

Предикторы неблагоприятного отдаленного прогноза после чрескожных коронарных вмешательств у больных хронической обструктивной болезнью легких с острым коронарным синдромом

В.К. Зафираки^{1, ✉}, Н.В. Кижватова², Е.А. Немцова², Е.Д. Космачева^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, 4

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края: 350086, Россия, Краснодарский край, Краснодар, ул. 1 Мая, 167

Резюме

Целью исследования явилось установление независимых предикторов крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после выполнения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с острым коронарным синдромом (ОКС). **Материалы и методы.** В проспективное когортное исследование включены больные ОКС ($n = 119$) с сопутствующей ХОБЛ после выполнения неотложного ЧКВ. В ходе наблюдения длительностью до 36 мес. регистрировалась частота комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и повторную реваскуляризацию миокарда (РМ). Предикторы наступления комбинированной конечной точки идентифицировались с помощью регрессии Кокса пошаговым включением переменных в модель. **Результаты.** Установлены независимые переменные-предикторы крупных сердечно-сосудистых событий (ССС) – суммарное число стенозов основных ветвей коронарных артерий, лодыжечно-плечевой индекс, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле анализа СКФ (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), частые обострения ХОБЛ, функциональная остаточная емкость легких, дистанция, пройденная при выполнении 6-минутного шагового теста. **Заключение.** Функциональная остаточная емкость легких как показатель легочной гиперинфляции и частые обострения ХОБЛ входят в число независимых предикторов больших СССР в отдаленном периоде после выполнения ЧКВ у больных ОКС и сопутствующей ХОБЛ.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, чрескожные коронарные вмешательства, хроническая обструктивная болезнь легких, большие сердечно-сосудистые события, предикторы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Финансирование. Источник финансирования – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для цитирования: Зафираки В.К., Кижватова Н.В., Немцова Е.А., Космачева Е.Д. Предикторы неблагоприятного отдаленного прогноза после чрескожных коронарных вмешательств у больных хронической обструктивной болезнью легких с острым коронарным синдромом. *Пульмонология*. 2020; 30 (6): 742–749. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-742-749

Predictors of unfavorable long-term prognosis after percutaneous coronary intervention in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute coronary syndrome

Vitaly K. Zafiraki^{1, ✉}, Natalia V. Kizhvatova², Elizaveta A. Nemtsova², Elena D. Kosmacheva^{1, 2}

¹ Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russia

² Federal Research Institute and S.V.Ochupovskiy Territorial Teaching Hospital No.1: ul. Pervogo maya 167, Krasnodar, 360086, Russia

Abstract

Aim. To determine independent predictors of unfavorable cardiovascular long-term prognosis after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. **Methods.** 119 patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention and concomitant chronic obstructive pulmonary disease were included in prospective cohort study. During follow-up up to 36 month the frequency of major cardiovascular events (cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, repeat myocardial revascularization) were registered. The predictors of combined end point were identified by Cox regression through forward stepwise mode. **Results.** Independent variables as major cardiovascular events predictors were determined: main coronary arteries stenosis number, ankle-brachial index, glomerular filtration rate according to the CKD-EPI formula, frequent COPD exacerbations, functional residual lung capacity, 6-minute walk test distance. **Conclusion.** Functional residual lung capacity as a lung hyperinflation indicator and frequent COPD exacerbations are among independent predictors of major cardiovascular events in long-term follow-up period after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome and concomitant chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, chronic obstructive pulmonary disease, major cardiovascular events, predictors.

Conflict of interest. The authors do not declare a conflict of interest.

Funding. Source of financing – Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia.

При внедрении технологий эндоваскулярного лечения острых и хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС) значительно улучшились прогноз при остром коронарном синдроме (ОКС) и качество жизни при стабильных формах ИБС. Однако отдаленные результаты чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) во многом зависят не столько от технологических особенностей выполнения самих эндоваскулярных вмешательств, сколько от клинических особенностей больного и сопутствующей соматической патологии. Вклад сахарного диабета и хронической болезни почек в этом отношении детально изучен, что нашло отражение в клинических рекомендациях по реваскуляризации миокарда (РМ) [1]. В то же время гораздо меньше известно о вкладе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в отдаленный прогноз при ОКС после успешно выполненной эндоваскулярной РМ. ХОБЛ в настоящее время рассматривается как системное заболевание, способное модифицировать течение сердечно-сосудистой патологии [2, 3], а по данным последних редакций Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) и Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ констатируется выраженная клиническая неоднородность этого заболевания, требующая более детальной характеристики, чем традиционное выделение степени тяжести ХОБЛ в зависимости от значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [4]. В связи с этим представляет интерес поиск переменных-предикторов неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ. В качестве возможных предикторов следует оценить роль переменных, представляющих собой клинические, лабораторные и инструментальные характеристики самой ХОБЛ – в частности, другие, помимо ОФВ₁, показатели функции внешнего дыхания, обострения ХОБЛ, а также интенсивность системного воспаления.

Целью исследования явилось установление независимых предикторов неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза в отдаленном периоде после выполнения ЧКВ у больных ОКС с сопутствующей ХОБЛ с помощью многомерного статистического анализа.

Материалы и методы

В проспективное когортное исследование в соответствии с критериями включения и исключения были последовательно включены больные ОКС ($n = 119$) с сопутствующей ХОБЛ, которым в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения

Краснодарского края (ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В.Очаповского» Минздрава Краснодарского края) в 2012–2014 гг. выполнено ЧКВ по поводу ОКС. Лица с ХОБЛ идентифицированы при выполнении спирографии из числа больных ОКС с успешно выполненным ЧКВ ($n = 478$) при длительном стаже курения в анамнезе.

Критерии включения:

- возраст от 40 лет и старше;
- курение на момент поступления, либо прекращение курения за ≤ 1 год до текущей госпитализации;
- стаж курения ≥ 10 пачко-лет;
- ОКС со следующими окончательными диагнозами:
 - инфаркт миокарда (ИМ) или нестабильная стенокардия;
 - выполнение ЧКВ с установкой голометаллического коронарного стента, либо стента с лекарственным покрытием в течение 24 ч от начала симптомов, приведших к госпитализации, с полным восстановлением кровотока в инфаркт-связанной артерии;
 - ХОБЛ, диагностированная в соответствии с критериями GOLD (2011) [5];
- подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- пороки сердца в случае показаний к их хирургической коррекции;
- анамнез коронарной реваскуляризации;
- необходимость выполнения этапной РМ;
- иные, помимо ХОБЛ, заболевания легких;
- скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл / мин / 1,73 м²;
- фракция выброса левого желудочка < 35 % к моменту окончания госпитализации;
- злокачественные новообразования;
- патология нижних конечностей, препятствующая выполнению 6-минутного шагового теста (6-МШТ);
- осложнения при выполнении ЧКВ (диссекция, перфорация / разрыв коронарной артерии (КА), феномен по *reflow*);
- нежелание / невозможность принимать назначенные лечащим врачом препараты.

У всех больных выполнялись спирография и бронхолитационный тест с сальбутамолом в дозе 400 мкг с помощью спирографа *Spirovit SP-1* (*Schiller*, Швейцария) в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества (2005), а также измерение статических легочных объемов и емкостей с применением бодиплетизмографов *V6200 Autobox* (*Sensor Medics*, США), либо *Master Screen Body* (*Erich Jaeger*, Германия).

В соответствии с определением обострения ХОБЛ, изложенным в GOLD [5], определялось

число обострений ХОБЛ за 1 год, предшествующий текущей госпитализации.

Коронароангиография выполнялась на ангиографической установке АХИОМ (*Siemens*, Германия) по стандартной методике *M.Judkins*. Описание коронароангиографии проводилось с посегментным анализом атеросклеротических поражений. Учитывались число гемодинамически значимых коронарных стенозов (≥ 50 % диаметра сосуда), гемодинамически незначимых стенозов (< 50 % диаметра сосуда), а также суммарное число всех стенозов. Кроме того, отдельно учитывалось число стенозов основных ветвей КА и артерий 2-го порядка. Число баллов по шкале оценки тяжести поражения коронарного русла (*Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery* – SYNTAX) определялось при помощи онлайн-калькулятора (<http://www.syntaxscore.com>).

Всем больным выполнялось измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) с помощью ультразвукового аппарата *Sonos-7500* (*Phillips*, Нидерланды) и пневмоманжеты с манометром. Перед выпиской из стационара проводился 6-МШТ. При биохимическом исследовании крови учитывались рутинные показатели, измеряемые у всех больных ОКС при госпитализации в ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В.Очаповского» Минздрава Краснодарского края – показатели липидограммы, коагулограммы, тропонина I, глюкозы, креатинина, мочевины, трансаминазы, билирубина, электролитов и т. п. Расчет СКФ проводился по формуле анализа СКФ (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* – СКД-EPI) с помощью онлайн-калькулятора (<http://www.qxmd.com/calculate-online/nephrology/ckd-epi-egfr>). На амбулаторном визите через 1 мес. после выписки из стационара и вне обострения ХОБЛ проводилось измерение концентрации С-реактивного белка (СРБ) в крови с помощью метода высокочувствительной иммунотурбидиметрии с латексным усилением.

Всем больным назначались лекарственная терапия, включавшая статины, двойная антиагрегантная терапия, по показаниям – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или сартаны, β -адреноблокаторы, а также медикаментозная терапия ХОБЛ в соответствии с критериями GOLD. В рамках наблюдения за пациентами проводились телефонные контакты в среднем 1 раз в 3 мес. и плановые визиты в клинику через 1, 12 мес. и в конце периода наблюдения (до 36 мес.), либо внеплановый визит при наступлении любого из регистрируемых клинических исходов с целью его клинико-инструментального подтверждения. Регистрировались следующие исходы:

- смерть вследствие сердечно-сосудистых причин;
- ИМ;
- инсульт;
- РМ (ЧКВ или коронарное шунтирование);
- комбинированная конечная точка в виде любого из перечисленных событий.

Определялось время до наступления комбинированной конечной точки (месяцы).

Статистический анализ выполнялся с помощью пакетов прикладных программ *Statistica 10.0* (*StatSoft Inc.*, США). При распределении данных, близком к нормальному, переменные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD), а при существенном отклонении от нормального распределения – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q1$; $Q3$). Относительные частоты представлены в процентах. Для выявления переменных, являющихся предикторами наступления комбинированной конечной точки, использовалась регрессия Кокса с пошаговым включением переменных при уровне значимости 0,1.

Результаты

Исходная клиническая характеристика больных отражена в табл. 1. Преобладали больные ХОБЛ I и II степени тяжести, в связи с чем относительная доля больных с частыми обострениями ХОБЛ в анамнезе была сравнительно небольшой – 22 %. С другой стороны, преобладание ХОБЛ I и II степени сказывалось и на частоте легочной гиперинфляции (ЛГИ), которая отмечалась у < 50 % больных ХОБЛ. Концентрация в крови СРБ у пациентов верхнего квартиля по этому показателю составляла > 3 мг / л. Таким образом, у значительной части больных уровень СРБ превышал ту отрезную точку, которая в настоящее время рассматривается как дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска [6]. В выборке в основном встречались больные с невысоким числом баллов по шкале SYNTAX, что может быть связано, во-первых, с отсутствием у большинства пациентов длительного анамнеза ИБС (данный эпизод ОКС в большинстве случаев был дебютом ИБС), во-вторых, с тем, что пациентам с тяжелым поражением коронарного русла во многих случаях предстояло проведение планового коронарного шунтирования в качестве следующего этапа РМ после ЧКВ на инфаркт-связанной артерии, что являлось критерием исключения.

Максимальная длительность наблюдения составляла 36 мес., Me – 20 мес. В действительности срок наблюдения за больными был существенно больше, чем значение Me , поскольку на такое ее значение значительное влияние оказало наступление комбинированной конечной точки почти у $1/3$ больных, т. к. длительностью наблюдения в случае ее наступления считался интервал времени до любого первого сердечно-сосудистого события (ССС) из числа слагаемых комбинированной конечной точки. У 5 больных за время наблюдения зарегистрировано > 1 СССР, в связи с чем частота комбинированной конечной точки, выраженная в виде относительной доли больных, перенесших хотя бы 1 СССР, не равна сумме частот ее слагаемых (табл. 2). Наиболее частым СССР являлась повторная РМ по поводу проявлений стабильной стенокардии напряжения (19,3 % больных; в большинстве случаев выполнялось ЧКВ).

Таблица 1
Исходная клиническая характеристика
больных (n = 119)

Table 1
Baseline clinical characteristics of patients (n = 119)

Характеристика	Показатель
Возраст, годы (M ± SD)	58,6 ± 7,8
Мужской пол, n (%)	113 (95)
ОКС с подъемом сегмента ST, n (%)	77 (65)
Артериальная гипертензия, n (%)	88 (74)
Анамнез инфаркта миокарда, n (%)	23 (19)
Сахарный диабет, n (%)	24 (20)
СКФ по CKD-EPI < 60 мл / мин / 1,73 м ² , n (%)	17 (14)
Дистанция 6-МШТ, м (Me (Q1; Q3))	354 (296; 402)
Общий холестерин, ммоль / л (M ± SD)	5,3 ± 1,4
СРБ, мг / л	2,36 (1,74; 3,44)
Оценка по шкале SYNTAX, баллы	12 (7; 16,5)
Стенозы основных ветвей коронарных артерий	3 (2; 4)
Частые обострения ХОБЛ, n (%)	26 (22)
Данные спирометрии, % _{долж.} (Me (Q1; Q3)):	
• ОФВ ₁	72 (54; 86)
• ОЕЛ	103 (100; 109)
• ЖЕЛ	96 (85,5; 102,5)
• ООЛ	123 (101; 158)
• ФОЕ	113 (102; 133)
Степень тяжести ХОБЛ, n (%):	
• легкая	50 (42)
• средняя	42 (35)
• тяжелая	21 (18)
• крайне тяжелая	6 (5)

Примечание: ОКС – острый коронарный синдром; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – формула для анализа скорости клубочковой фильтрации; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; СРБ – С-реактивный белок; SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) – шкала оценки тяжести поражения коронарного русла при использовании различных тактик реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

При оценке приверженности назначенному лечению через 12 мес. после выписки из стационара установлено, что статины принимали 63,0 %, антиагрегантную терапию – 93,3 %, β-адреноблокаторы – 52,9 %, ингибиторы ангиотензин-пре-

Таблица 2
Частота крупных сердечно-сосудистых событий
в отдаленном периоде после чрескожного коронарного
вмешательства, выполненного по поводу острого
коронарного синдрома у больных хронической
обструктивной болезнью легких (n = 119); n (%)

Table 2
Frequency of major cardiovascular events in the long-term
period after percutaneous coronary intervention performed
for acute coronary syndrome in patients with chronic
obstructive pulmonary disease (n = 119); n (%)

Сердечно-сосудистые исходы	Число случаев
Кардиальная смерть	5 (4,2)
ИМ	10 (8,4)
Инсульт	5 (4,2)
КШ	6 (5,0)
Повторное ЧКВ	18 (15,1)
Повторная реваскуляризация миокарда (ЧКВ или КШ)	23 (19,3)
Комбинированная точка	40 (33,6)

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; КШ – коронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

вращающего фермента, или сартаны, – 72,3 %. Продолжали курить к этому моменту 23,5 % больных. Препараты для лечения ХОБЛ принимали лишь 49,6 % больных (14,3 % – комбинацию длительно действующих β-агонистов (ДДБА) и ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС); 5,0 % – комбинацию ДДБА, иГКС и длительно действующего антихолинергического препарата (ДДАХП); 5,9 % – ДДАХП. Остальные принимали короткодействующие бронходилататоры). Столь низкая приверженность лечению ХОБЛ может объясняться преобладанием (77 %) в выборке больных ХОБЛ легкой и среднетяжелой степени.

Методом пошагового включения переменных из числа всех количественных и качественных переменных-кандидатов (возраст, суммарное число коронарных стенозов, число стенозов основных ветвей КА, число баллов по шкале SYNTAX, ОФВ₁, остаточная емкость легких, функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ), дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ, СРБ, сахарный диабет, анамнез частых обострений ХОБЛ и т. п.) при использо-

Таблица 3
Переменные-предикторы крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий,
включенные в регрессионную модель Кокса

Table 3
Variable predictors of major adverse cardiovascular events that were included in the Cox regression model

Фактор	Код β	β	Статистическая ошибка	Wald	Степень свободы	p	Exp(B)	95%-ный ДИ для Exp(B)	
								нижняя	верхняя
X1 Стенозы	2	0,693	0,244	8,084	1	0,004	2,000	1,240	3,224
X2 СКФ	3	-0,029	0,012	5,897	1	0,015	0,971	0,948	0,994
X3 6-МШТ	4	-0,004	0,002	3,382	1	0,066	0,996	0,991	1,000
X4 ЛПИ	5	-4,192	1,595	6,909	1	0,009	0,015	0,001	0,344
X5 ФОЕ	6	0,020	0,009	4,915	1	0,027	1,020	1,002	1,039
X6 Частые обострения	7	-0,820	0,369	4,925	1	0,026	0,441	0,214	0,909

Примечание: ДИ – доверительный интервал; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких.

вании алгоритма программы *Statistica 10.0* отобраны 6 переменных, которые вошли в регрессионную модель Кокса с уровнем значимости $< 0,1$ (табл. 3). Этими переменными оказались (в порядке убывания значимости) следующие:

- суммарное число всех стенозов основных ветвей КА;
- ЛПИ;
- СКФ, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ;
- принадлежность к фенотипу ХОБЛ с частыми обострениями;
- ФОЕ;
- дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ (измеренная перед выпиской из стационара после выполнения ЧКВ).

Значение χ^2 для всей модели составило 46,4 при числе степеней свободы 6 ($p < 0,0001$). Вклад переменных в модель отражен в табл. 3. Наибольший вклад в регрессионную модель внесла переменная «суммарное число стенозов основных ветвей КА» (*Wald*-статистика – 8,1 при $p = 0,004$), наименьший – дистанция 6-МШТ (*Wald*-статистика – 3,4 при $p = 0,066$).

Обсуждение

Наиболее частым событием среди неблагоприятных отдаленных исходов в выборке были случаи повторной РМ, которая выполнялась лишь в случае клинически значимой стенокардии напряжения, если ее основу составляло развитие гемодинамически значимых стенозов основных ветвей КА. Дать начало такому стенозу, создающему клинически значимое препятствие кровотоку в какой-либо из основных КА, может даже небольшая бляшка, размеры которой со временем могут увеличиться. В то же время стенозы ветвей 2-го порядка, даже гемодинамически значимые, почти никогда не становятся основанием для проведения РМ. С другой стороны, разрыв уязвимой бляшки даже небольшого размера в случаях, когда она локализуется в одной из основных КА, обычно ведет к серьезным последствиям в виде тромбоза артерии и развитию ИМ, т. е. одному из зарегистрированных исходов. Тромбоз какой-либо ветви 2-го порядка с гораздо меньшей вероятностью приведет к клинически значимому событию. Приведенные соображения могут объяснять наиболее весомый вклад переменной «суммарное число стенозов основных ветвей КА» в прогностическую регрессионную модель.

С другой стороны, такой широкоприменяемый в прогностических шкалах показатель, как число баллов по шкале SYNTAX, не вошел в число независимых предикторов. Возможным объяснением может быть тот факт, что при использовании этой шкалы, во-первых, не учитываются гемодинамически незначимые стенозы (которые могут играть прогностическую роль), шкала создавалась преимущественно для принятия решения о способе выполнения РМ [7], а во-вторых, у больных с наиболее высоким числом баллов по SYNTAX отмечены небольшие шансы попасть в данное исследование,

поскольку после восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии они в подавляющем большинстве случаев подвергались плановому коронарному шунтированию. Таким образом, если шкала SYNTAX способствует выбору наилучшей стратегии РМ, то суммарное число всех стенозов основных ветвей КА при использовании многомерного статистического анализа оказывается более тесно связанным с вероятностью наступления неблагоприятных ССС в отдаленном периоде.

ЛПИ при его значениях $< 0,90$ рассматривается как надежный маркер атеросклероза периферических артерий и связан с увеличением риска общей и сердечно-сосудистой смертности, а также больших ССС [8]. Поскольку в исследовании все включенные в него больные перенесли острые формы ИБС, снижение ЛПИ фактически означало наличие у них мультифокального атеросклероза, который в крупном исследовании PEGASUS-TIMI54 был связан с двукратным увеличением риска больших ССС [9]. Несмотря на корреляцию между числом коронарных стенозов и ЛПИ, обе переменные показали себя в исследовании как независимые предикторы неблагоприятных ССС.

Дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ, является предиктором неблагоприятных исходов при хронической сердечной недостаточности, легочной гипертензии и ХОБЛ [10–12]. Опубликованы работы, в которых дистанция 6-МШТ была предиктором ССС у больных со стабильной ИБС [13, 14]. Отмечено, что пройденное расстояние при выполнении 6-МШТ зависит от многих факторов – возраста, полноты РМ, тяжести периферического атеросклероза, ожирения, сердечной недостаточности, анемии и другой коморбидной патологии, однако при этом 6-МШТ сохраняет свое независимое прогностическое значение.

Снижение СКФ < 60 мл / мин / $1,73$ м² – известный фактор риска неблагоприятных ССС. Хроническая болезнь почек связана с повышением уровней маркеров воспаления и активаторов кальцификации, что приводит к повреждению эндотелия и сосудистой стенки и может составлять основу прогрессирования атеросклероза даже после учета традиционных факторов риска [15].

Важной находкой представляется обнаруженное влияние на сердечно-сосудистый прогноз таких факторов, которые традиционно рассматриваются в пульмонологическом контексте – частые обострения ХОБЛ, а также ФОЕ (показатель, характеризующий ЛГИ) [16]. В ранее опубликованных работах продемонстрирована связь ЛГИ и общей смертности у больных ХОБЛ [17, 18], однако причины смерти не уточнялись. В то же время известно, что ≥ 50 % смертей больных ХОБЛ связаны не с дыхательной недостаточностью, а с сердечно-сосудистой патологией. Негативные сердечно-сосудистые эффекты, связанные с ЛГИ, многообразны. Наиболее детально изучен вклад ЛГИ в развитие / усугубление диастолической дисфункции левого желудочка, приводящей к снижению диастолического наполнения, сердечного выбро-

са и развитию диастолической сердечной недостаточности [19], которая, в свою очередь, способна увеличить сердечно-сосудистую смертность. Связанное с ЛГИ поражение артериального сосудистого русла находит отражение в виде эндотелиальной дисфункции, увеличения жесткости стенки артерий и толщины комплекса интима медиа [20–22]. Описана связь ЛГИ и повышенных концентраций в крови маркеров системного воспаления – СРБ, интерлейкинов -6 и -8, фактора некроза опухоли- α [23]. С одной стороны, известно, что перечисленные патологические феномены задействованы в развитии атеросклеротического процесса, с другой – прогрессирование атеросклероза лежит в основе тех клинических исходов, которые внесли наибольший вклад в частоту комбинированной конечной точки в исследовании (ИМ, инсульт и незапланированная повторная РМ).

При патологическом воспалительном ответе у больных ХОБЛ повреждается не только легочная ткань, но и кровеносные сосуды большого круга кровообращения [24, 25]. Макрофаги и Т-клетки в больших количествах содержатся в участках разрыва бляшки и играют существенную роль в развитии атеротромбоза и ОКС [26]. Обострение ХОБЛ приводит к нарастанию в крови концентрации провоспалительных цитокинов, лейкотриенов, СРБ, фибриногена и иных биологически активных молекул, активации лейкоцитов. Тяжелое обострение ХОБЛ может также сопровождаться гипоксемией. Известно, что синтезируемые Т-клетками и макрофагами провоспалительные цитокины негативно влияют на эндотелиальную функцию и вызывают повышение проницаемости эндотелия [27], что может способствовать развитию не столько локальной, сколько системной эндотелиальной дисфункции. Установлена связь этих патофизиологических процессов с увеличением риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Обострение ХОБЛ может выступать в роли триггера ОКС, а в качестве одного из возможных механизмов рассматривается массивное поступление в кровоток активированных нейтрофилов [28–30]. Особо уязвимыми представляются больные с частыми обострениями ХОБЛ, когда каждое из обострений создает дополнительные риски ухудшения течения сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Принадлежность к фенотипу с частыми обострениями в исследовании оказалась независимым фактором, увеличивающим риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Независимый вклад ФОЕ и частых обострений ХОБЛ в регрессионную модель оказался не столь весомым, как в случае переменных, непосредственно отражающих тяжесть атеросклероза (коронарные стенозы и ЛПИ). Отчасти это может быть связано с тем, что частота обострений ХОБЛ и тяжесть ЛГИ, выражаемая через ФОЕ, имели существенную корреляцию.

Заключение

За период наблюдения до 3 лет комбинированная конечная точка (кардиальная смерть, ИМ, инсульт,

повторная РМ) наступила у 33,6 % больных, перенесших ОКС и страдающих при этом сопутствующей ХОБЛ. Наибольший вклад в ухудшение сердечно-сосудистого прогноза внесла высокая частота повторной РМ (19,3 % больных). Независимыми предикторами наступления крупных неблагоприятных ССС в отдаленном периоде после выполнения ЧКВ по поводу ОКС у больных с сопутствующей ХОБЛ в порядке убывания значимости являются суммарное число стенозов основных ветвей КА, ЛПИ, СКФ, частые обострения ХОБЛ в анамнезе (фенотип ХОБЛ с частыми обострениями), ФОЕ, а также дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ.

Литература

1. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019; 40 (2): 87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
2. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г. Местно хронической обструктивной болезни легких в развитии сердечно-сосудистого континуума. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2012; 11 (2): 120–122.
3. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание. *Пульмонология.* 2007; (2): 104–117. DOI: 10.18093/0869-0189-2007-0-2-104-116.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> [Accessed: April 29, 2019].
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2011 Report. Available at: <http://www.goldcopd.org/> [Accessed: December 14, 2018].
6. Cheng J.M., Oemrawsingh R.M., Garcia-Garcia H.M. et al. Relation of C-reactive protein to coronary plaque characteristics on grayscale, radiofrequency intravascular ultrasound, and cardiovascular outcome in patients with acute coronary syndrome or stable angina pectoris (from the ATHEROREMO-IVUS study). *Am. J. Cardiol.* 2014; 114 (10): 1497–1503. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.08.013.
7. Mohr F.W., Morice M.C., A. P. Kappetein A.P. et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet.* 2013; 381 (9867): 629–638. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5.
8. Ankle brachial index combined with framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008; 300 (2): 197–208. DOI: 10.1001/jama.300.2.197.
9. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Storey R.F. et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (23): 2719–2728. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.524.
10. Shah M.R., Hasselblad V., Gheorghiu M. et al. Prognostic usefulness of the six-minute walk in patients with advanced congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88 (9): 987–993. DOI: 10.1016/s0002-9149(01)01975-0.
11. Swiston J.R., Johnson S.R., Granton J.T. Factors that prognosticate mortality in idiopathic pulmonary arterial hyper-

- tension: a systematic review of the literature. *Respir. Med.* 2010; 104 (11): 1588–1607. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.08.003.
12. Pinto-Plata V.M., Cote C., Cabral H. et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (1): 28–33. DOI: 10.1183/09031936.03.00034603.
 13. Beatty A.L., Schiller N.B., Whooley M.A. Six-minute walk test as a prognostic tool in stable coronary heart disease: data from the heart and soul study. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172 (14): 1096–1102. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.2198.
 14. Hassan A.K., Dimitry S.R., Agban G.W. Can exercise capacity assessed by the 6 minute walk test predict the development of major adverse cardiac events in patients with STEMI after fibrinolysis? *PLoS One.* 2014; 9 (6): e99035. DOI: 10.1371/journal.pone.0099035.
 15. Schiffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F.E. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007; 116 (1): 85–97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342.
 16. Савушкина О.И., Черняк А.В. Теоретические и методические аспекты бодиплетизмографии и ее клиническое применение. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2016; 60: 117–124. DOI: 10.12737/20131.
 17. Budweiser S., Harlacher M., Pfeifer M., Jörres R.A. Comorbidities and hyperinflation are independent risk factors of all-cause mortality in very severe COPD. *COPD.* 2014; 11 (4): 388–400. DOI: 10.3109/15412555.2013.836174.
 18. Casanova C., Cote C., de Torres J.P. et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (6): 591–597. DOI: 10.1164/rccm.200407-867OC.
 19. Smith B.M., Prince M.R., Hoffman E.A. et al. Impaired left ventricular filling in COPD and emphysema: is it the heart or the lungs? The Multi-Ethnic study of Atherosclerosis COPD study. *Chest.* 2013; 144 (4): 1143–1151. DOI: 10.1378/chest.13-0183.
 20. Vivodtzev I., Tamisier R., Baguet J.P. et al. Arterial stiffness in COPD. *Chest.* 2014; 145 (4): 861–875. DOI: 10.1378/chest.13-1809.
 21. Barr R.G., Mesia-Vela S., Austin J.H.M. et al. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers: the Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (12): 1200–1207. DOI: 10.1164/rccm.200707-980OC.
 22. Maclay J.D., McAllister D.A., Mills N.L. et al. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (6): 513–520. DOI: 10.1164/rccm.200903-0414OC.
 23. Mineo D., Ambrogi V., Cufari M.E. et al. Variations of inflammatory mediators and alpha1-antitrypsin levels after lung volume reduction surgery for emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (8): 806–814. DOI: 10.1164/rccm.200910-1476OC.
 24. King P.T. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clin. Transl. Med.* 2015; 4 (1): e26. DOI: 10.1186/s40169-015-0068-z.
 25. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax.* 2012; 67 (11): 957–963. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518.
 26. Libby P., Tabas I., Fredman G., Fisher E.A. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ. Res.* 2014; 114 (12): 1867–1879. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302699.
 27. Roversi S., Roversi P., Spadafora G. et al. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2014; 44 (1): 93–102. DOI: 10.1111/eci.12181.
 28. van Diepen J.A., Berbée J.F.P., Havekes L.M., Rensen P.C.N. Interactions between inflammation and lipid metabolism: relevance for efficacy of anti-inflammatory drugs in the treatment of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2013; 228 (2): 306–315. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.028.
 29. Алексеева О.В., Демко И.В., Шнайдер И.А., Петрова М.М. Коморбидность синдрома обструктивного апноэ / гипопноэ сна и хронической обструктивной болезни легких. *Забайкальский медицинский вестник.* 2016; (2): 107–114.
 30. Criner G.J., Connett J.E., Aaron S.D. et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N. Eng. J. Med.* 2014; 370 (23): 2201–2210. DOI: 10.1056/NEJMoa1403086.

Поступила 25.02.19

References

1. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019; 40 (2): 87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
2. Grigor'eva N.Yu., Kuznetsov A.N., Sharabrin E.G. [The place of chronic obstructive pulmonary disease in the development of the cardiovascular continuum]. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachey.* 2012; 11 (2): 120–122 (in Russian).
3. Avdeev S.N. [COPD as a systemic disease]. *Pul'monologiya.* 2007; (2): 104–116. DOI: 10.18093/0869-0189-2007-0-2-104-116 (in Russian).
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> [Accessed: April 29, 2019].
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2011 Report. Available at: <http://www.goldcopd.org/> [Accessed: December 14, 2018].
6. Cheng J.M., Oemrawsingh R.M., Garcia-Garcia H.M. et al. Relation of C-reactive protein to coronary plaque characteristics on grayscale, radiofrequency intravascular ultrasound, and cardiovascular outcome in patients with acute coronary syndrome or stable angina pectoris (from the ATHEROREMO-IVUS study). *Am. J. Cardiol.* 2014; 114 (10): 1497–1503. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.08.013.
7. Mohr F.W., Morice M.C., A. P. Kappetein A.P. et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet.* 2013; 381 (9867): 629–638. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5.
8. Ankle brachial index combined with framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008; 300 (2): 197–208. DOI: 10.1001/jama.300.2.197.
9. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Storey R.F. et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (23): 2719–2728. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.524.
10. Shah M.R., Hasselblad V., Gheorghiadu M. et al. Prognostic usefulness of the six-minute walk in patients with

- advanced congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88 (9): 987–993. DOI: 10.1016/s0002-9149(01)01975-0.
11. Swiston J.R., Johnson S.R., Granton J.T. Factors that prognosticate mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension: a systematic review of the literature. *Respir. Med.* 2010; 104 (11): 1588–1607. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.08.003.
 12. Pinto-Plata V.M., Cote C., Cabral H. et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (1): 28–33. DOI: 10.1183/09031936.03.00034603.
 13. Beatty A.L., Schiller N.B., Whooley M.A. Six-minute walk test as a prognostic tool in stable coronary heart disease: data from the heart and soul study. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172 (14): 1096–1102. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.2198.
 14. Hassan A.K., Dimitry S.R., Agban G.W. Can exercise capacity assessed by the 6 minute walk test predict the development of major adverse cardiac events in patients with STEMI after fibrinolysis? *PLoS One.* 2014; 9 (6): e99035. DOI: 10.1371/journal.pone.0099035.
 15. Schiffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F.E. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007; 116 (1): 85–97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342.
 16. Savushkina O.I., Chernyak A.V. [Theoretical and methodological aspects of body plethysmography and clinical applications]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2016; 60: 117–124. DOI: 10.12737/20131 (in Russian).
 17. Budweiser S., Harlacher M., Pfeifer M., Jörres R.A. Comorbidities and hyperinflation are independent risk factors of all-cause mortality in very severe COPD. *COPD.* 2014; 11 (4): 388–400. DOI: 10.3109/15412555.2013.836174.
 18. Casanova C., Cote C., de Torres J.P. et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (6): 591–597. DOI: 10.1164/rccm.200407-867OC.
 19. Smith B.M., Prince M.R., Hoffman E.A. et al. Impaired left ventricular filling in COPD and emphysema: is it the heart or the lungs? The Multi-Ethnic study of Atherosclerosis COPD study. *Chest.* 2013; 144 (4): 1143–1151. DOI: 10.1378/chest.13-0183.
 20. Vivodtzev I., Tamisier R., Baguet J.P. et al. Arterial stiffness in COPD. *Chest.* 2014; 145 (4): 861–875. DOI: 10.1378/chest.13-1809.
 21. Barr R.G., Mesia-Vela S., Austin J.H.M. et al. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers: the Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (12): 1200–1207. DOI: 10.1164/rccm.200707-980OC.
 22. Maclay J.D., McAllister D.A., Mills N.L. et al. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (6): 513–520. DOI: 10.1164/rccm.200903-0414OC.
 23. Mineo D., Ambrogi V., Cufari M.E. et al. Variations of inflammatory mediators and alpha1-antitrypsin levels after lung volume reduction surgery for emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (8): 806–814. DOI: 10.1164/rccm.200910-1476OC.
 24. King P.T. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clin. Transl. Med.* 2015; 4 (1): e26. DOI: 10.1186/s40169-015-0068-z.
 25. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax.* 2012; 67 (11): 957–963. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518.
 26. Libby P., Tabas I., Fredman G., Fisher E.A. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ. Res.* 2014; 114 (12): 1867–1879. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302699.
 27. Roversi S., Roversi P., Spadafora G. et al. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2014; 44 (1): 93–102. DOI: 10.1111/eci.12181.
 28. van Diepen J.A., Berbée J.F.P., Havekes L.M., Rensen P.C.N. Interactions between inflammation and lipid metabolism: relevance for efficacy of anti-inflammatory drugs in the treatment of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2013; 228 (2): 306–315. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.028.
 29. Alekseeva O.V., Demko I.V., Shnyder I.A., Petrova M.M. [Comorbidity of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and chronic obstructive pulmonary disease]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik.* 2016; (2): 107–114 (in Russian).
 30. Criner G.J., Connett J.E., Aaron S.D. et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N. Eng. J. Med.* 2014; 370 (23): 2201–2210. DOI: 10.1056/NEJMoa1403086.

Received: February 25, 2019

Информация об авторах / Author information

Зафираки Виталий Константинович – д. м. н., доцент кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (918) 133-85-50; e-mail: vzaphir@mail.ru

Vitaly K. Zafiraki, Doctor of Medicine, Associate Professor, Therapy Department No.1, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (918) 133-85-50, e-mail: vzaphir@mail.ru

Кижватова Наталья Владимировна – к. м. н., заведующая кардиологическим отделением № 3 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (861) 257-65-59, e-mail: kijnat@yandex.ru

Natalia V. Kizhvatoва, Candidate of Medicine, Head of Cardiology Department No.3, Federal Research Institute and S.V.Ochopovskiy Territorial Teaching Hospital No.1; tel.: (861) 257-65-59; e-mail: kijnat@yandex.ru

Немцова Елизавета Андреевна – врач-кардиолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский

институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (928)425-29-87; e-mail: ean-k@mail.ru

Elizaveta A. Nemtsova, cardiologist, Federal Research Institute and S.V.Ochopovskiy Territorial Teaching Hospital No.1; tel.: (861) 257-65-59; e-mail: kijnat@yandex.ru

Космачева Елена Дмитриевна – д. м. н., заведующая кафедрой терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (861) 252-73-02; e-mail: kkb1@mail.ru

Elena D. Kosmacheva, Doctor of Medicine, Head of Therapy Department No.1, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Deputy Chief Medical Officer, Federal Research Institute and S.V.Ochopovskiy Territorial Teaching Hospital No.1; tel.: (861) 252-73-02; e-mail: kkb1@mail.ru