¹

¹ Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Tyumen, Russia

² Health Service LLC “Gazprom dobycha Yamburg”, Noviy Urengoy, Russia

Corresponding author:

Nina P. Shurkevich,
Tyumen Cardiology Research Center,
Tomsk National Research
Medical Center,
111, Melnikaite street, Tyumen,
Russia 625026.
Phone: 8(3452)20–42–37.
E-mail: Shurkevich@infarkta.net

Received 3 August 2020;
accepted 7 January 2021.

Abstract

Objective. To determine the most unfavorable predictors of atherosclerotic plaque (ASP) in carotid arteries (CA) in rotational shift workers in the Arctic using traditional risk factors, clinical and instrumental methods of research. **Design and methods.** In 2010–2012, we randomly selected 424 males aged 30–59 years from 1708 rotational shift workers at the medical unit of the gas production company “Gazprom dobycha Yamburg” (Yamburg settlement, 68°N) and performed preventive medical examination. Subjects were divided into 2 groups according to blood pressure (BP) level. Group 1 included 294 patients with hypertension (HTN) of 1 or 2 stages > 140/90 mmHg and group 2 was comprised of 130 people with BP < 140/90 mmHg. The groups did not differ by age, total work experience in the Arctic and rotational shiftwork duration. Ultrasound examination of CA showed presence or absence of ASP and stenosis by NASCET method. In addition, we assessed traditional risk factors and performed 24-hour BP monitoring and blood tests including lipid spectrum, glucose level, creatinine. **Results.** ASP was found more often in subjects with HTN (group 1) than in people with normal BP in the same age group, 95% CI 56–60% vs 95% CI 14–20%, ($p < 0,0001$). The groups did not differ significantly in the nutritional habits ($p = 0,067$). At the same time, the rate of smoking ($p = 0,039$), low physical activity ($p = 0,007$), overweight ($p < 0,0001$) was significantly higher in group 1 compared to subjects with normal BP. According

to multivariate analysis, three variables with the most significant predictors associated with ASP in CA with sensitivity 75,9% were selected using step-by-step method: diastolic BP 24 (DBP24) ($p < 0,0001$), glucose ($p = 0,017$) and total cholesterol ($p = 0,044$). The linear function was obtained: $F = -7,664 + 0,225 \times \text{Chol} + 0,366 \times \text{Glu} + 0,057 \times \text{DBP24}$, where the variable “Chol” is the level of total cholesterol in the blood in mmol/l; “Glu” — the level of blood glucose in mmol/l; “DBP24” — average 24-hour diastolic BP. Based on the model, we concluded that DBP24 increment by 1 mmHg increases the risk for developing ASB in CA by 5,9%, OR = 1,059 (95 % CI: 1,033; 1,087); the increment in glucose and total cholesterol by 1 mmol/l increases the risk by 44,1 % and 25,2 %, respectively: OR = 1,441 (95 % CI: 1,084; 1,966), OR = 1,252 (95 % CI: 1,010; 1,565). **Conclusions.** Our data enable to determine the most unfavorable predictors of ASP in CA and can potentially serve as a guideline for early diagnosis and medical management to prevent cardiovascular diseases in rotational shift workers in the Arctic.

Key words: hypertension, 24-hour blood pressure monitoring, risk factors, subclinical carotid atherosclerosis, rotational shift work in the Arctic

For citation: Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Gapon LI, Dyachkov SM, Simonyan AA. Factors associated with the risk subclinical carotid atherosclerosis in rotational shift workers in the Arctic. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(1):100–109. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-100-109

Введение

Атеросклероз (АСК) — системное заболевание, поражающее средние и крупные артерии, в развитии которого традиционные сердечно-сосудистые факторы риска (ФР) и иммунные факторы играют ключевую роль [1].

Известно, что у пришлого населения Крайнего Севера процессы атеросклеротических изменений сосудов протекают более интенсивно, чем у коренного [2]. Ранее проведенные нами исследования показали, что в условиях арктической вахты регистрируется дислипидемия с накоплением в крови холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [3], и частота субклинического АСК сонных артерий (СА) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) определялась почти в 2,5 раза чаще, чем у жителей средней полосы (Тюмень) [4].

Несмотря на многолетнюю историю изучения АСК, многие вопросы этиологии заболевания еще не решены, и дислипидемии отводится основная роль в развитии АСК. Хотя АСК и АГ рассматриваются как самостоятельные нозологические единицы, в их появлении, прогрессировании и последствиях много общего. Показано, что связанное с повышением артериального давления (АД) структурное и функциональное ремоделирование артериальной стенки создает продуктивную среду для инициации и прогрессирования АСК [5].

Активно изучается роль воспаления и ряда других ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на ранних этапах патогенеза эндотелиальной дисфункции [6].

Вахтовый метод труда в суровых климатических условиях с особенностями фотопериодизма предполагает регулярные транширотные перемещения, социальную изоляцию вахтового поселка, отрыв от семьи и формирует у человека постоянное

стрессовое состояние, что, несомненно, приводит к повышению АД, дисметаболическим изменениям с выраженными сдвигами в липидном обмене и формированию атеросклеротического процесса [7].

Вопросы, касающиеся особенностей механизмов развития и прогрессирования атеросклеротического процесса в условиях арктических широт, освещены недостаточно и нуждаются в дальнейшем изучении.

Известна высокая экономическая целесообразность вахтового метода, поэтому проблема сохранения здоровья у трудоспособного населения в условиях вахты в Арктике является актуальной, экономически важной и определяет необходимость активного подхода к ранней диагностике ССЗ, в частности, субклинического каротидного АСК. Наличие постоянной медицинской базы в вахтовом поселке Ямбург позволило провести данное исследование.

Цель исследования — определить с помощью спектра традиционных ФР и оцениваемых показателей наиболее неблагоприятные предикторы развития атеросклеротической бляшки (АСБ) в СА у лиц, работающих в условиях вахты в Арктике.

Материалы и методы

В период с 2010 по 2012 год на базе Филиала «Медико-санитарная часть» ООО «Газпром Добыча Ямбург» (поселок Ямбург, 68° с. ш.) проведено обследование 424 мужчин в возрасте 30–59 лет, отобранных случайным образом из числа лиц, работающих в поселке Ямбург вахтовым методом и прошедших профилактический медицинский осмотр ($n = 1708$). Исследование проводили в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации [8] и правилами клинической практики в РФ (2005) [“Good Clinical Practice”, Надлежащая клиническая практика, ГОСТ Р 52379–2005]. У всех обследованных лиц взято информированное согласие на уча-

стие в исследовании. Пациенты были разделены на группы по уровню АД: 294 человека с АГ 1–2-й степени с АД $> 140/90$ мм рт. ст. (группа «АГ») и 130 человек с АД $< 140/90$ мм рт. ст. (группа «АГ0»); по наличию или отсутствию АСБ в СА — группа «АСБ» и группа «АСБ0» соответственно. Условия включения в исследование: пол — мужской; возраст: 30–59 лет; время работы 8–10 часов только в дневные часы, режим вахты «1:1» (1 месяц работы — 1 месяц отдыха); вахтовые перемещения в пределах одного часового пояса (города Тюмень или Уфа). Факторы исключения: ожирение более I степени; хроническая ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, клапанная болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, включая наличие транзиторных ишемических атак, сахарный диабет всех типов. Все исследования проводились в условиях вахтового поселка на 6–12-й день после прибытия на вахту. Измерение АД проводились на 3–4-й день отмены антигипертензивных препаратов или на «чистом» медикаментозном фоне. Пациенты с выявленными ранее АСБ в СА нерегулярно принимали статины.

Группы не различались по возрасту, по длительности общего северного стажа работы и по длительности стажа работы вахтой (табл. 1). Офисное АД в группе «АГ» составило 159,4 (13,3) и 97,1 (7,3) мм рт. ст.; в группе «АГ0» — 123,4 (7,5) и 80,5 (5,5) мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Мощность полученной выборки составила 97% (вероятность ошибки первого рода 3%, а вероятность ошибки второго рода — 5% (погрешность)). Распространенность АГ в выборке составила 69% (доверительный интервал (ДИ) = 57; 81).

Оценивались следующие ФР: курение, низкая физическая активность, избыточная масса тела, употребление жиров животного происхождения ($> 30\%$ суточного калоража), избыточное потребление алкоголя (от 4 порций в сутки или до 14 доз в неделю, ВОЗ, 2010). Использовались опросники: The Duke Activity Status Index — DASI — определение уровня физической активности у сердечно-сосудистых больных (0–20% — низкий тестовый показатель; 21–40% —

пониженный тестовый показатель; 41–60% — средний тестовый показатель; 61–80% — повышенный тестовый показатель; 81–100% — высокий тестовый показатель) [9]. Использовался опросник Dutch Eating Behavior Questionnaire по оценке характера питания [10]. На основе опросника А. М. Вейна (1991) определяли наличие и выраженность синдрома вегетативной дистонии. При сумме баллов при тестировании, не превышающей 15, функция вегетативной нервной системы (ВНС) расценивалась как нормальная, в случае превышения предполагалось наличие дисфункции [11].

Всем обследованным выполнено ультразвуковое исследование СА на ультразвуковом сканере экспертного класса ACUSON X300™ (Premium Edition (PE), Siemens, Германия) с измерением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) в общих СА. Измерения выполнялись в режиме offline. Комплекс интима-медиа (КИМ) считался увеличенным, если его толщина, измеренная на расстоянии 1 см от области бифуркации по задней стенке в обеих общих СА, была более 0,9 мм. АСБ в СА определялась как локальное или диффузное утолщение КИМ более 1,5 мм, или превышающее ТКИМ более 50% в сравнении с неизменным КИМ [12, 13]. При наличии АСБ в СА определяли степень стеноза по методу NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial): стеноз низкой степени $< 50\%$, умеренный стеноз от 50 до 69% и гемодинамически значимый стеноз $> 70\%$ [14].

Суточное мониторирование АД (СМАД) проведено с помощью регистраторов фирмы BPLab (Россия) по стандартной методике. Так как исследование было проведено в период 2010–2012 годов, стадии и степени АГ устанавливались в соответствии с рекомендациями РМОАГ и ВНОК этого периода [15]. Для оценки индекса массы тела (ИМТ) использованы критерии Международной группы по изучению ожирения (International Obesity Task — IOTF). Нормальным значением считался уровень ИМТ < 25 кг/м²; избыточным — диапазон от 25,0 до 29,9 кг/м²; ожирением 1-й ст. — от 30,0 до 34,9 кг/м².

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ПО УРОВНЯМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ВОЗРАСТУ, ДЛИТЕЛЬНОСТИ СТАЖА РАБОТЫ В УСЛОВИЯХ АРКТИЧЕСКОЙ ВАХТЫ

Группа	n (чел.)	Возраст	Стаж вахты	САД (мм рт. ст.)	ДАД (мм рт. ст.)
АГ	294	47,4 (6,2)*	12,5 (4,6)*	159,4 (13,3)*	97,1 (7,3)*
АГ0	130	46,9 (5,8)*	12,2 (5,1)*	123,4 (7,5)*	80,5 (5,5)*
p-значение		0,435	0,597	$< 0,0001$	$< 0,0001$

Примечание: АГ — пациенты с артериальной гипертензией; АГ0 — пациенты без артериальной гипертензии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; * — нормальное распределение количественного признака.

Биохимические исследования выполнены в лаборатории МСЧ «Газпром Добыча Ямбург», сертифицированной в Федеральной системе внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК). Номер в реестре ФСВОК: 09295. Исследование базового уровня липидов проводилось после 12-часового голодания. Определялись уровни содержания в плазме крови глюкозы, креатинина, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), ХС ЛПНП. Вычислялся коэффициент атерогенности по формуле: $(\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$.

Статистический анализ проводился с помощью языка программирования для статистической обработки данных R (v. 4.0.2) в пакете прикладных программ R Studio (v. 1.3.959). Для оценки нормальности распределения для количественных показателей использовался тест Шапиро–Уилка. Для выявления статистически значимых различий количественных показателей в независимых группах при наличии нормального распределения использовался t-критерий Стьюдента с указанием средних значений и стандартного отклонения ($\text{Mean} \pm \text{SD}$), в противном случае (при отсутствии нормального распределения) — критерий Манна–Уитни с указанием медианного значения и интерквартильного интервала ($\text{Median} [\text{Q1}, \text{Q3}]$). Для количественных переменных, значение которых не совпадало с количеством анализируемых случаев в группах, в круглых скобках указано фактическое количество значений, включенных в анализ. Значимость различий между категориальными переменными оценивалась методом Хи-квадрат. Различия считались значимыми

при $p < 0,05$. Различия на уровне $0,05 < p$ -значение $\leq 0,1$ считались незначимыми, однако были отмечены как имеющие тенденцию к значимым различиям, которая может подтвердиться при условии анализа большей выборки. Многофакторный анализ был проведен с использованием логистической регрессии, методом пошагового включения. Оценка отношения шансов для факторов логистической регрессии была произведена с помощью функции `or_glm` пакета `oddsratio` v. 2.0.1 с параметром `incr = 1`. Для нахождения оптимальной диагностической точки разделения (порогового значения) и оценки диагностической значимости модели использовали ROC-анализ.

Результаты

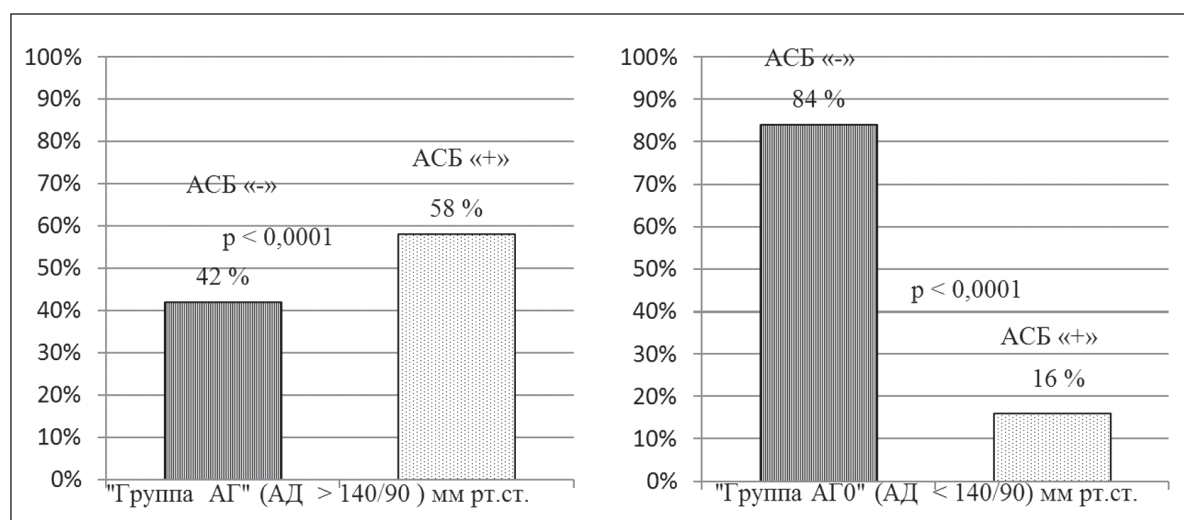
Как показало проведенное исследование, частота выявления АСБ у лиц с АГ определялась значимо выше, чем у лиц с нормальным АД одной возрастной группы: 58 % (170 чел. из 294, ДИ 56–60 %) против 16 % (21 чел. из 130, ДИ 14–20 %), $p < 0,0001$ (рис. 1).

По распространенности таких ФР, как курение ($p = 0,046$), низкая физическая активность ($p = 0,007$), ИМТ ($p < 0,0001$), по характеру питания ($p = 0,003$) лица с АГ значимо опережали пациентов с нормальным АД. Группы значимо не различались по частоте злоупотребления алкоголем ($p = 0,526$) (табл. 2).

В группе пациентов с АГ синдром вегетативной дистонии определялся значимо чаще, чем у лиц с нормальным АД (60,2 % против 42,2 %, $p = 0,028$).

Для оценки влияния оцениваемых показателей (ФР, данных СМАД, биохимических параметров) на вероятность развития АСБ все обследованные

Рисунок 1. Распределение частот выявления атеросклеротической бляшки в зависимости от уровня артериального давления



Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка. Анализ четырехпольной таблицы сопряжения, (Pearson χ^2 критерий, $p < 0,0001$). Линейная штриховка — частоты у лиц без атеросклеротической бляшки; точечная штриховка — частоты у лиц с атеросклеротической бляшкой.

Таблица 2

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИЗУЧАЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И БЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Показатель	АГ n = 293 % (n, чел.)	АГ0 n = 130 % (n, чел.)	р-значение	χ^2	ОШ	ДИ
НФА	83,1 (245)	71,5 (93)	0,007	7,346	1,95	1,20; 3,17
Курение	47,8 (141)	58,5 (76)	0,046	4,107	0,65	0,43; 0,99
Избыточная масса тела	74,9 (221)	51,5 (67)	< 0,0001	22,57	2,81	1,82; 4,33
Алкоголь	58,0 (171)	54,6 (71)	0,526	0,413	1,146	0,76; 1,74
Питание	63,7 (128)	48,5 (63)	0,003	8,690	1,869	1,23; 2,84

Примечание: АГ — пациенты с артериальной гипертензией; АГ0 — пациенты без артериальной гипертензии; р — асимптотическая 2-сторонняя значимость различий между группами; χ^2 — критерий кси квадрат; ОШ — отношение шансов для наличия/отсутствия признака; ДИ — 95 % доверительный интервал; НФА — низкая физическая активность.

Таблица 3

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКОЙ
И БЕЗ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ**

Показатель	Группа АСБ (n = 283)	Группа АСБ0 (n = 139)	р-значение
Возраст, годы	49 [45; 53]	49 [45; 52]	0,919
ЧСС (день), уд/мин	82,4 [77,1; 87,9]	79,9 [74,7; 85,8]	0,027
САД офисное, мм рт. ст.	144 [130; 155]	137 [130; 145]	< 0,0001
ДАД офисное, мм рт. ст.)	95 [90; 100]	90 [80; 95]	< 0,0001
САД24, мм рт. ст.	135,8 ± 11,9	129,5 ± 10,9	< 0,0001
ДАД24, мм рт. ст.	90,74 ± 8,91	85,9 ± 7,92	< 0,0001
Опросник ВНС, баллы	19 [8; 34,5]	14 [7; 28,0]	0,042
Креатинин, ммоль/л	99,8 [91,9; 106,2]	98,2 [91; 103]	0,464
Холестерин, ммоль/л	5,8 [5,1; 6,4]	5,1 [4,7; 6,2]	0,0002
Триглицериды, ммоль/л	1,45 [1,18; 2,0]	1,23 [1,1; 1,6]	< 0,0001
Глюкоза, ммоль/л	5,6 [5,2; 6,1]	5,4 [5,0; 5,8]	0,001
Курение, %	48,8	56,1	0,188
Избыточная масса тела, %	52,4	49,1	0,215

Примечание: АСБ — группа с наличием атеросклеротической бляшки; АСБ0 — группа без наличия атеросклеротической бляшки; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; САД24 — среднесуточное систолическое артериальное давление; ДАД24 — среднесуточное диастолическое артериальное давление; Опросник ВНС — оценка функции вегетативной нервной системы в баллах; $p < 0,05$ — статистически значимый уровень различий между группами АСБ и АСБ0.

были разделены на группы с наличием АСБ и без АСБ в СА. Группы были сопоставимы по возрасту ($p = 0,919$), значимо не различались по ФР: курению ($p = 0,188$), ИМТ ($p = 0,215$). Проведен многофакторный анализ.

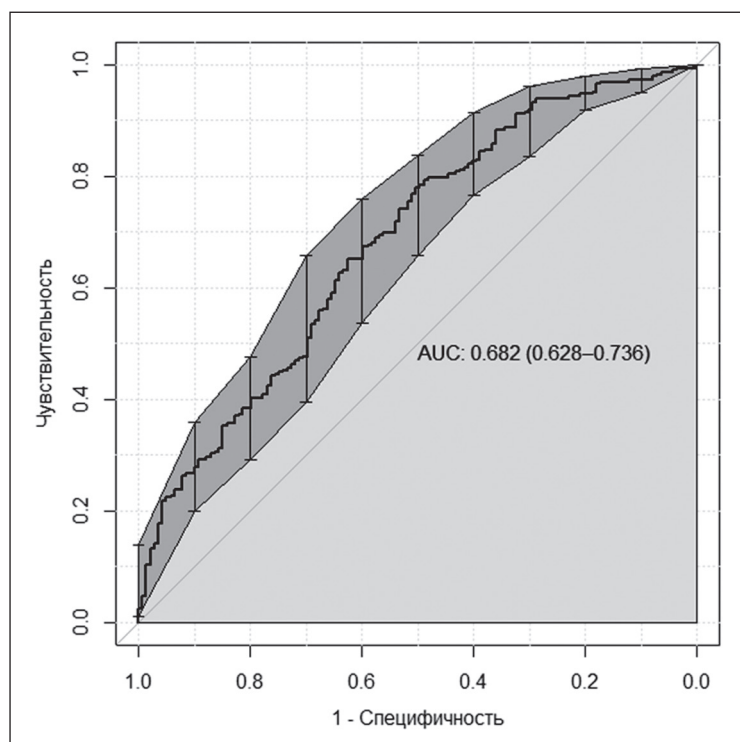
В группе с наличием АСБ были повышены все различающиеся факторы: среднедневные показатели частоты сердечных сокращений; показатели офисного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), среднесуточные значения САД и ДАД; уровень ОХС крови; триглицеридов, глюкозы крови, оценочный балл по опроснику А. М. Вейн (1991) на дисфункцию ВНС [11] (табл. 3).

По результатам многофакторного анализа методом пошагового включения были отобраны три переменные: ДАД24, глюкоза, общий холестерин.

Технический результат выражается формулой уравнения полученной линейной функции: $F = -7,664 + 0,225 \times \text{Хол} + 0,366 \times \text{Глю} + 0,057 \times \text{ДАД24}$, где переменная «Хол» — уровень общего холестерина в крови в ммоль/л; «Глю» — уровень глюкозы в крови в ммоль/л; «ДАД24» — среднесуточное диастолическое давление.

Для возможности классификации всей совокупности на подгруппы, используя полученную

Рисунок 2. ROC-кривая



линейную функцию, применено логит-преобразование с расчетом точки разделения: $P = 1/(1+e^{(-F)})$, где P — вероятность того, что произойдет интересное событие; e — математическая константа, равная 2,718; F — значение уравнения регрессии; значение функции меньше или равно 0,606 определяет принадлежность к подгруппе лиц, у которых низкий риск развития АСБ; значение функции больше 0,606 определяет принадлежность к подгруппе пациентов, у которых высокий риск развития АСБ в каротидных артериях.

Индикатором точности прогноза АСБ в СА является площадь под кривой ROC — для нашей модели она составила 0,682, что свидетельствует о возможности применения данной модели для скрининга пациентов при задании определенного уровня чувствительности путем изменения точки отсечения. Модель может применяться на этапе назначения пациентам ультразвукового исследования СА для верификации АСБ (рис. 2).

Исходя из полученной модели, сделан вывод, что увеличение ДАД на 1 мм рт. ст. влечет за собой увеличение риска развития бляшки на 5,9% (отношение шансов [ОШ] = 1,059 (95% ДИ: 1,033; 1,087). Повышение уровня глюкозы и общего холестерина на 1 ммоль/л увеличивает риск на 44,1% и 25,2% соответственно: ОШ = 1,441 (95% ДИ: 1,084; 1,966) и ОШ = 1,252 (95% ДИ: 1,010; 1,565).

Обсуждение

ССЗ сохраняют свою актуальность, несмотря на улучшение лечения АСК как основной причины. В условиях Арктики важными являются не только вопросы медицинского обеспечения работающих в арктической зоне, но и выявление предикторов развития АСК. Наличие субклинических атеросклеротических изменений в артериях является независимым фактором повышенного кардиоваскулярного риска.

Считается, что главными действующими факторами развития АСК и ССЗ являются эндотелиальная дисфункция и воспалительная реакция сосудистой стенки [16].

В работе А. W. C. Man и соавторов (2020) показано, что промежуточным процессом может являться артериальное ремоделирование с изменением структуры кровеносных сосудов, которое осуществляется за счет перекрестных связей между эндотелием и гладкомышечными клетками и способствует формированию и прогрессированию АГ и других ССЗ [17].

В проведенный нами многофакторный анализ вероятности развития АСБ в СА у лиц, работающих в условиях арктической вахты, вошли такие различающиеся показатели, как офисное и среднесуточное САД, ДАД, что подтверждает роль повышенного АД в сосудистом ремоделировании. Интересен факт, что в модель предикторов АСБ в СА входят значения ДАД24. Ранее нами в рабо-

тах [3, 18] у вахтовиков определен повышенный уровень ДАД, и шанс визуализации АСБ в СА значимо, но слабо зависел от основных ФР (возраст, курение, ИМТ, фактор питания). Наличие АСБ в СА достаточно четко ассоциировано с уровнями САД и ДАД.

В настоящее время АСК определяется как хроническое воспалительное заболевание с обобщающей теорией психосоциального стресса. Несколько исследований показали, что стресс является существенным ФР в прогрессировании АСК [19].

По мнению А. В. Сорокина с соавторами (2010), высокое психоэмоциональное напряжение, хронический стресс широко распространены среди вахтовиков и являются таким же ФР ССЗ, как курение, дислипидемия и другие [20].

В свою очередь, хронический стресс может индуцировать низкодифференцированную провоспалительную реакцию в стенках артерий, структурные фенотипические сдвиги, диффузное интима-медиальное утолщение и артериальную жесткость [21].

В работе А. Н. Кемр и соавторов (2017) подчеркивается важная роль блуждающего нерва в адаптации к окружающей среде [22].

По результатам нашего исследования в многофакторный анализ на наличие АСБ в СА вошли данные опросника по оценке вегетативного статуса. Оценочный балл на дисфункцию ВНС в группе с наличием АСБ в СА значимо превышал показатель в группе без АСБ ($p < 0,042$), что в совокупности с повышенными значениями среднесуточной частоты сердечных сокращений в группе с АСБ ($p < 0,027$) может указывать на симпатикотонию.

В более ранних работах [23] нами отмечены изменения симпатического звена ВНС, непосредственно участвующей в процессах адаптации, в виде увеличения вариабельности АД, нарушении суточного профиля АД и хроноструктуры ритма АД, что явно указывает на незавершенность адаптационных процессов и подтверждает роль сердечно-сосудистого вегетативного дисбаланса в развитии ССЗ, в том числе субклинического АСК у лиц в условиях северной вахты.

В работах [24, 25] дисфункция ВНС была предложена как важный посредник между стрессовым поведением и прогрессированием АСК в сосудистой системе.

В настоящее время активно изучаются ассоциации гликемического статуса со всеми степенями АСК сонных артерий: от ранних признаков утолщения комплекса интима-медиа у пациентов с избыточной массой тела, промежуточных степеней с наличием каротидных бляшек до прогрессирующего АСК с наличием каротидного стеноза [26].

Проведенный нами многофакторный анализ показал, что в условиях арктической вахты увеличение уровня глюкозы на 1 ммоль/л увеличивает риск наличия АСБ в СА на 44,1 %: ОШ = 1,441 (95 % ДИ: 1,084; 1,966).

Наши данные совпадают с результатами других авторов, показавших взаимосвязь нарушений углеводного обмена с АСК.

Так, в работе [27] с помощью множественного линейного регрессионного анализа выявлено, что возраст, уровень глюкозы после пероральных тестов на толерантность к глюкозе, уровень ХС ЛПНП были идентифицированы как важные факторы наличия бляшки в СА.

Считается также, что высокий уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) может являться эффективным и информативным маркером АСК сонных артерий у недиабетических пациентов, а повышение уровня САД и небольшое увеличение уровня HbA(1c) может оказывать более значительное влияние на АСК сонных артерий [28].

Заключение

Таким образом, разработка методов профилактики и снижения риска ССЗ в условиях северной вахты имеет большое значение. Выявленные предикторы подтверждают роль нарушений липидного, углеводного обменов и АГ в развитии субклинического каротидного АСК, потенциально могут служить руководством для ранней диагностики и медикаментозного вмешательства с целью профилактики развития последующих ССЗ у лиц, работающих в условиях арктической вахты.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Sánchez RPM, Rees JI, Bartley L, Marshall C. Systemic atherosclerotic plaque vulnerability in patients with Coronary Artery Disease with a single Whole Body FDG PET-CT scan. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2020;8(1):18–26. doi:10.22038/aojnmb.2019.40696.1273
2. Аргунов В. А. Возрастная динамика атеросклероза аорты и коронарных артерий у мужчин г. Якутска и его эволюция за 40 лет. *Атеросклероз. Научно-практический журнал.* 2010;6(1):20–24. [Argunov VA. Age dynamics of aortic and coronary artery atherosclerosis in Yakutsk men and its evolution over 40 years. *Atherosclerosis. Scientific and Practical Magazine.* 2010;6(1):20–24. In Russian].
3. Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Гапон Л. И., Симонян А. А. Субклинический каротидный атеросклероз в условиях арктической вахты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(4):86–91. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-86-91. [Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Gapon LI, Simonyan AA.

Subclinical carotid atherosclerosis in the Arctic watch. *Kardio-vaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(4):86–91. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-86-91. In Russian].

4. Ветошкин А. С., Шуркевич Н. П., Гапон Л. И., Губин Д. Г., Пошинов Ф. А., Велижанин С. Н. Повышенное артериальное давление и атеросклероз в условиях северной вахты. *Артериальная гипертензия*. 2018;5:548–55. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-548-555 [Vetoshkin AS, Shurkevich NP, Gapon LI, Gubin DG, Poshinov FA, Velizhanin SN. High blood pressure and atherosclerosis in the Northern watch. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;5:548–55. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-548-555. In Russian].

5. Wang M, Monticone RE, McGraw KR. Proinflammatory arterial stiffness syndrome: a signature of large arterial aging. *J Vasc Res*. 2018;55(4):210–223. doi:10.1159/000490244

6. Birudaraju D, Cherukuri L, Kinninger A, Chaganti BT, Shaikh K, Hamal S et al. A combined effect of Cavacurcumin, Eicosapentaenoic acid (Omega-3s), Astaxanthin and Gamma-linoleic acid (Omega-6) (CEAG) in healthy volunteers — a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;35(3):174–179. doi:10.1016/j.clnesp.2019.09.011

7. Ветошкин А. С., Шуркевич Н. П., Гапон Л. И., Симонян А. А. Каротидный атеросклероз, артериальная гипертензия и экоструктура левого желудочка у мужчин в условиях северной вахты. *Сибирский медицинский журнал*. 2019;12(2):45–59. [Vetoshkin AS, Shurkevich NP, Gapon LI, Simonyan AA. Carotid atherosclerosis, arterial hypertension and echostructure of the left ventricle in men in the Northern watch. *Sibirskij Medicinskij Zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2019;12(2):45–59. In Russian].

8. O'Neil P. Ethics guidelines for clinical trials to be revised. *Can Med Ass J*. 2008;178(2):138.

9. Hlatky M, Boineau R, Higginbotham M. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol*. 1989;64(4):651–654.

10. Nagl M, Hilbert A, de Zwaan M, Braehler E, Kersting A. The German version of the Dutch eating behavior questionnaire: psychometric properties, measurement invariance, and population-based norms. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162510. doi:10.1371/journal.pone.0162510

11. Вейн А. М., Алимова Е. Я., Вознесенская Т. Г., Голубев В. Л. Заболевания вегетативной нервной системы. М.: Медицина, 1991. 624 с. [Vein AM, Alimova EYa, Voznesenskaya TG, Golubev VL. Diseases of autonomic nervous system. M.: Meditsina, 1991. 624 p. In Russian].

12. Stein J, Korcarz C, Hurst R, Lonn E, Kendall C, Mohler E et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93–111. doi:10.1016/j.echo.2007.11.011

13. Бойцов С. А., Погосова Н. В., Бубнова М. Г., Драпкина О. М., Гаврилова Н. Е., Еганян Р. А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7–122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 [Boitsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, Drapkina OM, Gavrilova NE, Yeganyan RA et al. Cardiovascular prevention 2017. Russian national recommendations. *Russ J Cardiol*. 2018;23(6):7–122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122. In Russian].

14. Barnett HJ, Meldrum HE, Eliasziw M. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) collaborators. The appropriate use of carotid endarterectomy. *Can Med Assoc J*. 2002;166(9):1169–1179.

15. Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Бойцов С. А., Карпов Ю. А., Белоусов Ю. Б., Небиеридзе Д. В. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии*. 2010;3:5–26. [Chazova IE, Ratova LG, Boytsov SA, Karpov YA, Belousov YB, Nebieridze DV et al. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (fourth revision). *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2010;3:5–26. In Russian].

16. Alexandru N, Andrei E, Safciuc F, Dragan E, Balahura AM, Badila E et al. Intravenous administration of allogenic cell-derived microvesicles of healthy origins defend against atherosclerotic cardiovascular disease development by a direct action on endothelial progenitor cells. *Cells*. 2020;9(2): E423. doi:10.3390/cells9020423

17. Man AWC, Li H, Xia N. Resveratrol and the Interaction between gut microbiota and arterial remodelling. *Nutrients*. 2020;12(1):E119. doi:10.3390/nu12010119

18. Гапон Л. И., Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Губин Д. Г., Белозерова Н. В. Суточный профиль и хроноструктура ритма артериального давления у больных артериальной гипертензией в условиях вахты на Крайнем Севере. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;1:38–46. [Gapon LI, Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Gubin DG, Belozeroва NV. Daily profile and chronostructure of blood pressure rhythm in patients with arterial hypertension in the far North. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;1:38–46. In Russian].

19. Chinnaiyan KM. Role of stress management for cardiovascular disease prevention. *Curr Opin Cardiol*. 2019;34(5):531–535. doi:10.1097/HCO.0000000000000649

20. Сорокин А. В., Алексеева И. С. Ремоделирование левого желудочка у лиц высокой напряженности труда с нормальным уровнем артериального давления как маркер общего неблагополучия здоровья. *Вестник СПбГУ*. 2010;2(4):59–62. [Sorokin AV, Alekseeva IS. Remodeling of the left ventricle in persons with high work intensity and normal blood pressure as a marker of General ill health. *Vestnik SPbGU = Saint Petersburg State University Bulletin*. 2010;2(4):59–62. In Russian].

21. Wang M, Monticone RE, McGraw KR. Proinflammatory arterial stiffness syndrome: a signature of large arterial aging. *J Vasc Res*. 2018;55(4):210–223. doi:10.1159/000490244

22. Kemp AH, Koenig J, Thayer JF. From psychological moments to mortality: a multidisciplinary synthesis on heart rate variability spanning the continuum of time. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017;6(83):547–567.

23. Ветошкин А. С., Шуркевич Н. П., Гапон Л. И., Губин Д. Г., Белозерова Н. В., Пермяков В. Б. Хроноадаптация и хронорезистентность у больных артериальной гипертензией в условиях заполярной вахты. *Сибирский медицинский журнал*. 2010;25(20):93–95. [Vetoshkin AS, Shurkevich NP, Gapon LI, Gubin DG, Belozeroва NV, Permyakov VB. Chronoadaptation and chronoresistance in patients with arterial hypertension in the conditions of the polar watch. *Sibirskij Medicinskij Zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2010;25(20):93–95. In Russian].

24. Celik SF, Celik E. Subclinical atherosclerosis and impaired cardiac autonomic control in pediatric patients with Vitamin B12 deficiency. *Niger J Clin Pract*. 2018;21(8):1012–1016. doi:10.4103/njcp.njcp_345_17

25. Marcus AU, Ulrica P, Johannes B, Caroline S, Staffan N, Göran B et al. The association between autonomic dysfunction, inflammation and atherosclerosis in men under investigation for carotid plaques. *PLoS One*. 2017;12(4):e0174974. doi:10.1371/journal.pone.0174974

26. Jose MM, Carlos L, Miguel ASF, Carmen de BL, Fernando L, Eva E et al. Carotid atherosclerosis severity in relation to glycemic status: A Cross-Sectional Population Study. *Atherosclerosis*. 2015;242(2):377–382. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.028

27. Wen Z, Tao S, Haiming S, Jian L, Jun Z, Weiling Q et al. Combined effects of glycated hemoglobin A1c and blood pressure on carotid artery atherosclerosis in nondiabetic patients. *Clin Cardiol.* 2010;33(9):542–547. doi:10.1002/clc.20788

28. Seung WL, Hyeon CK, Yong-HL, Bo MS, Hansol C, Ji HP et al. Association between HbA1c and carotid atherosclerosis among elderly koreans with normal fasting glucose. *PLoS ONE.* 2017;12(2): e0171761. doi:10.1371/journal.pone.0171761

Информация об авторах

Шуркевич Нина Петровна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, ORCID: 0000–0003–3038–6445, e-mail: Shurkevich@infarkta.net;

Ветошкин Александр Семенович — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, врач функциональной и ультразвуковой диагностики Филиала «Медико-санитарная часть» ООО «Газпром добыча Ямбург», ORCID: 0000–0002–9802–2632, e-mail: Vetalex@mail.ru;

Гапон Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, ORCID: 0000–0002–3620–0659; e-mail: Gapon@infarkta.net;

Дьячков Сергей Михайлович — младший научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования Тюменского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, ORCID: 0000–0002–3238–3259, e-mail: dyachkov@infarkta.net;

Симонян Ани Арсеновна — врач-ординатор отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, ORCID: 0000–0003–4371–7522, e-mail: Anchoi@yandex.ru.

Author information

Nina P. Shurkevich, MD, PhD, DSc, Leading Scientific Researcher, Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency Department, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, ORCID: 0000–0003–3038–6445, e-mail: Shurkevich@infarkta.net;

Aleksandr S. Vetoshkin, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency Department, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia, Doctor of Functional and Ultrasound Diagnostics Department, the Branch, Health Service LLC “Gazprom добыча Yamburg”, ORCID: 0000–0002–9802–2632, e-mail: Vetalex@mail.ru;

Lyudmila I. Gapon, MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, National

Research Medical Center, ORCID: 0000–0002–3238–3259, e-mail: Gapon@infarkta.net;

Sergey M. Dyachkov, Junior Scientific Researcher, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, ORCID: 0000–0002–3238–3259, e-mail: dyachkov@infarkta.net;

Ani A. Simonyan, MD, Resident, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, National Research Medical Center, ORCID: 0000–0003–4371–7522, e-mail: Anchoi@yandex.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.1.8-005

Этиологическая структура и коморбидность кардиоэмболического инсульта

М. Л. Чухловина, Т. М. Алексеева, Е. С. Ефремова
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Чухловина Мария Лазаревна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail:
chukhlovina_ml@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
25.06.20 и принята к печати 03.02.21.*

Резюме

В последнее время в структуре инсульта все более значимая доля отводится кардиоэмболическому (КЭ) подтипу. В связи с этим возникает вопрос о причинах КЭ инсульта на современном этапе. Клинический опыт свидетельствует, что наличие коморбидных расстройств оказывает большое влияние на течение заболевания, его раннюю диагностику, терапию и прогноз. При этом данные о структуре КЭ инсульта и коморбидных состояниях немногочисленны и противоречивы. **Целью** работы было изучение этиологической структуры КЭ инсульта и его коморбидности на основе работы Регионального сосудистого центра. **Материалы и методы.** В исследование включены 62 больных в остром периоде ишемического инсульта в возрасте от 44 до 96 лет. Для оценки ожидаемого риска инсульта за год у обследованных больных была использована шкала CHA2DS2-VASc. **Результаты** исследования свидетельствуют, что в этиологической структуре КЭ инсульта доминирует фибрилляция предсердий, затем следует острый инфаркт миокарда. Установлено, что, по сравнению с атеротромботическим инсультом, КЭ инсульт отличается более высоким индексом коморбидности, что, видимо, является одним из факторов, ухудшающим его прогноз. Определение суммарного балла по шкале CHA2DS2-VASc у пациентов, перенесших КЭ инсульт, показало высокий риск повторного острого нарушения мозгового кровообращения. **Заключение.** В связи с вышесказанным необходим междисциплинарный подход к диагностическому и лечебному процессу с участием кардиолога и невролога для повышения эффективности терапии и улучшения прогноза заболевания.

Ключевые слова: инсульт, кардиоэмболический инсульт, коморбидность, структура инсульта

Для цитирования: Чухловина М. Л., Алексеева Т. М., Ефремова Е. С. Этиологическая структура и коморбидность кардиоэмболического инсульта. Артериальная гипертензия. 2021;27(1):110–116. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-110-116

Etiological structure and comorbidity of cardioembolic stroke

M. L. Chukhlovina, T. M. Alekseeva, E. S. Efremova
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Mariya L. Chukhlovina,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratova street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail:
chukhlovina_ml@almazovcentre.ru

Received 25 June 2020;
accepted 3 February 2021.

Abstract

Objective. Cardioembolic (CE) subtype has recently become increasingly important in the structure of brain stroke. This raises the question about the causes of CE stroke at the present stage. Clinical experience shows that the presence of comorbid disorders has a great influence on the course, early diagnosis, therapy and prognosis of the disease. However, the data on the structure of CE stroke and comorbid disorders are contradictory. This article aimed at studying etiological structure of CE stroke and its comorbidities. **Design and methods.** The study included 62 patients at the acute phase of ischemic stroke aged from 44 to 96 years. The CHA2DS2-VASc scale was used to evaluate the expected annual stroke risk. **Results.** Our data show that the etiological structure of the CE stroke is presented predominantly by atrial fibrillation, followed by acute myocardial infarction. Compared to atherothrombotic stroke, the CE stroke was found to have a higher comorbidity index. CHA2DS2-VASc total score in patients with CE stroke showed a high risk of recurrent acute cerebrovascular accident. **Conclusions.** Thus, an interdisciplinary approach to the diagnostic and treatment process involving a cardiologist and neurologist is required in order to improve the effectiveness of therapy and prognosis.

Key words: stroke, cardioembolic stroke, comorbidity, etiological structure

For citation: Chukhlovina ML, Alekseeva TM, Efremova ES. Etiological structure and comorbidity of cardioembolic stroke. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(1):110–116. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-110-116

Введение

Актуальной проблемой современной медицины является изучение факторов риска, патогенеза, совершенствование диагностики и лечения ишемического инсульта (ИИ) — одной из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации взрослого населения в большинстве стран мира [1, 2]. Согласно международной классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment criteria), выделяют пять патогенетических подтипов ИИ: атеротромботический, кардиоэмболический (КЭ), лакунарный, инсульт другой установленной этиологии, инсульт неустановленной этиологии [3]. Долгие годы считалось, что в структуре ИИ преоб-

ладает атеротромботический инсульт, а на долю КЭ инсульта приходится от 15 % до 30 % всех случаев инфаркта головного мозга.

Однако совершенствование кардиологических методов обследования и нейровизуализации привели к пониманию того, что кардиологический инсульт (КЭ) встречается намного чаще, чем нам представлялось. При обследовании 194 больных с ИИ с окклюзией крупных церебральных артерий установлено, что КЭ инсульт выявлялся у 56,7 %, атеротромботический — у 22,2 %, у 21,1 обследованных этиология не была установлена [4]. Анализ этиологии ИИ у 6124 пациентов показал, что больные с КЭ инсультом составляли 47,1 % [5]. В этой

связи возникает вопрос о причинах КЭ инсульта на современном этапе, поскольку установление причинного фактора развития заболевания влияет на тактику лечения, позволяет предупредить повторный инсульт. Клинический опыт свидетельствует, что на течение заболевания, раннюю диагностику, терапию и его прогноз большое влияние оказывает наличие коморбидных расстройств. При этом под заболеваниями или нарушениями, коморбидными данной болезни, понимают такие, которые встречаются при указанном заболевании наиболее часто и имеют совместные с ним этиологические или патогенетические механизмы [6]. В то же время данные о причинах КЭ инсульта и коморбидных ему заболеваниях немногочисленны и противоречивы [7, 8]. Для лечебного процесса практическое значение имеют этиологическая структура и коморбидность КЭ инсульта. В этой связи **целью** работы стало изучение этиологической структуры КЭ инсульта и его коморбидности, на основе работы Регионального сосудистого центра Мариинской больницы Санкт-Петербурга.

Материалы и методы

В исследование включены 62 больных, госпитализированных по «скорой помощи», в остром периоде ИИ в возрасте от 44 до 96 лет, медиана — 78 лет. Набор пациентов в исследуемые группы проводился в течение 1,5 года. Дизайн исследования — open label. Пациенты подписывали информированное согласие. Обследование включало неврологический осмотр, ультразвуковую доплерографию брахиоцефальных артерий, дуплексное сканирование сосудов головы и шеи, ЭКГ, эхокардиографию, суточный мониторинг пульса и артериального давления, ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей, рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, проведение нейровизуализации — КТ (компьютерной томографии), МРТ (магнитно-резонансной томографии) головного мозга, МР-ангиография церебральных сосудов, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, липидограмму, коагулограмму. Пациенты консультированы кардиологом, офтальмологом. Среди пациентов не было больных, принимавших варфарин. Для оценки риска инсульта у лиц с фибрилляцией предсердий (ФП) использована шкала CHA₂DS₂-VASc, которая включает несколько основных независимых факторов риска ИИ и широко используется в клинической практике. В настоящее время появились исследования по эффективному применению шкалы CHA₂DS₂-VASc не только у больных с КЭ инсультом с наличием ФП, но и без ФП [9]. В этой связи данная шкала была использована для всей

1-й группы. Критерии включения: пациенты с ИИ (КЭ и атеротромботическим) в остром периоде, находящиеся на лечении в Региональном сосудистом центре Мариинской больницы Санкт-Петербурга. Критерии исключения: наличие в анамнезе черепно-мозговой травмы, наличие острых инфекционных заболеваний в момент обследования, злоупотребление алкоголем. Пациенты с первичными и вторичными геморрагическими поражениями исключались из обследования на основании данных компьютерной томографии головного мозга.

Коморбидность оценивали по шкале Чарлсона, анализируя встречаемость при ИИ язвы желудка, двенадцатиперстной кишки, поражение почек, печени, периферических артерий, легких, сахарного диабета, онкологических заболеваний. Под «поражением почек» понимали наличие в анамнезе данных о хронических гломерулонефрите и пиелонефрите. При вычислении индекса Чарлсона суммируются баллы за возраст и соматические заболевания [10].

Статистическая обработка проводилась с помощью U-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни, позволяющего оценить значимость различий в двух несвязанных выборках. Данные исследования представляли в виде крайних значений выборки с указанием медианы. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Критерий Хи-квадрат, как принято в статистике, использовали для анализа качественных данных, анализа частот при оценке очагов ишемии в зависимости от бассейна кровоснабжения у пациентов с ИИ и анализе структуры коморбидности при ИИ.

Результаты

Согласно международной классификации TOAST, все пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — 42 пациента с КЭ инсультом; 2-я группа — 20 пациентов с атеротромботическим инсультом. Пациенты с КЭ соответствовали диагностическим критериям TOAST для КЭ: выявлялось наличие кардиального источника эмболии высокого или среднего риска; повреждение коры головного мозга, мозжечка, субкортикальных структур превышало 1,5 см в диаметре, по данным нейровизуализации; отмечались предшествующие транзиторные ишемические атаки или ИИ более чем в одном артериальном бассейне. Была исключена артерио-артериальная эмболия.

Больные с атеротромботическим инсультом соответствовали диагностическим критериям TOAST для атеротромбоза: отмечались стеноз больше 50 % или окклюзия крупных церебральных артерий либо кортикальных артерий вследствие атеросклероза. Отсутствовали лакунарные синдромы. Размер оча-

га поражения в коре, подкорковом веществе, мозжечке, стволе головного мозга превышал 1,5 см. Отсутствовали кардиальные причины для эмболии и очаги инфаркта головного мозга меньше 1,5 см в подкорковом веществе и стволе головного мозга.

Обе группы пациентов статистически значимо не отличались по возрасту: в 1-й группе возраст варьировал от 44 до 96 лет (медиана — 77); во 2-й группе — от 60 до 91 года (медиана — 79), $p > 0,05$. Атеротромботический подтип инсульта подтверждался также выявлением значительно повышенного уровня холестерина и индекса атерогенности во 2-й группе. Уровень холестерина в 1-й группе варьировал от 2,34 до 9,9 ммоль/л (медиана — 4,98), во второй от 4,2 до 9,3 ммоль/л (медиана — 7,61), $p = 0,001$. Индекс атерогенности в 1-й группе изменялся от 1,1 до 7,1 (медиана — 2,55), во второй — от 1,5 до 5,9 (медиана — 3,45), $p < 0,02$. Неврологические проявления КЭ инсульта и атеротромботического инсульта были сходными. Это объясняется отсутствием статистически значимых изменений в распределении очагов поражения головного мозга в зависимости от бассейна кровоснабжения: каротидный или вертебро-базилярный (табл. 1). При использовании критерия Хи-квадрат статистически значимые различия не выявлялись ($p = 0,28$). Следует подчеркнуть, что наши результаты согласуются с последними данными других авторов, которые не выявили преимущественного поражения какого-либо из бассейнов кровоснабжения при КЭ инсульте [11].

У пациентов с КЭ инсультом были выявлены следующие причины развития инфаркта головного мозга: ФП — у 87,4%; острый инфаркт миокарда — у 9,5%; митральный стеноз и недостаточность — у 2,3%; небактериальный эндокардит — 4,6%; механический протез клапана сердца — 2,3%. Антикоагулянтная терапия (при наличии показаний) не была назначена 25,7% больным, а в подгруппе пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, — 13,4%.

Известно, что наличие коморбидных заболеваний не только повышает вероятность развития инсульта, но и изменяет ответ организма на острую ишемию. Обследование по шкале Чарлсона для определения индекса коморбидности показало следующее. Индекс коморбидности в первой группе был выше, чем во второй группе: соответственно от 3 до 11 (медиана 7) и от 3 до 10 (медиана 5) баллов, $p = 0,012$. Следует подчеркнуть, что индекс коморбидности был высоким в обеих группах. Видимо, имело значение и то, что обследованные больные принадлежали к старшей возрастной группе. Показано, что коморбидность увеличивается с возрастом [12]. Наличие коморбидных заболеваний ухудшает прогноз пациентов, перенесших инсульт, после выписки из стационара [13]. В структуре коморбидности обследованных нами больных наиболее часто встречались поражение почек и сахарный диабет (табл. 2). Показано, что у пациентов 1-й группы поражение почек отмечено в 50%, сахарный диа-

Таблица 1

ОЧАГИ ИШЕМИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ БАССЕЙНА КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Бассейн	1-я группа	2-я группа
Каротидный	38 (76%)	14 (63,6%)
Вертебро-базилярный	12 (24%)	8 (36,3%)

Примечание: критерий Хи-квадрат: статистически значимые различия не выявлялись, $p = 0,28$.

Таблица 2

СТРУКТУРА КОМОРБИДНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Заболевание	1-я группа	2-я группа
Язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки	5 (12%)	1 (5%)
Поражение почек	21 (50%)	9 (45%)
Поражение печени	2 (4,7%)	0
Поражение легких	9 (21,4%)	3 (15%)
Сахарный диабет	13 (30,9%)	2 (10%)
Онкологические заболевания	3 (7,1%)	2 (10%)
Поражение периферических артерий	4 (9,5%)	1 (5%)

Примечание: критерий Хи-квадрат: статистически значимые различия между группами по структуре коморбидности не выявлялись по всем изученным показателям, $p > 0,05$.

бет — в 30,9% случаев. Наличие поражения почек и сахарного диабета у пациентов с КЭ инсультом ухудшает течение и прогноз инсульта [14]. В то же время структура коморбидности не отличалась у пациентов 1-й группы и 2-й группы ($p > 0,05$). Выявлялась только тенденция к увеличению коморбидности по сахарному диабету в 1-й группе по сравнению со 2-й группой ($p = 0,07$). Оценка риска ИИ и тромбозомболизма была проведена в 1-й группе по шкале CHA2DS2-VASc. Показатель варьировал от 2 до 9 баллов (медиана — 6 баллов). Известно, что 6 баллов по шкале CHA2DS2-VASc свидетельствуют о высоком риске инсульта. Ожидаемая частота инсультов за год в таком случае составляет 9,8%.

Обсуждение

Согласно результатам нашего исследования, ведущей причиной КЭ инсульта была ФП, что согласуется с данными литературы [15, 16]. Считают, что наличие ФП увеличивает риск ИИ в 5 раз и почти в 2 раза смертность от инсульта. Встречаемость ФП в амбулаторной кардиологической практике Санкт-Петербурга составляет 7,5% [15]. Недостатки в лечении пациентов с ФП, выявленные авторами исследования (практически каждый 4-й пациент не получал антикоагулянтную терапию при наличии показаний к ней), несомненно, способствуют развитию ИИ, в том числе — повторного инсульта.

Следующая по частоте причина КЭ инсульта в нашем исследовании — острый инфаркт миокарда. Неслучайно в клинической практике применяется термин «инфаркт-инсульт». Приходилось наблюдать пациентов, которые в течение 5–7 дней испытывали боли в области сердца, но не обращались к врачам. Только развившийся после этого гемипарез или тетрапарез служил поводом для вызова «скорой помощи» и госпитализации. Уже в приемном покое стационара выявлялся инфаркт миокарда, осложнившийся острым нарушением мозгового кровообращения. Наши результаты согласуются с данными о высоком риске развития ИИ у больных без ФП, перенесших инфаркт миокарда [17]. Клинический опыт свидетельствует, что в последние годы увеличилась частота небактериальных эндокардитов, причем протекают они нередко со стертой клинической картиной. В Региональных сосудистых центрах наряду с ЭКГ обязательно проводится эхокардиография, что позволяет выявить эндокардит как причину КЭ инсульта. Известно, что наличие механического протеза клапана сердца является источником КЭ высокого риска. В нашем исследовании на долю механического протеза клапана сердца как причины КЭ инсульта приходилось только 2,3%, что объясняется значительным уменьшением чис-

ла таких пациентов в стационарах. Однако в других исследованиях среди причин КЭ инсульта на патологию клапанов сердца приходится до 4% случаев [7]. В последние годы в неврологические отделения стали реже поступать больные КЭ инсультами, причиной которых являются митральный стеноз и недостаточность, источники КЭ среднего риска. Среди обследованных нами пациентов не встретились больные с кардиомиопатией, хотя отмечается роль данного заболевания в этиологической структуре КЭ инсульта [8].

Необходимо отметить, что в шкале Чарлсона среди коморбидных заболеваний не выделяется отдельно артериальная гипертензия. Видимо, это связано с тем, что обычно артериальная гипертензия рассматривается как фактор риска инсульта. Однако у больных КЭ инсультом артериальную гипертензию в настоящее время стали рассматривать и как коморбидное состояние. Последнее основано на влиянии артериальной гипертензии на церебральную гемодинамику (гипоперфузия, снижение способности к ауторегуляции мозгового кровотока, увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера, эндотелиальная дисфункция), которое изменяет патофизиологию острого нарушения мозгового кровообращения [18]. Прогноз при КЭ инсульте хуже, а инвалидизация тяжелее, чем при других подтипах ИИ. Во многом прогноз определяется двумя факторами — выраженностью собственно церебрального поражения и тяжестью основного заболевания [19]. У таких больных часто бывают повторные инсульты, особенно при отсутствии адекватной терапии.

Заключение

Проведенные исследования свидетельствуют, что в этиологической структуре КЭ инсульта доминирует ФП, затем следует острый инфаркт миокарда. Установлено, что, по сравнению с атеротромботическим инсультом, КЭ инсульт отличается более высоким индексом коморбидности, что, видимо, является одним из факторов, ухудшающих его прогноз. Определение суммарного балла по шкале CHA2DS2-VASc у пациентов, перенесших КЭ инсульт, показало высокий риск повторного острого нарушения мозгового кровообращения. В этой связи лечение пациентов с КЭ инсультом должно проводиться неврологом при активном участии кардиолога с учетом коморбидных заболеваний. Комплексная терапия КЭ инсульта требует назначения оральных антикоагулянтов по схеме «1–3–6–12», рекомендованной Европейским обществом специалистов по лечению пациентов с нарушением ритма сердца: после транзиторной ишемической атаки — в 1-е

сутки, после малого инсульта — спустя 3 суток, после ИИ средней тяжести — через 6 суток, после тяжелого — спустя 12 суток [20]. Большое значение имеет лечение коморбидных состояний, поскольку от этого тоже зависит исход КЭ инсульта. Такой подход будет способствовать повышению эффективности терапии, улучшению прогноза заболевания, повышению качества жизни пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Шляхто Е. В., Звартау Н. Э., Виллеальде С. В., Яковлев А. Н., Соловьева А. Е., Авдонина Н. Г. Реализованные модели и элементы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в регионах Российской Федерации: перспективы трансформации в региональные системы управления сердечно-сосудистыми рисками. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):3792. doi:10.15829/1560-4071-2020-4-3792. [Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, Yakovlev AN, Soloveva AE, Avdonina NG et al. Implemented models and elements for heart failure care in the regions of the Russian Federation: prospects for transformation into regional cardiovascular risk management systems. Russ J Cardiol. 2020;25(4):3792. doi:10.15829/1560-4071-2020-4-3792. In Russian].
2. Ионов М. В., Звартау Н. Э., Конради А. О. Совместные клинические рекомендации ESH/ESC2018 по диагностике и ведению пациентов с артериальной гипертензией: первый взгляд. Артериальная гипертензия. 2018;24(3):351–358. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-351-358. [Ionov MV, Zvartau NE, Konradi AO. First, look at new 2018 joint ESH/ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(3):351–358. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-351-358. In Russian].
3. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. Stroke. 1993;24(1):35–41.
4. Chen Z, Shi F, Zhang M, Gong X, Lin L, Lou M. Prediction of the multisegment clot sign on dynamic CT angiography of cardioembolic stroke. Am J Neuroradiol. 2018;39(4):663–668. doi:10.3174/ajnr.A5549
5. Park H-K, Lee JS, Hong KS, Cho YJ, Park J-M, Kang K et al. Statin therapy in acute cardioembolic stroke with no guidance-based indication. Neurology. 2020;12;94(19):e1984-e1995. doi:10.1212/WNL.0000000000009397
6. De Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. J Clin Epidemiol. 2003;56(3):221–229. doi:10.1016/S0895-4356(02)00585-1
7. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic stroke. Circ Res. 2017;120(3):514–526. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308407
8. Patel AR, Patel AR, Desai S. The Underlying stroke etiology: a comparison of two classifications in a rural setup. Cureus. 2019;11(7):e5157. doi:10.7759/cureus.5157
9. Fernandez JS, Ortiz MR, Ballesteros FM, Luque CO, Penas ER, Ortega MD et al. CHA₂DS₂-VASc score as predictor of stroke and all-cause death in stable ischemic heart disease patients without atrial fibrillation. J Neurol. 2020;267(10):3061–3068. doi:10.1007/s00415-020-09961-7
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis. 1987;40(5):373–383.
11. Pierik R, Algra A, van Dijk E, Erasmus ME, van Gelder IC, Koudstaal PJ et al. Distribution of cardioembolic stroke: A Cohort Study. Cerebrovasc Dis. 2020;49(1):97–104. doi:10.1159/000505616
12. Navis A, Garcia-Santibanez R, Skliut M. Epidemiology and outcomes of ischemic stroke and transient ischemic attack in the adult and geriatric population. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019;28(1):84–89.
13. Corraini P, Szépligeti SK, Henderson VW, Ording AG, Horváth-Puhó EE, Sørensen HT. Comorbidity and the increased mortality after hospitalization for stroke: A Population-Based Cohort Study. J Thromb Haemost. 2018;16(2):242–252. doi:10.1111/jth.13908
14. Abtan J, Bhatt DL, Elbez Y, Sorbets E, Eagle K, Ikeda Y. Residual ischemic risk and its determinants in patients with previous myocardial infarction and without prior stroke or TIA: Insights From the REACH Registry. Clin Cardiol. 2016;39(11):670–677. doi:10.1002/clc.22583
15. Ионин В. А., Барашкова Е. И., Филатова А. Г., Баранова Е. И., Шляхто Е. В. Фибрилляция предсердий в коргте амбулаторных пациентов Санкт-Петербурга: встречаемость, факторы риска, антиаритмическая терапия и профилактика тромбоэмболических осложнений. Артериальная гипертензия. 2020;26(2):192–201. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-201. [Ionin VA, Barashkova EI, Filatova AG, Baranova EI, Shlyakhto EV. Atrial fibrillation in St Petersburg cohort: frequency, risk factors, antiarrhythmic therapy and thromboembolism prevention. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(2):192–201. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-201. In Russian].
16. Khurshid S, Trinquart L, Weng L-C, Hulme OL, Guan W, Ko D et al. Atrial fibrillation risk and discrimination of cardioembolic from noncardioembolic stroke. Stroke. 2020;51(5):1396–1403. doi:10.1161/STROKEAHA.120.028837
17. Ferreira JP, Girerd N, Gregson J, Latar I, Sharma A, Pfeffer MA et al. Stroke risk in patients with reduced ejection fraction after myocardial infarction without atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2018;71(7):727–735. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.011
18. Cipolla MJ, Liebeskind DS, Chan S-L. The Importance of comorbidities in ischemic stroke: impact of hypertension on the cerebral circulation. J Cereb Blood Flow Metab. 2018;38(12):2129–2149. doi:10.1177/0271678X18800589
19. Дамулин И. В., Андреев Д. А., Салпагарова З. К. Кардиоэмболический инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(1):80–863. doi:10.14412/2074-2711-2015-1-80-86. [Damulin IV, Andreev DA, Salpagarova ZK. Cardioembolic stroke. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;(1):80–86. doi:10.14412/2074-2711-2015-1-80-86. In Russian].
20. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2013;15(5):625–651. doi:10.1093/europace/eut083

Информация об авторах

Чухловина Мария Лазаревна — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2233-0257, e-mail: chukhlovina_ml@almazovcentre.ru;

Алексеева Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии и психиатрии

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–4441–1165, e-mail: alekseeva_tm@almazovcentre.ru;

Ефремова Екатерина Сергеевна — клинический ординатор кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–8695–2816, e-mail: catharinaephraim@gmail.com.

Author information

Mariya L. Chukhlovina, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0003–2233–0257, e-mail: chukhlovina_ml@almazovcentre.ru;

Tat'ayna M. Alekseeva, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–4441–1165, e-mail: alekseeva_tm@almazovcentre.ru;

Ekaterina S. Efremova, MD, Resident, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–8695–2816, e-mail: catharinaephraim@gmail.com.