

Золотовская И.А.¹, Давыдкин И.Л.¹, Повереннова И.Е.², Романчук Н.П.³

¹Кафедра госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ²кафедра неврологии и нейрохирургии, ³кафедра нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия
^{1,2,3}443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

Влияние антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт

Цель исследования — изучение влияния антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции (ЭД) у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), перенесших кардиоэмболический инсульт (КЭИ).

Пациенты и методы. В исследование включено 93 больных с ФП, перенесших КЭИ. Пациенты разделены на две группы: основную группу, в которой все больные ($n=48$) получали антикоагулянты, и группу сравнения ($n=45$), в которой антикоагулянты были назначены, но пациенты их не принимали. Длительность наблюдения составила $180,5 \pm 5,5$ дня. За это время пациенты дважды посетили врача: первый визит — исходно, второй визит — через 24 нед.

Всем пациентам выполняли объемную сфигмографию. Определяли уровень глюкозы, креатинина, общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов. Оценивали маркеры, отражающие функцию эндотелия: уровень фактора Виллебранда, плазминогена, антитромбина III, ингибитора тканевого активатора плазминогена I.

Результаты. Все пациенты основной группы и группы сравнения имели высокий индекс коморбидности выраженной соматической патологии. У пациентов обеих групп выявлено изменение всех морфометрических и функциональных параметров сердца. Отмечено, что через 6 мес наблюдения у пациентов, принимающих антикоагулянты, показатели, отражающие артериальную жесткость, имели статистически значимую положительную динамику. У больных основной группы отмечена значимая корреляция уровня артериального давления с индексом аугментации. Через 6 мес наблюдения у больных основной группы установлена сильная корреляционная связь между сердечно-лодыжечным сосудистым индексом и всеми показателями ЭД. Через 24 нед в обеих группах зарегистрировано 12 (12,9%) летальных исходов: 3 (6,25%) в основной группе и 8 (17,8%) в группе сравнения.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что показатели артериальной жесткости и функции эндотелия у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, имеют тенденцию к улучшению на фоне антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: кардиоэмболический инсульт; антикоагулянтная терапия; артериальная жесткость; эндотелиальная дисфункция; фибрилляция предсердий; сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

Контакты: Ирина Александровна Золотовская; zolotovskaya@list.ru

Для ссылки: Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ, Повереннова ИЕ, Романчук НП. Влияние антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):25–31.

Impact of anticoagulant therapy on the indicators of arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with atrial fibrillation after cardioembolic stroke

Zolotovskaya I.A.¹, Davydkin I.L.¹, Poverennova I.E.², Romanchuk N.P.³

¹Department of Hospital Therapy with Courses of Outpatient Therapy and Transfusiology, ²Department of Neurology and Neurosurgery, ³Department of Normal Physiology, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia

^{1,2,3}89, Chapaevskaya St., Samara 443099

Objective: to investigate the impact of anticoagulant therapy on the indicators of arterial stiffness and endothelial dysfunction (ED) in patients with atrial fibrillation (AF) after cardioembolic stroke (CES).

Patients and methods. The investigation enrolled 93 patients with AF after CES. The patients were divided into two groups: a study group in which all patients ($n=48$) received anticoagulants and a comparison group ($n=45$) in which the patients did not take anticoagulants, although the latter had been prescribed. The follow-up duration was 180.5 ± 5.5 days. During this time the patients visited their doctors twice: the first visit was at baseline, the second one was after 24 weeks.

All the patients underwent three-dimensional sphygmography. The levels of glucose, creatinine, total cholesterol, high-density lipoproteins, and triglycerides were determined. The markers of endothelial function, such as von Willebrand factor, plasminogen, antithrombin III, and tissue plasminogen activator inhibitor-1, were estimated.

Results. All the patients in the study and comparison groups had a higher comorbidity index of obvious somatic pathology. The patients from both groups showed changes in all cardiac morphometric and functional parameters. It was noted that after 6 months of a follow-up, there was

a statistically significant positive trend in the indicators of arterial stiffness in the patients taking anticoagulants. The study group showed a significant correlation of blood pressure with the argumentation index. The 6-month follow-up revealed a strong correlation between the cardio-ankle vascular index and all the indicators of ED in the study group. After 24 weeks, in both groups there were 12 (12.9%) deaths: 3 (6.25%) and 8 (17.8%) in the study and comparison groups, respectively.

Conclusion. The findings suggest that in patients with AF after CES, the indicators of arterial stiffness and endothelial function tend to improve during anticoagulant therapy.

Keywords: cardioembolic stroke; anticoagulant therapy; arterial stiffness, endothelial dysfunction; atrial fibrillation; cardio-ankle vascular index.

Contact: Irina Aleksandrovna Zolotovskaya; zolotovskay@list.ru

For reference: Zolotovskaya IA, Davydkin IL, Poverennova IE, Romanchuk NP. Impact of anticoagulant therapy on the indicators of arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with atrial fibrillation after cardioembolic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016;8(4):25–31.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-25-31>

Фибрилляция предсердий (ФП) находится в фокусе внимания многих специалистов – кардиологов, кардиохирургов, терапевтов, неврологов, реаниматологов. ФП – наиболее часто встречающаяся в клинической практике аритмия, которая имеет самую сильную ассоциацию с риском развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и смертностью во все более стареющей популяции. Опубликованные в 1998 г. результаты исследования популяционных прогнозов в отношении риска ФП актуальны и сегодня [1]. В российских национальных рекомендациях (2012) по ведению пациентов с ФП¹ отражены лечебные мероприятия, которые необходимо проводить для снижения риска возникновения тромбоэмболических осложнений, приводящих к ОНМК. В этих рекомендациях четко указано, что антикоагулянтная терапия позволяет уменьшить число случаев инсульта. Эти данные основаны на результатах многочисленных рандомизированных исследований [2–4]. Крайне высокая смертность у пациентов с ФП, перенесших инсульт, делает необходимым предупреждение развития повторных тромбоэмболических осложнений. При этом важное значение приобретает изучение влияния антикоагулянтов на патофизиологические нарушения, сопровождающие ремоделирование сердечно-сосудистой системы и изменения сосудистой стенки, в условиях прогрессирующей эндотелиальной дисфункции (ЭД). В ряде исследований показано, что структурные и функциональные изменения в артериях могут играть важную роль в патогенезе ФП, поддерживать ее патологический паттерн и способствовать развитию тромбоэмболических осложнений [5–7]. Сосудистая стенка является предметом изучения физиологов, патофизиологов, клиницистов, так как морфологические изменения в эндотелии – ключевой и независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), артериальную гипертензию (АГ), а также сахарный диабет (СД) и атеросклероз [8]. Однако в литературе мы не обнаружили данных о связи между параметрами артериальной жесткости и ЭД у пациентов с ФП, перенесших инсульт. Известно, что прогноз у пациентов с ФП зависит и от медикаментозной терапии, включающей антикоагулянты.

Цель исследования – изучение влияния антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости и ЭД у больных с ФП, перенесших инсульт, в условиях реальной клинической практики.

¹Доступно по ссылке: http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko

Пациенты и методы. В когортное проспективное исследование методом случайной выборки последовательно включали пациентов с ФП, перенесших КЭИ и выписанных под амбулаторное наблюдение из сосудистых центров Самары (по данным медицинских карт стационарного больного, форма №033/у) в период с 01.01 по 31.06 2015 г. Всего проанализированы данные 576 больных, 93 из которых в соответствии с дизайном исследования отвечали *критериям включения*: наличие пароксизмальной или персистирующей формы ФП неклапанного генеза; верифицированный диагноз КЭИ в каротидном бассейне давностью не более 12 нед; оценка неврологического статуса на момент выписки из стационара ≤10 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS); возраст 55 лет и старше; наличие в выписках из медицинской карты стационарного больного рекомендаций по приему антикоагулянтов; добровольное информированное согласие на включение в исследование и обработку персональных данных.

Критериями исключения были: заболевания щитовидной железы, наличие онкологического заболевания в анамнезе, постоянная форма ФП, а также прием антикоагулянтов в анамнезе (до наступления тромбоэмболического события).

Больные были разделены на две группы. Пациенты основной группы (n=48) получали новые пероральные антикоагулянты (ПОАК): дабигатран – 15 (31,25%) больных, апиксабан – 22 (45,8%), ривароксабан – 11 (22,9%). Больные группы сравнения (n=45) не принимали ПОАК с момента выписки из стационара после инсульта. Все пациенты получали гипотензивную терапию: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты кальция, диуретики, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (БРА), бета-блокаторы, а также ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. В соответствии с протоколом исследователи не изменяли схемы медикаментозной терапии, которую пациенты получали амбулаторно по назначению лечащего врача (участковый терапевт, и/или кардиолог, и/или невролог). Все пациенты были извещены, что в любой момент могут выйти из исследования.

Длительность наблюдения составила 180,5±5,5 дня, за это время пациенты наносили два визита врачу – первый исходно и второй через 24 нед. Инструментальные исследования проводили в Гериатрическом центре Самарской клинической гериатрической больницы в период, когда у больных регистрировался синусовый ритм. При первом и на втором визитах пациентам выполняли объемную

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов основной группы и группы сравнения

Показатели	Основная группа (n=48)	Группа сравнения (n=45)	p
Возраст, годы	72 [66,0; 76,0]	69 [63,0; 74,50]	0,895
Мужской пол, n (%)	14 (31,25)	13 (28,9)	0,953
Индекс массы тела, кг/м ²	26,36±0,2	25,84±0,4	0,649
Общий ХС, ммоль/л	5,9±0,8	6,1±1,5	0,964
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,4	1,2±0,3	0,834
ТГ, ммоль/л	2,2±0,3	2,3±0,5	0,955
Глюкоза, ммоль/л	7,2±1,9	6,9±1,5	0,636
СКФ, мл/мин/1,73м ²	61,2±5,9	63,8±6,1	0,712
ФП, n (%):			
пароксизмальная	10 (20,8)	9 (20,0)	0,774
персистирующая	38 (79,2)	36 (80,0)	0,638
Длительность ФП, n (%):			
<1 года	20 (41,6)	19 (42,2)	0,795
1–5 лет	15 (31,3)	15 (33,3)	0,999
>5 лет	13 (27,1)	11 (24,5)	0,836
АГ, n (%)	48 (100)	45 (100)	0,999
Шкала HAS-BLED, баллы	2,9	3,0	0,852
Шкала NIHSS, баллы (M±SD)	8,2±0,5	7,9±0,9	0,744
СД, n (%)	17 (35,4)	15 (33,3)	0,633
ХБП, n (%)	12 (26,6)	10 (22,2)	0,715
Стенокардия напряжения, n (%):			
I ФК	7 (14,6)	8 (17,8)	0,832
II ФК	18 (37,5)	15 (33,3)	0,627
III ФК	5 (10,4)	4 (8,9)	0,729
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	7 (14,6)	6 (13,3)	0,842

Примечание. p<0,05 при сравнении групп (здесь и в табл. 2). HAS-BLED – шкала оценки риска кровотечений; ХБП – хроническая болезнь почек; ФК – функциональный класс.

сфигмографию на аппарате VaSera-1000. Анализировали следующие параметры: систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление (АД) на правой (RB) и левой (LB) руке, правой (RA) и левой (LA) ноге; скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) между предплечьем и правой лодыжкой (R-PWV) и предплечьем и левой лодыжкой (L-PWV); индекс аугментации (AI), AI-R – показатель, получаемый при регистрации пульсовой волны на плечевой артерии (справа); лодыжечно-плечевой индекс справа/слева (R/L-ABI); R-ABI – отношение САД на правой голени к среднему АД на плечах; L-ABI – отношение САД на левой голени к среднему АД на плечах; сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (Cardio-Ankle Vascular Index, CAVI). Все показатели рассчитывались автоматически. Методика измерения показателей соответствовала рекомендациям, приведенным в инструкции к аппарату VaSera-1000.

Для оценки морфометрических характеристик сердца в начале исследования использовали эхокардиографический сканер Vivid 7 (General Electric, США). Определяли следующие параметры эхокардиографии (ЭхоКГ): фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), объем левого предсердия (V ЛП), переднезадний размер левого предсердия (ПЗР ЛП), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ).

Проводили тканевую доплерографию (ТД) в импульсно-волновом режиме по стандартной методике из верхушечного доступа в 4-камерном сечении сердца, определяли следующие показатели: время замедления раннего диастолического трансмитрального потока (ДТ); отношение скоростей трансмитральных диастолических потоков (Е/А) как отношение максимальной скорости раннедиастолического потока (Е) к потоку, обусловленному систолой предсердий (А); систолическую скорость движения стенки левого желудочка (SvЛЖ), раннедиастолическая скорость движения боковой стенки ЛЖ (EvЛЖ); позднедиастолическая скорость движения боковой стенки ЛЖ (AvЛЖ); раннедиастолическая скорость движения боковой стенки ЛП (EvЛП); позднедиастолическая скорость движения боковой стенки ЛП (AvЛП).

Исходно биохимическое исследование крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Sapphire-400 (Hirose Electronic System, Япония), определяли следующие параметры: уровень глюкозы, креатинина,

общего холестерина (ХС), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП); триглицеридов (ТГ). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CRD-EPI). При первом и повторном визитах у всех пациентов оценивали маркеры, отражающие функцию эндотелия: уровень фактора Виллебранда оценивали количественно на автоматическом коагулометре AutoClot (RAL, Испания), показателе ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 (РАИ1) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре Bio-Rad 680 (Laboratories Inc, США), содержание антитромбина III (АТIII) и плазминогена – с использованием хромогенного субстрата на автоматическом анализаторе гемостаза AC-4 (Helena, Великобритания). Венозную кровь для исследования брали по стандартной методике, в спокойном состоянии пациента, в одно и то же время в интервале меж-

ду 7.30 и 9.30 ч с помощью силиконизированных вакутейнеров с консервантом.

Результаты обработаны с использованием стандартных пакетов прикладных программ Correspondence Analysis Statistica 6.0 for Windows для статистического анализа. Рассчитывали средние величины, их средние стандартные ошибки с оценкой различий по t-критерию Стьюдента. Описание нормально распределенных количественных признаков приведено с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения ($M \pm SD$). Использована описательная статистика с применением параметрического критерия (t-критерий Стьюдента). Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, указывали медиану, верхний (25-й) и нижний (75-й) квартили — $Me [Q_{25}; Q_{75}]$. Осуществляли однофакторный корреляционный (в том числе непараметрический) и регрессионный анализ с расчетом коэффициента корреляции Спирмена (r). Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

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

Результаты. При сравнении основных демографических показателей в двух группах больных достоверной разницы не установлено (табл. 1). АГ имела у 100% пациентов как в основной группе, так и в группе сравнения. У большинства пациентов в обеих группах длительность ФП составляла от 1 года до 5 лет, имела персистирующая форма ФП. У всех пациентов основной группы и группы сравнения выявлен высокий индекс коморбидности выраженной соматической патологии, особенно СД, являющегося независимым фактором риска развития ЭД и изменений жесткости сосудистой стенки, что становится наиболее значимым на фоне АГ. Зарегистрирован также высокий удельный вес ХБП в структуре сопутствующей патологии. Именно коморбидность определяла тяжесть состояния пациентов и прогностически неблагоприятное течение заболевания в обеих группах.

Результаты ЭхоКГ (табл. 2) демонстрируют, что на момент начала исследования у пациентов двух групп были изменены все морфометрические и функциональные параметры сердца. Особого внимания заслуживает увеличение размеров ЛП и ЛЖ, а также показателя ДТ с уменьшением значения Е/А, что свидетельствует о выраженных процессах ремоделирования как желудочков, так и предсердий. Исходно у пациентов обеих групп оценены показатели, отражающие параметры артериальной жесткости (табл. 3). При анализе полученных данных отмечено, что через 6 мес наблюдения у пациентов, получающих антикоагулянтную те-

Таблица 2. Показатели ЭхоКГ у пациентов основной группы и группы сравнения на момент включения в исследование

Показатель	Основная группа (n=48)	Группа сравнения (n=45)	p
ФВ ЛЖ, %	49 [46; 61]	50 [47; 62]	0,854
V ЛП, см ³	53,9 [46; 59]	51,4 [43; 55]	0,689
ИММ ЛЖ, г/м ²	131 [107; 135]	130 [109; 134]	0,711
ТЗС ЛЖ, мм	10 [10; 12]	10 [9; 11]	0,999
ТМЖП, мм	10 [10; 12]	10 [10; 11]	0,999
ПЗР ЛП, мм	43 [39; 45]	43 [40; 44]	0,999
Е/А, отн. ед	1,31 [0,95; 1,35]	1,29 [0,97; 1,28]	0,823
ДТ ЛЖ, мс	234 [214; 255]	232 [211; 250]	0,956
Sv ЛЖ, см/с	5,28 [5,24; 6,56]	5,28 [5,24; 6,56]	0,999
Ev ЛЖ, см/с	6,72 [6,32; 7,48]	5,91 [5,33; 6,15]	0,675
Av ЛЖ, см/с	7,03 [5,64; 7,85]	6,81 [6,97; 7,02]	0,834
Ev ЛП, см/с	5,88 [5,09; 6,67]	6,24 [5,33; 7,16]	0,817
Av ЛП, см/с	5,01 [4,12; 5,36]	5,47 [5,14; 6,12]	0,725

рапию, показатели артериальной жесткости имели статистически значимую положительную динамику: R-PWV ($p_{v1-v2}=0,0012$), L-PWV ($p_{v1-v2}=0,0018$), AI-R ($p_{v1-v2}=0,0035$), CAVI ($p_{v1-v2}=0,0011$). В группе сравнения в эти сроки данные показатели не изменились, исключение составил только CAVI. Отмечено статистически значимое возрастание CAVI к моменту окончания наблюдения ($p_{v1-v2}=0,027$).

При оценке АД в сосудистых бассейнах верхних и нижних конечностей получены следующие данные: на момент первого визита все показатели АД в обеих группах статистически не различались ($p > 0,05$). В 1-й группе через 6 мес наблюдения отмечено статистически значимое снижение следующих параметров (в мм рт. ст.): САД RB ($p_{v1-v2}=0,015$), САД LB ($p_{v1-v2}=0,023$), ДАД RB ($p_{v1-v2}=0,028$), ДАД LB ($p_{v1-v2}=0,019$), САД RA ($p_{v1-v2}=0,024$), САД LA ($p_{v1-v2}=0,016$), ДАД RA ($p_{v1-v2}=0,004$), ДАД LA ($p_{v1-v2}=0,022$). Во 2-й группе статистически значимых различий в уровне АД на момент окончания исследования в сравнении с исходными значениями не выявлено. У больных основной группы ко второму визиту имела значимая корреляция уровня АД (в мм рт. ст.) с AI-R: САД RB ($r=0,44$; $p=0,011$); САД LB ($r=0,46$; $p=0,021$); ДАД RB ($r=0,41$; $p=0,018$); ДАД LB ($r=0,39$; $p=0,037$); САД RA ($r=0,37$; $p=0,035$); САД LA ($r=0,47$; $p=0,011$); ДАД RA ($r=0,39$; $p=0,025$); ДАД LA ($r=0,42$; $p=0,028$).

Исходно во всех группах оценены показатели, отражающие функцию эндотелия (табл. 4). У пациентов основной группы за время наблюдения выявлено отчетливое статистически значимое улучшение всех маркеров ЭД в отличие от больных группы сравнения, у которых эти показатели статистически значимо не изменились. Через 6 мес наблюдения в основной группе отмечена сильная корреляция между CAVI и следующими показателями ЭД: фактором Вил-

Таблица 3. Показатели объемной сфигмографии у пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	V1 (n=48)	V2 (n=45)	V1 (n=45)	V2 (n=37)
САД на руках, мм рт. ст.:				
RB	149,9±7,4	145,3±5,6*	150,1±6,9	149,8±4,2
LB	151,7±5,8	147,1±5,1*	152,2±8,2	151,6±5,3
ДАД на руках, мм рт. ст.:				
RB	95,7±7,1	92,1±6,9*	95,2±5,9	94,2±5,1
LB	96,8±6,5	93,4±4,6*	95,7±7,5	95,1±4,4
САД на ногах, мм рт. ст.:				
RA	163,5±8,8	158,2±6,7*	164,5±4,3	163,8±7,2
LA	160,9±9,7	155,8±7,2*	161,3±7,2	159,5±6,5
ДАД на ногах, мм рт. ст.:				
RA	90,6±8,5	87,4±4,9*	90,1±6,4	90,4±5,8
LA	89,55,1	85,7±5,8*	88,7±5,9	88,75,7
R-ABI	1,09±0,08	1,08±0,01	1,06±0,08	1,04±0,09
L-ABI	1,05±0,12	1,09±0,11	1,1±0,13	1,08±0,11
R-PWV, м/с	17,05±1,24	15,1±1,18*	16,8±1,84	17,3±2,13
L-PWV, м/с	17,3±1,65	15,03±1,27*	17,1±2,12	17,9±2,24
AI-R	1,03±0,19	0,74±0,13*	1,05±0,18	1,09±0,06
CAVI	8,6±0,3	7,5±0,45*	8,4±0,2	8,6±0,7

Примечание. Здесь и в табл. 4: V1 и V2 – первый и второй (через 24 нед) визиты больного к врачу; p<0,05 при сравнении групп.

Таблица 4. Динамика лабораторных маркеров ЭД у пациентов основной группы и группы сравнения на момент первого и повторного визитов

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	V1 (n=48)	V2 (n=45)	V1 (n=45)	V2 (n=37)
Фактор Виллебранда, %	158,41±37,55	141,02±36,43* p=0,014	159,03±38,16	160,14±38,11
Плазминоген, %	84,95±33,46	98,71±21,18* p=0,021	85,21±25,34	84,11±22,33
РАП, нг/мл	106,48±26,15	94,36±29,37* p=0,018	107,61±30,14	106,25±31,84
АТIII, %	82,33±11,09	93,48±11,55* p=0,022	84,01±9,07	84,92±11,28*

лебранда (r=0,51; p=0,0018), уровнем плазминогена (r=0,48; p=0,0031), РАП (r=0,49; p=0,0025) и АТIII (r=0,40; p=0,0034).

К концу исследования (через 24 нед) в обеих группах зарегистрировано 12 (12,9%) летальных исходов, средний возраст умерших составил 70,9±2,59 года. В основной группе умерли 3 (6,25%) пациента, у 2 из них причина смерти подтверждена при патологоанатомическом вскрытии и верифицирована как повторный КЭИ, у 1 смерть констатирована на дому и расценена как внезапная. В группе сравнения умерли 8 (17,8%) пациентов: в 4 случаях причина смерти верифицирована при патологоанатомическом вскрытии как КЭИ, в 2 случаях – как инфаркт миокарда, еще в 2 (на

дому) – как внезапная. Таким образом, через 24 нед после начала исследования в основной группе были живы 93,75% пациентов, тогда как в группе сравнения – 82,2%.

Обсуждение. Методика оценки артериальной жесткости с помощью аппарата VaSera-1000 проста удобна и информативна как при проведении клинических исследований, так и при использовании в условиях реальной клинической практики благодаря ее неинвазивности и автоматической регистрации всех параметров. В исследованиях часто оценивается прогностический маркер АВИ. Хотя АВИ значимо коррелирует с показателями АД в момент исследования и относится к суррогатным параметрам артериальной жесткости, в нашей работе он представлял несомненный интерес, поскольку что пациенты имели высокую коморбидность, включая степень выраженности атеросклероза. J. Gronewold и соавт. [9] отмечают, что АВИ является объективным показателем, отражающим популяционные риски развития фатального и нефатального ишемического инсульта. Увеличение АВИ указывает на прогрессирование артериальной жесткости с высоким риском развития повреждения сосудов головного мозга [10, 11]. N. Saji и соавт. [12] выявили тесную корреляцию между показателями артериальной жесткости и риском развития инсульта у пациентов с патологией почек, что связано с единым механизмом повреждения сосудов мелкого калибра. На момент окончания нашего исследования не отмечено изменения данного параметра в обеих группах, при этом у больных основной группы отсутствовала корреляция АВИ с приемом антикоагулянтов, а у пациентов группы сравнения – с показателями ЭД (p>0,05). По результатам 26-месячного наблюдения за пациентами с ФП

S.C. Chen и соавт. [13] установили, что СРПВ является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий в проведенном многомерном анализе для данной категории больных. Также авторы пришли к выводу, что добавление этого показателя в модель Кокс, включающую стандартные клинические, биохимические и ЭхоКГ-параметры, позволяет более точно прогнозировать развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Однако в клинических исследованиях у пациентов с коморбидностью достаточно сложно объективизировать параметры жесткости сосудистой стенки, так как принимаемые препараты, в первую очередь иАПФ, БРА, бета-блокаторы, существенным образом влияют на эти параметры. И даже период «отмывки» не

гарантирует от искажения результатов. Наиболее достоверным показателем является CAVI, отражающий сосудистую жесткость и независимый от АД [14]. Измерение CAVI позволяет достоверно оценить артериальную жесткость у пациентов с АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточностью, с ФП, перенесших ОНМК. Воспроизводимость измерений очень высокая, исследование может быть легко выполнено в любых клинических условиях. Это особенно актуально для пациентов с нестабильным профилем АД и длительной АГ. Кроме того, CAVI является независимым маркером, характеризующим истинную артериальную жесткость сосудов мелкого калибра, которые максимально подвержены патологическим изменениям [15]. В ряде исследований продемонстрирована связь между артериальной жесткостью и повреждением мелких сосудов головного мозга, сетчатки, почек, при этом прослеживается общий механизм повреждения перфорантных артерий. Этот механизм F. Fazekas и соавт. [16] обозначили как «эффект гидравлического удара», когда патологические изменения в сосудах этих органов приводят к утолщению, гиалинозу и фиброзу стенки, при этом возникающие артериальные пульсации инициируют гемодинамический гидроудар с вторичным воздействием на окружающие ткани. Мы считаем, что в условиях нестабильной гемодинамики при ФП, особенно в период возникновения пароксизмов, наблюдаются дополнительные колебания сосудистой стенки на уровне мелких сосудов, которые не успевают адекватно «отреагировать», что вызывает вторичное повышение систолического давления в аорте и дальнейшее нарушение перераспределения крови в паренхиме органов и тканей, в первую очередь в головном мозге и почках. Увеличение артериальной жесткости сопровождается дополнительной нагрузкой на мелкие церебральные и почечные сосуды; артериальная жесткость напрямую связана с атеросклеротическими процессами [17, 18].

Данные, полученные нами в начале исследования, свидетельствовали о статистически значимом увеличении CAVI в двух группах больных по сравнению с нормой для соответствующего возраста. Однако мы не ожидали столь существенной разницы результатов у пациентов основной группы и группы сравнения через 6 мес наблюдения. Наше исследование показало значимые различия между показате-

лями CAVI в двух группах больных как параметра, не зависящего от уровня АД в момент регистрации и отражающего истинную жесткость стенки сосудов. При анализе CAVI мы ориентировались на работы, в которых представлены данные обследований выборки из отечественной популяции [19]. В настоящее исследование были включены «тяжелые» пациенты, что, безусловно, делало их заведомо «компрометированными» по выраженности артериальной жесткости. Тем не менее отмечены статистически значимое снижение CAVI у пациентов, принимавших антикоагулянты, и его достоверная корреляция с показателями ЭД.

В данное исследование вошли пациенты, у которых в выписках имелись рекомендации по приему ПОАК. К сожалению, в условиях реальной клинической практики таких пациентов крайне мало из-за низкой приверженности антикоагулянтной терапии [20, 21]. Невыполнение врачебных рекомендаций пациентами с ФП оказывает существенное влияние на качество и прогноз их жизни. Выживаемость больных основной группы, получавших в непрерывном режиме ПОАК, оказалась значительно выше, чем у пациентов группы сравнения. Отмеченное в основной группе снижение смертности за короткий период исследования (всего 24 нед) свидетельствует о чрезвычайной важности контроля антикоагулянтной терапии, в частности ее возможного влияния на параметры артериальной жесткости и функции эндотелия у пациентов с пароксизмальной и (или) персистирующей формой ФП на фоне перенесенного тромбоза эмболического события.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что показатели артериальной жесткости и функции эндотелия у пациентов с ФП, перенесших инсульт, имеют тенденцию к улучшению на фоне антикоагулянтной терапии.

Мы признаем, что наше исследование имело ряд ограничений: небольшая выборка, открытый дизайн, что не позволяет полностью исключить влияние сопутствующих факторов и сформулировать популяционные выводы. Тем не менее мы полагаем, что полученные данные будут полезны при проведении более углубленных исследований влияния антикоагулянтной терапии у пациентов, перенесших КЭИ, на показатели артериальной жесткости и функцию эндотелия, в том числе с рассмотрением плейотропных эффектов ПОАК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol.* 1998 Oct 16;82(8A):2N-9N.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med.* 2010 Nov 4;363(19):1875-6. doi: 10.1056/NEJMc1007378.
3. Manesh R, Patel D, Kenneth W, et al. And the ROCKET AF Steering Committee for the ROCKET AF Investigators Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. Epub 2011 Aug 10.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ. For the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27.
5. Chen LY, Foo DC, Wong RC, et al. Increased carotid intima-media thickness and arterial stiffness are associated with lone atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 3;168(3):3132-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.04.034. Epub 2013 Apr 25.
6. Larstorp AC, Ariansen I, Gjesdal K, et al. Association of pulse pressure with new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy the losartan intervention for endpoint (LIFE) reduction in hypertension study. *Hypertension.* 2012 Aug;60(2):347-53. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.195032. Epub 2012 Jul 2.
7. Proietti M, Calvieri C, Malatino L, et al. Relationship between carotid intima-media thickness and non valvular atrial fibrillation type. *Atherosclerosis.* 2015 Feb;238(2):350-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.022. Epub 2014 Dec 20.
8. Болович СБ, Войнов ВА. Молекулярные механизмы в патологии человека: Руководство для врачей. Москва: МИА; 2012. 208 с. [Bolevich SB, Voinov VA. *Molekulyarnye mekhanizmy v patologii cheloveka: Rukovodstvo dlya vrachei* [Molecular mechanisms in human pathology: a Guide for physicians]. Moscow: MIA; 2012. 208 p.]

9. Gronewold J, Hermann DM, Lehmann N, et al. Recall Study Investigative Group: Ankle-brachial index predicts stroke in the general population in addition to classical risk factors. *Atherosclerosis*. 2014 Apr;233(2):545-50. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.044. Epub 2014 Jan 29.
10. Gutierrez J, Marshall RS, Lazar RM. Indirect measures of arterial stiffness and cognitive performance in individuals without traditional vascular risk factors or disease. *JAMA Neurol*. 2015 Mar;72(3):309-15. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3873.
11. Saji N, Kimura K, Yagita Y, et al. Comparison of arteriosclerotic indicators in patients with ischemic stroke: ankle-brachial index, brachial-ankle pulse wave velocity, and cardio-ankle vascular index. *Hypertens Res*. 2015 May;38(5):323-8. doi: 10.1038/hr.2015.8. Epub 2015 Feb 26.
12. Saji N, Kimura K, Yagita Y, et al. Deep cerebral microbleeds and chronic kidney disease in patients with acute lacunar infarcts. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Nov;24(11):2572-9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.07.010. Epub 2015 Aug 29.
13. Chen SC, Lee WH, Hsu PC, et al. Association of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity With Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation. *Am J Hypertens*. 2016 Mar;29(3):348-56. doi: 10.1093/ajh/hpv124. Epub 2015 Aug 13.
14. Shirai K, Utino J, Otsuka K, et al. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*. 2006 Apr;13(2):101-7.
15. Saji N, Sato T, Sakuta K, et al. Chronic kidney disease is an independent predictor of adverse clinical outcomes in patients with recent small subcortical infarcts. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2014 Aug 1;4(2):174-81. doi: 10.1159/000365565. eCollection 2014.
16. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al. The morphologic correlate of incidental punctate white matter hyperintensities on MR images. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991 Sep-Oct;12(5):915-21.
17. Shimizu Y, Nakazato M, Sekita T, et al. Association of arterial stiffness and diabetes with triglycerides-to-HDL cholesterol ratio for Japanese men: The Nagasaki Islands Study. *Atherosclerosis*. 2013 Jun;228(2):491-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.03.021. Epub 2013 Apr 1.
18. Wen W, Luo R, Tang X, et al. Age-related progression of arterial stiffness and its elevated positive association with blood pressure in healthy people. *Atherosclerosis*. 2015 Jan;238(1):147-52. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.089. Epub 2014 Nov 29.
19. Милягин ВА, Милягина ИВ, Пурьгина МА и др. Метод объемной сфигмографии на аппарате VaSera VS-1500. Методические рекомендации. Смоленск; 2014. 30 с. [Milyagin VA, Milyagina IV, Purygina MA, et al. *Metod ob'emnoi sfigmografii na apparate VaSera VS-1500. Metodicheskie rekomendatsii* [The method of volumetric sphygmography on the device VaSera VS-1500. Guidelines]. Smolensk; 2014. 30 p.]
20. Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ, Дупляков ДВ. Эффективность терапевтической программы обучения пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших инсульт в режиме реального анализа данных. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2016;(2):40-6. [Zolotovskaya IA, Davydkin IL, Duplyakov DV. The efficiency of therapeutic training of patients with atrial fibrillation who have had a stroke in real data analysis. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2016;(2):40-6. (In Russ.).]
21. Давыдкин ИЛ, Золотовская ИА. Возможности снижения риска повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Российский кардиологический журнал. 2015;(6):87-93. [Davydkin IL, Zolotovskaya IA. The possibility of reducing the risk of recurrent stroke in patients with atrial fibrillation. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2015;(6):87-93. (In Russ.).]

Поступила 26.08.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследование не преследовало цель оценить клиническое превосходство, какого либо конкретного лекарственного средства. В случае возникновения спорных вопросов авторы готовы представить протокол исследования и первичную документацию в полном объеме. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.