

# Дисфункция эндотелия как значимый маркер развития неблагоприятного клинического исхода у пациентов с фибрилляцией предсердий в течение года после перенесенного кардиоэмболического инсульта

И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

## Резюме

**Цель исследования.** Изучить прогностическую значимость маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) в развитии неблагоприятного клинического исхода (смерти) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) в течение года после перенесенного кардиоэмболического инсульта (КЭИ).

**Материалы и методы.** Методом систематической стратифицированной многоступенчатой случайной выборки включено в исследование 260 больных с впервые диагностированной (вДФП), пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами ФП, перенесших КЭИ. Длительность наблюдения составила 12 мес. На визитах (V): V<sub>1</sub> – начало исследования, V<sub>2</sub> – через 180 (±5) дней и V<sub>3</sub> – через 360 (±5) дней оценивали уровень фактора Виллебранда (ФВ), антитромбина III (АТ III) и плазминогена.

**Результаты и обсуждение.** В течение года наблюдения у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, отмечен высокий уровень смертности. За весь период умерло 38 (14,6%) пациентов, из них 15 (23,0%) – в группе с вДФП, 6 (9,2%) – в группе с пароксизмальной формой ФП, 7 (10,8%) – в группе с персистирующей формой ФП и 10 (15,4%) – в группе с постоянной формой ФП. Через год наблюдения уровень ФВ у больных с вДФП был выше, чем у пациентов всех групп, и статистически значимым в отношении больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. Показатель АТ III имел значение в группе пациентов с вДФП и с постоянной формой ФП, в этих же группах не произошло статистически значимого его увеличения через год наблюдения. Установлено, что у выживших с вДФП АТ III (73,54±8,67%) был выше ( $p=0,002$ ) в сравнении с умершими (65,77±6,01%). В группе больных с пароксизмальной формой ФП у выживших АТ III (77,75±10,15%) был выше ( $p=0,031$ ) в сравнении с умершими (69,25±5,80%). У пациентов с персистирующей формой ФП у выживших АТ III (76,57±9,09%) был выше ( $p=0,002$ ) в сравнении с умершими (65,60±2,21%). Учитывая результаты анализа динамики маркеров ЭД, можно предполагать, что АТ III является наиболее четким прогностическим маркером для изучаемой когорты больных.

**Заключение.** Выявление и коррекция ЭД при ФП у больных в течение года после перенесенного КЭИ могут позволить оптимизировать тактику ведения пациентов и улучшить прогноз заболевания.

*Ключевые слова:* фибрилляция предсердий, кардиоэмболический инсульт, эндотелиальная дисфункция, смертность, Диваза.

*Для цитирования:* Золотовская И.А., Давыдкин И.Л. Дисфункция эндотелия как значимый маркер развития неблагоприятного клинического исхода у пациентов с фибрилляцией предсердий в течение года после перенесенного кардиоэмболического инсульта. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (1): 53–59.

DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000030

## Endothelial dysfunction a significant marker of adverse clinical outcome in patients with atrial fibrillation after cardioembolic stroke

I.A. Zolotovskaya, I.L. Davydkin

Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

**Aim.** To study the prognostic significance of endothelial dysfunction (ED) markers in the development of adverse clinical outcome (death) in patients with atrial fibrillation (AF) within a year after cardioembolic stroke.

**Materials and methods.** 260 patients with newly diagnosed (nAF), paroxysmal, persistent and permanent forms of AF who underwent stroke were included. Duration of observation-12 months. V<sub>1</sub> – the beginning of the study: V<sub>2</sub> – 180 (±5) days and V<sub>3</sub> – 360 (±5) evaluated the level of von Willebrand factor (fW), antithrombin III (AT III) and plasminogen.

**Results and discussion.** During the year of follow-up, patients with AF who underwent and had a high mortality rate. During the whole period 38 (14.6%) patients died, 15 (23.0%) – in the group with nAF, 6 (9.2%) – in the group with paroxysmal AF, 7 (10.8%) – in the group with persistent AF and 10 (15.4%) – in the group with permanent AF. After a year of follow-up, the level of fW in patients with nAF was higher than in patients of all groups, and statistically significant in patients with paroxysmal and persistent forms of AF. At III was important in the group of patients with nAF and with a constant form of AF, in the same groups there was no statistically significant increase in a year of follow-up. It was found that in survivors with nAF at III (73.54±8.67%) higher ( $p=0.002$ ) compared with the dead (65.77±6.01%). In the group of patients with paroxysmal AF in survivors of III (77.75±10.15%) higher ( $p=0.031$ ) compared with the dead (69.25±5.80%). In patients with persistent AF, the survivors of III (76.57±9.09%) were higher ( $p=0.002$ ) compared to the dead (65.60±2.21%). Taking into account the results of the analysis of the dynamics of ed markers, it can be assumed that AT III is the most accurate prognostic marker for the studied cohort of patients.

**Conclusion.** Detection and correction of ED in AF in patients within a year after stroke can optimize the tactics of management of patients and improve the prognosis of the diseases.

*Keywords:* atrial fibrillation, cardioembolic stroke, endothelial dysfunction, mortality, Divaza.

*For citation:* Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L. Endothelial dysfunction a significant marker of adverse clinical outcome in patients with atrial fibrillation after cardioembolic stroke. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (1): 53–59.

DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000030

АГ – артериальная гипертензия  
 АТ III – антитромбин III  
 вдФП – впервые диагностированная форма ФП  
 ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
 ИБС – ишемическая болезнь сердца  
 КЭИ – кардиоэмболический инсульт  
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

СД – сахарный диабет  
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
 ФВ – фактор Виллебранда  
 ФП – фибрилляция предсердий  
 ХБП – хроническая болезнь почек  
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
 ЭД – эндотелиальная дисфункция

Фибрилляция предсердий (ФП) – аритмия, ассоциированная с высокой смертностью и риском развития кардиоэмболического инсульта (КЭИ) [1–3]. Известно, что первый год после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) самый неблагоприятный в отношении риска развития неблагоприятного клинического исхода – смерти [4]. Пациенты с ФП – лица, имеющие осложненный соматический анамнез, во многом определяющий риски развития повторных тромбоэмболических катастроф. Негативный коморбидный фон обусловлен наличием таких заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая болезнь почек (ХБП), каждое из которых в случае декомпенсации может самостоятельно оказывать негативное влияние на выживаемость пациентов с ФП, перенесших КЭИ. Данное обстоятельство обусловлено множественностью поражения сосудистой системы с каскадом патофизиологических реакций на уровне микроциркуляторного русла, развитием дисфункции эндотелия, что приводит к хронической ишемии органов и тканей.

Возможно предположить, что соматическая патология с прогрессированием эндотелиальной дисфункции (ЭД) – условие для формирования повторного ОНМК и как следствие увеличения смертности, особенно среди пациентов старших возрастных групп.

Нами выдвинута гипотеза о взаимосвязи ЭД и рисками развития неблагоприятного клинического исхода (смерти) у пациентов с ФП в течение года после перенесенного КЭИ. Проведенный анализ исследований и доказательных материалов, результаты которых опубликованы и доступны на таких ресурсах, как PubMed, EMBASE, Cochrane, E-Library, выявил отсутствие подобных работ.

**Целью** нашей работы стало изучение прогностической значимости маркеров ЭД в развитии неблагоприятного клинического исхода (смерти) у пациентов с ФП в течение года после перенесенного КЭИ.

## Материалы и методы

В период с 01 января 2014 по 30 января 2015 г. проведено проспективное наблюдательное исследование, в которое методом систематической стратифицированной многоступенчатой случайной выборки больных с впервые диагностированной, пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами ФП г. Самары включено 1025 пациентов.

**Критерии включения в исследование:** 1. ФП неклапанного генеза; 2. Верифицированный диагноз КЭИ в каротидном бассейне давностью  $\leq 90$  дней; 3. Возраст  $\geq 60$  лет; 4. Отсутствие гемодинамически значимого стеноза в бассейне

сонных артерий; 5. Тяжесть инсульта по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)  $\leq 10$  баллов.

**Критерии не включения:** 1. Заболевания щитовидной железы; 2. Злокачественное новообразование в анамнезе; 3. Невозможность самостоятельно и(или) с помощью информатора отвечать на вопросы анкет из-за неврологического дефицита.

За критерии впервые диагностированной формы ФП (вдФП) рассматривали все эпизоды ФП, документировано подтвержденные и возникшие в остром периоде КЭИ у пациентов без аритмогенного анамнеза.

**Конечная точка – прогностическая значимость маркеров ЭД в развитие смертельных событий (общей смертности) у пациентов с ФП в течение года после перенесенного КЭИ.**

Критериям включения/не включения отвечало 260 больных. Длительность наблюдения составила 12 мес, в течение которых проведено три визита (V): V<sub>1</sub> – начало исследования, V<sub>2</sub> – через 180 ( $\pm 5$ ) дней от инсульта, и V<sub>3</sub> – через 360 ( $\pm 5$ ) дней от инсульта. Пациенты принимали лекарственные препараты в соответствии с имеющимися заболеваниями и назначениями лечащего врача: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ; эналаприл, лизиноприл, рамиприл), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (лазортан, ирбесартан, кандесартан, валсартан), диуретики (гипотиазид), блокаторы кальциевых каналов (амлодипин), статины (розувастатин, аторвастатин), бета-блокаторы (бисопролол), антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан, варфарин).

На всех визитах оценивали маркеры ЭД. Уровень фактора Виллебранда (ФВ) определяли количественно на автоматическом коагулометре Auto Clot (RAL, Испания), содержание антитромбина III (АТ III) и плазминогена – с использованием хромогенного субстрата на автоматическом анализаторе гемостаза АС-4 (Helena, Великобритания). Забор венозной крови проводился по стандартной методике, в спокойном состоянии пациента, в одно и то же время в интервале между 7:30 и 9:30 при помощи силиконизированных вакутейнеров с консервантом.

**Этическая экспертиза.** Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета.

**Методы статистического анализа.** Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета «IBM SPSS Statistics 21» (Лицензия №20130626-3). Для сравнения независимых групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA), при отклонении от нулевой гипотезы о равенстве средних в группах прово-

*Сведения об авторах:*

Давыдкин Игорь Леонидович – проректор по научной и инновационной работе, д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, главный внештатный гематолог Минздрава Самарской области; e-mail: dagi2006@rambler.ru

*Контактная информация:*

Золотовская Ирина Александровна – к.м.н., доцент каф. госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии; тел.: +7(927)768-78-94; e-mail: zolotovskay@list.ru

дили апостериорные тесты (сравнения групп попарно) по критерию Тьюки. Описание нормально распределенных количественных признаков приведено с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения ( $M \pm SD$ ). Для анализа использована описательная статистика с применением параметрического критерия ( $t$ -критерия Стьюдента). Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

**Характеристика участников программы.** Методом случайных чисел сформировано 4 группы пациентов, перенесших КЭИ, в зависимости от формы ФП: 1-я группа ( $n=65$ ) – больные с вДФП в остром периоде инсульта, 2-я группа ( $n=65$ ) – больные с пароксизмальной формой ФП, 3-я группа ( $n=65$ ) – с персистирующей (включая длительно персистирующую) формой ФП, 4-я группа ( $n=65$ ) – с постоянной формой ФП.

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, отражены в **табл. 1**.

На момент включения пациенты всех групп были сопоставимы по гендерному признаку, за исключением пациентов 3-й и 4-й группы при сравнении между собой. Отмечено, что пациенты 1-й и 2-й группы статистически значимо старше, чем больные 3-й и 4-й группы, но не различались по данному признаку между собой. У всех больных (100%) имела место АГ, а также высокая частота встречаемости ХБП, СД и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Следует отметить, что ХБП, СД и ХСН статистически значимо чаще встречались в группе больных с вДФП. Из указанных заболеваний у пациентов 1-й группы отмечен самый высокий процент пациентов с ХБП (80%), что в целом характеризует группу пациентов с вДФП как неблагоприятную в отношении отягощенного соматического статуса. Следует отметить, что в отношении лекарственной терапии по всем принимаемым препаратам группы больных не имели статистически значимых различий. Исключение составила группа пациентов с вДФП, где было статистически значимо меньше пациентов, принимающих бета-блокаторы, в сравнении с больными с постоянной и персистирующей формами ФП.

**Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика больных в группах на момент включения

Признак	Первая группа ( $n=65$ )	Вторая группа ( $n=65$ )	Третья группа ( $n=65$ )	Четвертая группа ( $n=65$ )	$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{1-4}$	$P_{2-3}$	$P_{2-4}$	$P_{3-4}$
Возраст, лет	72,26±4,47	68,54±4,87	69,88±3,48	73,63±3,13	<0,001	0,005	0,219	0,237	<0,001	<0,001
Пол										
Жен, $n/\%$	39/60,0	35/53,9	32/49,2	46/70,8	0,595	0,290	0,269	0,725	0,070	0,020
ИМТ, $кг/м^2$	28,5±2,9	28,7±3,1	28,9±2,5	29,4±3,2	0,834	0,963	0,755	0,891	0,565	0,795
Анамнез, $n/\%$										
АГ	65/100	65/100	65/100	65/100	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
ИБС	54/83,1	37/56,9	38/58,5	42/64,6	0,002	0,004	0,028	1,000	0,472	0,588
СД	36/55,4	19/29,2	30/46,2	24/36,9	0,005	0,054	0,380	0,070	0,456	0,374
ХСН	35/53,9	9/13,9	15/23,1	23/35,4	<0,001	0,001	0,052	0,258	0,008	0,177
ХБП	52/80,0	18/27,7	16/24,6	36/55,4	<0,001	<0,001	0,005	0,843	0,002	0,001
Лекарственная терапия, $n/\%$										
ИАПФ	34/57,3	35/53,8	37/56,9	34/57,3	0,069	0,842	1,000	0,935	0,197	0,746
Блокаторы рецепторов ангиотензина	29/44,6	26/40,0	25/38,5	28/43,1	0,654	0,095	0,547	0,881	0,692	0,528
Диуретики	38/58,5	35/53,8	38/58,5	37/56,9	0,274	1,000	0,485	0,274	0,391	0,869
Блокаторы кальцевых каналов	22/33,8	20/30,8	21/32,3	20/30,8	0,755	0,184	0,755	0,563	1,000	0,862
Бета-блокаторы	11/16,9	15/23,1	18/27,7	17/26,2	0,056	0,033	0,042	0,058	0,295	0,753
Антикоагулянты (варфарин)/НОАК	15/23,0	14/21,5	15/23,1	16/24,6	0,742	1,000	0,938	0,742	0,555	0,938
Статины	40/61,5	39/60,0	42/64,6	41/63,1	0,999	0,854	0,896	0,655	0,499	0,879
Ацетилсалициловая кислота	19/29,2	18/27,7	22/33,8	17/26,2	0,846	0,551	0,903	0,737	0,966	0,321
Сахароснижающие препараты	36/55,4	19/29,2	30/46,2	24/36,9	0,005	0,054	0,380	0,070	0,456	0,374

*Примечание.* Статистически достоверные различия при  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения  $M \pm SD$ . ИМТ – индекс массы тела, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, НОАК – новые оральные антикоагулянты.

Таблица 2. Динамика показателей ЭД: ФВ, плазминогена и АТ III в период V<sub>1</sub>–V<sub>3</sub>

Показатель, %	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа	<i>p</i> ANOVA	<i>p</i> <sub>1-2</sub>	<i>p</i> <sub>1-3</sub>	<i>p</i> <sub>1-4</sub>	<i>p</i> <sub>2-3</sub>	<i>p</i> <sub>2-4</sub>
ФВ, V <sub>1</sub>	163,10±22,47	147,22±22,60	153,72±14,27	152,17±15,62	<0,001	<0,001	0,028	0,007	0,215	0,453
ФВ, V <sub>2</sub>	154,95±15,42	138,79±28,41	150,71±15,66	147,95±19,42	<0,001	<0,001	0,658	0,221	0,007	0,056
ФВ, V <sub>3</sub>	158,24±19,91	145,56±19,07	141,27±23,38	152,78±18,81	<0,001	0,008	<0,001	0,521	0,670	0,240
Плазминоген, V <sub>1</sub>	83,60±7,66	92,53±6,67	90,60±6,91	86,72±8,78	<0,001	<0,001	<0,001	0,089	0,473	<0,001
Плазминоген, V <sub>2</sub>	83,60±7,66	92,53±6,67	90,60±6,91	86,72±8,78	<0,001	<0,001	<0,001	0,089	0,473	<0,001
Плазминоген, V <sub>3</sub>	85,42±8,02	92,74±7,27	88,23±9,17	86,79±8,07	<0,001	<0,001	0,286	0,840	0,017	0,001
АТ III, V <sub>1</sub>	71,75±8,74	76,97±10,11	75,39±9,26	69,78±8,17	<0,001	0,007	0,105	0,607	0,756	<0,001
АТ III, V <sub>2</sub>	72,43±9,19	79,33±10,97	76,38±9,55	70,51±8,38	<0,001	<0,001	0,098	0,675	0,295	<0,001
АТ III, V <sub>3</sub>	71,22±11,09	80,93±12,78	73,46±11,22	70,58±9,48	<0,001	<0,001	0,676	0,988	0,001	<0,001

С учетом высокой степени отсутствия статистически значимых различий в отношении представленных в табл. 1 групп лекарственных средств, считаем возможным принять гипотезу об однородности изучаемых групп по данному признаку и отсутствию его значимого влияния на полученные нами результаты.

Нами подробно проанализированы изучаемые маркеры ЭД на всех визитах (табл. 2).

На момент включения в исследование уровень ФВ был статистически значимо выше у пациентов с вдФП, чем у больных с другими формами ФП. Также статистически значимо, чем в группе с пароксизмальной и персистирующей формами, у пациентов 1-й группы на V<sub>1</sub> был ниже уровень плазминогена. В отношении АТ III статистически значимая разница отмечена только в сравнении 1-й и 2-й группы больных.

В течение года наблюдения у пациентов с вдФП не отмечено статистически значимого снижения ФВ на V<sub>2</sub> (*p*=0,074) и V<sub>3</sub> (*p*=0,098) в сравнении с V<sub>1</sub>. Через год наблюдения уровень ФВ у больных вдФП, перенесших КЭИ, был выше, чем у пациентов всех групп, и статистически значимым в отношении больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. Не отмечено статистически значимого увеличения уровня плазминогена в группе пациентов с вдФП в сравнении V<sub>2</sub> (*p*=0,457) и V<sub>3</sub> (*p*=0,072) с V<sub>1</sub>. По результатам анализа данных уровня АТ III установлено наименьшее его значение в группе пациентов с вдФП и с постоянной формой ФП, в этих же группах не произошло статистически значимого его увеличения через год наблюдения.

Полученные в ходе проспективного наблюдения данные позволяют характеризовать пациентов всех групп негативно по изучаемым маркерам ЭД. Отдельно следует отметить, что пациенты с вдФП имели более тяжелую соматическую патологию и худший профиль маркеров ЭД.

В течение года наблюдения у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, отмечен высокий уровень смертности. За весь период наблюдения умерло 38 (14,6%) пациентов, из них 15 (23,0%) – в группе с вдФП, 6 (9,2%) – в группе с пароксизмальной формой ФП, 7 (10,8%) – в группе с персистирующей формой ФП и 10 (15,4%) – в группе с постоянной формой ФП. Сравнительный анализ пациентов всех групп по-

казал, что профиль выживших и умерших различался по ряду маркеров, однако статистически значимо только по АТ III. На рис. 1 представлены в сравнении показатель АТ III умерших и выживших пациентов во всех группах исследования на момент их включения.

Так, на V<sub>1</sub> для пациентов с вдФП отмечено, что у выживших в течение года показатель АТ III (73,54±8,67%) был статистически значимо выше (*p*=0,002) в сравнении с умершими (65,77±6,01%). В группе больных с пароксизмальной формой ФП у выживших в течение года больных на V<sub>1</sub> уровень АТ III (77,75±10,15%) был также статистически значимо выше (*p*=0,031) в сравнении с умершими (69,25±5,80%). У пациентов с персистирующей формой ФП выживших в течение года на V<sub>1</sub> уровень АТ III (76,57±9,09%) был статистически значимо выше (*p*=0,002) в сравнении с умершими (65,60±2,21%). В 4-й группе у выживших в течение года на V<sub>1</sub> уровень АТ III (70,85±8,26%) был так же, как и в предыдущих группах, статистически значимо выше (*p*=0,009) в сравнении с умершими (63,89±4,54%).

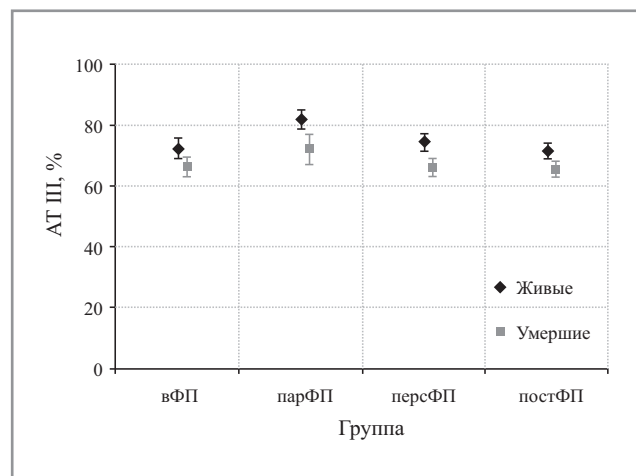


Рис. 1. Сравнение живых и умерших во всех группах больных с ФП, перенесших КЭИ.

**Таблица 3. Характеристика прогностических возможностей оценки риска смерти по многомерной логистической регрессионной модели**

Группа больных (n=260)	Предикторы в модели	Коэффициент регрессии	ОШ (95% ДИ)	p
	Плазминоген, %	-0,09	0,91 (0,85–0,97)	0,004
	АТ III, %	-0,15	0,86 (0,79–0,94)	0,001
	Константа	2,71	–	0,582

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Для всех пациентов с ФП, перенесших КЭИ, нами установлено, что согласно многомерной логистической регрессионной модели, представленной в табл. 3, прогностическими возможностями в отношении риска развития смертельного исхода обладают плазминоген и АТ III.

Учитывая результаты анализа динамики маркеров ЭД, можно предполагать, что АТ III является наиболее четким прогностическим маркером для изучаемой когорты больных. На рис. 2 и 3 (см. на цв. вклейке) представлены кривые Каплана–Майера, отражающие прогностическую значимость АТ III в целом по группе пациентов с ФП, перенесших КЭИ, и в группе больных с вдФП соответственно.

## Обсуждение

Современные знания о потенциальной роли эндотелия в условиях повреждения свидетельствуют о его неотъемлемом вкладе в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений [5, 6]. Изучение параметров ЭД у пациентов с ФП и их потенциальной прогностической значимости в течение года после перенесенного КЭИ представляется чрезвычайно важным вопросом, ответ на который позволит в условиях реальной клинической практики снизить смертность в данной популяции больных.

Эндотелий описан как «сердечно-сосудистый эндокринный орган», участвующий в регуляции сосудистого тонуса, нарушениях системы гемостаза, процессах ремоделирования кровеносных сосудов и ангиогенезе. Поврежденный эндотелий способствует гемокоагуляции и тромбообразованию. ЭД – обратимый процесс, поэтому в клинической практике используются препараты, имеющие тропность к структурам эндотелия и влияющие на уменьшение степени ЭД. На сегодняшний день известно несколько фармакологических групп лекарственных средств, благоприятно действующих на функциональное состояние эндотелия [7]. *Статины* помимо коррекции дислипидемии обладают достаточной эффективностью в восстановлении нарушенной эндотелиальной функции. В ходе изучения влияния статинов на эндотелий показано, что препараты данной группы улучшают барьерную функцию эндотелиоцитов в отношении липопротеинов низкой плотности, предотвращают активацию адгезивных свойств эндотелия и снижают проницаемость сосудистой стенки [8]. *Ацетилсалициловая кислота* – «золотой стандарт» антиагрегантной терапии. В основе ее антиагрегантного действия лежит необратимое связывание фермента циклооксигеназы-1 тромбоцитов с последующим уменьшением синтеза индукторов агрегации тромбоцитов: простагландинов и тромбоксана А2, дополнительно являющегося мощным вазоконстриктором. Альтернативные механизмы действия ацетилсалициловой кислоты препятствуют окислению липопротеинов высокой плотности, уменьшают образование свободных радикалов. Доказано снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и ИБС за счет способности ацетилсалициловой кислоты восстанавливать эндотелийзависимую

вазодилатацию [9]. Влияние *ИАПФ* на образование эндотелием биологически активных веществ, обладающих протромбогенным и митогенным действием, предупреждает возникновение или прогрессирование атеротромбоза, вызывает регресс структурно-функциональных изменений в стенках сосудов – тормозит рост и пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов [10]. *Нитраты*. Длительная вазодилатация на фоне постоянного приема нитропрепаратов по механизму обратной связи способна возбуждать симпатoadреналовую систему, что рассматривается как нежелательное действие при ССЗ. Существуют данные, подтверждающие образование пероксинитрита на фоне терапии нитратами, обладающего агрессивными свойствами по отношению к ДНК с возникновением мутаций, индуцирующего окисление фосфолипидов клеточных мембран. Длительный прием вазодилаторов истощает эндогенный запас сульфгидрильных групп, благодаря которым реализуется эффект NO, и может блокировать работу данной системы [11].

Собственные результаты показывают, что на начало исследования в группах имелась негативная тенденция в отношении маркеров ЭД. В группе пациентов с вдФП она носила статистически значимый характер, что во взаимосвязи с выраженной сопутствующей патологией представляет данную группу уязвимой в отношении риска развития неблагоприятного клинического исхода. Можно предположить, что уже на начало исследования риски развития повторных тромбозомболических событий, провоцируемых наличием ЭД, были крайне велики. Это подтвердили результаты анализа выживших и умерших больных с ФП в течение года наблюдения после перенесенного КЭИ.

В результате проведенной терапии у пациентов не выявлены значимые изменения уровней маркеров ЭД, что диктует необходимость поиска новых лекарственных препаратов, способных влиять на эндотелий.

*Синтетические аналоги простациклина*. Простациклин относится к биологически активным веществам, образующимся в клетках организма из арахидоновой и некоторых других ненасыщенных жирных кислот (например, дигомолиноленовой), содержащихся в фосфолипидах клеточных мембран. Препараты подавляют агрегацию, адгезию и активацию тромбоцитов, вызывают вазодилатацию, снижают повышенную сосудистую проницаемость, активируют фибринолиз, подавляют адгезию и миграцию лейкоцитов после повреждения эндотелия. Синтетические аналоги простациклина используют при облитерирующих заболеваниях периферических сосудов, легочной гипертензии (илопрост). Использование препаратов при ССЗ ограничено в связи с повышенным риском развития острых сердечно-сосудистых осложнений [12]. *Препараты на основе релиз-активных антител*. В состав препарата Диваза входят релиз-активные антитела к мозгоспецифическому белку S100 и eNOS. На экспериментальных моделях показано, что один из активных компонентов препарата улучшает метаболизм эндотелия сосудов, снижает содержание

десквамированных эндотелиоцитов в крови; в условиях индуцированного дефицита NO участвует в регуляции сосудистого тонуса, приближая показатель экспрессии eNOS к его значению у интактных животных. У животных с моделированной ишемией препарат увеличивает уровень микроциркуляции [13–16]. Клиническая эффективность препарата Диваза изучалась в серии сравнительных рандомизированных исследований. Е.И. Чуканова и соавт. (2015) исследовали влияние Дивазы на фибриноген и ФВ. В результате терапии Дивазой отмечено уменьшение уровней ФВ и фибриногена в плазме крови ( $p < 0,01$ ) [17]. В исследовании В.В. Фатеевой и соавт. (2016) на фоне приема Дивазы отмечено снижение до нормальных значений уровней С-реактивного белка, тогда как в группе сравнения подобной динамики не отмечалось ( $p < 0,05$ ). В основной группе уровень эндотелина-1 приблизился к норме, в группе сравнения – повысился ( $p < 0,05$ ) [18]. В.В. Фатеева и соавт. (2017) продемонстрировали снижение на фоне терапии препаратом Диваза исходно повышенного уровня eNOS до

референтных значений ( $p < 0,01$ ). Количество циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов также снизилось ( $p < 0,05$ ) [19]. Эффективность влияния препарата на параметры ЭД и их потенциальную прогностическую значимость у пациентов с ФП в течение года после перенесенного КЭИ требует изучения.

## Заключение

Развитие ЭД лежит в основе формирования ССЗ. Выявление и коррекция ЭД при ФП у больных в течение года после перенесенного КЭИ может позволить оптимизировать тактику ведения пациентов и улучшить прогноз заболевания. К известным и используемым в клинической практике препаратам, влияющим на ЭД, относятся статины, ацетилсалициловая кислота, ИАПФ, препараты на основе релиз-активных антител к eNOS.

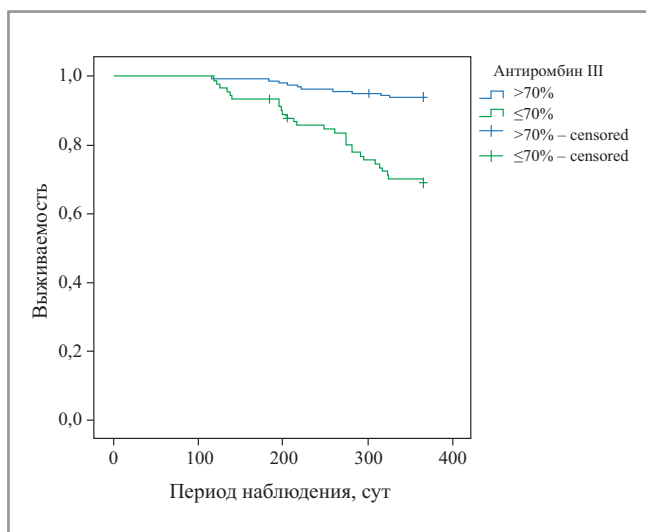
**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

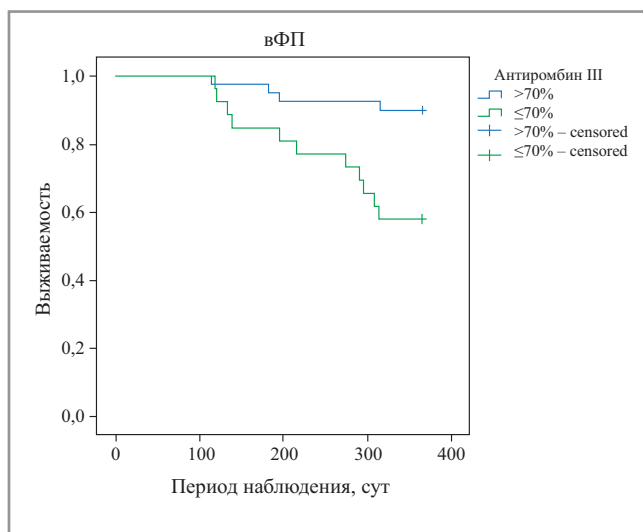
- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):146–603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485
- January CT, Wann LS, Alpert JS. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130:199–267. doi:10.1161/CIR.0000000000000041
- Lane DA, Skjth F, Lip GYH. Temporal Trends in Incidence, Prevalence, and Mortality of Atrial Fibrillation in Primary Care. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:5. doi:10.1161/JAHA.116.005155
- Крючков Д.В., Павлова С.В., Артамонова Г.В. Отдаленная выживаемость пациентов трудоспособного возраста после церебрального инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(3-2):36–42 [Kruchkov DV, Pavlova SV, Artamonova GV. Long-term survival in working-age patients after cerebrovascular accident. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2016;116(3-2):36–42 (In Russ.)]. doi:10.17116/jnevro20161163236-42
- Anderson TJ, Charbonneau F, Title LM, Buithieu J, Rose MS, Conradson H. Microvascular function predicts cardiovascular event sinprimary prevention: long-term results from the Firefighters and Their Endothelium (FATE) study. *Circulation*. 2011; 123:163–9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.953653
- Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sumida H. Peripheral endothelial function and cardiovascular event sinhigh-risk patients. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(6):000426. doi:10.1161/JAHA.113.000426
- Артошкова Е.Б. Фармакологическая коррекция эндотелиальной дисфункции на ADMA-подобной модели дефицита оксида азота препаратами с различными механизмами действия как дополнение к существующим методам профилактики и лечения сердечно-сосудистого континуума: информационное письмо. Курск, 2009 [Artyushkova EB. Pharmacological correction of endothelial dysfunction on the ADMA-model of nitric oxide deficiency by drugs with different mechanisms of action as an addition to the existing methods of prevention and treatment of cardiovascular continuum: information letter. Kursk, 2009 (In Russ.)].
- Трухан Д.И. Коррекция нарушений липидного обмена у пациентов с метаболическим синдромом: фокус на розувастатин. *Справочник поликлинического врача*. 2015;11(12):4–8 [Truhan DI. Correction of lipid metabolism disorders in patients with metabolic syndrome: focus on rosuvastatin. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2015;11(12):4–8 (In Russ.)].
- Шилов А.М. Ацетилсалициловая кислота – антиагрегант для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Трудный пациент*. 2013;4:3–8 [Shilov AM. Acetylsalicylic acid – is an antiplatelet for the prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Difficult patient*. 2013;4:3–8 (In Russ.)].
- Петрова М.М., Салмина А.Б., Инжутова А.И., Бахметьева О.С. Ингибиторы АПФ – рациональная фармакотерапия эндотелиальной дисфункции. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2008;2:30–4 [Petrova MM, Salmina AB, Inzhutova AI, Bakhmetev OS. Inhibitors RAS – rational pharmacotherapy of endothelial dysfunction. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2008;2:30–4 (In Russ.)].
- Бритов А.Н. Эндотелиальная дисфункция и роль нитратов и бета-адреноблокаторов в ее коррекции при ишемической болезни сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;2:43–7 [Britov AN. Endothelial dysfunction and the role of nitrates and beta-blockers in its correction in coronary heart disease. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2016;2:43–7 (In Russ.)].
- Гончарова Н.С., Моисеева О.М. Простаноиды при легочной венозной гипертензии: зачем, кому, когда и как? *РМЖ*. 2015;5:284 [Goncharova NS, Moiseeva OM. Prostanoids in pulmonary venous hypertension: why, to whom, when and how? *RMJ*. 2015;5:284 (In Russ.)].
- Белоус А.С., Покровская Т.Г., Покровский М.В. и др. Изучение эндотелиопротективных эффектов импазы в комплексе с лозартаном при экспериментальном моделировании L-NAME индуцированного дефицита оксида азота. В кн.: XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2008:589 [Belous AS, Pokrovskaya TG, Pokrovsky MV, et al. Study of endothelioprotective effects of impase in complex with losartan in experimental modeling of induced nitric oxide deficiency. In the book: XV Russian national Congress "People and medicine". М., 2008: 589 (In Russ.)].
- Белоус А.С., Покровский М.В., Покровская Т.Г. и др. Эндотелиопротективные эффекты препарата импаза на 30-дневной модели L-NAME индуцированного дефицита оксида азота. В кн.: XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2010:579 [Belous AS, Pokrovsky MV, Pokrovskaya TG, et al. Endotheliopathy effects of the drug Impaza for a 30-day L-NAME induced deficiency of nitric oxide. In the book: XVII Russian national Congress "People and medicine". М., 2010:579 (In Russ.)].
- Арустамова А.А. Противоишемическое и эндотелиопротективное действие потенцированных антител к эндотелиальному фактору роста сосудов: автореф. дис. ... Белгород, 2011 [Arustamova A.A. Anti-ischemic and endotheliopathy the effect of potentiated antibodies to endothelial growth factor vascular: author. dis. ... Belgorod, 2011 (In Russ.)].
- Белоус А.С. Оценка коррекции морфологических изменений при моделировании эндотелиальной дисфункции сверхмалыми дозами антител к eNOS на 28-дневной модели L-NAME индуцированного дефицита оксида азота. *Научные ведомости*. 2014;11(182:Вып.26/1):127–30 [Belous AS. Evaluation of correction of morphological changes in the simulation of endothelial dysfunction with ultra-low doses of antibodies to eNOS 28-day model of L-NAME induced nitric oxide deficiency. *Scientific reports*. 2014;11(182:26/1):127–30 (In Russ.)].

К статье И.А. Золотовской и соавт.

**«Дисфункция эндотелия как значимый маркер развития неблагоприятного клинического исхода у пациентов с фибрилляцией предсердий в течение года после перенесенного кардиоэмболического инсульта»**

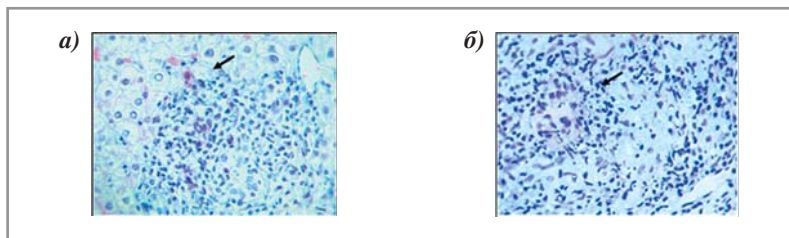


**Рис. 2.** Риск развития неблагоприятного клинического исхода у пациентов с ФП в течение года после перенесенного КЭИ в зависимости от показателя АТ III.



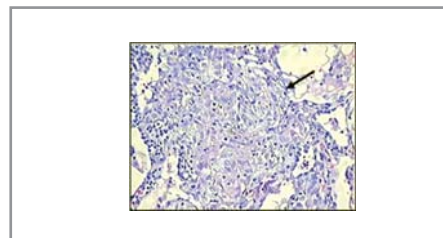
**Рис. 3.** Риск развития неблагоприятного клинического исхода у пациентов с вФП в течение года после перенесенного КЭИ в зависимости от показателя АТ III.

**К статье Э.З. Бурневич и соавт. «Вариантная форма аутоиммунного поражения печени (первичный билиарный холангит/аутоиммунный гепатит-перекрест), ассоциированная с генерализованным саркоидозом (клинические наблюдения и обзор литературы)»**



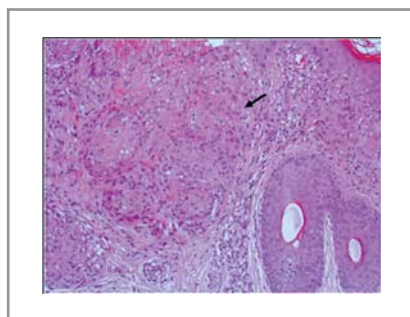
**Рис. 1.** Биопсия печени больной С.

В расширенном портальном тракте умеренная диффузная лимфо-макрофагальная инфильтрация с примесью умеренного количества плазмочитов и единичных эозинофилов (а). В перипортальном пространстве ступенчатые некрозы гепатоцитов (б). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ .



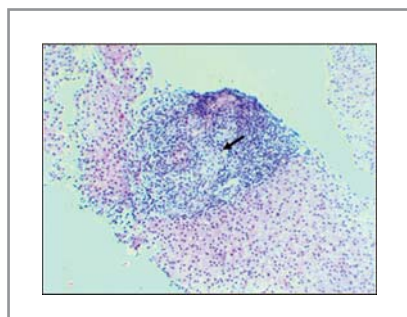
**Рис. 3.** Биопсия легкого больной С.

Неказеозная эпителиоидно-клеточная гранулема в ткани легкого. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ .



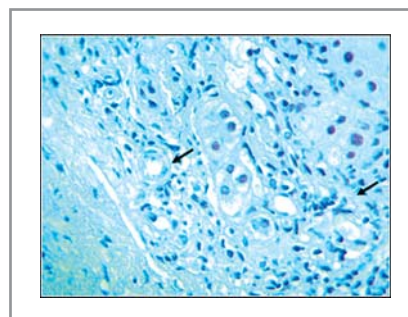
**Рис. 4.** Биопсия кожи больной С.

В дерме конгломерат дискретных эпителиоидно-клеточных гранул без казеозного некроза. В некоторых гранулемах определяются многоядерные гигантские клетки. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ .



**Рис. 5.** Первая биопсия печени больной И.

В паренхиме дольки дискретно располагается неказеозная эпителиоидно-клеточная гранулема. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ .



**Рис. 6.** Вторая биопсия печени больной И.

Умеренно выраженный негнойный деструктивный холангит (слева). Эпителиоидно-клеточная гранулема вокруг поврежденного желчного протока (справа). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ .



17. Чуканова Е.И., Боголепова А.Н., Чуканова А.С. Опыт применения препарата диваза в терапии цереброваскулярной недостаточности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(6):17-23 [Chukanova EI, Bogolepova AN, Chukanova AS. An experience of using divaza in the treatment of cerebrovascular insufficiency. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2015;115(6):17-23 (In Russ.)]. doi:10.17116/jnevro20151156117-23
18. Фатеева В.В., Колоколов О.В., Захарова Н.Б. и др. Хроническая ишемия головного мозга. *Лечащий врач*. 2016;5:1-6 [Fateeva VV., Kolokolov OV, Zakharova NB et al. Chronic ischemia of the brain. *Lechaschi Vrach Journal*. 2016;5:1-6 (In Russ.)].
19. Фатеева В.В., Шумахер Г.И., Воробьева Е.Н. и др. Клинико-лабораторное исследование эффективности и безопасности применения препарата Диваза в терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2):32-7 [Fateeva VV, Shumakher GI, Vorob'eva EN, Khoreva MA, Voskanyan LR. The efficacy and safety of drug therapy divaza in patients with chronic cerebral ischemia. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2017;117(2):32-7 (In Russ.)]. doi:10.17116/jnevro20171172132-37

Поступила 25.09.2018