

Российское общество профилактики
неинфекционных заболеваний
Российское кардиологическое общество
Национальный медицинский исследовательский
центр терапии и профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian)

SCIENCE INDEX 2,6
SCOPUS 0,8



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>

 @CardiovascularTherapyPrevention

№ 2, 2021

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



В рамках Европейской недели общественного здоровья

НЕДЕЛЯ ТЕХНОЛОГИЙ УКРЕПЛЕНИЯ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ – 2021

17–21 мая 2021 год



Формат участия –
дистанционный

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ МЕРОПРИЯТИЯ:

- Межведомственное взаимодействие;
- Инфраструктура системы укрепления общественного здоровья;
- Нормативные решения в сфере укрепления общественного здоровья;
- Образование в сфере подготовки специалистов общественного здоровья;
- Корпоративные программы сохранения здоровья работающих;
- Меры по созданию здоровьесберегающей среды для населения.

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.

Для участия в мероприятии необходимо
подать заявку до 01.04.2021 года

Информация о мероприятии доступна на сайтах
www.ropniz.ru и www.gnicpm.ru

Российское общество
профилактики
неинфекционных
заболеваний

Российское
кардиологическое общество

Национальный медицинский
исследовательский центр
терапии и профилактической
медицины

**Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал**

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций 30.11.2001 г.
(ПИ № 77-11335)

Журнал с открытым доступом

**Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

**Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX 2,625
импакт-фактор 1,305**

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

**Правила публикации авторских материалов
и архив номеров:** <http://cardiovascular.elpub.ru>

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription

Объединенный каталог "Пресса России":
42434 — для индивидуальных подписчиков
42524 — для предприятий и организаций

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

Периодичность: 8 раз в год

Установочный тираж: 5 000 экз.

Отдел рекламы и распространения
Гусева А. Е.
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик
Клещеногов А. С.

Компьютерная верстка
Андреева В. Ю., Морозова Е. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., д. 6
www.onebook.ru

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 20 2'2021

Главный редактор

Драпкина О. М. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН,
ORCID: 0000-0002-4453-8430

Заместители главного редактора

Голухова Е. З. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН, ORCID: 0000-0002-6252-0322

Карпов Ю. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-1480-0458

Шальнова С. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2087-6483

Ответственный секретарь

Кутышенко Н. П. (Москва, Россия) д.м.н., ORCID: 0000-0001-6395-2584

Заведующий редакцией

Минина Ю. В. (Москва, Россия) к.м.н., ORCID: 0000-0002-5689-2074

Редакционная коллегия

Джозеф С. Альперт (Тусон, Аризона, США) профессор, Scopus ID 8921956300

Бадтиева В. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН,
ORCID: 0000-0003-4291-679X

Бойцов С. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН, ORCID: 0000-0001-6998-8406

Бузиашвили Ю. И. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН,
ORCID: 0000-0001-7016-7541

Бубнова М. Г. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2250-5942

Васюк Ю. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2913-9797

Габинский Я. Л. (Екатеринбург, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-7356-7807

Галаявич А. С. (Казань, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4510-6197

Глезер М. Г. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-0995-1924

Горбунов В. М. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-5195-8997

Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4621-1618

Джиоева О. Н. (Москва, Россия) к.м.н., ORCID: 0000-0002-5384-3795

Калинина А. М. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2458-3629

Комаров А. Л. (Москва, Россия) д.м.н., ORCID: 0000-0001-9141-103X

Концевая А. В. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4453-8430

Томас Лоушер (Лондон, Великобритания) д.м.н., профессор, Scopus ID 55956533700

Мамедов М. Н. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-7131-8049

Марцевич С. Ю. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-7717-4362

Метельская В. А. (Москва, Россия) д.б.н., профессор, ORCID: 0000-0001-8665-9129

Небиеридзе Д. В. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-5265-3164

Недогода С. В. (Волгоград, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-5981-1754

Ойроткинова О. Ш. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-9856-8643

Пекка Пуска (Хельсинки, Финляндия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-8916-1035

Подзолков В. И. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-0758-5609

Скрипникова И. А. (Москва, Россия) д.м.н., ORCID: 0000-0002-1763-0725

Таратухин Е. О. (Москва, Россия) к.м.н., ORCID: 0000-0003-2925-0102

Толыгина С. Н. (Москва, Россия) д.м.н., ORCID: 0000-0003-0160-0158

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН,
ORCID: 0000-0003-2929-0980

Научный редактор

Корректор

Выпускающий редактор

Шеф-редактор

Адрес Редакции:

Издательство:

Метельская В. А. (Москва, Россия)

Чекрыгина Л. Л. (Москва, Россия)

Рыжова Е. В. (Москва, Россия)

Родионова Ю. В. (Москва, Россия)

101990, Москва, Петровверигский пер., д. 10, стр. 3

e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru

Тел. +7 (499) 553 67 78

ООО "Силицея-Полиграф"

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Тел. +7 (985) 768 43 18 www.roscardio.ru

Russian Society for Prevention
of Noncommunicable Diseases
Russian Society of Cardiology
National Medical Research
Center for Therapy
and Preventive Medicine

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПИ № 77-11335 dated 30.11.2001

Open Access

**The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK)**

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

**Russian Science Citation Index (RSCI):
SCIENCE INDEX 2,625
Impact-factor 1,305**

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Submit a manuscript:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Subscription:
www.rosocardio.ru/ru/subscription

United catalogue "Pressa of Russia":
42434 — for individual subscribers
42524 — for enterprises and organizations

**For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from this journal,
please contact with publisher**

**The mention of trade names, commercial products
or organizations, and the inclusion of advertisements
in the journal do not imply endorsement by editors,
editorial board or publisher**

Periodicity: 8 issues per year

Circulation: 5 000 copies

Advertising and Distribution department
Guseva Anna
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Translator
Kleschenegov A. S.

Design, desktop publishing
Andreeva V. Yu., Morozova E. Yu.

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6
www.onebook.ru

Font's license № 180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.20 2'2021

Editor-In-Chief

Oxana M. Drapkina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-4453-8430

Deputy Chief Editors

Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-6252-0322

Yuri A. Karpov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-1480-0458

Svetlana A. Shalnova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2087-6483

Executive Secretary

Natalia P. Kutishenko (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-6395-2584

Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-5689-2074

Editorial Board

Josef S. Alpert (Tucson, Arizona, USA) Scopus ID 8921956300

Victoria A. Badtieva (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-4291-679X

Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-6998-8406

Marina G. Bubnova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2250-5942

Marina I. Buzhishvili (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-7016-7541

Yuri A. Vasyuk (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2913-9797

Yan L. Gabinskiy (Ekaterinburg, Russia) ORCID: 0000-0001-7356-7807

Albert S. Galyavich (Kazan, Russia) ORCID: 0000-0002-4510-6197

Maria G. Glezer (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-0995-1924

Vladimir M. Gorbunov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-5195-8997

Yuri I. Grinshteyn (Krasnoyarsk, Russia) ORCID: 0000-0002-4621-1618

Olga N. Dzhioeva (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-5384-3795

Anna M. Kalinina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2458-3629

Andrei L. Komarov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-9141-103X

Anna V. Kontsevaya (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-4453-8430

Thomas Lüscher (London, The United Kingdom) Scopus ID 55956533700

Mekhman N. Mamedov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2458-3629

Sergey Yu. Martsevich (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-7717-4362

Victoria A. Metelskaya (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-8665-9129

David V. Nebieridze (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-5265-3164

Sergey V. Nedogoda (Volgograd, Russia) ORCID: 0000-0001-5981-1754

Olga Sh. Oynotkinova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-9856-8643

Valery I. Podzolkov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-0758-5609

Pekka Puska (Helsinki, Finland) ORCID: 0000-0001-8916-1035

Irina A. Skripnikova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-1763-0725

Evgeny O. Taratukhin (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2925-0102

Svetlana N. Tolpygina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-0160-0158

Evgeny V. Shlyakhto (St-Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0003-2929-0980

Senior editor

Metelskaya V. A. (Moscow, Russia)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

Managing editors

Ryzhova E. V. (Moscow, Russia)

Rodionova Yu. V. (Moscow, Russia)

Editorial office

Petroverigskiy per., 10, str. 3

Moscow 101990, Russia

e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru

+7 (499) 553 67 78

Publisher

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18 www.rosocardio.ru

Содержание

Вступительное слово

5

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Курданова М. Х., Бесланеев И. А., Курданова Мд. Х., Батырбекова Л. М., Курданов Х. А.

Функция щитовидной железы, биоэлектрическая активность головного мозга и вариабельность ритма сердца у больных артериальной гипертензией

6

Ишемическая болезнь сердца

Бурдейная А. Л., Афанасьева О. И., Клесарева Е. А., Тмоян Н. А., Разова О. А., Афанасьева М. И., Ежов М. В., Покровский С. Н.

Роль воспаления, аутоактина и липопротеида(а) при дегенеративном стенозе аортального клапана у пациентов с ишемической болезнью сердца

12

Акимова Е. В., Гафаров В. В., Гакова Е. И., Акимов А. М., Каюмова М. М.

Изучение связи депрессии и ишемической болезни сердца у мужчин и женщин открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири

19

Сердечная недостаточность

Шевелёк А. Н.

Взаимосвязь уровня альдостерона крови со структурно-функциональным состоянием левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

26

Мультифокальный атеросклероз

Генкель В. В., Кузнецова А. С., Лебедев Е. В., Шапошник И. И.

Прогностическая значимость атеросклеротического поражения одного или двух сосудистых бассейнов у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска

34

Факторы риска

Сергиенко В. Б., Аншелес А. А., Сергиенко И. В., Бойцов С. А.

Взаимосвязь ожирения, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и перфузии миокарда у пациентов с факторами риска без сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза

41

Акимов А. М., Гакова А. А., Кузнецов В. А.

Сравнительный анализ интенсивности табакокурения среди женщин молодого и среднего возрастов одного административного округа г. Тюмени в 1996-2016гг

50

Методы лечения

Sitkova E. S., Mordovin V. F., Pekarskiy S. E., Ripp T. M., Ryabova T. R., Falkovskaya A. Yu., Lichikaki V. A., Zyubanov I. V., Baev A. E., Gusakova A. M.

Positive effects of renal denervation on markers of cardiovascular inflammation and left ventricular mass. 24-months follow-up

56

Contents

Address to the readers

Original articles

Arterial hypertension

Kurdanova M. Kh., Beslaneev I. A., Kurdanova Md. Kh., Bатыrbekova L. M., Kurdanov Kh. A.

Thyroid function, brain bioelectrical activity and heart rate variability in patients with hypertension

Ischemic heart disease

Burdeynaya A. L., Afanasyeva O. I., Klesareva E. A., Tmoyan N. A., Razova O. A., Afanasyeva M. I., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N.

Role of inflammation, autotoxin and lipoprotein (a) in degenerative aortic valve stenosis in patients with coronary artery disease

Akimova E. V., Gafarov V. V., Gakova E. I., Akimov A. M., Kayumova M. M.

Relationship between depression and coronary artery disease in an open female and male population of a middle-urbanized city of Western Siberia

Heart failure

Shevelyok A. N.

Relationship between plasma aldosterone and left ventricular structure and function in patients with heart failure with preserved ejection fraction

Multifocal atherosclerosis

Genkel V. V., Kuznetsova A. S., Lebedev E. V., Shaposhnik I. I.

Prognostic significance of atherosclerosis of one or two vascular systems in patients with high and very high cardiovascular risk

Risk factors

Sergienko V. B., Ansheles A. A., Sergienko I. V., Boytsov S. A.

Relationship of obesity, low-density lipoprotein cholesterol and myocardial perfusion in patients with risk factors and without atherosclerotic cardiovascular diseases

Akimov A. M., Gakova A. A., Kuznetsov V. A.

Comparative analysis of tobacco smoking intensity among young and middle-aged women of one administrative district of Tyumen in 1996-2016

Methods of treatment

Sitkova E. S., Mordovin V. F., Pekarskiy S. E., Ripp T. M., Ryabova T. R., Fальковская А. Ю., Личикаки В. А., Зюбанова И. В., Баев А. Е., Гусакова А. М.

Positive effects of renal denervation on markers of inflammation and left ventricular mass. 24-month follow-up

Клинические исследования и регистры

Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Драпкина О. М.
Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине

Обзоры литературы

Аншелес А. А., Сергиенко И. В., Прус Ю. А., Сергиенко В. Б.
Радионуклидная диагностика кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией

Тарадин Г. Г., Игнатенко Г. А., Ракитская И. В., Пономарева Е. Ю., Ватутин Н. Т., Бондаренко Ю. Д.
Практические аспекты профилактики инфекционного эндокардита

Муркамилов И. Т., Айтбаев К. А., Фомин В. В., Кудайбергенова И. О., Юсупов Ф. А., Муркамилова Ж. А.
Сердечно-сосудистые осложнения у больных злокачественными новообразованиями: в фокусе — антрациклиновая кардиотоксичность

Чаулин А. М., Абашина О. Е., Дупляков Д. В.
Высокочувствительные сердечные тропонины (hs-Tn): методы определения и основные аналитические характеристики

Азаров А. В., Журавлев А. С., Семитко С. П.
Эффективность отсроченного стентирования коронарных артерий в профилактике феномена no-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Информация

Письмо в редакцию 

Clinical studies and registers

61 *Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Lukina Yu. V., Lukyanov M. M., Drapkina O. M.*
Observational studies and registers. Their quality and role in modern evidence-based medicine

Literature reviews

67 *Ansheles A. A., Sergienko I. V., Prus Yu. A., Sergienko V. B.*
Nuclear imaging of chemotherapy-induced cardiotoxicity

74 *Taradin G. G., Ignatenko G. A., Rakitskaya I. V., Ponomareva E. Yu., Vatutin N. T., Bondarenko Yu. D.*
Practical aspects of infective endocarditis prevention

84 *Murkamilov I. T., Aitbaev K. A., Fomin V. V., Kudaibergenova I. O., Yusupov F. A., Murkamilova Zh. A.*
Cardiovascular complications in patients with cancer: focus on anthracycline-induced cardiotoxicity

93 *Chaulin A. M., Abashina O. E., Duplyakov D. V.*
High-sensitivity cardiac troponins: detection and central analytical characteristics

103 *Azarov A. V., Zhuravlev A. S., Semitko S. P.*
Effectiveness of deferred coronary artery stenting in the prevention of no-reflow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

Information

109 Letter to editor 



Уважаемые читатели,

проблема профилактики сердечно-сосудистых заболеваний включает в себя множество направлений. Это не только изучение факторов сердечно-сосудистого риска, но и исследования по различным нозологическим формам — артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, мультифокальному атеросклерозу и многим другим. Во втором номере журнала группами авторов из регионов Российской Федерации представлены работы по взаимосвязям клинических проявлений, инструментальных измерений и лабораторных показателей при установленном диагнозе.

Авторами из Новосибирска и Томска в рамках масштабного исследования “МОНИКА-психосоциальная” представлены эпидемиологические критерии определения ишемической болезни сердца при наличии депрессии как у мужчин, так и у женщин. Их коллеги изучали интенсивность табакокурения среди женщин молодого и среднего возрастов среднеурбанизированных сибирских городов на примере популяции Тюмени.

Сергиенко В. Б. и соавт. делают заключение, что метод перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда в покое может быть методом скрининга нарушений состояния миокарда, вызванных как диффузным атеросклерозом, так и метаболическим синдромом, поскольку ожирение и повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности влияют на перфузию миокарда за счет усугубления коронарного атерогенеза и микроциркуляторных нарушений.

В других исследованиях делается вывод, что концентрация тиреотропного и тиреоидных гормонов взаимосвязана с амплитудно-частотными показателями α -ритма головного мозга, изменениями средневзвешенной вариабельности ритма и показателями гемодинамики у больных артериальной гипертензией. Повышенный уровень липопротеина(а) ассоциируется с развитием ишемической болезни сердца независимо от поражения аортального клапана, тогда как повышенная концентрация аутоактина и нейтрофильно-лимфоцитарный индекс у больных связаны с дегенеративным аортальным стенозом. Развитие вторичного гипертальдостеронизма у больных с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса является независимым предиктором ухудшения диастолической функции и возникновения прогностически неблагоприятных типов ремоделирования левого желудочка.

Приятного прочтения.

Главный редактор,
д.м.н., профессор, член-корр. РАН
Драпкина Оксана Михайловна



Генкель В. В. и соавт. изучали прогностическую значимость атеросклеротического поражения одного и нескольких сосудистых бассейнов у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Ситкова Е. С. и соавт. продемонстрировали, что почечная денервация может отдаленно влиять на массу миокарда левого желудочка и маркеры воспаления у резистентных больных артериальной гипертензией.

Вниманию читателей будет интересна статья Марцевича С. Ю. и соавт. об основных правилах проведения наблюдательных исследований, в частности, регистров. В ней обсуждаются принципы оценки качества таких исследований и его влияния на полученные результаты. Приводятся примеры различной эффективности одного и того же препарата, выявленной при сопоставлении его действия в рандомизированных контролируемых и наблюдательных исследованиях.

Обзорные статьи посвящены радионуклидной диагностике кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, сердечно-сосудистым осложнениям у больных злокачественными новообразованиями, практическим аспектам профилактики инфекционного эндокардита, методам определения и основным аналитическим характеристикам высокочувствительных сердечных тропонинов, эффективности отсроченного стентирования коронарных артерий в профилактике феномена no-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST.

Функция щитовидной железы, биоэлектрическая активность головного мозга и вариабельность ритма сердца у больных артериальной гипертонией

Курданова М. Х., Бесланев И. А., Курданова М. Д., Батырбекова Л. М., Курданов Х. А.

Центр медико-экологических исследований — ФГБУН Государственный научный центр Российской Федерации — Института медико-биологических проблем Российской академии наук. Нальчик, Россия

Цель. Изучить содержание тиреотропного гормона (ТТГ) и тиреоидных гормонов (ТГ), частотно-амплитудные показатели альфа-ритма головного мозга, параметры вариабельности ритма сердца, гемодинамики и их взаимосвязи у больных артериальной гипертонией (АГ) и здоровых лиц.

Материал и методы. Клинически обследовано 75 больных АГ 2 ст. и 70 здоровых лиц. Всем пациентам проведено электроэнцефалографическое исследование, суточное мониторирование артериального давления и расчет средневзвешенной вариабельности ритма (СВВР); определение в плазме крови уровней ТТГ, ТГ. Статистическая обработка полученных данных, множественный регрессионный и корреляционный анализ проведены с помощью пакета программы "Statistica v. 10.0.1", StatSoft Inc.

Результаты. Установлено, что у больных АГ ТТГ на 50% и ТГ на 38% ниже, чем в контрольной группе; ниже на 40% оказался и α -индекс. Больные АГ характеризовались более низкими спектральными показателями: амплитуда была ниже, чем в контроле на 35%, частота и мощность α -ритма на 13-35%, СВВР — на 30%. Скорость распространения пульсовой волны у больных АГ превышала контрольную величину на 18%, а системная динамическая реакция — в 2,2 раза. Группы различались по характеру взаимосвязей α -ритма между долями и полушариями головного мозга с ТТГ, ТГ, показателями СВВР и гемодинамики.

Заключение. Концентрация ТТГ и ТГ взаимосвязана с амплитудно-частотными показателями α -ритма головного мозга, изменениями СВВР и показателями гемодинамики у больных АГ.

Ключевые слова: тиреотропный гормон, тиреоидные гормоны, амплитудно-частотные показатели альфа-ритма, вариабельность ритма сердца, артериальная гипертония.

Отношения и деятельность. Работа выполнена по теме 64.3 в рамках программы фундаментальных исследований РАН.

ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Поступила 04/07-2020

Рецензия получена 22/07-2020

Принята к публикации 08/10-2020



Для цитирования: Курданова М. Х., Бесланев И. А., Курданова М. Д., Батырбекова Л. М., Курданов Х. А. Функция щитовидной железы, биоэлектрическая активность головного мозга и вариабельность ритма сердца у больных артериальной гипертонией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2634. doi:10.15829/1728-8800-2021-2634

Thyroid function, brain bioelectrical activity and heart rate variability in patients with hypertension

Kurdanova M. Kh., Beslaneev I. A., Kurdanova Md. Kh., Bатырбекова Л. М., Курданов Х. А.

Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences. Nalchik, Russian Federation

Aim. To study the levels of thyroid-stimulating hormone (TSH) and thyroid hormones (TH), frequency and amplitude parameters of alpha wave, parameters of heart rate variability, hemodynamics and their relationship in patients with hypertension (HTN) and healthy individuals.

Material and methods. We studied 75 patients with stage 2 HTN and 70 healthy individuals. All patients underwent an electroencephalography, 24-hour blood pressure monitoring. Weighted average heart rate variability was calculated. We determined blood plasma levels of TSH and TH. Statistical processing, multiple regression and correlation analysis were carried out using the Statistica v. 10.0.1 software package (StatSoft Inc).

Results. In patients with HTN, TSH and TH were lower than in the control group by 50% and 38%, respectively. The α -index was also 40% lower. Patients with HTN were characterized by lower amplitude, frequency and

power of α -wave, and weighted average heart rate variability by 35%, 13-35%, and 30%, respectively. Pulse wave velocity in patients with HTN exceeded the control group by 18%, and the systemic dynamic response was 2,2 times higher. The groups differed in the characteristics of the relationship of α -wave between the brain lobes and hemispheres with TSH, TH, heart rate variability and hemodynamics.

Conclusion. The concentration of TSH and TH is interrelated with the frequency and amplitude parameters of alpha wave, heart rate variability and hemodynamic parameters in hypertensive patients.

Keywords: thyroid-stimulating hormone, thyroid hormones, frequency and amplitude parameters of α -wave, heart rate variability, hypertension.

Relationships and Activities. The work was performed on the topic 64.3 in the framework of the program of fundamental research of the RAS.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ibisl@yandex.ru

Тел.: 8 (622) 44-23-90, тел./факс: 8 (622) 44-31-55

[Курданова М. Х. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической медицины и физиологии, ORCID: 0000-0002-6966-8522, Бесланев И. А.* — к.м.н., в.н.с. отдела физиологии и патологии высокогорья, ORCID: 0000-0002-7294-6968, Курданова М. Д. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической медицины и физиологии, ORCID: 0000-0003-2592-8270, Батырбекова Л. М. — к.м.н., в.н.с., зав. отделом клинической медицины и физиологии, ORCID: 0000-0002-0340-7565, Курданов Х. А. — д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-9240-0292].

Kurdanova M. Kh. ORCID: 0000-0002-6966-8522, Beslaneev I. A.* ORCID: 0000-0002-7294-6968, Kurdanova Md. Kh. ORCID: 0000-0003-2592-8270, Bатырбекoва L. M. ORCID: 0000-0002-0340-7565, Kurdanov Kh. A. ORCID: 0000-0002-9240-0292.

*Corresponding author: ibisl@yandex.ru

Received: 04/07-2020

Revision Received: 22/07-2020

Accepted: 08/10-2020

For citation: Kurdanova M. Kh., Beslaneev I. A., Kurdanova Md. Kh., Bатырбекoва L. M., Kurdanov Kh. A. Thyroid function, brain bioelectrical activity and heart rate variability in patients with hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2634. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2634

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АМо % — амплитуда моды, АТ-ТПО — антитела к тиреотропной пероксидазе, ВРС — варибельность ритма сердца, ИПК — индекс периферической конверсии, ИТИ — интегральный тиреоидный индекс, САД — систолическое артериальное давление, СВВР — средневзвешенная варибельность ритма, СМ — спектральная мощность, ТГ — тиреоидные гормоны, ТТГ — тиреотропный гормон, ЦНС — центральная нервная система, ЧАО — частотно-амплитудное отношение, ЭЭГ — электроэнцефалография, α -ритм — альфа-ритм головного мозга, b — коэффициент регрессии, Т3 — трийодтиронин, Т4 — тетраiodтиронин (тироксин), fT3 — свободный трийодтиронин, fT4 — свободный тетраiodтиронин (тироксин), LV — линейная скорость кровотока, O1, O2 — отведение от затылочных долей, PWV — скорость распространения пульсовой волны, SDR — системная динамическая реакция, X1-X2...Xn — факторные признаки, Y — резульTативный признак.

Артериальная гипертензия (АГ) остается важнейшей медико-социальной проблемой во всем мире и является основным фактором риска высокой заболеваемости, смертности и инальидизации населения от сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Взаимодействие тиреотропного гормона (ТТГ) и тиреоидных гормонов (ТГ), центральной (ЦНС), вегетативной нервной, сердечно-сосудистой систем существенно влияет на все фундаментальные процессы, определяющие гомеостаз [2].

За последнее десятилетие все больше данных свидетельствует о том, что колебания ритма α -диапазона играют активную роль в формировании сложных когнитивных функций и эмоций [3]. Альфа-активность способствует переработке информации, активации парасимпатической нервной системы и кровообращения головного мозга, снижает возбуждение лимбической системы [4]. Важным аспектом согласованности пространственно-ритмической активности ЦНС является сердечно-сосудистая нейрональная афферентация на подкорковые и корковые структуры, оказывающие влияние на частоту сердечных сокращений, артериальное давление (АД), когнитивные ресурсы мозга и психоэмоциональные факторы [5].

ТТГ и ТГ оказывают прямое влияние на электрофизиологические свойства нейронов и мембран клеток, продукцию энергии в нейронах, дифференциацию и миелинизацию нейронов и глиальных клеток, учувствуют в синаптогенезе. ТГ влияют на продукцию энергии нервной ткани, а уровень циркулирующего тироксина (Т4) необходим для нормального функционирования и созревания нервных клеток [6]. ТГ учувствуют в терморегуляции, влияют на метаболизм, регуляцию скорости поглощения тканями кислорода, стимулируют синтез многих структурных белков, ферментов и гормонов в организме, учувствуют в синтезе оксида азота и многих других процессах [7].

Мозг обеспечивает автономную регуляцию продукции трийодтиронина (Т3) и тетраiodтиро-

нина/тироксина (Т4), изменение концентрации которых может не определяться в плазме крови, но влиять на церебральный гомеостаз и проявляться только в изменении показателей биоэлектрической активности головного мозга. Проведенные за последнее время исследования результатов электроэнцефалографии (ЭЭГ) показали существенные изменения амплитудно-частотных характеристик ритмов ЭЭГ при АГ [8].

Изменение концентрации ТТГ и ТГ, функции ЦНС и вегетативной нервной системы наряду с нарушениями ритма сердца и параметров гемодинамики являются ключевыми факторами становления, течения АГ и развития ее осложнений [9].

Однако до настоящего времени многие вопросы о влиянии ТТГ и ТГ на активность α -ритма головного мозга и их взаимосвязи с параметрами варибельности ритма сердца (ВРС) и гемодинамики остаются недостаточно изученными.

Цель — изучить содержание ТТГ и ТГ, частотно-амплитудные показатели α -ритма головного мозга, параметры ВРС, гемодинамики и их взаимосвязи у больных АГ и здоровых лиц.

Материал и методы

В клинических и амбулаторных условиях обследовано 145 пациентов: 75 больных АГ 2 ст. (39 мужчин и 36 женщин); средний возраст — $52,8 \pm 3,2$ года; индекс массы тела (ИМТ) — $25,2 \pm 0,5$ кг/м², длительность течения АГ — $6,7 \pm 1,6$ лет и 70 здоровых лиц (34 мужчин и 36 женщин); средний возраст — $46,5 \pm 3,5$ лет; ИМТ — $24,2 \pm 0,7$ кг/м². Группы сопоставимы по полу, возрасту и ИМТ.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (2008г), с трехсторонним соглашением по Надлежащей клинической практике (ICH GCP). Исследование одобрено локальным этическим комитетом (Протокол № 63 от 27.03.2014г). Все обследованные пациенты подробно ознакомлены с методиками исследований, получено информированное согласие для дальнейшего проведения исследований.

Диагноз АГ, стратификацию факторов риска и оценку общего риска проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными в докладе Рабочей группы по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов, 2018г (ESC/ESH — European Society of Cardiology/European Society of Hypertension) [10].

Критерии невключения в исследование: больные АГ 3 ст. III стадии; лица с признаками острых и/или обострения хронических воспалительных заболеваний; пациенты с функциональными или органическими нарушениями ЦНС; с острыми нарушениями мозгового кровообращения и черепно-мозговыми травмами в анамнезе; с симптоматической гипертензией; с заболеваниями щитовидной железы; лица, принимающие лекарственную терапию, влияющую на показатели ЭЭГ, АД и концентрацию ТТГ.

Всем пациентам проведено клиническое и инструментальное обследование, выполнено биохимическое исследование. Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы проведена с использованием электрокардиографа “Nihon Cohden FQW210-3” (Япония), эхокардиографа “ACUSON Antares SMS” (США) по общепринятой методике, суточных портативных носимых мониторов ЭКГ и АД — МЭКГ-ПН-МС “ДМС” — “СО-ЮЗ”, “ДМС-Передовые технологии” (Россия). Анализ средневзвешенной вариабельности ритма (СВВР, мс), амплитуду моды, линейную скорость кровотока (LV, см/сек), скорость распространения пульсовой волны (СРПВ, м/с) рассчитывали в пакете программы “Союз 2012”. Системную динамическую реакцию (SDR, ед.), определяли по формуле: $SDR = САД + ДАД \times Амо / ЧСС$, ед., где САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, Амо — амплитуда моды, ЧСС — частота сердечных сокращений. Для стандартизации условий все исследования проводились в первой половине дня и синхронно.

ЭЭГ проводили на аппаратно-программном комплексе “ЭЭГ-2000, Мицар-201”, (Россия) в состоянии спокойного бодрствования в 21 моно- и 18 биполярных отведениях с объединенными ушными референтными электродами в полосе частот 1-35 Гц. Для оценки рассчитывали индекс α -ритма (%). В отфильтрованном спектре рассчитывали: усредненную для каждого пациента амплитуду (мкВ), частоту (кол./с), спектральную мощность α -ритма и частотно-амплитудное отношение (ЧАО), ед. Межзональные и межполушарные различия оценивали по асимметрии амплитуды и спектральной мощности (СМ) α -ритма. Векторы α -ритма и их распространение определяли по 3-мерному амплитудному картированию. Обработку и расчеты показателей ЭЭГ проводили в программе “ЭЭГ-2010, Мицар-201”.

В плазме крови определяли концентрацию ТТГ, свободного трийодтиронина (fT3), свободного тироксина (fT4), антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов “Алкор-Био”, (Россия). Результаты рассчитывали на микропланшетном анализаторе “Stat-Fax-2100”, Awareness Technology Inc. (США). Для оценки тканевого дейодирования рассчитывали индекс периферической конверсии (ИПК) = $fT4/fT3$, интегральный тиреоидный индекс (ИТИ) = $fT3 + fT4/ТТГ$, активность оси щитовидная железа — гипофиз по отношению (fT3/ТТГ) и отношению (fT4/ТТГ).

Полученные результаты обрабатывались параметрическими и непараметрическими методами статистики с использованием пакета программы “Statistica v.10.01. StatSoft Inc.”. Данные представлены в виде средних арифметических значений (M) \pm стандартная ошибка среднего (m). Статистическую значимость различий определяли по t-критерию Стьюдента и критерию Вилкоксона. Для оценки взаимосвязей между показателями α -ритма применен метод множественного регрессионного анализа. Значимость факторов в уравнениях регрессии оценивали по частным коэффициентам эластичности (E). Корреляции Пирсона анализировались между всеми показателями для исключения автокорреляций ($r_{xy} > 0,65$) и мультиколлинеарности. Все полученные результаты обработаны на ПК. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Показатели фоновой записи ЭЭГ у больных АГ отличались от показателей в группе здоровых лиц величиной амплитуды, частотой, индексом, СМ α -ритма и его топографией и образом. У 69 (92%) больных АГ выявлено достоверное различие по сравнению с группой здоровых лиц, как зональных, так и межполушарных значений амплитуды α -ритма со сниженным фронто-окципитальным градиентом. Образ α -ритма у больных АГ: с низкой синусоидальностью волн, слабо структурированный в веретена, неустойчивый с зональными различиями. Форма веретен α -ритма: с низкой крутизной и низким пиком осцилляций, пиковые α -волны заостренные с нарушением альтернации по сравнению с группой здоровых лиц.

Средние значения амплитуды α -ритма были более низкими у всех больных АГ по сравнению с группой здоровых лиц. Более низкие значения амплитуды и СМ α -ритма фиксировались у больных АГ во всех отведениях от корковых зон. При спектральном анализе у больных АГ на ЭЭГ выявлено нарушение зонального и межполушарного распределения α -ритма, снижение амплитуды α -ритма во всех отведениях, амплитудная межполушарная асимметрия (до 18%). Частота α -ритма у больных АГ снижена по сравнению с группой здоровых лиц во всех отведениях от корковых зон (таблица 1). Различия между группой больных АГ и группой здоровых лиц по ЧАО были статистически значимы во всех отведениях. СМ α -ритма у больных АГ ниже во всех отведениях и значительно ниже в теменных и затылочных отведениях по сравнению с группой здоровых лиц. Средняя амплитуда у больных АГ была ниже, чем у здоровых лиц. Средний индекс α -ритма у больных АГ был снижен по сравнению с группой здоровых лиц. Векторы α -ритма в группе больных АГ смещены в центральные отведения справа, правую височную и теменные доли. В группе здоровых лиц смещение вектора α -ритма было не выражено и локализова-

но в затылочных долях. Полученные данные могут свидетельствовать о более высоком уровне неспецифической активации коры со снижением амплитудно-частотных характеристик α -ритма с нарушением пространственно-временной согласованности α -активности коры головного мозга у больных АГ.

Показатели СВВР, АМо, САД, ДАД, SDR, СРПВ, LV у здоровых лиц и у больных АГ 2 степени представлены в таблице 2. СВВР у больных АГ на 30% ниже, а АМо и SDR выше в 2,1 и 2,2 раза, соответственно ($p < 0,01$ в обоих случаях), СРПВ выше на 27%, ($p < 0,01$), LV выше на 11% по сравнению с группой здоровых лиц.

Концентрация ТТГ, fT3, fT4, ИПК, ИТИ, индексы щитовидная железа-гипофиз, АТ-ТПО у здоровых лиц и у больных АГ 2 ст. приведены в таблице 3. Содержание ТТГ у больных АГ достоверно ниже на 50%. Содержание fT3 и fT4 снижено по сравнению с группой здоровых лиц на 38% и 18%, соответственно. Индекс fT3/ТТГ выше в группе больных АГ на 7%, индекс fT4/ТТГ на 28%. ИПК выше в группе больных АГ по сравнению с группой здоровых лиц на 17%, а ИТИ и АТ-ТПО выше на 24% и 26%, соответственно.

Из приведенных данных видно, что у больных АГ на фоне более низкой концентрации ТТГ, fT3, fT4 снижены амплитудно-частотные характеристики α -ритма, ВРС и увеличены САД, ДАД, АМо, SDR, СРПВ, LV и АТ-ТПО.

При проведении множественного корреляционного анализа в группе больных АГ установлены прямые взаимосвязи между амплитудой и частотой α -ритма в теменных и затылочных отведениях (P3, P4, O1, O2; $r = 0,379 - 0,415$; $p < 0,01$). В группе здоровых лиц эти взаимосвязи были более сильными ($r = 0,575 - 0,718$; $p < 0,01$). Между ЧАО в группе больных АГ выявлены прямые взаимосвязи во всех отведениях ($r = 0,752 - 0,868$; $p < 0,001$). Коэффициенты корреляции у больных АГ незначительно снижались от лобно-полюсных отведений (Fp1, Fp2) к затылочным отведениям (O1, O2), что свидетельствует о слабовыраженном фронто-окципитальном градиенте. Выявленные взаимосвязи амплитудно-частотных характеристик и образа α -ритма в группе больных АГ могут свидетельствовать о нарушении регуляции в интегративных отделах ЦНС.

Для изучения взаимосвязей между концентрацией ТТГ, ТГ, показателями α -ритма, ВРС и показателями гемодинамики был проведен регрессионный анализ. Уравнения множественной регрессии представлены как зависимость переменных:

$$Y = f(\beta X) + \varepsilon,$$

где: $X = (X_1, X_2, \dots, X_n)$ — вектор факторных признаков (объясняющих переменных); β — вектор параметров (подлежащих определению); Y — результирующий признак (объясняемая переменная); ε — случайная ошибка (отклонение).

Таблица 1

Амплитудно-частотные показатели α -ритма в группе здоровых лиц и больных АГ ($M \pm m$)

Показатели в O1, O2	Группы Здоровые лица (n=70)	Больные АГ (n=75)
Амплитуда, мкВ	73,3±2,1	54,9±1,3*
Частота, кол./с	11,87±0,02	9,89±0,03*
СМ, мкВ ²	97,8±1,3	42,5±2,2*
Индекс α -ритма, %	68,2±1,5	48,7±1,8*
ЧАО, ед.	0,162±0,002	0,18±0,004*

Примечание: * — статистическая значимость различий между группами $p < 0,05$. O1, O2 — отведения от затылочных отведений корковых зон.

Таблица 2

Показатели ВРС и гемодинамики в группе здоровых лиц и больных АГ 2 степени ($M \pm m$)

Показатели	Группы Здоровые лица (n=70)	Больные АГ (n=75)
СВВР, мс	917,4±7,3	708,6±10,3*
АМо, %	12,6±0,4	28,3±0,4*
САД, мм рт.ст.	118,6±1,3	167,9±2,2*
ДАД, мм рт.ст.	76,2±0,9	102,2±1,3*
SDR, ед.	62,2±2,2	138,2±2,4*
PWV, м/с	7,82±0,12	9,93±0,11*
LV, см/с	30,8±1,2	34,2±1,3

Примечание: * — статистическая значимость различий между группами $p < 0,05$.

Таблица 3

Показатели концентрации гормонов ТТГ, ТГ, АТ-ТПО и индексов в группе здоровых лиц и больных АГ 2 степени ($M \pm m$)

Показатели	Группы Здоровые лица (n=70)	Больные АГ (n=75)
ТТГ, мМЕ/л	1,71±0,01	1,13±0,02*
fT3, пмоль/л	2,93±0,02	2,12±0,02*
fT4, пмоль/л	12,87±0,4	10,9±0,2*
fT3/ТТГ, ед.	1,71±0,03	1,88±0,02*
fT4/ТТГ, ед.	7,53±0,02	9,65±0,02*
fT4/fT3, ед.	4,39±0,02	5,14±0,03*
fT3+fT4/ТТГ, ед.	9,24±0,2	11,52±0,3*
АТ-ТПО, мкМЕ/мл	4,32±0,11	5,47±0,12*

Примечания: * — статистическая значимость различий между группами $p < 0,05$.

Эмпирическое уравнение множественной регрессии представлено в виде:

$$Y = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3 + b_4 X_4 + b_5 X_5 + b_6 X_6 + \varepsilon,$$

где b_0 — свободный член, определяющий значение Y в случае, когда все факторные признаки $X_j = 0$. Относительные частные коэффициенты эластичности определяли по формуле: $E_i = b_i \cdot (X_i / Y_m)$ — где b_i — коэффициент регрессии, X_i — среднее значение факторного признака, Y_m — среднее значение

результативного признака. Коэффициент E_i показывает, на сколько процентов изменится признак Y при изменении фактора X_i на 1 единицу от своего среднего уровня при фиксированном положении других факторов. Если $E_i > 1$, он оказывает существенное влияние на признак Y , если $E_i < 1$, он мало влияет на объясненную вариацию признака Y .

Уравнения множественной регрессии для больных АГ и здоровых лиц для выяснения зависимостей:

$$Y(\text{ТТГ}) = b_1X_1(O_1) + b_2X_2(O_2) + b_3X_3(fT_3) + b_4X_4(fT_4) + b_5X_5(\text{САД}) + b_6X_6(\text{СВВР});$$

$$Y(fT_3) = b_1X_1(O_1) + b_2X_2(O_2) + b_3X_3(\text{ТТГ}) + b_4X_4(LV) + b_5X_5(\text{САД}) + b_6X_6(\text{СВВР});$$

$$Y(fT_4) = b_1X_1(O_1) + b_2X_2(O_2) + b_3X_3(\text{ТТГ}) + b_4X_4(LV) + b_5X_5(\text{САД}) + b_6X_6(\text{СВВР});$$

$$Y(\text{САД}) = b_1X_1(O_1) + b_2X_2(O_2) + b_3X_3(\text{ТТГ}) + b_4X_4(fT_3) + b_5X_5(fT_4) + b_6X_6(\text{СВВР}),$$

где: Y — результативный признак; (X_1-X_6) — факторные признаки; b — коэффициент регрессии; (O_1, O_2) — амплитуда α -ритма от затылочных отведений.

Анализ представленных уравнений показал у больных АГ влияние на ТТГ следующих факторов: амплитуды α -ритма в отведениях O_1, O_2 , концентрации fT_3, fT_4 , уровня САД, СВВР.

$Y = \text{ТТГ}$: X_1 ($r = -0,575$; $p < 0,01$, $E_1 = -1,6$); X_2 ($r = -0,545$; $p < 0,01$, $E_2 = -1,8$); X_3 ($r = -0,519$; $p < 0,01$, $E_3 = -1,1$); X_4 ($r = -0,508$; $p < 0,01$, $E_4 = -7,4$); X_5 ($r = 0,416$; $p < 0,01$, $E_5 > 10$); X_6 ($r = 0,425$; $p < 0,01$; $E_6 = 12$, $R^2 = 0,867$). Существенно влияют на объясненную вариацию результативного признака Y факторы X_4, X_5, X_6 .

Зависимость концентрации fT_3 от амплитуды α -ритма в O_1, O_2 , концентрации fT_4 , ТТГ, уровня САД, СВВР: $fT_3 = Y$: X_1 ($r = 0,527$; $p < 0,01$, $E_1 = 10$); X_2 ($r = 0,518$; $p < 0,01$, $E_2 = 8,2$); X_3 ($r = 0,762$; $p < 0,01$, $E_3 = -0,31$); X_4 ($r = -0,539$; $p < 0,01$, $E_4 = -1,7$); X_5 ($r = -0,599$; $p < 0,01$, $E_5 = -1,9$); X_6 ($r = -0,474$; $p < 0,01$; $E_6 > 10$; $R^2 = 0,879$). Существенно влияют на объясненную вариацию признака Y fT_3 факторы X_1, X_2, X_6 .

Зависимость концентрации fT_4 от амплитуды α -ритма в O_1, O_2 , уровня САД, ТТГ, СВВР: $fT_4 = Y$: X_1 ($r = 0,472$; $p < 0,01$, $E_1 = 1,8$); X_2 ($r = 0,479$; $p < 0,01$, $E_2 = 1,9$); X_3 ($r = -0,708$; $p < 0,01$, $E_3 = -0,1$); X_4 ($r = -0,434$; $p < 0,01$, $E_4 = 7,87$); X_5 ($r = 0,534$; $p < 0,01$, $E_5 = 7,87$); X_6 ($r = -0,396$; $p = 0,02$; $E_6 > -10$; $R^2 = 0,857$). На вариацию результативного признака Y fT_4 оказывают существенное влияние факторы X_4, X_5, X_6 .

Зависимость уровня САД от амплитуды α -ритма в O_1, O_2 , концентрации ТТГ, fT_3, fT_4 , СВВР: САД = Y : X_1 ($r = -0,462$; $p < 0,01$, $E_1 = -6,9$); X_2 ($r = -0,543$; $p < 0,01$, $E_2 = -6,7$); X_3 ($r = 0,462$; $p < 0,01$, $E_3 = 2,6$); X_4 ($r = -0,478$; $p < 0,01$, $E_4 = -0,2$); X_5 ($r = -0,463$; $p < 0,01$, $E_5 = -0,48$); X_6 ($r = -0,533$; $p < 0,01$; $E_6 = -4,5$; $R^2 = 0,797$). На вариацию результативного признака Y оказывают существенное влияние факторы X_1, X_2, X_3, X_6 . Аналогичные взаимосвязи у здоровых лиц слабо выражены или отсутствуют.

Аналогичные уравнения регрессии рассчитаны для частоты и СМ α -ритма у всех обследованных пациентов, которые не приводятся ввиду большого объема данных. Всего рассчитано 48 уравнений регрессии, из которых приводятся статистически значимые по относительным частным коэффициентам эластичности ($E > 1$).

В мозговой ткани происходят процессы дейодирования T_4 в T_3 для активации ферментов и окислительных процессов в нейронах. Передние отделы правого полушария доминируют в сердечно-сосудистой афферентации. Усиление α -активности в правой передней области головного мозга может свидетельствовать о сохранности оптимальных таламокортикальных и нейровисцеральных связей у больных АГ [11, 12].

Изменения биоэлектрической активности головного мозга в значительной степени зависят от уровня АД, степени АГ и активности ТТГ и ТГ. При высоком уровне АД, высокой концентрации ТТГ и низкой концентрации ТГ у больных АГ возрастает вклад регуляторных влияний субкортикальных и гипоталамических структур. При длительном повышении АД на фоне снижения ТТГ и ТГ возрастает роль каудальных отделов ствола мозга с последующим истощением таламических и гипоталамических влияний [13].

Выраженные изменения показателей ТГ и ЭЭГ свидетельствуют о стойком гормональном и вегетативном дисбалансе, прогрессирующем при высоких цифрах АД и длительном течении АГ. Значительное преобладание симпатических влияний, снижение ТТГ и ТГ в плазме, снижение ВРС у больных АГ ассоциировано с высоким риском поражений органов-мишеней, что значительно снижает их адаптационные возможности и качество жизни [14, 15].

Ограничения исследования: в работе не затрагивались другие актуальные проблемы электроимпульсной активности головного мозга у больных АГ разной степени. Высказанные гипотезы носят предположительный характер, а обсуждаемые взаимосвязи с учетом возрастной, суточной и сезонной вариабельности ВРС, ТТГ и ТГ сложно рассматривать с причинно-следственной точки зрения.

Заключение

Полученные данные позволяют предположить значимую роль ТТГ и ТГ и α -ритма в формировании гормональных и центральных регуляций при АГ. Это предположение обосновывается статистически значимыми различиями между группой здоровых лиц и больных АГ почти по всем изученным параметрам α -ритма, концентрации ТТГ и ТГ, показателей гемодинамики, ВРС и взаимосвязью частотно-амплитудных показателей α -ритма с ними.

Таким образом, у больных АГ снижена амплитуда, частота, СМ и индекс α -ритма с нару-

шением пространственно-временной согласованности, изменением векторов α -активности и наличием зональных и межполушарных различий. Изменения α -ритма у больных АГ свидетельствуют об увеличении активности ретикулярной формации, гипоталамических и субкортикальных структур. ТГ и гормоны щитовидной железы мо-

гут существенно влиять на частотно-амплитудные характеристики α -ритма, показатели гемодинамики и ВРС.

Отношения и деятельность. Работа выполнена по теме 64.3 в рамках программы фундаментальных исследований РАН.

Литература/Reference

1. World Health Organization. A global brief on hypertension: Silent killer, global public health crisis: World Health Day 2013. WHO/DCO/WHO/2013.2: 40 p. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/79059>.
2. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, et al. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1781-96. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.045.
3. Cole SR, Voytek B. Brain Oscillations and the Importance of Waveform Shape. *Trends Cogn Sci.* 2017;21(2):137-49. doi:10.1016/j.tics.2016.12.008.
4. Bazanova O. M. Modern interpretation of EEG alpha activity. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal.* 2011;8(46):96-104. (In Russ.) Базанова О. М. Современная интерпретация α -активности ЭЭГ. *Международный неврологический журнал.* 2011;8(46):96-104.
5. Montagnese S, Schiff S, Realdi A, et al. Abnormal cerebral electrogenesis is associated with impaired cognitive performance in hypertensive patients. *J Human Hypertens.* 2013;27:463-4. doi:10.1038/jhh.2013.21.
6. Mullur R, Yan-Yun Liu, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol Rev.* 2014;94(2):355-82. doi:10.1152/physrev.00030.2013.
7. Prezioso G, Giannini C, Chiarelli F. Effect of Thyroid Hormones on Neurons and Neurodevelopment. *Horm Res Paediatr.* 2018;90:73-81. doi:10.1159/000492129.
8. Dyomin DB. Effects of thyroid hormones in the development of the nervous system (review). *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy.* 2018;6(2):115-27. (In Russ.) Дёмин Д. Б. Эффекты тиреоидных гормонов в развитии нервной системы (обзор). *Журнал медико-биологических исследований.* 2018;6(2):115-27. doi:10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.115.
9. Langen VL, Niiranen TJ, Puukka P, et al. Association between thyroid-stimulating hormone and blood pressure in adults: an 11-year longitudinal study. *Clin. Endocrinol (Oxford).* 2016;84(5):741-47. doi:10.1111/cen.12876.
10. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
11. Bazanova OM, Vernon D. Interpreting EEG alpha activity. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;44:94-110. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.05.007.
12. Jennings JR, Christie IC, Muldoon MF, et al. Brain function, cognition, and the blood pressure response to pharmacological treatment. *Psychosom Med.* 2010;72(7):702-11. doi:10.1097/PSY.0b013e3181e7c1a2.
13. Mahashabde M, Munjal D, Dugad A. Study of Electroencephalogram changes in Hypothyroidism. *Appl Physiol Anat Digest.* 2016;(1)02:20-7. http://apad.co.in/upload_pdf/APAD_september_2016_20-271.pdf
14. Gordan R, Gwathmey JK, Xie LH. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World J Cardiol.* 2015;7(4):204-14. doi:10.4330/wjc.v7.i4.204.
15. Baevskiy RM, Chernikova AG. To the problem of physiological norm: mathematical model of functional states because of the analysis of heart rate variability. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2002;36(6):11-7. (In Russ.) Баевский Р. М., Черникова А. Г. К проблеме физиологической нормы: математическая модель функциональных состояний на основе анализа вариабельности сердечного ритма. *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2002;36(6):11-7.

Роль воспаления, аутоаксина и липопротеида(а) при дегенеративном стенозе аортального клапана у пациентов с ишемической болезнью сердца

Бурдейная А. Л., Афанасьева О. И., Клесарева Е. А., Тмоян Н. А., Разова О. А., Афанасьева М. И., Ежов М. В., Покровский С. Н.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Исследование связи концентрации липопротеида(а) (Лп(а)) и аутоаксина (АТХ) у пациентов с и без дегенеративного стеноза аортального клапана (АоС) на фоне ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование был включен 461 пациент (средний возраст 66±11 лет, мужчины 323), 354 имели ИБС со стенозом ≥50%, по крайней мере, в одной коронарной артерии по данным ангиографии. Дегенеративный АоС был диагностирован с помощью ультразвука. Контрольную группу составили 107 пациентов без ИБС и дегенеративного АоС. Концентрации Лп(а), АТХ, липидов и клеток крови были измерены для всех пациентов.

Результаты. ИБС без дегенеративного АоС (1 группа) была диагностирована у 307 пациентов, 47 пациентов имели ИБС и дегенеративный АоС (2 группа). Пациенты обеих групп были старше, чем пациенты контрольной группы — 66±10, 74±8 и 61±13 лет, соответственно. Уровень АТХ был ниже в группе 1 (медиана [25%;75%]: 495 [406;583] нг/мл), чем в контрольной группе (545 [412;654] нг/мл) или группе 2 (545 [476;605] нг/мл) ($p < 0,05$ для обоих сравнений). Лп(а) был ниже в контрольной группе (14,5 [5,5;36,0] мг/дл), чем в группе 1 (24,9 [9,7;58,4] мг/дл) ($p < 0,005$) и группе 2 (23,8 [9,9;75,7] мг/дл) ($p < 0,05$). Согласно результатам логистического регрессионного анализа, повышенный уровень АТХ независимо от возраста и других факторов риска ассоциировался с дегенеративным АоС только у пациентов с ИБС, в то время как возраст и нейтрофильно-лимфоцитарный индекс ассоциировались с развитием дегенера-

тивного АоС как у больных с ИБС, так и в общей группе обследованных пациентов.

Заключение. Повышенный уровень Лп(а) ассоциируется с развитием ИБС независимо от поражения аортального клапана, тогда как повышенная концентрация АТХ и нейтрофильно-лимфоцитарный индекс у больных ИБС были связаны с дегенеративным АоС вне зависимости от возраста и других факторов риска.

Ключевые слова: дегенеративный стеноз аортального клапана, липопротеид(а), аутоаксин, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, ишемическая болезнь сердца.

Отношения и деятельность: нет.

ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Поступила 02/06-2020

Рецензия получена 22/06-2020

Принята к публикации 08/07-2020



Для цитирования: Бурдейная А. Л., Афанасьева О. И., Клесарева Е. А., Тмоян Н. А., Разова О. А., Афанасьева М. И., Ежов М. В., Покровский С. Н. Роль воспаления, аутоаксина и липопротеида(а) при дегенеративном стенозе аортального клапана у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(2):2598. doi:10.15829/1728-8800-2021-2598

Role of inflammation, autotaxin and lipoprotein (a) in degenerative aortic valve stenosis in patients with coronary artery disease

Burdeynaya A. L., Afanasyeva O. I., Klesareva E. A., Tmoyan N. A., Razova O. A., Afanasyeva M. I., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N. National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

Aim. To study the relationship between the concentration of lipoprotein (a) (Lp (a)) and autotaxin (ATX) in patients with and without degenerative aortic valve stenosis (AoS) in the presence of coronary artery disease (CAD).

Material and methods. The study included 461 patients (mean age, 66±11 years, men, 323), 354 of whom had CAD with stenosis ≥50% in at least one coronary artery according to angiography. Degenerative AoS was diagnosed with ultrasound. The control group consisted of 107

patients without CAD and degenerative AoS. Concentrations of Lp (a), ATX, lipids and blood cells were measured for all patients.

Results. CAD without degenerative AoS (group 1) was diagnosed in 307 patients, while 47 patients had CAD and degenerative AoS (group 2). Patients in both groups were older than patients in the control group (66±10, 74±8, and 61±13 years, respectively). The ATX level was lower in group 1 (median [25; 75%]: 495 [406; 583] ng/ml) than in the control group (545 [412; 654] ng/ml) or group 2 (545 [476; 605] ng/ml)

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: burdeynaya.md@gmail.com, hea@mail.ru

Тел: +7 (916) 687-59-13, +7 (495) 414-67-32

[Бурдейная А. Л.* — лаборант исследователь лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-0517-7828, Афанасьева О. И. — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Клесарева Е. А.* — к.т.н., н.с. лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-0682-8699, Тмоян Н. А. — к.м.н., м.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-3617-9343, Разова О. А. — н.с. лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-1132-2529, Афанасьева М. И. — н.с. лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-5725-3805, Ежов М. В. — д.м.н., г.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Покровский С. Н. — д.б.н., профессор, руководитель лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-5944-6427].

($p < 0,05$ for all). Lp (a) was lower in the control group (14,5 [5,5; 36,0] mg/dl) than in group 1 (24,9 [9,7; 58,4] mg/dl) ($p < 0,005$) and group 2 (23,8 [9,9; 75,7] mg/dL) ($p < 0,05$). According to the logistic regression, an increased ATX level, regardless of age and other risk factors, was associated with degenerative AoS only in patients with CAD, while age and neutrophil to lymphocyte ratio were associated with the development of degenerative AoS both in patients with CAD and the general group.

Conclusion. An elevated Lp (a) level is associated with CAD regardless of the aortic valve involvement, while an increased concentration of ATX and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with CAD were associated with degenerative AoS regardless of age and other risk factors.

Keywords: degenerative aortic valve stenosis, lipoprotein (a), autotaxin, neutrophil to lymphocyte ratio, coronary artery disease.

Relationships and Activities: none.

Burdeynaya A.L.* ORCID: 0000-0003-0517-7828, Afanasyeva O.I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Klesareva E.A.* ORCID: 0000-0002-0682-8699,

Tmoyan N.A. ORCID: 0000-0002-3617-9343, Razova O.A. ORCID: 0000-0002-1132-2529, Afanasyeva M.I. ORCID: 0000-0002-5725-3805, Ezhov M.V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Pokrovsky S.N. ORCID: 0000-0001-5944-6427.

*Corresponding author:
burdeynaya.md@gmail.com, hea@mail.ru

Received: 02/06-2020

Revision Received: 22/06-2020

Accepted: 08/07-2020

For citation: Burdeynaya A.L., Afanasyeva O.I., Klesareva E.A., Tmoyan N.A., Razova O.A., Afanasyeva M.I., Ezhov M.V., Pokrovsky S.N. Role of inflammation, autotaxin and lipoprotein (a) in degenerative aortic valve stenosis in patients with coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2598. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2598

АоС — стеноз аортального клапана, АТХ — аутоаксин, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, Лп(а) — липопротеид(а), НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин ЛНП, ХС ЛНПкорр — холестерин ЛНП скорректированный на ХС-Лп(а).

Введение

Дегенеративный стеноз аортального клапана (АоС) является наиболее частым клапанным пороком сердца как в Европе и Северной Америке, так и в России. В развитых странах аортальный стеноз является вторым по частоте сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) после ишемической болезни сердца (ИБС) и системной артериальной гипертензии с распространенностью 0,4% в общей популяции и 1,7% среди лиц >65 лет [1]. По данным Российского исследования, включившего 3988 пациентов, доля больных с АоС в возрасте до 60 лет составила 0,5% и увеличивалась до 5,5% у лиц старше 70 лет [2]. Начальный период формирования дегенеративного АоС имеет схожие механизмы с атеросклеротическими изменениями как в коронарных, так и в периферических артериях [3]. Наибольшую роль среди атерогенных липопротеидов в развитии атеросклероза играют липопротеиды низкой плотности (ЛНП) и липопротеид(а) (Лп(а)) [4]. Исследования показали, что накопление этих атерогенных липопротеидов в ткани аортального клапана, а также местное воспаление играют существенную роль в патогенезе формирования дегенеративного АоС [5]. По данным метаанализа ряда исследований статины не оказывают влияние на замедление прогрессирования поражения аортального клапана [6].

Аутоаксин (АТХ) — эндонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстераза 2 — белок, обладающий активностью фосфолипазы D и способствующий образованию лизофосфатидной кислоты — активного провоспалительного агента, также связан с развитием аортального стеноза. Проведенное иммуногистохимическое исследование, продемон-

стрировало совместную локализацию АТХ, апо-белка(а) и окисленных фосфолипидов в тканях дегенеративно измененных аортальных клапанов. Кроме того, активность АТХ была обнаружена во фракциях Лп(а), выделенных из плазмы крови здоровых доноров [7].

Цель — исследование связи концентрации Лп(а) и АТХ у пациентов с и без дегенеративного АоС на фоне ИБС.

Материал и методы

В одномоментное, открытое, одноцентровое исследование на базе НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России были включены пациенты, проходившие стационарное лечение в период с 2016 по 2018гг (n=461). Больные были разделены на группы в соответствии с наличием атеросклеротического поражения коронарных артерий и дегенеративного АоС. Пациенты с хронической ИБС, имевшие стеноз >50% хотя бы в одной из коронарных артерий по данным коронароангиографии и без изменений аортального клапана по результатам эхокардиографии, составили группу 1 — всего 307 (67%) пациентов. Группу 2 составили пациенты с ИБС, имевшие разной степени выраженности дегенеративный АоС — 47 (10%) пациентов. Контрольной группой — 107 (23%) человек, служили пациенты с неизменными коронарными артериями и непораженным аортальным клапаном, но с возможным наличием периферического атеросклероза, в т.ч. с мультифокальным поражением артерий. В исследование не включались пациенты, имевшие врожденный двустворчатый аортальный клапан, ревматическую болезнь сердца в анамнезе, инфекционный эндокардит аортального клапана, онкологические заболевания, сопровождавшиеся лучевой и химиотерапией, а также системные заболевания соединительной ткани. Все пациенты находились на стандартной медикаментозной терапии согласно рос-

Таблица 1

Общая характеристика групп

	Группа контроля ИБС- AoC- (n=107)	Группа 1 ИБС+ AoC- (n=307)	Группа 2 ИБС+ AoC+ (n=47)	p
Мужской пол, n (%)	51 (47%)	240 (78%)	32 (68%)	<0,05 для 1 и 2 vs контроль
Возраст, лет	61±13	66±10	74±8	<0,001 для 1 и 2 vs контроль, 1 vs 2
Курение, n (%)	15 (14%)	83 (27%)	11 (23%)	<0,05 для 1 vs контроль
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	19 (18%)	90 (29%)	20 (42%)	<0,05 для 1 и 2 vs контроль
Артериальная гипертензия, n (%)	94 (87%)	288 (93%)	43 (91%)	
Гиперлипидемия, n (%)	88 (82%)	288 (93%)	45 (95%)	<0,05 для 1 и 2 vs контроль
Инфаркт миокарда, n (%)	2 (2%)	169 (55%)	24 (51%)	<0,001 для 1 и 2 vs контроль
Статины, n (%)	86 (80%)	302 (98%)	46 (98%)	<0,05 для 1 и 2 vs контроль
ОХС, ммоль/л	5,6±1,7	4,5±1,4	4,4±1,1	<0,001 для 1 и 2 vs контроль
ХС ЛНП, ммоль/л	3,6±1,6	2,6±1,2	2,6±0,9	<0,001 для 1 и 2 vs контроль
ХС ЛНПкорр, ммоль/л	3,4±1,6	2,3±1,3	2,3±0,9	<0,001 для 1 и 2 vs контроль
Лп(а), мг/дл	14,5 [5,5;35,9]	24,9 [9,7;58,4]	23,8 [9,9;75,7]	<0,05 для 1 и 2 vs контроль
АТХ, нг/мл	545 [412;654]	495 [406;583]	545 [477;605]	<0,05 для 2 vs 1 и контроль
СРБ, мг/л	4,1 [3,4;6,1]	5,4 [4,4;6,3]	3,6 [2,7;5,9]	
СОЭ, мм/ч	10 [5;19]	11 [5;21]	20 [10;47]	<0,05 для 2 vs 1 и контроль
НЛИ	1,5 [1,2;2,1]	1,7 [1,4;2,3]	2,0 [1,6;3,1]	<0,001 для 1 и 2 vs контроль, 1 vs 2

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов. Данные представлены как медиана [25%;75% процентиль] для показателей с распределением, отличным от нормального, при сравнении количественных показателей использовали U-критерий Манна-Уитни, для показателей с нормальным распределением — средние значения±стандартное отклонение или абсолютное число больных (%), при сравнении количественных показателей использовали t-критерий Стьюдента.

сийским рекомендациям по имеющимся у них заболеваниям.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации, до включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Всем пациентам была выполнена трансторакальная двухмерная эхокардиография и доплер-эхокардиографическое исследование с целью определения состояния аортального клапана. Диагноз дегенеративного AoC устанавливался при максимальной скорости кровотока на аортальном клапане >2,0 м/с и среднем градиенте давления с аортального клапана >20 мм рт.ст. согласно американским рекомендациям по ведению пациентов с патологией клапанов сердца.

Проводился общий клинический анализ крови, а также определение концентрации общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) с использованием наборов ("Bioson", Германия). Концентрация холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывалась по формуле Фридвальда: $ХС\ ЛНП = ОХС - ХС\ ЛВП - ТГ / 2,2$ (ммоль/л), также был рассчитан уровень скорректированного ХС ЛНП (ЛНПкорр), учитывающего холестерин, входящий в состав Лп(а): $ХС\ ЛНПкорр = ХС\ ЛНП - 0,3 \times Лп(а) / 38,7$ (ммоль/л), где Лп(а) — концентрация липопротеида(а) в мг/дл [8]. Концентрацию Лп(а) измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против Лп(а) человека, валидированного относительно коммерческих наборов [9]. Уровень АТХ и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли с использованием наборов для иммуноферментно-

го анализа ("Human ENPP-2/Autotaxin", "R&D", США и "Вектор-Бест", Россия, соответственно). Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) рассчитывался как отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов.

Статистический анализ был выполнен с помощью пакета "MedCalc". Показатели с нормальным распределением представлены как средние значения со стандартными отклонениями, показатели с распределением, отличным от нормального, представлены в виде медианы и значений 25-го и 75-го процентилей. Для определения нормальности распределения применяли тест Колмогорова-Смирнова. Для сравнения частотных показателей между группами использовали точный критерий Фишера и метод χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Пороговые значения различных биохимических маркеров рассчитывали методом анализа кривых операционных характеристик (ROC-анализ). Для оценки взаимосвязи различных факторов с наличием дегенеративного AoC использовали методы анализа таблиц сопряженности, а также логистической регрессии.

Результаты

Характеристика обследованных групп представлена в таблице 1. Пациенты из группы 2 были старше пациентов группы 1 и контрольной группы ($p < 0,001$ при сравнении каждой группы с контрольной и между собой). В группах пациентов с ИБС вне зависимости от наличия AoC отмечалось преобладание мужского пола по сравнению с группой контроля. По наличию сахарного диабета, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии и пере-

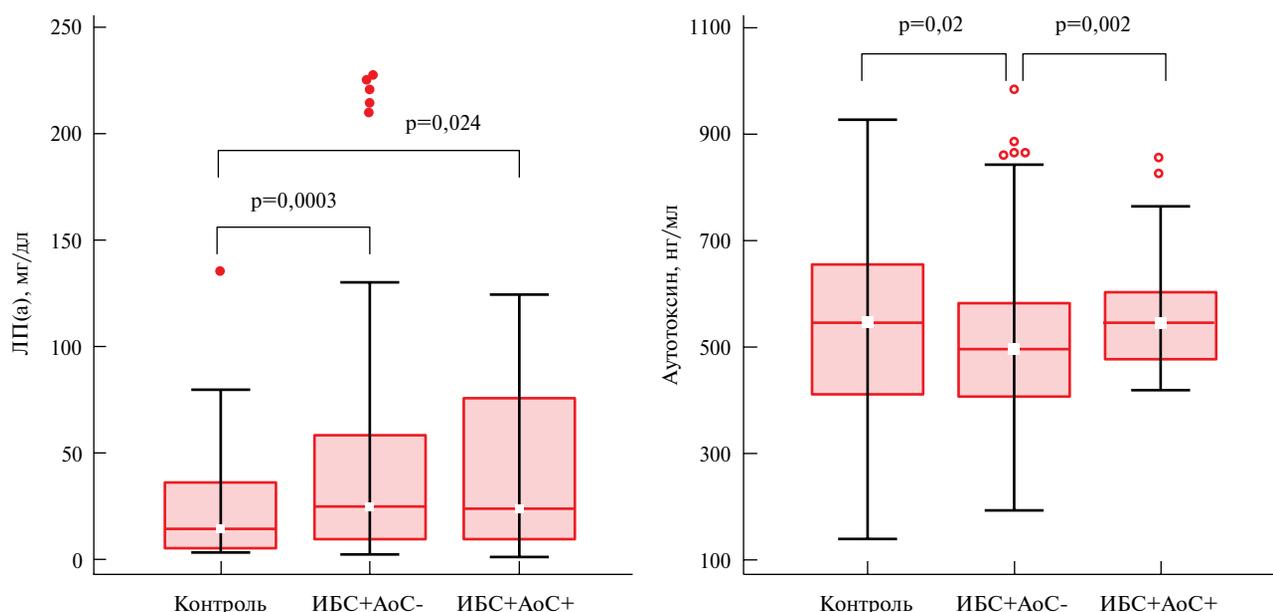


Рис. 1 Уровни Лп(а) и АТХ в исследованных группах больных.

Примечание: данные представлены как диаграмма Box-and-Whisker plot. Медиана [25%;75%] — Лп(а) в группе ИБС+АоС- составил 24,9 [9,7;58,4] мг/дл, в группе ИБС+АоС+ — 23,8 [9,9;75,7] мг/дл, а в контрольной группе 14,5 [5,5;35,9] мг/дл. Медиана [25%;75%] АТХ в группе ИБС+АоС- 495 [406;583] нг/мл, в группе ИБС+АоС+ данный показатель составил 545 [477;604] нг/мл, а в контрольной группе 545 [412;654] нг/мл. АоС — стеноз аортального клапана, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопротеид(а).

несенного инфаркта миокарда разницы между 1 и 2 группами не выявлено, однако по сравнению с контрольной группой имелись достоверные отличия (таблица 1). Большинство пациентов с ИБС находились на медикаментозной терапии статинами.

Значения ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛНПкорр в крови были сопоставимы среди пациентов с ИБС вне зависимости от наличия АоС, однако значимо были ниже, чем в контрольной группе ($p<0,0001$) (таблица 1), что объясняется более частым применением статинов у пациентов групп с ИБС по сравнению с контрольной группой: 98% vs 80% ($p<0,05$).

Анализ концентрации Лп(а) показал, что она выше у пациентов с ИБС (группы 1 и 2) по сравнению с группой контроля. Концентрация АТХ, напротив, была достоверно ниже в группе 1, чем в контрольной группе или в группе 2. При этом значимого отличия между 2 группой, куда входили пациенты с АоС, и контрольной группой выявлено не было (рисунок 1).

Отмечено, что при уровне АТХ $<418,5$ нг/мл, что соответствует 1-й квантили, не выявлено ни одного пациента, который бы одновременно имел и ИБС, и дегенеративный АоС. Четверть пациентов из данной группы имели концентрацию АТХ >606 нг/мл, $>70\%$ пациентов, имеющих концентрацию АТХ на уровне 1-й квантили, относились к группе с ИБС без АоС. Аналогичный анализ распределения пациентов относительно верхней и нижней квантилей был выполнен для таких показателей как Лп(а) и НЛИ (рисунок 2). Уровень АТХ, соответ-

ствующий верхней квантили, наиболее часто встречался у больных с сочетанным поражением ИБС и аортального клапана, при этом повышенная концентрация Лп(а) ассоциировалась с наличием ИБС вне зависимости от поражения аортального клапана (рисунок 2).

ROC-анализ продемонстрировал достоверную связь между возрастом (чувствительность 74,5%; специфичность 65,5%, площадь под кривой 0,754), НЛИ (чувствительность 36,2%; специфичность 90,7%, площадь под кривой 0,642), концентрацией АТХ (чувствительность 97,9%; специфичность 33,82%, площадь под кривой 0,608) и скоростью оседания эритроцитов (чувствительность 57,9%; специфичность 69,4%, площадь под кривой 0,654) и наличием у обследованных пациентов АоС ($p<0,05$ во всех случаях) (рисунок 3).

Согласно логистическому регрессионному анализу, только возраст — отношение шансов (ОШ)=1,11, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,07-1,16 и НЛИ — ОШ=1,42, 95% ДИ: 1,16-1,75 ($p<0,001$ для обоих сравнений), независимо ассоциировались с дегенеративным АоС как в общей группе обследованных пациентов, так и в группе больных ИБС. При этом в данной модели независимой связи между концентрацией Лп(а) и АТХ, с одной стороны и наличием АоС, с другой, продемонстрировать не удалось. При анализе только больных ИБС увеличение концентрации АТХ на величину одного стандартного отклонения (138 нг/мл) ассоциировалось с наличием у пациентов дегенеративного АоС вне

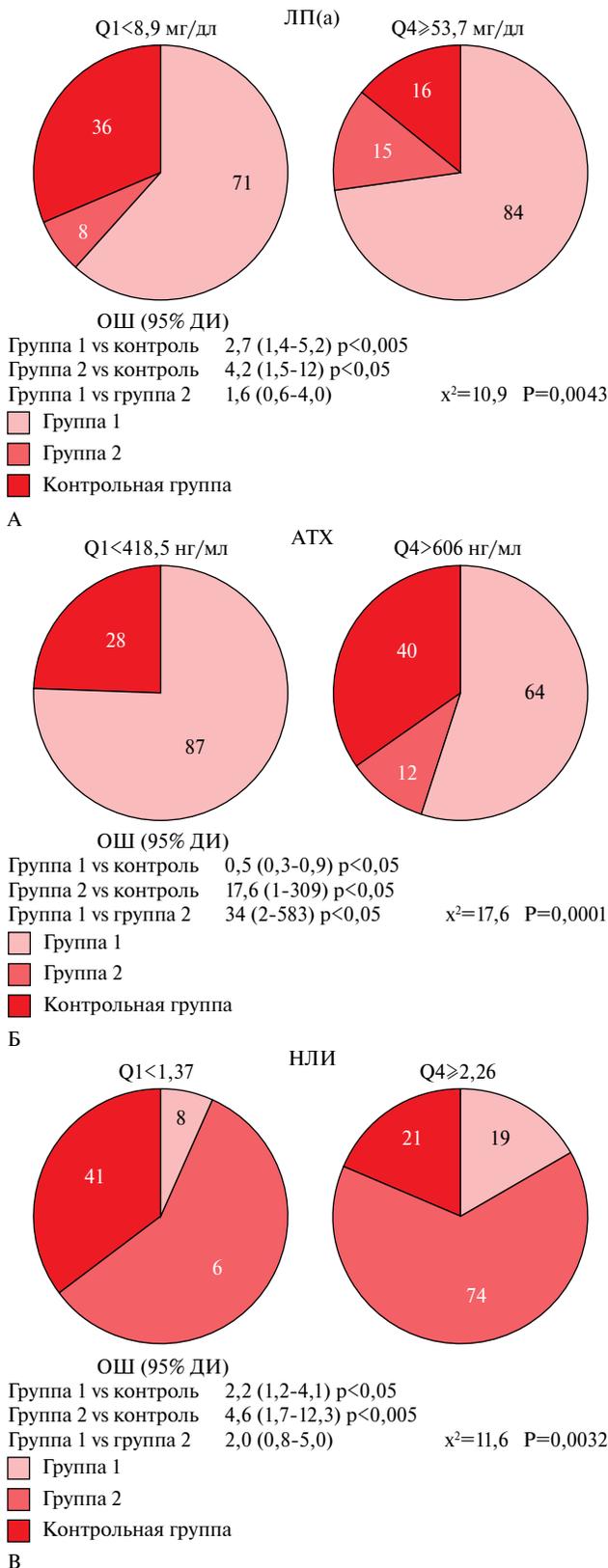


Рис. 2 Частота ИБС и дегенеративного АоС у пациентов с низким и высоким уровнем Лп(а) — А, АТХ — Б и НЛИ — В.

Примечание: данные представлены в виде числа пациентов из разных групп и ОШ наличия аортального стеноза у больных, имеющих уровень изучаемых показателей, соответствующий первой (Q1) и четвертой (Q4) квартилям распределения. АТХ — аутоаксин, Лп(а) — липопропротеид(а), НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс.

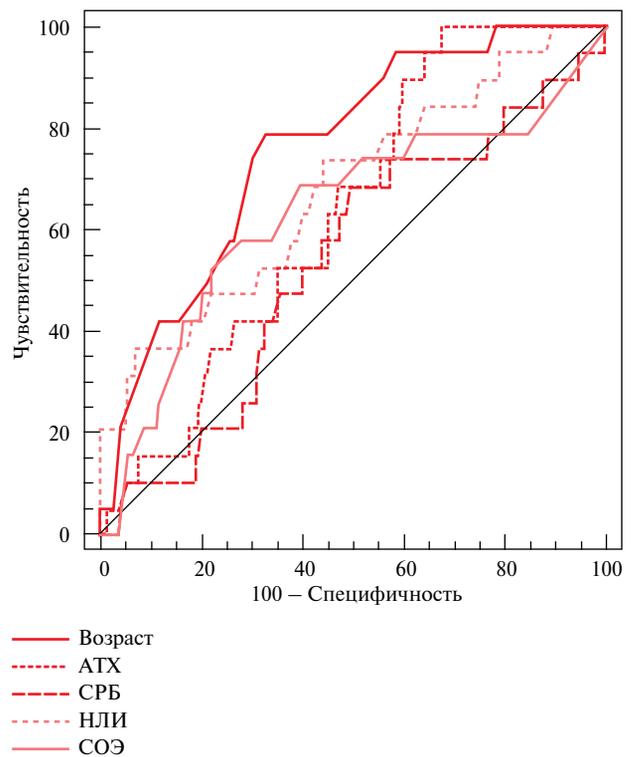


Рис. 3 ROC-анализ связи поражения аортального клапана с уровнем клинических показателей и маркеров воспаления.

Примечание: АТХ — аутоаксин, НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

зависимости от возраста и других факторов риска (ОШ=1,6, 95% ДИ: 1,09-2,2) (p < 0,05).

Таким образом, специфической роли Лп(а) в развитии АоС у пациентов с уже имеющейся ИБС не выявлено; наряду с этим обнаружено, что повышенная концентрация АТХ ассоциируется с развитием АоС у пациентов с уже имеющейся ИБС.

Обсуждение

Лп(а) — это уникальный липопротеид, состоящий из ЛНП-подобной частицы и апоБелка(а) [10]. Впервые данный показатель был описан >50 лет назад как новый генетический вариант ЛНП. В настоящее время повышенный уровень Лп(а) признан независимым фактором риска развития ИБС [11]. В последние несколько лет Лп(а) стал интересен как возможный фактор риска развития дегенеративного АоС [12]. В 2013г по результатам полногеномного анализа, включившего 38 тыс. пациентов, в рамках международного консорциума CHARGE, выявлена значимая связь между вариацией в гене *LPA* и развитием дегенеративного АоС. Вариант rs10455872 в данном гене ассоциировался с развитием кальциноза аортального клапана независимо от пола и расы [13]. В другом крупном, проспективном исследовании

EPIC (European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk) было показано, что пациенты с наиболее высоким уровнем Лп(а) имели повышенный риск развития АоС [14]. По результатам анализа, объединившего 2 крупных, проспективных исследования, CCHS (Copenhagen City Heart Study) и CGPS (Copenhagen General Population Study), включивших около 78 тыс. пациентов, отмечено, что уровень Лп(а) >90 мг/дл был связан с увеличением риска развития АоС в 2,9 раза [15]. Согласно полученным данным, уровень Лп(а) был достоверно выше в группах пациентов с ИБС по сравнению с группой контроля вне зависимости от наличия АоС. Такие результаты, по-видимому, подтверждают ведущую роль повышенной концентрации Лп(а) в раннем развитии ИБС. Дегенеративный АоС, как заболевание, связанное с более старшим возрастом, у пациентов с повышенным уровнем Лп(а) может возникать уже на фоне предшествующей ИБС.

Наряду с Лп(а) была оценена и роль АТХ в развитии дегенеративного АоС. Согласно исследованию “случай-контроль”, проведенному Nsaibia MJ, et al. и включившему 300 пациентов с ИБС, было выявлено, что уровень циркулирующего в крови АТХ связан с развитием дегенеративного АоС у пациентов с ИБС, а сочетание высокой активности АТХ с уровнем Лп(а) >50 мг/дл в 3,5 раза увеличивало вероятность развития дегенеративного АоС [16]. Важно отметить, что отличительной особенностью нашего протокола было исследование группы контроля, в которую входили пациенты, не имевшие ни ИБС, ни АоС. Полученные результаты сопоставимы с результатами Nsaibia MJ, et al. и характеризуются достоверным отличием в уровне АТХ у больных ИБС с сочетанным поражением аортального клапана в сравнении с больными ИБС без АоС. Достоверных различий в средней концентрации АТХ между больными с АоС и пациентами контрольной группы не выявлено. Таким образом, лишь при сочетании повышенного уровня Лп(а) и АТХ, последний становится фактором, способствующим развитию АоС. Это заключение подтверждается результатами других исследований, в которых было установлено, что АТХ доставляется в ткань аортального клапана в составе Лп(а). Bouchareb R, et al. продемонстрировали, что активность АТХ была повышена в 4,6 раз во фракции Лп(а) относительно таковой в плазме крови здоровых доноров. Кроме того, иммуногистохимический анализ ткани аортального клапана, показал, что АТХ может продуцироваться и секретироваться интерстициальными клетками аортального клапана,

а его экспрессия связана с маркерами воспаления [7].

Широко обсуждается воспалительная реакция, как инициирующий фактор в процессе развития дегенеративного АоС. Для оценки вклада воспаления авторами был проанализирован НЛИ, как простой и доступный маркер системного воспалительного ответа. По результатам нескольких исследований этот показатель ассоциировался с наличием ИБС и АоС [17, 18].

Согласно нашим данным, НЛИ является независимым от других факторов риска ССЗ показателем, свидетельствующим о наличии АоС у больных ИБС. При этом повышенный НЛИ ассоциируется с выявлением как изолированной ИБС, так и ИБС в сочетании с АоС по сравнению с группой контроля, что подтверждает роль активного воспаления в процессе развития данных ССЗ.

По данным Song J, et al., НЛИ и СРБ могут являться новыми надежными предикторами развития дегенеративного АоС; кроме того, повышенный НЛИ прямо связан с тяжестью АоС у пациентов, как с трехстворчатым аортальным клапаном, так и двухстворчатым [18]. Стоит отметить, что авторами не выявлена разница в уровне СРБ ни между группами, различающимися по наличию АоС, ни по сравнению каждой группы с контролем. Повышение СРБ наблюдается при эндогенном сосудистом воспалении, сопровождающем процесс развития атеросклероза, а также при травме и инфекции [19]. Поскольку контрольная группа состояла из пациентов стационара с сердечно-сосудистой патологией, но без ИБС и АоС, часть больных имели атеросклеротические поражения периферических артерий различной степени тяжести. Ранее была выявлена связь между повышенным уровнем СРБ и мультифокальным поражением периферических артерий у женщин [20], что объясняет отсутствие различий между группами в настоящем исследовании.

Заключение

Повышенный уровень Лп(а), в отличие от концентрации АТХ, не был связан с наличием дегенеративного АоС у больных ИБС, имеющих стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. НЛИ, как маркер системного воспаления, продемонстрировал в настоящем исследовании независимую от возраста и других факторов риска ассоциацию с дегенеративным АоС на фоне ИБС.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics — 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:143-52. doi:10.1161/CIR.0b013e31828124ad.
- Khbulava GG, Gulyaev NI, Kravchuk VN, et al. Incidence of degenerative aortic stenosis in the patterns of valvular heart disease. *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya (Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery)*. 2018;60(1):28-35. (In Russ.) Хубулава Г.Г., Гуляев Н.И., Кравчук В.Н. и др. Место дегенеративного стеноза клапана аорты в структуре приобретенных пороков сердца. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018;60(1):28-35. doi:10.24022/0236-2791-2018-60-1-28-35.
- Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis: histologic and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994;90:844-53. doi:10.1161/01.cir.90.2.844.
- Carità P, Coppola G, Novo G, et al. Aortic stenosis: insights on pathogenesis and clinical implications. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(6):489-98. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.06.001.
- Capoulade R, Chan KL, Yeang C, et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(11):1236-46. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.020.
- Teo KK, Corsi DJ, Tam JW, et al. Lipid lowering on progression of mild to moderate aortic stenosis: meta-analysis of the randomized placebo-controlled clinical trials on 2344 patients. *Can J Cardiol*. 2011;27(6):800-8. doi:10.1016/j.cjca.2011.03.012.
- Bouchareb R, Mahmut A, Nsaibia MJ, et al. Autotaxin derived from lipoprotein(a) and valve interstitial cells promotes inflammation and mineralization of the aortic valve. *Circulation*. 2015;132:67790. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016757.
- Dahlen GH. Incidence of Lp(a) lipoprotein among populations in "Lipoprotein(a)" ed. Scanu A.M. Academic Press. San Diego. 1990. C.151-75. ISBN-13: 978-0126209907. ISBN-10: 0126209901.
- Afanasieva OI, Adamova IYu, Benevolenskaya GF, Pokrovsky SN. An immunoenzyme method for determining lipoprotein(a). *Bull Exp Biol Med*. 1995;120(10):398-401. (In Russ.) Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф., Покровский С.Н. Иммуноферментный метод определения липопротеида(а). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1995;120(10):398-401. doi:10.1007/bf02444976.
- Ellis KL, Boffa MB, Sahebkar A, et al. The renaissance of lipoprotein(a): brave new world for preventive cardiology? *Prog Lipid Res*. 2017;68:57-82. doi:10.1016/j.plipres.2017.09.001.
- Malarstig A, Green FR, Lathrop M, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2518-28. doi:10.1056/NEJMoa0902604.
- Borrelli MJ, Youssef F, Boffa MB, Koschinsky ML. New Frontiers in Lp(a)-Targeted Therapies. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(3):212-25. doi:10.1016/j.tips.2019.01.004.
- Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2013;368:503-12. doi:10.1056/NEJMoa1109034.
- Arsenault BJ, Boekholdt SM, Dubé MP, et al. Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7:304-10. doi:10.1161/CIRCGENETICS.113.000400.
- Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Aortic Valve Stenosis in the General Population. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:470-7. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.038.
- Nsaibia MJ, Mahmut A, Boulanger MC. Autotaxin interacts with lipoprotein(a) and oxidized phospholipids in predicting the risk of calcific aortic valve stenosis in patients with coronary artery disease. *J Intern Med*. 2016;280:509-17. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.070.
- Tanindi A, Erkan AF, Alhan A, Töre HF. Arterial stiffness and central arterial wave reflection are associated with serum uric acid, total bilirubin, and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with coronary artery disease. *Anatol J Cardiol*. 2015;15:396-403. doi:10.5152/akd.2014.5447.
- Song J, Zheng Q, Ma X, et al. Predictive Roles of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and C-Reactive Protein in Patients with Calcific Aortic Valve Disease. *Int Heart J*. 2019;60:345-51. doi:10.1536/ihj.18-196.
- Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018;9:754. doi:10.3389/fimmu.2018.00754.
- Afanasieva OI, Tmoyan NA, Klesareva EA, et al. The Relationship of the Concentration of Lipoprotein(a) and Markers of Inflammation With Multifocal Atherosclerosis in Women. *Kardiologiya*. 2019;59(10):39-48. (In Russ.) Афанасьева О.И., Тмоян Н.А., Клесарева Е.А. и др. Взаимосвязь концентрации липопротеида(а) и показателей воспаления с мультифокальным атеросклерозом у женщин. *Кардиология*. 2019;59(10):39-48. doi:10.18087/cardio.2019.10.n520.

Изучение связи депрессии и ишемической болезни сердца у мужчин и женщин открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири

Акимова Е. В.¹, Гафаров В. В.², Гакова Е. И.¹, Акимов А. М.¹, Каюмова М. М.¹

¹“Тюменский кардиологический научный центр” — филиал ФГБНУ “Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук”, Томск; ²НИИ терапии и профилактической медицины — филиал Федерального исследовательского центра “НИИ цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук. Новосибирск, Россия

Цель. Оценить ассоциации между депрессией и ишемической болезнью сердца (ИБС) в открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири в гендерном аспекте.

Материал и методы. На репрезентативных выборках населения, сформированных на открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города среди лиц обоего пола 25-64 лет, были проведены два кросс-секционных эпидемиологических исследования. Распространенность ИБС определялась на основании стандартных эпидемиологических методов. Для определения выраженности депрессии использовался алгоритм программы Всемирной организации здравоохранения “МОНИКА-психосоциальная”. Выраженность депрессии оценивалась как низкая, средняя, высокая. На основании алгоритма устанавливались уровни депрессии: низкий и средний уровни — отсутствие признака, высокий уровень — наличие признака.

Результаты. В открытой популяции 25-64 лет среднеурбанизированного сибирского города распространенность ИБС по расширенным и нестрогим эпидемиологическим критериям превалировала у мужчин, при использовании строгих эпидемиологических критериев в мужской и женской субпопуляциях была практически одинаковой. В женской субпопуляции выявлена тенденция к росту распространенности высокого уровня депрессии за счет преобладания показателя в возрастных категориях молодого возраста в гендерном аспекте.

Показано, что наличие депрессии повышает шанс выявления ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям у мужчин и женщин в 21,07 и 16,04 раза, соответственно.

Заключение. Следовательно, при использовании эпидемиологических критериев определения ИБС при наличии депрессии шанс регистрации ИБС выше, как у мужчин, так и у женщин. При этом наиболее высокие показатели отношения шансов характерны в отношении регистрации определенной формы ИБС, наименьшие — ИБС по вероятным признакам.

Ключевые слова: эпидемиологическое исследование, ишемическая болезнь сердца, депрессия, открытая популяция, гендерные различия.

Отношения и деятельность: нет.

ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Поступила 20/04-2020

Рецензия получена 27/04-2020

Принята к публикации 25/01-2021



Для цитирования: Акимова Е. В., Гафаров В. В., Гакова Е. И., Акимов А. М., Каюмова М. М. Изучение связи депрессии и ишемической болезни сердца у мужчин и женщин открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2557. doi:10.15829/1728-8800-2021-2557

Relationship between depression and coronary artery disease in an open female and male population of a middle-urbanized city of Western Siberia

Akimova E. V.¹, Gafarov V. V.², Gakova E. I.¹, Akimov A. M.¹, Kayumova M. M.¹

¹Tyumen Cardiology Research Center — a branch of Toms National Research Medical Center, Tomsk; ²Research Institute of Internal and Preventive Medicine — a branch of Research Institute of Cytology and Genetics. Novosibirsk, Russia

Aim. To assess the associations between depression and coronary artery disease (CAD) in an open female and male population of a middle-urbanized city of Western Siberia.

Material and methods. Two cross-sectional epidemiological studies were carried out on an open population of a middle-urbanized Siberian city among men and women aged 25-64 years old. The prevalence

of CAD was assessed based on standard epidemiological methods. To determine the severity of depression, the algorithms of the WHO program MONICA-Psychosocial were used. The severity of depression was assessed as low, moderate, and high. On the basis of the algorithm, the levels of depression were established: low and moderate levels — no sign, high level — presence of a sign.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: akimovaEV@infarkta.net

Тел.: +7 (912) 920-60-43

[Акимова Е. В. — д.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-9961-5616, Гафаров В. В. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5701-7856, Гакова Е. И. — к.м.н., с.н.с. лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-0255-697X, Акимов А. М. — к.с.н., с.н.с. лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0001-5152-8460, Каюмова М. М. — к.м.н., н.с. лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0001-5326-119X].

Results. In an open population of 25-64 years old, a moderately urbanized Siberian city, the prevalence of CAD according to extended and lax epidemiological criteria prevailed in men, while strict epidemiological criteria did not reveal significant differences in the male and female subpopulations. In the female subpopulation, a tendency towards an increase in the prevalence of a high level of depression was revealed due to its predominance in young age groups.

It has been shown that the depression increases the probability of detecting CAD in accordance with the expanded epidemiological criteria in men and women by 21,07 and 16,04 times, respectively.

Conclusion. When using epidemiological criteria for CAD in the presence of depression, the probability of detecting CAD is higher, both in men and women. At the same time, the highest odds ratios are characteristic for a certain type of CAD, the least — CAD by probable signs.

Keywords: epidemiological study, coronary artery disease, depression, open population, sex differences.

Relationships and Activities: none.

Akimova E. V.* ORCID: 0000-0002-9961-5616, Gafarov V. V. ORCID: 0000-0001-5701-7856, Gakova E. I. ORCID: 0000-0002-0255-697X, Akimov A. M. ORCID: 0000-0001-5152-8460, Kayumova M. M. ORCID: 0000-0001-5326-119X.

*Corresponding author: akimovaEV@infarkta.net

Received: 20/04-2020

Revision Received: 27/04-2020

Accepted: 25/01-2021

For citation: Akimova E. V., Gafarov V. V., Gakova E. I., Akimov A. M., Kayumova M. M. Relationship between depression and coronary artery disease in an open female and male population of a middle-urbanized city of Western Siberia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2557. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2557

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ВИБС — “возможная” ИБС, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИБС — “определенная” ИБС, ОШ — отношение шансов, ПСФ — психосоциальные факторы, СП — стандартизованный по возрасту показатель, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска.

Введение

Одними из ключевых психосоциальных факторов риска (ПСФ) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) являются депрессивные расстройства [1, 2]. Депрессия получила наибольшее внимание исследователей в течение последних десятилетий. Из-за подавляющего числа исследований, связанных с депрессией и ССЗ, последние американские клинические рекомендации включают скрининг и лечение депрессии среди пациентов с сердечной недостаточностью в качестве стандарта медицинской помощи [3]. Депрессия по-разному определяется в исследованиях ССЗ и может варьироваться от субклинических симптомов депрессии до больших депрессивных расстройств [4, 5].

Ассоциации депрессии со смертностью от ССЗ впервые были выявлены в середине прошлого века, однако только в конце XXв при изучении в популяциях смертности при высоком уровне депрессии были получены данные о существенном росте сердечно-сосудистой и общей смертности, после чего депрессия была признана независимым фактором риска (ФР) ССЗ. Было показано, что у больных с расстройствами психоэмоциональной сферы патофизиологические механизмы развития ишемической болезни сердца (ИБС) проявляются гиперпродукцией IV фактора свертывания крови и β-тромбоглобулина, повышением уровней катехоламинов в крови и внутриклеточного свободного кальция, что приводит к повышенному риску развития ИБС в связи с увеличением тромбообразования [6]. Кроме того, психологические и социальные расстройства у больных ИБС имеют место значительно чаще по сравнению с общей популяцией,

вызывая осложнение заболевания, ухудшения здоровья в целом и снижая качество жизни [7, 8]. Результаты крупного клинико-эпидемиологического исследования по оценке распространенности ПСФ у больных ИБС в РФ КОМЕТА (Клинико-эпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца) показали их взаимосвязь с традиционными ФР ССЗ [9].

Во многих работах изучался прогноз развития ИБС в связи с депрессивными проявлениями, причем было показано, что в гендерном аспекте распространенность депрессии и других негативных психоэмоциональных состояний в популяциях в целом у женщин в частности, значительно превышает таковые у мужчин [1, 10, 11]. При наиболее тяжелой форме депрессии, депрессивном эпизоде, отмечен и наибольший риск осложнений ССЗ [9]. В новосибирском исследовании показано, что смерть от сердечно-сосудистых причин в группе с наличием депрессии была в 2 раза выше, чем в общей популяции [10]. Вследствие этого, гендерные особенности, выявляемые относительно рисков развития ИБС в зависимости от высокого уровня депрессии в Западной Сибири на уровне среднеурбанизированного города, вероятно, являются определяющими относительно возможностей эффективного изменения эпидемиологической ситуации по ССЗ в регионе [12].

Цель исследования — оценить ассоциации между депрессией и ИБС в открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири в гендерном аспекте.

Материал и методы

На открытой (неорганизованной) популяции г. Тюмени по единому протоколу были проведены два кросс-секционных эпидемиологических исследования среди лиц обоего пола — среди мужчин в 2010г и среди женщин в 2016г. Репрезентативные выборки, стратифицированные по полу и возрасту, были сформированы в компьютерном варианте с использованием метода случайных чисел на основе поименных избирательных списков населения Центрального административного округа города. Исходно полученная информация была верифицирована в Тюменском областном адресном бюро. Выборки составили по 1 тыс. лиц в возрасте 25-64 лет (по 250 человек в каждом из четырех десятилетий жизни). Критериями включения в популяционные выборки были лица мужского или женского пола в возрасте 25-64 лет, прописанные и проживающие на территории Центрального административного округа г. Тюмени. Критериями исключения из популяции были беженцы, студенты, военные и заключенные, что устанавливалось со слов обследуемых, данные не включались в аналитический массив. Включенным в популяционные выборки были отправлены приглашения для участия в кардиологическом скрининге, при отсутствии отклика на первое приглашение было отослано до трех писем-напоминаний с интервалом 7-10 дней или были проведены попытки телефонного, либо личного контакта с участниками исследований. Отклик на исследование среди мужчин составил 85,0%, среди женщин — 70,3% (таблица 1).

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В рамках кардиологического скрининга электрокардиография покоя проводилась в положении лежа в 12-ти отведениях. Распространенность ИБС устанавливалась по критериям, принятым в эпидемиологических исследованиях. По результатам обработки электрокардиографии с использованием Миннесотского кода и анализа вопроса Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на стенокардию напряжения устанавливался эпидемиологический диагноз ИБС: 1) по строгим критериям — “определенная” форма ИБС (ОИБС); 2) по нестрогим критериям — “возможная” форма ИБС (ВИБС). Строгие и нестрогие критерии ИБС в совокупности определяли ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям.

Для определения выраженности депрессии использовался алгоритм программы ВОЗ “МОНИКА-психосо-

циальная” [13]. Предлагался бланк шкалы депрессии (тест Морсу), состоящий из 15 утверждений. Для ответа на каждое утверждение предусмотрено 2 градации: “согласен”, “не согласен”. Выраженность депрессии оценивалась как низкая, средняя, высокая. На основании алгоритма устанавливались уровни депрессии: низкий и средний уровни — отсутствие признака, высокий уровень — наличие признака.

Для статистической обработки результатов исследования применялась программа IBM СТАТИСТИКА 21.0. Для проведения корректного сравнительного анализа с данными других эпидемиологических исследований была проведена стандартизация показателей с использованием прямого метода стандартизации. При обработке полученных данных для стандартизации показателей использовалась возрастная структура городского населения РФ в диапазоне 25-64 лет. Результаты для категориальных переменных представлены как доли (в %). При оценке статистической значимости между выборочными долями совокупности в двух группах использовался критерий “хи-квадрат” (χ^2) Пирсона с поправкой на непрерывность Йетса. В случае сравнения трех и более групп первоначально использовался анализ таблиц сопряженности, по критерию “максимального правдоподобия хи-квадрат”, для установления статистически значимых различий между группами с последующим парным сравнением групп. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $p < 0,05$ с учетом числа степеней свободы. При парных сравнениях в четырех и более независимых группах, для исключения проблемы множественных сравнений, т.е. устранения ошибки первого рода, применялась поправка Бонферрони. Ассоциации высоких уровней депрессии с распространенностью ИБС, ее “определенной” и “возможной” форм (ОИБС и ВИБС), определялись с помощью расчета отношений шансов (ОШ) и их 95% доверительных интервалов (ДИ). В каждом случае оценивалась статистическая значимость ОШ, исходя из значений 95% ДИ. Если ДИ включал единицу, т.е. его верхняя граница была >1 , а нижняя <1 , делался вывод об отсутствии статистической значимости связи между фактором и исходом при уровне значимости $p > 0,05$.

Результаты

В открытой городской популяции (на модели г. Тюмень) стандартизованный по возрасту показатель распространенности ИБС среди мужчин составил 12,4%, среди женщин существенно меньше — 10,0% ($p = 0,0074$).

Таблица 1

Структура обследованных по данным кардиологических скринингов

Параметры оценки	Число обследованных (мужчины/женщины)	Половозрастные группы, годы (мужчины/женщины)			
		25-34	35-44	45-54	55-64
Скрининг	850/703	177/122	228/207	231/159	214/215
ИБС	130/75	4/3	19/16	36/22	71/74
ОИБС	71/51	3/2	8/12	19/15	41/22
ВИБС	59/24	1/1	11/4	17/7	30/12
Высокий уровень депрессии	50/55	2/10	4/15	13/10	31/20

Примечание: ВИБС — “возможная” ИБС, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИБС — “определенная” ИБС.

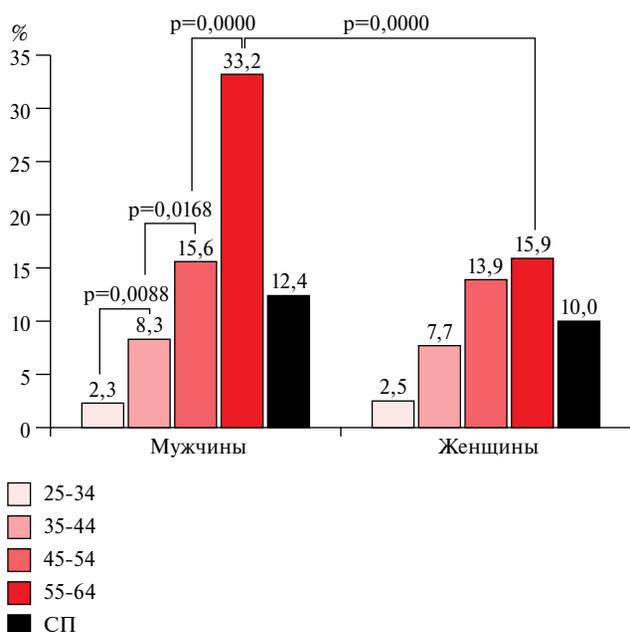


Рис. 1 Распространенность ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям в открытой популяции 25-64 лет, %. Примечание: СП — стандартизованный по возрасту показатель.

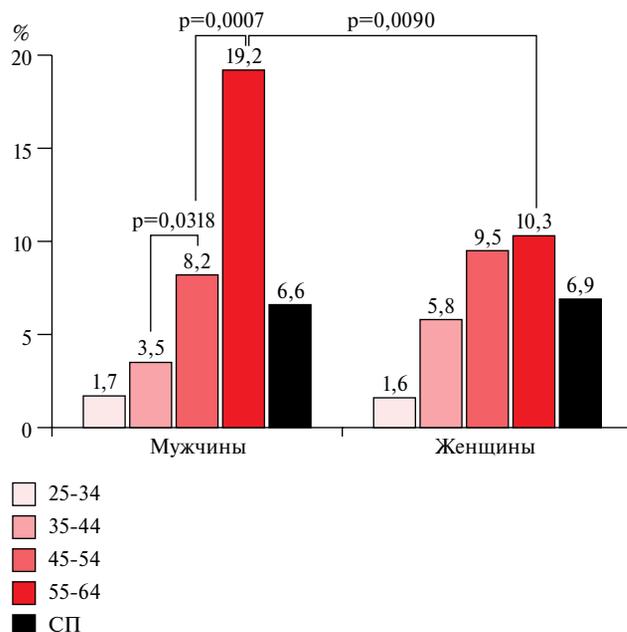


Рис. 2 Распространенность ИБС по строгим эпидемиологическим критериям в открытой популяции 25-64 лет, %. Примечание: СП — стандартизованный по возрасту показатель.

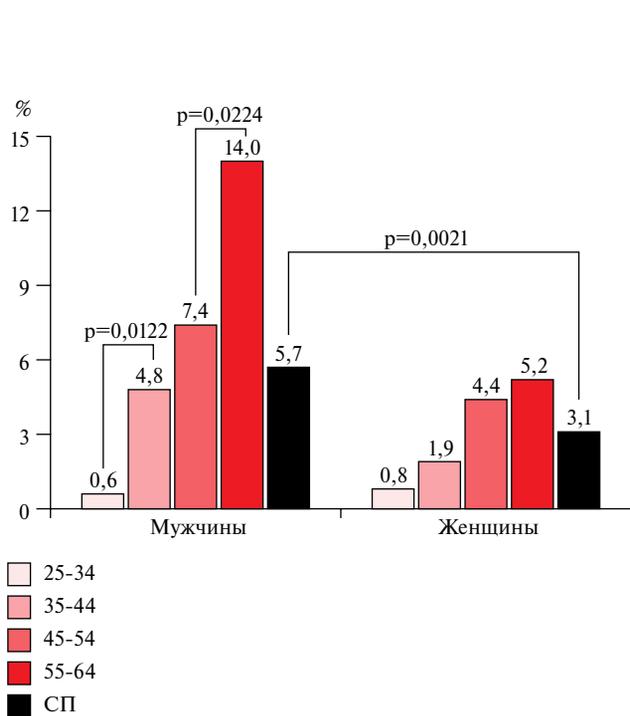


Рис. 3 Распространенность ИБС по нестрогим эпидемиологическим критериям в открытой популяции 25-64 лет, %. Примечание: СП — стандартизованный по возрасту показатель.

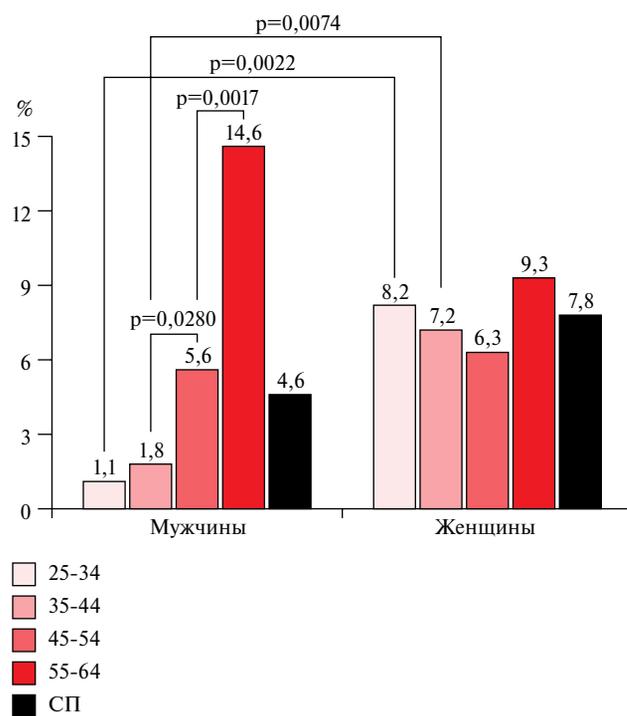


Рис. 4 Распространенность высоких уровней депрессии у мужчин и женщин открытой популяции 25-64 лет, %. Примечание: СП — стандартизованный по возрасту показатель.

С увеличением возраста распространенность ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям существенно нарастала в мужской субпопуляции. В возрастных категориях женской субпопуляции распространенность ИБС по расширенным критериям была практически одинаковой. Статистически значимые различия по распространенности ИБС в гендерном аспекте имели место в шестом десятилетии жизни — 33,2% у мужчин и 15,9% у женщин ($p=0,0000$) (рисунок 1). По строгим эпидемиологическим критериям распространенность ОИБС среди мужчин — стандартизованный по

статистически значимые различия по распространенности ИБС в гендерном аспекте имели место в шестом десятилетии жизни — 33,2% у мужчин и 15,9% у женщин ($p=0,0000$) (рисунок 1). По строгим эпидемиологическим критериям распространенность ОИБС среди мужчин — стандартизованный по

Показатели ассоциации депрессии и разных форм ИБС (эпидемиологический подход) в открытой популяции 25-64 лет

Наличие/ отсутствие Д	ОИБС есть	ОИБС нет	ОШ	95% ДИ	ВИБС есть	ВИБС нет	ОШ	95% ДИ	ИБС по расширенным критериям есть	ИБС по расширенным критериям нет	ОШ	95% ДИ
Мужчины												
Д есть	32	18	39,84	19,61-80,90	3	47	1,06	0,31-3,65	35	15	21,07	10,76-41,26
Д нет	27	605			36	596			63	569		
Женщины												
Д есть	19	49	26,53	10,63-66,26	6	50	5,88	2,05-16,86	25	43	16,04	8,04-32,00
Д нет	7	479			10	490			17	469		

Примечание: ВИБС — “возможная” ИБС, Д — депрессия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИБС — “определенная” ИБС, ОШ — отношение шансов.

возрасту показатель (СП) =6,6%, и женщин — СП =6,9%, была практически одинаковой ($p=0,4233$). Показатель существенно нарастал с возрастом у мужчин от четвертого к пятому ($p=0,0318$) и от пятого к шестому десятилетию жизни ($p=0,0007$), оставаясь стабильным у женщин во всем возрастном диапазоне. Статистически значимые различия по распространенности ОИБС в гендерном аспекте также были установлены в шестом десятилетии жизни — 19,2% у мужчин и 10,3% у женщин ($p=0,0090$) (рисунок 2). По нестрогим эпидемиологическим критериям распространенность ВИБС в мужской субпопуляции с возрастом существенно нарастала в четвертом ($p=0,0122$) и шестом десятилетиях жизни ($p=0,0224$), в женской субпопуляции такой тенденции не выявлено. В гендерном аспекте по СП ВИБС имели место статистически значимые различия с приоритетом для мужчин по сравнению с женщинами — 5,7 и 3,1%, соответственно ($p=0,0021$) (рисунок 3).

Стандартизованный по возрасту показатель высокого уровня депрессии в мужской субпопуляции составил 4,6%, в женской субпопуляции — 7,8% ($p=0,1294$).

Своего абсолютного максимума высокий уровень депрессии у мужчин и женщин достигал в возрастной категории 55-64 лет. В возрастном диапазоне высокий уровень депрессии у мужчин существенно увеличивался от четвертого к пятому — 1,8 vs 5,6% ($p=0,0280$) и от пятого к шестому десятилетию жизни — 5,6 vs 14,6% ($p=0,0017$), у женщин на протяжении всего возрастного периода показатель оставался практически одинаковым. В гендерном аспекте статистически значимые различия по распространенности высокого уровня депрессии отмечались в молодом возрасте с приоритетом для женщин — 25-34 лет: 1,1 vs 8,2% ($p=0,0022$); 35-44 лет: 1,8 vs 7,4% ($p=0,0074$) у мужчин и женщин, соответственно (рисунок 4).

В открытой городской популяции 25-64 лет были определены ассоциации распространенно-

сти ИБС и высоких уровней депрессии (ОШ) среди мужчин и женщин. У лиц обоего пола депрессия достоверно ассоциировалась с развитием ИБС. Так, при наличии/отсутствии высокого уровня депрессии и наличии/отсутствии ИБС по расширенным критериям было определено ОШ =21,07 в мужской субпопуляции (95% ДИ: 10,76-41,26) и ОШ =16,04 в женской субпопуляции (95% ДИ: 8,04-32,00) при уровне значимости $p<0,05$. При наличии/отсутствии ОИБС и высокого уровня депрессии было установлено ОШ =39,84 в мужской субпопуляции (95% ДИ: 19,61-80,90) и ОШ =26,53 в женской субпопуляции (95% ДИ: 10,63-66,26).

Следовательно, при использовании эпидемиологических критериев определения ИБС при наличии депрессии шанс выявления ИБС выше, как у мужчин, так и у женщин. При этом наиболее высокие показатели ОШ характерны в отношении регистрации ОИБС, наименьшие — ВИБС (таблица 2). Наличие депрессии повышает шанс определения ИБС по расширенным критериям в 21,07 и 16,04 раза у мужчин и женщин, соответственно.

Обсуждение

В научной литературе начала нынешнего века показано, что в патогенетической цепи развития сердечно-сосудистой патологии депрессия является не столько вторичной психоэмоциональной реакцией на ИБС, а доказанным независимым ФР ее развития [1, 3, 6]. Кроме того, депрессия может быть как негативным прогностическим фактором, так и спровоцировать развитие ССЗ [4]. Предыдущие работы, выполненные на тюменской популяции, показали важность изучения ПСФ и, в частности, негативных психоэмоциональных состояний в связи с их высокой распространенностью в популяции, а также прогностической ценностью в отношении развития ИБС [11, 14].

Профиль психоэмоциональных ФР среди женщин тюменской популяции в возрастном аспекте показал значительную распространенность высо-

кого уровня депрессии в группах не только среднего, но и молодого возраста. Такая ситуация представляется обоснованной, поскольку распространенность ПСФ в популяциях взаимозависима и определяется сочетанным взаимодействием факторов психоэмоционального напряжения и факторов хронического социального стресса, распространенность которых по результатам предыдущих исследований оказалась весьма высокой у молодых женщин [15].

Результаты мировых исследований продемонстрировали влияние депрессии на тяжелые осложнения ИБС как напрямую под воздействием патофизиологических механизмов, так и опосредованно, по влиянию поведенческих ФР ССЗ. Утяжелению депрессии могут способствовать стрессовые события, тогда как и депрессия, как таковая, может спровоцировать реакцию кардиоваскулярной системы на стресс, формируя в итоге порочный круг [4, 7]. Вместе с тем, возможность изменения поведения и способов реагирования личности, в т.ч. и тех, которые могут снизить риск развития ИБС, представляется пока весьма далекой от решения [8, 9]. Эффективность коррекции и преодоления стресса в обществе изучены недостаточно, однако поскольку ПСФ можно рассматривать как внутренние ресурсы, подвластные самому человеку, развитие личностных установок должно стать основополагающим для более позитивного мироощущения личности и улучшения качества жизни [10].

При наличии/отсутствии ИБС и высокого уровня депрессии в тюменской популяции 25-64 лет выявлено высокое ОШ у мужчин — 21,07, и наиболее высокое ОШ при наличии/отсутствии ОИБС и высокого уровня депрессии в мужской субпопуляции — 39,84. В женской субпопуляции также выявлено высокое ОШ при наличии/отсутствии ИБС и ОИБС и высокого уровня депрессии, хотя и значительно ниже, чем у мужчин, несмотря на неблагоприятную ситуацию в отношении распространенности депрессии среди тюменских женщин. В соответствии с результатами, полученными в настоящем исследовании, в научной литературе последнего десятилетия показано: несмотря на то, что депрессия в большей степени распространена в женских

популяциях, у мужчин определялся значительно более высокий относительный риск развития ССЗ при высоких ее уровнях [2, 10]. В этом отношении результаты, полученные на тюменской популяции, являются сопоставимыми с данными мировых и отечественных исследований. В то же время, касательно полученного ОШ при наличии/отсутствии ИБС и высокого уровня депрессии, значительно более высокого и статистически значимого у женщин по сравнению с мужчинами, ситуация может быть оправдана большей эмоциональной лабильностью женщин, и как следствие, и более высоким риском развития “предболезни” — “возможных” форм ИБС.

Таким образом, в соответствии с европейским и мировым опытом проведения превентивных мероприятий с использованием популяционной стратегии и стратегии высокого риска, необходимо отметить приоритетность представленного анализа результатов при построении профилактических программ с применением новых социальных технологий дифференцированного влияния на высокие уровни ПСФ с учетом гендерных особенностей [16].

Заключение

В открытой популяции 25-64 лет среднеурбанизированного сибирского города распространенность ИБС по расширенным и нестрогим эпидемиологическим критериям превалировала у мужчин, при использовании строгих эпидемиологических критериев в мужской и женской субпопуляциях была практически одинаковой.

В женской субпопуляции выявлена тенденция к росту распространенности высокого уровня депрессии за счет преобладания показателя в возрастных категориях молодого возраста в гендерном аспекте.

Показано, что наличие депрессии повышает шанс выявления ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям у мужчин и женщин в 21,07 и 16,04 раза, соответственно.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Oganov RG, Pogosova NV, Shalnova SA, et al. Depressive Disorders in General Medical Practice in KOMPAS Study: Outlook of a Cardiologist. *Kardiologija*. 2005;8:38-44. (In Russ). Оганов Р.Г., Погосова Н.В., Шальнова С.А. и др. Депрессивные расстройства в общемедицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога. *Кардиология*. 2005;8:38-44.
2. Dhar A, Barton D. Depression and the link with cardiovascular disease. *Frontiers in Psychiatry*. 2016;7:1-9. doi:10.3389/fpsy.2016.00033.
3. Dunbar SB, Khavjou OA, Bakas T, et al. Projected costs of informal caregiving for cardiovascular disease: 2015 to 2035: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(19):e558-77. doi:10.1161/cir.0000000000000570.
4. Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J*. 2020;41:1687-96. doi:10.1093/eurheartj/ehy913.
5. Tang B, Yuan S, Xiong Y, et al. Major depressive disorder and cardiometabolic diseases: a bidirectional Mendelian

- randomisation study. *Diabetologia*. 2020;63(7):1305-11. doi:10.1007/s00125-020-05131-6.
6. Wulsin LR, Singal BM. Do Depressive Symptoms Increase the Risk for the Onset of Coronary Disease? A Systematic Quantitative Review. *Psychosomatic Med*. 2003;65(2):201-10. doi:10.1097/01.psy.0000058371.50240.e3.
 7. Pogosova NV, Oganov RG, Boytsov SA, et al. Psychosocial factors and life quality in coronary heart disease patients: results of the Russian part of international multicenter study EUROASPIRE IV. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(5):20-6. (In Russ.) Погосова Н. В., Оганов Р. Г., Бойцов С. А. и др. Психосоциальные факторы и качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(5):20-6. doi:10.15829/1728-8800-2017-5-20-26.
 8. Nagibina YV, Kubareva MI, Knyazeva DS. Medical and social features of patients with coronary artery disease and depression. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):142-51. (In Russ.) Нагибина Ю. В., Кубарева М. И., Князева Д. С. Медико-социальные особенности больных ишемической болезнью сердца с различным уровнем депрессии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):142-51. doi:10.15829/1728-8800-2019-1930.
 9. Pogosova NV, Boytsov SA, Oganov RG, et al. Clinical-Epidemiological Program of Studying Psychosocial Risk Factors in Cardiological Practice in Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease: First Results of a Multicenter Study in Russia. *Kardiologiia*. 2018;58(9):47-58. (In Russ.) Погосова Н. В., Бойцов С. А., Оганов Р. Г. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КОМЕТА): первые результаты российского многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2018;58(9):47-58. doi:10.18087/cardio.2018.9.10171.
 10. Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, et al. Gender peculiarities of the risk of cardiovascular diseases in a population with symptoms of depression in Siberia (the WHO MONICA-psychosocial program). *Terapevticheskii archiv*. 2017;9(89):60-7. (In Russ.) Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В. и др. Гендерные особенности риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у населения с симптомами депрессии в Сибири (программа ВОЗ "MONICA-психосоциальная"). *Терапевтический архив*. 2017;9(89):60-7. doi:10.17116/terarkh201789960-67.
 11. Akimova EV, Kayumova MM, Smaznova OV, et al. Psychosocial health component in Tyumen male population aged 25-64 years. The world of science, culture, education. 2012;32(1):257-60. (In Russ.) Акимова Е. В., Каюмова М. М., Смазнова О. В. и др. Психосоциальная составляющая здоровья в тюменской мужской популяции 25-64 лет. *Мир науки, культуры, образования*. 2012;32(1):257-60.
 12. Boytsov SA. Recent trends in and new data on the epidemiology and prevention of non-communicable diseases. *Terapevticheskii archiv*. 2016;1:4-10. (In Russ.) Бойцов С. А. Актуальные направления и новые данные в эпидемиологии и профилактике неинфекционных заболеваний. *Терапевтический архив*. 2016;1:4-10. doi:10.17116/terarkh20168814-10.
 13. Kuulasmaa K, Cepaitis Z, Joseph B, et al. for the WHO MONICA Project, total 245 coauthors. *MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook*. Helsinki, 2003. p. 237. ISBN 92-4-156223-4.
 14. Akimova EV, Smaznov VYu, Kayumova MM, et al. Selected parameters of chronic social stress in open population — association with the prevalence of ischemic heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):28-31. (In Russ.) Акимова Е. В., Смазнов В. Ю., Каюмова М. М. и др. Некоторые параметры хронического социального стресса в открытой популяции — ассоциации с распространенностью ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):28-31. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-28-31.
 15. Akimov AM, Gakova EI, Akimova AA, et al. The associations between parameters of stress in the workplace and the nature of work in women of an open urban population. *Siberian Medical Journal*. 2016;4(31):76-9. (In Russ.) Акимов А. М., Гакова Е. И., Акимова А. А. и др. Ассоциации параметров стресса на рабочем месте и характера труда у женщин открытой городской популяции. *Сибирский медицинский журнал*. 2016;4(31):76-9. doi:10.29001/2073-8552-2016-31-4-76-79.
 16. Maslennikova GYa, Oganov RG. Selection of optimal approaches to prevention of non-communicable diseases in international partnership circumstances. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(1):4-9. (In Russ.) Масленникова Г. Я., Оганов Р. Г. Выбор оптимальных подходов к профилактике неинфекционных заболеваний в рамках международного сотрудничества. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(1):4-9. doi:10.15829/1728-8800-2018-1-4-9.

Взаимосвязь уровня альдостерона крови со структурно-функциональным состоянием левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

Шевелёк А. Н.^{1,2}

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». Донецк, Украина (Донецкая народная республика); ²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака. Донецк, Украина (Донецкая народная республика)

Цель. Проанализировать взаимосвязь уровня альдостерона крови с выраженностью структурно-функциональных изменений сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. Проведено проспективное исследование с участием 158 пациентов (58 мужчин и 100 женщин, средний возраст 62,3±7,4 лет), имеющих компенсированную ХСНсФВ. Пациенты не страдали первичным гиперальдостеронизмом и не принимали антагонисты минералокортикоидных рецепторов в течение предшествующих 6 нед. У всех больных определяли уровень альдостерона крови и оценивали выраженность структурно-функциональных изменений сердца. Уровень альдостерона определяли иммуноферментным методом, референтными значениями считали концентрацию гормона 40-160 пг/мл. Оценка структурно-функционального состояния сердца проводилась с помощью трансторакальной эхокардиографии.

Результаты. По результатам измерения концентрации альдостерона крови все пациенты были разделены на две группы: 1-ю составили 99 (62,7%) больных (95% доверительный интервал (ДИ): 55,0-70,0%), у которых уровень гормона находился в пределах нормы, 2-ю — 59 (37,3%) пациентов (95% ДИ: 30,0-45,0%) с гиперальдостеронизмом. Конечно-диастолический объем, объем левого предсердия, индекс массы миокарда ЛЖ, выраженность диастолической дисфункции ЛЖ и распространенность концентрической гипертрофии были существенно выше у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й (все $p < 0,05$). Уровень альдостерона крови поло-

жительно коррелировал с E/e' ($r=0,63$, $p < 0,001$). Регрессионный анализ с поправкой на возраст и сопутствующую патологию продемонстрировал, что уровень альдостерона крови был тесно связан с E/e' (отношение шансов 3,42, 95% ДИ: 1,65-9,64, $p=0,001$) и наличием концентрической гипертрофии ЛЖ (отношение шансов 1,12, 95% ДИ: 1,08-3,16, $p=0,042$).

Заключение. Развитие вторичного гиперальдостеронизма у больных с ХСНсФВ является независимым предиктором ухудшения диастолической функции и возникновения прогностически неблагоприятных типов ремоделирования ЛЖ.

Ключевые слова: альдостерон, ремоделирование, диастолическая дисфункция, левый желудочек, сохраненная фракция выброса.

Отношения и деятельность: нет.

ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Поступила 30/06-2020

Рецензия получена 23/11-2020

Принята к публикации 04/12-2020



Для цитирования: Шевелёк А. Н. Взаимосвязь уровня альдостерона крови со структурно-функциональным состоянием левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(2):2640. doi:10.15829/1728-8800-2021-2640

Relationship between plasma aldosterone and left ventricular structure and function in patients with heart failure with preserved ejection fraction

Shevelyok A. N.^{1,2}

¹M. Gorky Donetsk National Medical University. Donetsk; ²V. K. Gusak Institute of Urgent and Reconstructive Surgery. Donetsk, Donetsk People's Republic/Ukraine

Aim. To study the relationship between plasma aldosterone level and left ventricular (LV) structure and function in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).

Material and methods. This prospective study included 158 patients (58 men and 100 women, mean age, 62,3±7,4 years) with compensated HFpEF. Patients had no history of primary aldosteronism and did not use the mineralocorticoid receptor antagonists during the last 6 weeks. The plasma aldosterone was determined by enzyme

immunoassay in all patients and the severity of structural and functional cardiac changes was assessed. The concentration of 40-160 pg/ml was considered the reference values. Assessment of cardiac structure and function was carried out using transthoracic echocardiography.

Results. According to the laboratory results, all patients were divided into two groups: group 1 — 99 (62,7%) patients (95% confidence interval (CI), 55,0-70,0%) with normal aldosterone levels; group 2 —

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: a.shevelyok@mail.ru

Тел./факс: +38062-385-05-17, +380622-66-61-46

[Шевелёк А. Н. — доцент кафедры госпитальной терапии, с.н.с., к.м.н., доцент отдела кардиологии и кардиохирургии, ORCID: 0000-0001-6192-2576].

59 (37,3%) patients (95% CI, 30,0-45,0%) with hyperaldosteronism. End-diastolic volume, left atrial volume, LV mass index, severity of LV diastolic dysfunction and the prevalence of concentric hypertrophy were significantly higher in group 2 patients compared with group 1 ($p < 0,05$ for all). Blood aldosterone levels positively correlated with E/e' ($r = 0,63$, $p < 0,001$). Regression analysis, adjusted for age and comorbidity, demonstrated that plasma aldosterone levels were closely associated with E/e' (odds ratio, 3,42; 95% CI, 1,65-9,64, $p = 0,001$) and LV concentric hypertrophy (odds ratio, 1,12; 95% CI, 1,08-3,16, $p = 0,042$).

Conclusion. The development of secondary hyperaldosteronism in patients with HFpEF is an independent predictor of LV diastolic dysfunction and unfavorable prognostic types of LV remodeling.

Keywords: aldosterone, remodeling, diastolic dysfunction, left ventricle, preserved ejection fraction.

Relationships and Activities: none.

Shevelyok A. N. ORCID: 0000-0001-6192-2576.

Corresponding author: a.shevelyok@mail.ru

Received: 30/06-2020

Revision Received: 23/11-2020

Accepted: 04/12-2020

For citation: Shevelyok A. N. Relationship between plasma aldosterone and left ventricular structure and function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2640. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2640

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДИ — доверительный интервал, ИММ — индекс массы миокарда, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОТС — относительная толщина стенок, ОШ — отношение шансов, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, сФВ — сохраненная фракция выброса, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, E/e' — отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения к максимальной скорости диастолического подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу, NT-proBNP — N-концевой фрагмента мозгового натрийуретического пропептида.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. В последние годы в структуре данной патологии наблюдается значительный рост числа больных с сохраненной фракцией выброса (сФВ) левого желудочка (ЛЖ). Такая тенденция связана, с одной стороны, со значительными успехами, достигнутыми в лечении острой коронарной патологии, а с другой — с ростом числа коморбидных состояний включая сахарный диабет (СД), ожирение, воспалительные заболевания, нередко приводящих к развитию диастолической дисфункции ЛЖ. Несмотря на неуклонно возрастающую распространенность ХСНсФВ в популяции развитых стран мира, механизмы её развития и прогрессирования по-прежнему мало изучены, а доказательная база медикаментозной терапии, к сожалению, остается скромной.

Известно, что структурно-функциональное состояние миокарда является одним из ключевых факторов, определяющих клинический статус и прогноз пациентов с ХСН. Гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) является независимым фактором риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [1], а возрастание объема левого предсердия (ЛП) ассоциируется с развитием фибрилляции предсердий (ФП), острого нарушения мозгового кровообращения и смерти [2]. Диастолическая дисфункция миокарда выступает основной причиной одышки у больных с ХСНсФВ. Невозможность ЛЖ наполниться кровью без компенсаторного возрастания давления в ЛП приводит к развитию застоя в малом круге кровообращения, а его неспособность увеличить объем полости при физической нагрузке к тому же влечет за собой снижение ударного объема, что вносит дополнительный вклад в развитие симптомов заболевания.

Толщина миокарда и его податливость являются основными детерминантами способности сердца к расслаблению и наполнению. Возрастание постлибо преднагрузки на миокард — хорошо известный фактор развития ГЛЖ. Вместе с тем исследования последних лет дают основания полагать, что существенный вклад в ремоделирование миокарда может вносить избыточная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), и в особенности её конечного эффектора альдостерона. В экспериментальных исследованиях было показано, что альдостерон обладает выраженным профибротическим и гипертрофическим влиянием на сердечную мышцу, не зависящим от уровня артериального давления (АД) и объема циркулирующей плазмы [3]. Несомненно, что значительный вклад в реализацию патогенных кардиальных эффектов гормона вносит избыточная экспрессия минералокортикоидных рецепторов в миокарде и его локальная гиперпродукция кардиомиоцитами [3]. Неясно, насколько системный уровень альдостерона отражает степень его влияния на выраженность структурных изменений миокарда. Результаты исследований взаимосвязи плазменного уровня альдостерона со степенью ремоделирования ЛЖ при артериальной гипертензии (АГ) крайне противоречивы, а при ХСНсФВ практически отсутствуют.

В этой связи целью исследования стала оценка взаимосвязи уровня циркулирующего альдостерона со структурными показателями сердца у пациентов с ХСНсФВ.

Материал и методы

Исследование было проведено в соответствии с международными стандартами GCP. Протокол исследования и форма информированного согласия для пациентов были одобрены комиссией по вопросам биоэтики

при Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького (протокол заседания № 2 от 22.04.2016г). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование было включено 158 пациентов (58 мужчин и 100 женщин, средний возраст $62,3 \pm 7,4$ лет) со стабильной ХСНсФВ ЛЖ (>50%) I-III функционального класса (ФК). Диагноз ХСНсФВ подтверждали в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [4] на основании наличия симптомов и признаков ХСН, повышения уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) крови >125 пг/мл, ФВ ЛЖ >50% и, как минимум, одного из следующих критериев: 1) релевантные структурные изменения сердца (ГЛЖ и/или увеличение объема ЛП); 2) диастолическая дисфункция ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Все включенные в исследование пациенты получали медикаментозную терапию основных заболеваний в соответствии с действующими рекомендациями.

Критериями невключения явились следующие заболевания и состояния: прием антагонистов минералокортикоидных рецепторов в течение предшествующих 6 нед. до забора крови для определения уровня альдостерона; первичный гиперальдостеронизм; другие состояния, кроме ХСН, ассоциированные с развитием вторичного гиперальдостеронизма (портальная гипертензия, цирроз печени, отечный синдром, паренхиматозные поражения почек, стеноз почечных артерий в анамнезе); острый коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующих 3 мес.; неконтролируемая АГ (систолическое АД ≥ 160 мм рт.ст.); сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации; онкологические заболевания; беременность; алкогольная и наркотическая зависимость.

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась независимым специалистом, который не был информирован о клиническом и лабораторном статусе пациента, в М-модальном, двухмерном и доплеровском режимах на системе ультразвукового исследования сердца "Aplio MX SSA-780 A" (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония) с помощью датчика 2,5 МГц с углом секторальной развертки 75° в положении больного на левом боку или спине. Перед обследованием пациенту советовали избегать чрезмерных физических нагрузок и соблюдать нормальный режим дня. Исследования проводились в левой парастеральной позиции по длинной и короткой осям, а также в апикальной четырех- и двухкамерной позициях. ЭхоКГ измерения выполнялись в течение трех кардиальных циклов. Для последующего анализа исчислялись средние значения соответствующих показателей. Сердечные циклы с преждевременными сокращениями и постэкстрасистолические циклы исключались из анализа.

Определяли объем ЛП, индексированный к площади поверхности тела, конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы, ФВ ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ в диастолу, толщину межжелудочковой перегородки, относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ и индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ. ГЛЖ диагностировали при наличии ИММ ЛЖ ≥ 115 г/м² у мужчин и ≥ 95 г/м² у женщин. При отсутствии гипертрофии геометрию ЛЖ расценивали как нормальную (при ОТС ЛЖ <0,44) или как концентрическое ремоде-

лирование (ОТС ЛЖ $\geq 0,44$), при наличии — определяли эксцентрический (ОТС ЛЖ <0,44) или концентрический (ОТС ЛЖ $\geq 0,44$) ее тип.

Состояние диастолической функции ЛЖ оценивалось с помощью импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока и тканевого доплеровского исследования диастолического подъема основания ЛЖ. При этом определяли следующие показатели: максимальные скорости раннего диастолического наполнения (Е) и наполнения в систолу предсердий (А), септальную и латеральную скорость движения кольца митрального клапана (e'), индексированный объем ЛП и максимальную скорость трикуспидальной регургитации. Диастолическую дисфункцию ЛЖ диагностировали при наличии у пациента как минимум трёх из следующих признаков [5]:

- скорость движения кольца митрального клапана e' (септальная e' <7 см/с и латеральная e' <10 см/с);
- отношение скорости Е митрального потока к средней скорости движения митрального кольца E/e'_{cp} (>14);
- индекс объема ЛП (>34 мл/м²);
- максимальная скорость трикуспидальной регургитации (>2,8 м/с).

Взятие крови у пациентов для определения уровней альдостерона выполняли после 30-мин. отдыха в положении лежа натошак утром в течение 2-3 ч после пробуждения (между 8:00 и 11:00) из локтевой вены; 4 мл крови собирали в вакуумную стеклянную пробирку, содержащую этилендиаминтетрауксусную кислоту (50 мкл, 4,9%). После центрифугирования в течение 20 мин (1500 об./мин) осторожно отделяли слой сыворотки. Образец сыворотки замораживали, и хранили при температуре -20° С до момента проведения исследования (максимально 2 мес.). Хилезные и гемолизованные образцы не учитывались. Уровень альдостерона в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом на фотометре "Multiskan" (Thermo Electron, Германия) с использованием тест-систем DRG (Германия). Референтными значениями считали уровень гормона 40-160 пг/мл.

Статистический анализ результатов выполняли на персональном компьютере с помощью программного обеспечения "Jamovi 1.2.2" и "Statistica 6.0". Для описания параметрических признаков использовали среднее арифметическое и среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$), для непараметрических — медиану и межквартильные интервалы (Me (Q1-QIII)). Для сравнения двух выборок непрерывных переменных, подлежащих нормальному закону распределения, использовали парный и непарный t-критерии Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, — критерий Вилкоксона. Для сравнения качественных показателей применяли метод анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Взаимосвязь между признаками устанавливали посредством однофакторного и многофакторного регрессионного анализа. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На основании результатов определения уровня альдостерона крови все пациенты были разделены на две группы: 1-ю составили 99 (62,7%) больных (95% доверительный интервал (ДИ): 55,0-70,0%), у которых уровень гормона находился в пределах

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Параметр	1 группа (n=99)	2 группа (n=59)	Уровень значимости (p)
Возраст, годы	65,02±7,1	57,75±7,5	<0,001
Мужской пол, n (%)	35 (35,4)	23 (39,0)	нд
ФК ХСН, n (%):			
I	10 (10,1)	4 (6,8)	нд
II	56 (56,6)	18 (30,5)	0,003
III	33 (33,3)	37 (62,7)	<0,001
АГ, n (%)	99 (100%)	59 (100%)	нд
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	41 (41,4)	35 (59,3)	0,044
Фибрилляция предсердий, n (%)	17 (17,2)	20 (33,9)	0,027
Курение, n (%)	23 (23,2)	8 (13,6)	нд
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	7 (7,1)	16 (27,1)	0,001
Сахарный диабет, n (%)	19 (19,2)	23 (39,0)	0,011
Ожирение, n (%)	29 (29,3)	38 (64,4)	<0,001
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	132±14,5	139±16,2	0,033
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	86,2±6,54	89,3±7,52	нд
Частота сердечных сокращений, уд./мин	75,6±8,2	76,9±6,4	нд
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	66 (53-79)	52 (46-67,5)	0,002
NT-proBNP, пг/мл	224 (165-302)	480 (356-623)	<0,001
ИАПФ, n (%)	86 (87)	54 (91,5)	нд
АРА-2, n (%)	13 (13)	5 (8,5)	нд
Длительность лечения блокаторами РААС, годы	4 (2-5)	6 (3-8)	<0,001
Среднесуточная доза блокаторов РААС в течение последних 6 мес., % от целевой	25 (12,5-50)	50 (25-50)	0,013
Бета-адреноблокаторы, n (%)	90 (90,9%)	53 (89,8%)	нд
Среднесуточная доза бета-адреноблокаторов в течение последних 6 мес., % от целевой	50 (50-75)	50 (50-75)	нд

Примечание: непрерывные данные приводятся как медиана и межквартильные интервалы (Me (Q₁-Q₃)), либо как среднее значение и стандартное отклонение (M±SD); ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА-2 — антагонисты рецепторов ангиотензина-2, нд — недостоверно (p>0,05).

Таблица 2

Параметры трансторакальной ЭхоКГ

Параметр	1 группа (n=99)	2 группа (n=59)	Уровень значимости (p)
КДО, мл	151 (128-174)	165 (140-191)	0,046
КСО, мл	81 (54-97)	84 (57-106)	нд
ФВ ЛЖ, %	53,4±2,26	52,8±1,78	нд
ИММ ЛЖ, г/м ²	132 (118-144)	144 (131-157)	0,001
ОТС ЛЖ	0,45±0,06	0,47±0,06	нд
e', см/с	7,14±1,57	6,17±1,26	<0,001
E/e'	12,4±2,22	14,0±2,91	<0,001
Объем ЛП, мл/м ²	37 (35-39)	39 (36-41)	0,003

Примечание: непрерывные данные приводятся как медиана и межквартильные интервалы (Me (Q₁-Q₃)), либо как среднее значение и стандартное отклонение (M±SD); нд — недостоверно (p>0,05).

нормы, 2-ю — 59 (37,3%) пациентов (95% ДИ: 30,0-45,0%) с гиперальдостеронемией. Средний уровень альдостерона в 1-й группе составил 124,2±18,6 пг/мл, во 2-й — 208,6±16,8 пг/мл (p<0,001). Пациенты с гиперальдостеронемией были моложе, имели более высокий ФК ХСН и чаще страдали ожирением, СД, ФП, хронической обструктив-

ной болезнью легких. Уровень АД у них был выше, а скорость клубочковой фильтрации ниже по сравнению с пациентами 1-й группы. Длительность приема и доза препаратов, блокирующих РААС, были значимо выше у лиц с гиперальдостеронемией. Подробная клиническая характеристика двух групп пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 3

Типы структурной перестройки ЛЖ

Параметр	1 группа (n=99)	2 группа (n=59)	Уровень значимости (p)
Нормальная геометрия	2 (2%)	0 (0%)	нд
Эксцентрическая гипертрофия	42 (42,4%)	13 (22%)	0,015
Концентрическая гипертрофия	52 (52,5%)	44 (74,6%)	0,01
Концентрическое ремоделирование	3 (3%)	2 (3,4%)	нд

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и их процентной доли от общего числа пациентов в группе; нд — недостоверно (p>0,05).

Таблица 4

Взаимосвязь гиперальдостеронемии со структурными параметрами миокарда и другими показателями (однофакторный регрессионный анализ)

Параметр	ОШ (95% ДИ)	Уровень значимости (p)
Возраст <60 лет	2,46 (1,52-3,24)	0,017
ХСН III ФК	3,36 (1,72-6,59)	<0,001
Длительность анамнеза АГ >10 лет	4,03 (2,03-8,00)	0,003
Инфаркт миокарда в анамнезе	2,06 (1,07-3,97)	0,023
Фибрилляция предсердий	2,47 (1,16-5,24)	0,013
Хроническая обструктивная болезнь легких	5,39 (2,06-14,13)	0,007
Сахарный диабет	2,69 (1,30-5,55)	0,017
Ожирение	4,37 (2,20-8,68)	<0,001
Снижение скорости клубочковой фильтрации	7,28 (3,01-17,59)	<0,001
Систолическое артериальное давление >135 мм рт.ст.	3,06 (1,28-6,12)	0,003
NT-proBNP >400 пг/мл	8,59 (3,89-18,9)	<0,001
Длительность терапии блокаторами РААС >5 лет	4,25 (2,52-9,80)	<0,001
ИММ ЛЖ >120 г/м ² для женщин и >150 г/м ² для мужчин	2,62 (1,32-5,22)	0,009
ОТС >0,46	2,21 (1,15-4,28)	0,036
E/e' ≥13	3,47 (1,67-7,20)	0,003
Объем ЛП >38 мл/м ²	2,62 (1,33-5,13)	0,007
Концентрическая гипертрофия ЛЖ	2,65 (1,31-5,37)	0,02

Таблица 5

Взаимосвязь гиперальдостеронемии со структурными параметрами миокарда и другими показателями (многофакторный регрессионный анализ)

Параметр	ОШ (95% ДИ)	Уровень значимости (p)
Возраст <60 лет	1,14 (0,86-1,64)	нд
III ФК ХСН	1,31 (1,46-4,21)	0,008
Длительность анамнеза АГ >10 лет	2,67 (1,58-5,59)	0,003
Инфаркт миокарда в анамнезе	1,06 (0,67-1,78)	нд
Фибрилляция предсердий	1,34 (0,89-1,96)	нд
Хроническая обструктивная болезнь легких	4,62 (2,00-8,53)	0,024
Сахарный диабет	1,67 (1,14-3,32)	0,013
Ожирение	3,15 (1,96-6,24)	0,036
Снижение скорости клубочковой фильтрации	4,82 (2,12-10,61)	0,009
Систолическое артериальное давление >135 мм рт.ст.	1,12 (0,78-1,32)	нд
NT-proBNP >400 пг/мл	3,13 (1,82-7,94)	<0,001
Длительность терапии блокаторами РААС >5 лет	3,16 (2,08-8,24)	<0,001
ИММ ЛЖ >120 г/м ² для женщин и >150 г/м ² для мужчин	1,26 (0,96-2,22)	нд
ОТС >0,46	1,21 (0,89-1,86)	нд
E/e' ≥13	2,42 (1,54-8,64)	0,007
Объем ЛП >38 мл/м ²	1,32 (0,93-1,84)	нд
Концентрическая гипертрофия ЛЖ	1,12 (1,08-3,16)	0,041

Примечание: нд — недостоверно (p>0,05).

Анализ структурно-функциональных показателей сердца показал, что у пациентов с гиперальдостеронемией достоверно выше были КДО и ИММ ЛЖ, а также индексированный объем ЛП (таблица 2). Выраженность диастолической дисфункции ЛЖ была существенно больше у лиц с гиперальдостеронизмом по сравнению с больными 1-й группы. Уровень альдостерона крови положительно коррелировал с E/e' ($r=0,63$, $p<0,001$).

При анализе типов структурной перестройки ЛЖ было обнаружено, что пациенты с высоким уровнем альдостерона крови чаще имели концентрический тип гипертрофии, и соответственно реже — эксцентрический. Концентрическое ремоделирование встречалось с равной частотой в обеих группах (таблица 3).

При однофакторном регрессионном анализе была обнаружена взаимосвязь плазменного уровня альдостерона с ИММ ЛЖ, ОТС, E/e' , объемом ЛП и наличием концентрической ГЛЖ (таблица 4).

После учета влияния возраста, сопутствующих заболеваний и других клинико-лабораторных показателей в многофакторной модели лишь E/e' и наличие концентрической гипертрофии сохранили достоверную взаимосвязь с гиперальдостеронемией (таблица 5).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что плазменный уровень альдостерона тесно связан с выраженностью структурных изменений сердца у пациентов с ХСНсФВ. Гиперальдостеронемия ассоциирована с концентрической гипертрофией и диастолической дисфункцией ЛЖ.

В литературе имеется немало сведений, подтверждающих влияние альдостерона на структурные показатели сердца у различных категорий больных. Наиболее наглядно такая взаимосвязь продемонстрирована в исследованиях с участием больных первичным альдостеронизмом, имеющих выраженные нарушения диастолических свойств ЛЖ в сочетании с ГЛЖ [6]. У больных с альдостерон-секретирующими аденомами наблюдают ГЛЖ, подвергающуюся обратному развитию после резекции опухоли [7].

Взаимосвязь плазменного уровня альдостерона с выраженностью ГЛЖ при АГ показана в нескольких исследованиях у разных категорий больных. Корреляция между уровнем циркулирующего альдостерона и ИММ ЛЖ подтверждена в различных возрастных группах гипертензивных пациентов, в т.ч. у молодых лиц [8], среди нелеченых пациентов и больных, уже получающих антигипертензивные препараты [9].

Довольно широко обсуждается вопрос о роли альдостерона в процессах постинфарктного ремоделирования. Исходное повышение его концентрации при инфаркте миокарда может иметь положительное регулирующее влияние на структуру

и функцию сердца, направленное на адаптацию миокарда к новым условиям. Однако сохранение избыточной активности гормона в отдаленном периоде заболевания ассоциируется с ухудшением показателей внутрисердечной гемодинамики и развитием признаков ХСН. Так, в исследовании Бабий Л. Н. и др. (2014) [10] выявлена четкая закономерность: у больных, перенесших инфаркт миокарда через два года от начала заболевания снижение толерантности к физической нагрузке ассоциируется с повышением уровня альдостерона в крови. При этом отмечается высокая положительная корреляционная связь уровня альдостерона в крови с КДО, КСО, ИММ ЛЖ и высокая отрицательная связь с ФВ ЛЖ и с дистанцией 6-минутной ходьбы.

В исследовании Деришевой Д. А. и др. (2014) [11] установлено, что содержание альдостерона плазмы при ишемической болезни сердца в сочетании с АГ прямо ассоциировано с клиническими (уровнем АД, длительностью АГ) и ЭхоКГ (толщина межжелудочковой перегородки, масса миокарда, ИММ ЛЖ) параметрами.

Однако работы, посвященные оценке взаимосвязи циркулирующего альдостерона и структурных параметров миокарда при ХСН, крайне малочисленны. Особый интерес представляют результаты крупного обсервационного исследования DIAST-CHF (DIAGnoStic Trial on Prevalence and Clinical Course of Diastolic Dysfunction and Heart Failure), проводимого в рамках немецкого национального проекта по ХСН [12]. В исследование включались пациенты в возрасте 50-85 лет, имеющие документированную ХСНсФВ (>50%) или, по крайней мере, один фактор риска развития диастолической дисфункции (АГ, СД, синдром апноэ во сне или атеросклеротическое поражение сосудов). Авторы изучили взаимосвязь плазменной концентрации альдостерона и альдостерон-ренинового соотношения с ЭхоКГ параметрами ЛЖ у 1575 пациентов. Почти все пациенты (94,7%) не имели явных признаков ХСН. Анализ показал значимое увеличение ИММ, толщины задней стенки и ОТС ЛЖ у больных с повышенным уровнем альдостерона крови. Наличие гиперальдостеронемии являлось независимым фактором риска концентрической ГЛЖ (ОШ 1,87; 95% ДИ: 1,31-2,68, $p=0,001$). Эта взаимосвязь была более сильной у женщин и оставалась значимой после учета таких факторов, как уровень ренина в плазме, АГ, принимаемая терапия, СД, индекс массы тела и функции почек. Интересно, что альдостерон-рениновое соотношение при этом не имело какой-либо значимой взаимосвязи с геометрией ЛЖ.

Таким образом, роль циркулирующего альдостерона в развитии ГЛЖ, в т.ч. при ХСН, вряд ли подлежит сомнению. Однако вклад гормона в генез диастолической дисфункции ЛЖ изучен мало, при этом результаты исследований, посвященных этому

вопросу, довольно противоречивы. Несмотря на то, что альдостерон рассматривается как индуктор фиброза ЛЖ, его результирующее влияние на миокард зависит от множества факторов. Оно может модулироваться предшествующей антигипертензивной терапией, сопутствующими заболеваниями, возрастом пациента. В работе Shavarova E, et al. (2019) [13] с участием 74 пациентов с АГ уровень альдостерона крови коррелировал с выраженностью диастолической дисфункции (E/e') лишь при однофакторном анализе ($r=-0,41$). Однако после стандартизации по полу, окружности талии, уровню креатинина и степени глобальной продольной деформации ЛЖ взаимосвязь между E/e' и уровнем альдостерона была утрачена. Следует отметить, что в данной работе выраженность структурных изменений миокарда была невелика. Так, средний ИММ ЛЖ составил 124 ± 33 г/м², а средний E/e' $10,8 \pm 4,6$. Возможно, по мере нарастания жесткости миокарда ЛЖ взаимосвязь между структурными параметрами ЛЖ и уровнем альдостерона крови также будет увеличиваться.

Противоречивые результаты получены в исследовании Catena C, et al. (2015) [14] с участием 115 нелеченых пациентов с первичной АГ, где уровень альдостерона плазмы положительно коррелировал с ИММ ЛЖ, однако не был связан с выраженностью диастолической дисфункции миокарда. В исследовании Chang YU, et al. (2014) [15] была обнаружена тесная взаимосвязь между суточной экскрецией альдостерона с мочой и степенью диастолической дисфункции у пациентов с АГ.

Проведенное исследование показало достоверное влияние гиперальдостеронемии на выраженность не только гипертрофии, но и диастолической дисфункции ЛЖ. Отбор пациентов, включенных в исследование, проводился тщательным образом. Учитывая печальный опыт исследования TOP-CAT (Treatment Of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist), в котором отсутствие влияния антагонистов минералокортикоидных рецепторов на прогноз отчасти могло быть связано с особенностями включения больных, постарались максимально объективизировать наличие у пациентов ХСНсФВ. Все включенные больные, помимо симптомов и признаков ХСН, имели доказанную диастолическую дисфункцию ЛЖ. Большинство пациентов страдали АГ, ишемической болезнью сердца и имели несколько коморбидных состояний. Всё это, по-видимому, обусловило, с одной стороны наличие у них выраженных структурных изменений миокарда, а с другой — повышение уровня альдостерона крови.

Не включали пациентов с установленным диагнозом первичного гиперальдостеронизма, а уровень альдостерона у больных не превышал верхнюю границу нормы более чем в 2 раза. Тем не менее, даже такой умеренной гиперальдостеронемии

оказалось достаточно для возникновения альдостерон-опосредованного ремоделирования миокарда.

По всей видимости, важную роль в реализации эффектов альдостерона играет не только уровень его системной циркуляции, но и экспрессия минералокортикоидных рецепторов в миокарде. Это согласуется с выводами Tomaschitz A, et al. (2010) [16], показавшими, что даже нормальные уровни альдостерона крови, не выходящие за пределы референтного интервала, достоверно предсказывают риск сердечно-сосудистых событий и внезапной сердечной смерти.

Отдельного внимания заслуживает тот факт, что пациенты 2-й группы, имеющие более выраженную ХСН и большее число сопутствующих состояний, были моложе по сравнению с лицами 1-й группы. Отчасти это может быть связано с тем, что с возрастом выработка альдостерона надпочечниками снижается, а согласно дизайну исследования именно плазменная концентрация альдостерона послужила критерием разделения пациентов на две группы. Тем не менее, для проверки данной гипотезы необходимо проведение дальнейших крупных исследований.

Заключение

Таким образом, плазменный уровень альдостерона тесно связан с выраженностью структурных изменений сердца у пациентов с ХСНсФВ. Гиперальдостеронемия ассоциирована с концентрической гипертрофией и диастолической дисфункцией ЛЖ. Будет ли целесообразно использование антагонистов минералокортикоидных рецепторов у всех пациентов с ХСНсФВ пока не известно, однако данная работа позволяет предположить, что их применение в когорте лиц с гиперальдостеронемией может способствовать обратному ремоделированию ЛЖ.

Ограничением исследования явилась относительно малая выборка пациентов, не позволившая проанализировать влияние различных квартилей референтных уровней альдостерона на выраженность структурных изменений миокарда. Также не проводился анализ ренин-альдостеронового соотношения крови. Представляется перспективным дополнить исследование более глубоким анализом причин и степени тяжести диастолической дисфункции с оценкой содержания маркеров фиброза и результатов магнитно-резонансной томографии сердца.

Дальнейшие исследования по изучению активности РААС у пациентов с ХСНсФВ позволят получить дополнительные сведения о механизмах, лежащих в основе этого заболевания и оптимизировать методы его лечения.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Okwuosa TM, Soliman EZ, Lopez F, et al. Left Ventricular Hypertrophy and Cardiovascular Disease Risk Prediction and Reclassification in Blacks and Whites: The ARIC Study. *Am Heart J*. 2015;169(1):155-61.e5. doi:10.1016/j.ahj.2014.09.013.
- Khan MA, Yang EY, Zhan Y, et al. Association of left atrial volume index and all-cause mortality in patients referred for routine cardiovascular magnetic resonance: a multicenter study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2019;21(1):4. doi:10.1186/s12968-018-0517-0.
- Gorini S, Kim SK, Infante M, et al. Role of Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor in Cardiovascular Aging. *Front Endocrinol*. 2019;10. doi:10.3389/fendo.2019.00584.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ehf.592.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
- Cesari M, Letizia C, Angeli P, Sciomer S, Rosi S, Rossi GP. Cardiac Remodeling in Patients With Primary and Secondary Aldosteronism: A Tissue Doppler Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(6). doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.004815.
- Hidaka T, Shiwa T, Fujii Y, et al. Impact of aldosterone-producing adenoma on cardiac structures in echocardiography. *J Echocardiogr*. 2013;11:123-9. doi:10.1007/s12574-013-0168-y.
- Park S-M, Kim M-N, Kim S, et al. Serum Aldosterone Is Related to Left Ventricular Geometry and Function in Young Adults with Never-Treated Primary Hypertension. *J Clin Med*. 2019;8(7):1045. doi:10.3390/jcm8071045.
- Iwashima Y, Horio T, Kuroda S, et al. Influence of plasma aldosterone on left ventricular geometry and diastolic function in treated essential hypertension. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2002;25(1):49-56. doi:10.1291/hyres.25.49.
- Babii LN, Stroganova NP, Savitskiy SYu, et al. The relationship between exercise tolerance, functional state of left ventricle and blood aldosterone level in patients after myocardial infarction at prolonged follow-up. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2014;(2):48-54. (In Russ.) Взаимосвязь между толерантностью к физической нагрузке, функциональным состоянием левого желудочка сердца и уровнем альдостерона в крови у больных, перенесших инфаркт миокарда, при длительном наблюдении. *Украинский Кардиологический Журнал*. 2014;(2):48-54. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ukzh_2014_2_9.
- Derisheva DA, Yakhontov DA. Comparative characteristic of coronary heart disease combined with arterial hypertension at various mass of left ventricle. *J Sib Med Sci*. 2014;(3):64-8. (In Russ.) Дерисшева Д. А., Яхонтов Д. Д. Сравнительная характеристика ишемической болезни сердца в сочетании с артериальной гипертензией при различной массе миокарда левого желудочка. *J Sib Med Sci*. 2014;(3):64-8.
- Edelmann F, Tomaschitz A, Wachter R, et al. Serum aldosterone and its relationship to left ventricular structure and geometry in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J*. 2012;33(2):203-12. doi:10.1093/eurheartj/ehq292.
- Shavaraova E, Kravtsova O, Chomova I, et al. Relationship of aldosterone, arterial stiffness and left ventricular diastolic function in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2019;37:e261. doi:10.1097/01.hjh.0000573332.51789.fd.
- Catena C, Verheyen N, Pilz S, et al. Plasma aldosterone and left ventricular diastolic function in treatment-naïve patients with hypertension: tissue-Doppler imaging study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2015;65(6):1231-7. doi:10.1161/hypertensionaha.115.05285.
- Chang YY, Lee HH, Hung CS, et al. Association between urine aldosterone and diastolic function in patients with primary aldosteronism and essential hypertension. *Clin Biochem*. 2014;47(13-14):1329-32. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.05.062.
- Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, et al. Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Eur Heart J*. 2010;31(10):1237-47. doi:10.1093/eurheartj/ehq019.

Прогностическая значимость атеросклеротического поражения одного или двух сосудистых бассейнов у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска

Генкель В. В., Кузнецова А. С., Лебедев Е. В., Шапошник И. И.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Челябинск, Россия

Цель. Изучить прогностическую значимость атеросклеротического поражения одного и нескольких сосудистых бассейнов у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР).

Материал и методы. В исследование включен 171 пациент высокого (26,9%) и очень высокого (73,1%) ССР. Всем пациентам проводили дуплексное ультразвуковое сканирование артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей. Комбинированной конечной точкой (ККТ) являлась смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация.

Результаты. Длительность периода наблюдения составила 31,1 (17,8; 47,9) мес. События, составляющие ККТ, произошли у 29 (16,9%) пациентов: сердечно-сосудистая смерть была зарегистрирована у 3 (1,75%) пациентов; нефатальный инфаркт миокарда — у 7 (4,09%) больных; нефатальный инсульт — у 6 (3,51%) больных; коронарная реваскуляризация — у 13 (7,60%) пациентов. Кумулятивная выживаемость пациентов высокого и очень высокого ССР, имеющих атеросклеротические бляшки в одном сосудистом бассейне, статистически значимо не отличалось от таковой у пациентов с интактными периферическими артериями ($p=0,977$). Бессобытийная выживаемость пациентов с сочетанным поражением сонных артерий и артерий нижних конечностей была статистически значимо ниже в сравнении с пациентами, имеющими поражение одного сосудистого бассейна ($p=0,011$). Сочетанное поражение сонных артерий и артерий нижних конечностей ассоциировалось с увеличением относительного риска (ОР) развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий — ОР 3,15 (95%

доверительный интервал: 1,02-9,74; $p=0,046$) с поправкой на пол и возраст и наличие симптомов заболевания периферических артерий.

Заключение. У пациентов высокого и очень высокого ССР атеросклеротическое поражение двух сосудистых бассейнов периферических артерий связано с увеличением ОР неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с поправкой на пол, возраст и наличие симптомов поражения периферических артерий. Наличие атеросклеротических бляшек в одном сосудистом бассейне не ассоциировалось с увеличением риска событий, составляющих ККТ.

Ключевые слова: атеросклероз, мультифокальный атеросклероз, сахарный диабет, неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

Отношения и деятельность: нет.

ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Поступила 18/08-2020

Рецензия получена 26/08-2020

Принята к публикации 02/10-2020



Для цитирования: Генкель В. В., Кузнецова А. С., Лебедев Е. В., Шапошник И. И. Прогностическая значимость атеросклеротического поражения одного или двух сосудистых бассейнов у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2669. doi:10.15829/1728-8800-2021-2669

Prognostic significance of atherosclerosis of one or two vascular systems in patients with high and very high cardiovascular risk

Genkel V. V., Kuznetsova A. S., Lebedev E. V., Shaposhnik I. I.
South Ural State Medical University. Chelyabinsk, Russia

Aim. To study the prognostic significance of atherosclerosis of one and several vascular systems in patients with high and very high cardiovascular risk (CVR).

Material and methods. The study included 171 patients with high (26,9%) and very high (73,1%) CVR. All patients underwent duplex ultrasound of the carotid and lower limb arteries. The composite endpoint (CE) was cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, and coronary revascularization.

Results. The follow-up period lasted 31,1 (17,8; 47,9) months. CE events occurred in 29 (16,9%) patients: cardiovascular death — 3 (1,75%) patients; nonfatal myocardial infarction — 7 (4,09%) patients; nonfatal stroke — 6 (3,51%) patients; coronary revascularization — 13 (7,60%) patients. Cumulative survival of patients with high and very high CVR with atherosclerotic plaques in the same vascular system did not significantly differ from that in patients with intact peripheral arteries ($p=0,977$). The event-free survival of patients with combined lesions

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: henkel-07@mail.ru

Тел.: +7 (951) 441-70-61

[Генкель В. В. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5902-3803, Кузнецова А. С. — доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-0357-5702, Лебедев Е. В. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7954-2990, Шапошник И. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7731-7730].

of the carotid and lower limb arteries was significantly lower in comparison with patients with one vascular system involvement ($p=0,011$). The combined lesion of the carotid and lower limb arteries was associated with an increase in the relative risk (RR) of adverse cardiovascular events (RR, 3,15 (95% CI, 1,02-9,74; $p=0,046$), adjusted for sex, age, and peripheral arterial disease symptoms.

Conclusion. In patients with high and very high CVR, atherosclerotic lesion of two vascular systems of peripheral arteries is associated with an increase in the RR of adverse cardiovascular events, adjusted for sex, age, and peripheral arterial disease symptoms. The presence of atherosclerotic plaques in one vascular bed was not associated with an increase in the risk of CE events.

Keywords: atherosclerosis, multifocal atherosclerosis, diabetes, adverse cardiovascular events.

Relationships and Activities: none.

Genkel V.V.* ORCID: 0000-0001-5902-3803, Kuznetsova A.S. ORCID: 0000-0002-0357-5702, Lebedev E.V. ORCID: 0000-0002-7954-2990, Shaposhnik I.I. ORCID: 0000-0002-7731-7730.

*Corresponding author:
henkel-07@mail.ru

Received: 18/08-2020

Revision Received: 26/08-2020

Accepted: 02/10-2020

For citation: Genkel V.V., Kuznetsova A.S., Lebedev E.V., Shaposhnik I.I. Prognostic significance of atherosclerosis of one or two vascular systems in patients with high and very high cardiovascular risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2669. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2669

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВСА — внутренние сонные артерии, вЧРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ДУС — дуплексное ультразвуковое сканирование, КИМ — комплекс интима-медиа, ККТ — комбинированная конечная точка, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОР — относительный риск, ОСА — общие сонные артерии, СА — сонные артерии, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС — холестерин, Q₁-Q₃ — интерквартильный интервал.

Введение

Точная стратификация сердечно-сосудистого риска (ССР) является одной из наиболее важных и трудных проблем современной кардиологии. Актуальность данной проблемы сохраняется как в рамках первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2]. Необходимость улучшения алгоритмов классификации риска сердечно-сосудистых катастроф у пациентов высокого и очень высокого риска помимо прочего связана с внедрением в клиническую практику новых дорогостоящих препаратов, применение которых в масштабах национальных систем здравоохранения наиболее эффективно с точки зрения анализа затрат и выгод (cost-benefit analysis) у пациентов, имеющих максимальный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [3, 4]. Это способствовало появлению в клинических рекомендациях категории экстремального ССР и поиску фенотипов, ассоциированных с ним [5]. Например, было установлено, что среди пациентов без диагностированных ССЗ, но имеющих выраженную кальцификацию коронарных артерий (индекс Агатстона ≥ 1000), риск развития сердечно-сосудистых событий превышал таковой для пациентов с установленными ССЗ [6]. Использование различных неинвазивных методов кардиоваскулярной визуализации, сывороточных и молекулярно-генетических маркеров является лидирующим подходом в модернизации систем классификации ССР.

Мультифокальный атеросклероз (МФА), определяемый как симптомное или клинически значимое поражение двух и более сосудистых бассейнов, в последние несколько лет рассматривается как отдельный прогностически неблагоприятный фенотип атеросклероза [7, 8]. Вместе с тем, даже бессим-

птомное атеросклеротическое поражение нескольких сосудистых территорий связано с увеличением относительного риска (ОР) неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и общей смертности [9]. Необходимость систематического скрининга для выявления МФА у пациентов высокого и очень высокого риска в настоящее время дискутируется [10]. Однако актуальные клинические рекомендации не поддерживают эту стратегию вследствие ограниченности имеющихся данных, демонстрирующих эффективность такого подхода с точки зрения клинической пользы и затрат [11]. Изучение прогностической значимости различных вариантов поражения периферических артерий у пациентов с различным статусом ССР является необходимым условием внедрения в клиническую практику рутинного скрининга для выявления МФА.

Цель исследования — изучить прогностическую значимость атеросклеротического поражения одного и нескольких сосудистых бассейнов у пациентов высокого и очень высокого ССР.

Материал и методы

В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте 35-70 лет высокого и очень высокого ССР, направленные лечащим врачом на дуплексное ультразвуковое сканирование (ДУС) артерий каротидного бассейна и/или артерий нижних конечностей с целью уточнения ССР. Оценка ССР проводилась в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по коррекции дислипидемий 2019г [12]. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом (протокол заседания № 1 от 14.01.2017). Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Критериями невключения в исследование являлись следующие клинические состояния: острый период нарушений мозгового и коронарного кровообращения; тяжелые нарушения функции печени и почек (снижение скорости клубочковой

филтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²; злокачественные новообразования; психические заболевания; злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами.

Всем пациентам проводили забор крови в утренние часы натощак. Определяли следующие показатели: общий холестерин (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицериды, гликированный гемоглобин, высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), креатинин (с последующим расчетом СКФ по формуле СКД-ЕР1).

Всем пациентами проводили ДУС артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей. Исследование проводили в В-режиме, режиме цветового картирования, импульсной и энергетической доплерографии. Осматривали с обеих сторон в продольном и поперечном сечении на всем протяжении следующие сосуды: общие сонные артерии (СА) с бифуркацией общих СА, внутренние СА, наружные СА, общие бедренные артерии, поверхностные бедренные артерии, подколенные артерии, тibiоперонеальный ствол, передние большеберцовые артерии, задние большеберцовые артерии.

Атеросклеротической бляшкой (АСБ) считали фокальное утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) $>1,5$ мм или на 0,5 мм больше окружающей толщины КИМ, либо на 50% больше толщины КИМ прилежащих участков сосуда [13]. Процент стенозирования измеряли планиметрически в В-режиме по диаметру в поперечном сечении сосуда. Процент стеноза определяли согласно методу ECST (The European Carotid Surgery Trial). При выявлении АСБ, стенозирующих просвет сосудов, определяли максимальный стеноз у конкретного пациента. Исследование проводили линейным датчиком с частотой 10 МГц на цифровом ультразвуковом многофункциональном диагностическом сканере экспертного класса "Samsung Medison ЕКО7" (Республика Корея).

Комбинированной конечной точкой (ККТ) являлась смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация.

Статистический анализ полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных IBM SPSS Statistics, версия 18. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные переменные описывали медианой (Me) с указанием интерквартильного интервала (Q₁-Q₃) в случае несоответствия распределения величины нормальному, средним (M) и стандартным отклонением (SD) — в случае нормального распределения показателя. Анализ выживаемости в группах проводили с помощью метода Каплана-Мейера, для сравнения двух кривых использовали лог-ранговый критерий. Наблюдения, в которых изучаемый исход наступил, обозначали как завершённые. Цензурированными считали наблюдения, в которых на момент окончания исследования исход не наступил. С целью выявления факторов риска для выживаемости использовали регрессионный пошаговый анализ Кокса. Зависимым (прогнозируемым) признаком при этом считали время до наступления исхода, независимыми — изучаемые факторы. Критический уровень значимости для всех используемых процедур статистического анализа данных принимали равным $p < 0,05$.

Результаты

По единому протоколу были обследованы 202 пациента. Из исследования был исключен 31 пациент в связи с потерей для наблюдения. В исследование включен 171 пациент высокого и очень высокого ССР (отклик составил 84,6%). Очень высокий риск был установлен у 125 (73,1%) пациентов: у 123 (71,9%) участников было установленное атеросклеротическое ССЗ на момент включения в исследование, у 2 (1,17%) — ССР по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) составлял $\geq 10\%$. Высокий ССР был зарегистрирован у 46 (26,9%) больных: у 12 (7,02%) пациентов был выявлен значительно повышенный уровень одного из факторов риска, у 17 (9,94%) — снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м², у 4 (2,34%) — сахарный диабет (СД) 2 типа без поражения органов мишеней и факторов ССР, у 13 (7,60%) — ССР по шкале SCORE составлял 5-9%. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

В таблице 2 приведены результаты ДУС артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей.

Таким образом, $>66\%$ пациентов имели сочетанное атеросклеротическое поражение СА и артерий нижних конечностей. АСБ в одном из исследуемых сосудистых бассейнов были выявлены у 24,5% пациентов. У 8,77% пациентов АСБ в сонных артериях и артериях нижних конечностей обнаружено не было.

В сравнении с пациентами, имеющими поражение одного сосудистого бассейна, пациенты с АСБ в двух сосудистых бассейнах статистически значимо чаще страдали СД 2 типа (43,6 vs 17,1%, $p < 0,0001$), стабильной ишемической болезнью сердца (41,4 vs 80,0%, $p = 0,001$), а также значимо чаще получали терапию дезагрегантами (78,3 vs 53,5%, $p = 0,019$) и бета-адреноблокаторами (61,7 vs 41,4%, $p = 0,020$). Также следует отметить, что лишь 64,9% пациентов на момент включения в исследование получали статинотерапию. При этом доли пациентов, достигших соответствующих целевых уровней ХС ЛНП среди пациентов с поражением одного или нескольких сосудистых бассейнов, были сопоставимы (16,5 vs 18,3%; $p = 0,468$).

Длительность периода наблюдения составила 31,1 (17,8; 47,9) мес. События, составляющие ККТ, произошли у 29 (16,9%) пациентов: сердечно-сосудистая смерть была зарегистрирована у 3 (1,75%) пациентов; нефатальный инфаркт миокарда — у 7 (4,09%) больных; нефатальный инсульт — у 6 (3,51%) больных; коронарная реваскуляризация — у 13 (7,60%) пациентов. Был проведен анализ, направленный на оценку прогностической значимости различных вариантов поражения периферических артерий в отношении развития событий, составляющих ККТ. Кривые Каплана-Мейера, де-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Пациенты (n=171)
Возраст, лет, Ме (Q ₁ -Q ₃)	61,0 (55,0-66,0)
Мужчины/женщины, n (%)	92 (53,8)/79 (46,2)
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме (Q ₁ -Q ₃)	28,7 (25,0-31,9)
Ожирение, n (%)	68 (39,7)
Абдоминальное ожирение, n (%)	115 (67,2)
Курение, n (%)	49 (28,6)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	118 (69,0)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	53 (31,0)
Реваскуляризация миокарда, n (%)	44 (25,7)
Инсульт в анамнезе, n (%)	10 (5,84)
Переменяющаяся хромота, n (%)	37 (21,6)
СД 2 типа, n (%)	69 (40,3)
Артериальная гипертензия, n (%)	149 (87,1)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	99 (57,9)
Дезагреганты, n (%)	119 (69,6)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	96 (56,1)
Ингибиторы РААС, n (%)	121 (70,7)
Диуретики, n (%)	27 (15,8)
Статины, n (%)	111 (64,9)
Пероральные сахароснижающие препараты, n (%)	48 (28,0)
Инсулинотерапия, n (%)	26 (15,2)
Общий ХС, ммоль/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	4,96 (3,90-6,17)
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	2,93 (1,95-3,97)
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	1,22 (1,00-1,52)
Триглицериды, ммоль/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	1,54 (1,12-2,05)
ВчСРБ, мг/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	2,16 (1,04-4,41)
Гликированный гемоглобин, %, Ме (Q ₁ -Q ₃)	5,50 (4,90-6,50)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме (Q ₁ -Q ₃)	60,0 (52,0-71,0)

Примечание: РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ВчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, Q₁-Q₃ — интерквартильный интервал.

монстрирующие выживаемость пациентов в зависимости от числа пораженных сосудистых бассейнов, представлены на рисунке 1.

Кумулятивная выживаемость пациентов высокого и очень высокого риска, имеющих АСБ в одном сосудистом бассейне, статистически значимо не отличалась от таковой у пациентов с интактными периферическими артериями ($p=0,977$). Напротив, бессобытийная выживаемость пациентов с сочетанным поражением сонных артерий и артерий нижних конечностей была статистически значимо ниже в сравнении с пациентами, имеющими поражение одного сосудистого бассейна ($p=0,011$). По данным регрессионного анализа Кокса с поправкой на пол и возраст наличие АСБ в одном сосудистом бассейне не было связано с увеличением ОР наступления событий, входящих в ККТ (ОР 0,32;

Таблица 2

Результаты ДУС СА и артерий нижних конечностей

Показатели	Пациенты (n=171)
АСБ в СА, n (%)	142 (83,0)
МаксСт СА, %, Ме (Q ₁ -Q ₃)	35,0 (25,0-45,0)
Стенозы СА $\geq 50\%$, n (%)	36 (21,0)
АСБ в артериях нижних конечностей, n (%)	129 (75,4)
Стенозы артерий нижних конечностей $\geq 50\%$, n (%)	55 (32,2)
Интактные СА и артерии нижних конечностей, n (%)	15 (8,77)
АСБ в одном сосудистом бассейне, n (%)	42 (24,5)
АСБ в двух сосудистых бассейнах, n (%)	114 (66,6)

Примечание: МаксСт — максимальный стеноз, Q₁-Q₃ — интерквартильный интервал.

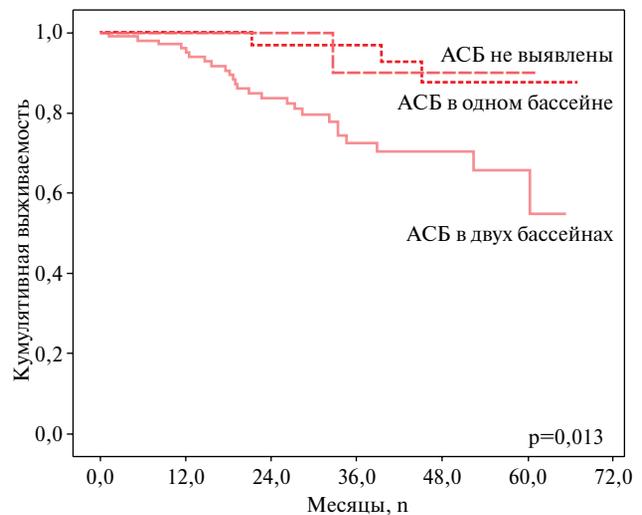


Рис. 1 Результаты анализа кривых Каплана-Мейера в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от числа пораженных сосудистых бассейнов.

95% доверительный интервал (ДИ): 0,095-1,077; $p=0,066$). Сочетанное поражение сонных артерий и артерий нижних конечностей ассоциировалось с увеличением ОР развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в 3,23 раза (95% ДИ: 1,06-9,87; $p=0,040$) с поправкой на пол и возраст. Более того, статистическая значимость данного типа поражения сосудов в качестве предиктора сердечно-сосудистых событий сохранялась независимо от наличия симптомов заболевания периферических артерий (после поправки на инсульт в анамнезе или перемежающуюся хромоту) — ОР 3,15 (95% ДИ: 1,02-9,74; $p=0,046$). Однако при добавлении в модель таких факторов как пол, возраст, курение, ожирение, СД, ишемическая болезнь сердца, уровни ХС ЛНП и СКФ влияние сочетанного поражения периферических артерий на наступ-

пление ККТ становилось статистически незначимым (ОР 2,13; 95% ДИ: 0,64-7,11; $p=0,217$).

Обсуждение

В настоящее время общепринято считать, что пациенты высокого и очень высокого ССР представляют собой крайне неоднородную группу, существенно различаясь по остаточному риску сердечно-сосудистых событий на фоне проводимой терапии [14]. Это требует поиска новых маркеров и фенотипов, использование которых в клинической практике позволит улучшить стратификацию риска в данной категории пациентов [15].

Основными результатами проведенного исследования являются: 1) у пациентов высокого и очень высокого ССР атеросклероз одного бассейна периферических артерий не был связан с увеличением ОР неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в сравнении с пациентами с интактными периферическими артериями; 2) наличие АСБ в двух сосудистых бассейнах ассоциировалось с увеличением ОР сердечно-сосудистых событий в 3,15 раза с поправкой на пол, возраст и наличие симптомов поражения периферических артерий.

Ранее было установлено, что распространенность или бремя системного атеросклероза является одной из основных детерминант долгосрочного прогноза пациентов [16]. Так, было продемонстрировано, что наличие симптомного поражения периферических артерий связано с увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [17]. В исследовании Miao B, et al, включавшем 1302856 пациентов с установленными атеросклеротическими ССЗ или наличием >3 факторов риска, было установлено статистически значимое увеличение ОР больших сердечно-сосудистых событий по мере увеличения числа пораженных сосудистых бассейнов [18]. Таким образом, как симптомное, так и бессимптомное поражение нескольких сосудистых бассейнов является предиктором неблагоприятного прогноза, в т.ч. у пациентов высокого и очень высокого ССР.

У пациентов низкого/умеренного риска визуализация АСБ в одном сосудистом бассейне в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями является достаточной для реклассификации пациента в группу высокого ССР и, в большинстве случаев, инициации фармакологической коррекции факторов риска [5]. По нашему мнению, у пациентов высокого и очень высокого ССР наиболее оправданным является так называемый мультифо-

кальный ультразвуковой подход [19, 20]. В такой категории пациентов визуализация АСБ в одном сосудистом бассейне (при стенозе <50%) в рамках стандартного протокола ультразвукового исследования не несет дополнительной прогностической информации. Выявление МФА и/или оценка показателей бремени (нагруженности) атеросклерозом того или иного сосудистого бассейна являются одними из наименее затратных методов, позволяющих персонифицировать оценку ССР [21]. При этом отсутствие симптомов атеросклеротического поражения сонных артерий или артерий нижних конечностей не должно являться противопоказанием к скрининговому ультразвуковому исследованию, т.к. прогностическую ценность имеет сам факт наличия АСБ. Относительно низкая частота выявления тяжелого бессимптомного атеросклеротического поражения указанных сосудистых бассейнов, требующего профилактической реваскуляризации, не должна рассматриваться как фактор, ограничивающий целесообразность и эффективность диагностического вмешательства [22].

СД и курение являются классическими факторами риска заболеваний, связанных с атеросклерозом, в т.ч. МФА [20]. Наличие СД связано со статистически значимым увеличением ОР наличия МФА и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [23, 24]. Синергетические эффекты СД и МФА в отношении развития сердечно-сосудистых катастроф могут объяснять отсутствие статистической значимости влияния МФА на риск ККТ при добавлении СД 2 типа в прогностическую модель в проведенном исследовании. Ряд авторов рассматривают сочетание СД и атеросклеротического поражения нескольких сосудистых бассейнов как самостоятельный злокачественный кардиоваскулярный фенотип [25].

Заключение

У пациентов высокого и очень высокого ССР атеросклеротическое поражение двух сосудистых бассейнов периферических артерий было связано с увеличением ОР неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с поправкой на пол, возраст и наличие симптомов поражения периферических артерий. Наличие АСБ в одном сосудистом бассейне не ассоциировалось с увеличением риска событий, составляющих ККТ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/Reference

- Lazzeroni D, Coruzzi P. Risk stratification in secondary cardiovascular prevention. *Minerva Cardioangiol.* 2018;66(4):471-6. doi:10.23736/S0026-4725.18.04648-0.
- Boitsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russ J Cardiol.* 2018;23(6):7-122. (In Russ.) Бойцов С. А., Погосова Н. В., Бубнова М. Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Annemans L, Packard CJ, Briggs A, Ray KK. 'Highest risk-highest benefit' strategy: a pragmatic, cost-effective approach to targeting use of PCSK9 inhibitor therapies. *Eur Heart J.* 2018;39(27):2546-50. doi:10.1093/eurheartj/ehx710.
- Kontsevaya AV, Mukaneeva DK, Myrzamatova AO, et al. Economic damage of risk factors associated with morbidity and mortality from major chronic non-communicable diseases in Russia in 2016. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(1):48-55. (In Russ.) Концевая А. В., Муканеева Д. К., Мырзаматова А. О. и др. Экономический ущерб факторов риска, обусловленный их вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в российской федерации в 2016 году. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(1):48-55. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2396.
- Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations. VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2020;1(38):7-40. (In Russ.) Кухарчук В. В., Ежов М. В., Сергиенко И. В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2020;1(38):7-40. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
- Blankstein R, Chandrashekar Y. Extensive Coronary Artery Calcifications: No Longer Primary Prevention! *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13:183-185. doi:10.1016/j.jcmg.2019.12.007.
- Bonaca MP. Polyvascular disease and risk: When two is not better than one. *Vasc Med.* 2018;23(6):531-3. doi:10.1177/1358863X18796936.
- Gutierrez JA, Mulder H, Jones WS, et al. Polyvascular Disease and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Peripheral Artery Disease: A Secondary Analysis of the EUCLID Trial. *JAMA Netw Open.* 2018;1(7):e185239. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.5239.
- Zhang Q, Wang A, Zhang S, et al. Asymptomatic polyvascular disease and the risks of cardiovascular events and all-cause death. *Atherosclerosis.* 2017;262:1-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.015.
- Barbarash OL, Kashtalov VV. A patient with coronary artery disease and multifocal atherosclerosis. how to optimize the prognosis? Medical advice. 2018;(16):32-8. (In Russ.) Пациент с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом. Как оптимизировать прогноз? *Медицинский совет.* 2018;(16):32-8. doi:10.21518/2079-701X-2018-16-32-38.
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Sprynger M, Rigo F, Moonen M, et al.; EACVI Scientific Documents Committee. Focus on echovascular imaging assessment of arterial disease: complement to the ESC guidelines (PARTIM 1) in collaboration with the Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(11):1195-221. doi:10.1093/ehjci/jeu103.
- Rossello X, Bueno H, Pocock SJ, et al. Predictors of all-cause mortality and ischemic events within and beyond 1 year after an acute coronary syndrome: results from the EPICOR registry. *Clin Cardiol.* 2019;42:111-9. doi:10.1002/clc.23116.
- Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(14):1534-44. doi:10.1177/2047487319846715.
- Calais F, Eriksson Östman M, Hedberg P, et al. Incremental prognostic value of coronary and systemic atherosclerosis after myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2018;261:6-11. doi:10.1016/j.ijcard.2018.02.035.
- Eriksson Östman M, Calais F, Rosenblad A, et al. Prognostic impact of subclinical or manifest extracoronary artery diseases after acute myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2017;263:53-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.027.
- Miao B, Hernandez AV, Alberts MJ, et al. Incidence and Predictors of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Established Atherosclerotic Disease or Multiple Risk Factors. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(2):e014402. doi:10.1161/JAHA.119.014402.
- Ershova AI, Boytsov SA, Drapkina OM, Balakhonova TV. Ultrasound markers of premanifest atherosclerosis of carotid and femoral arteries in assessment of cardiovascular risk. *Russ J Cardiol.* 2018;23(8):92-8. (In Russ.) Ершова А. И., Бойцов С. А., Драпкина О. М., Балахонова Т. В. Ультразвуковые маркеры доклинического атеросклероза сонных и бедренных артерий в оценке сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал.* 2018;23(8):92-8. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-92-98.
- Ershova AI, Balakhonova TV, Ivanova AA, et al. The problem of cardiovascular risk stratification depending on the severity of carotid and femoral artery atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(2):2441. (In Russ.) Ершова А. И., Балахонова Т. В., Иванова А. А. и др. Проблема стратификации сердечно-сосудистого риска в зависимости от выраженности атеросклероза сонных и бедренных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и про-*

- филактика. 2020;19(2):2441. doi:10.15829/1728-8800-2020-2441.
21. Genkel VV, Kuznetsova AS, Sumerkina VS, et al. The prognostic value of various carotid ultrasound parameters in patients at high and very high cardiovascular risk. *Int J Cardiol.* 2019;292:225-9. doi:10.1016/j.ijcard.2019.06.038.
 22. Ihle-Hansen H, Vigen T, Ihle-Hansen H, et al. Prevalence of Carotid Plaque in a 63- to 65-Year-Old Norwegian Cohort From the General Population: The ACE (Akershus Cardiac Examination) 1950 Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(10):e008562. doi:10.1161/JAHA.118.008562.
 23. Genkel VV, Salashenko AO, Shamaeva TN, et al. Atherosclerosis of peripheral arteries in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Therapeutic archive.* 2019;91(10):54-62. (In Russ.) Генкель В. В., Салашенко А. О., Шамаева Т. Н. и др. Атеросклероз периферических артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевтический архив.* 2019;91(10):54-62. doi:10.26442/00403660.2019.10.000106.
 24. Zhao Y, Evans MA, Allison MA, et al. Multisite atherosclerosis in subjects with metabolic syndrome and diabetes and relation to cardiovascular events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2019;282:202-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.005.
 25. Verma S, Mazer CD, Bhatt DL. The perils of polyvascular disease in type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(12):914-6. doi:10.1016/S2213-8587(18)30311-5.

Взаимосвязь ожирения, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и перфузии миокарда у пациентов с факторами риска без сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза

Сергиенко В. Б., Аншелес А. А., Сергиенко И. В., Бойцов С. А.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. В ретроспективном исследовании выявить взаимосвязи между индексом массы тела (ИМТ), уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и состоянием перфузии миокарда у пациентов без установленных сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза.

Материал и методы. Включены данные 534 пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний без установленной ишемической болезни сердца, сахарного диабета, перенесенного инфаркта миокарда или коронарной реваскуляризации. У 76 из них выполнена перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) миокарда по протоколу покой/нагрузка с оценкой стандартных и количественных показателей клеточной перфузии миокарда.

Результаты. Взаимосвязь показателей ИМТ и ХС ЛНП описывается квадратичной ($r^2=0,21$, $p<0,001$) функцией или линейным сплайном с изломом в районе значения ИМТ 27 кг/м^2 ($r=0,51$ до этого значения и $-0,46$ после него, $p<0,001$). По данным перфузионной ОЭКТ миокарда очаговых стабильных и преходящих нарушений перфузии миокарда левого желудочка выявлено не было, однако отмечалась прямая линейная корреляция между показателем неравномерности перфузии миокарда в покое (σ_{het}) и ИМТ ($r=0,43$, $p<0,001$), σ_{het} и окружностью талии ($r=0,40$, $p<0,001$), а также между σ_{het} и ХС ЛНП ($r=0,44$, $p<0,001$).

Заключение. Особенности взаимосвязи ИМТ с уровнем ХС ЛНП могут быть объяснены эндокринной дисфункцией жировой тка-

ни, которая влечет за собой нарушения синтеза и метаболизма атерогенных липопротеидов. Ожирение и повышение уровня ХС ЛНП влияют на перфузию миокарда как за счет усугубления коронарного атерогенеза, так и за счет микроциркуляторных нарушений. Метод перфузионной ОЭКТ миокарда в покое может быть методом скрининга нарушений состояния миокарда, вызванных как диффузным атеросклерозом, так и метаболическим синдромом.

Ключевые слова: ожирение, холестерин липопротеидов низкой плотности, перфузия миокарда, атеросклероз.

Отношения и деятельность: нет.

ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Поступила 06/11-2020

Рецензия получена 29/11-2020

Принята к публикации 15/12-2020



Для цитирования: Сергиенко В. Б., Аншелес А. А., Сергиенко И. В., Бойцов С. А. Взаимосвязь ожирения, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и перфузии миокарда у пациентов с факторами риска без сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2734. doi:10.15829/1728-8800-2021-2734

Relationship of obesity, low-density lipoprotein cholesterol and myocardial perfusion in patients with risk factors and without atherosclerotic cardiovascular diseases

Sergienko V. B., Ansheles A. A., Sergienko I. V., Boytsov S. A.

National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

Aim. In the retrospective study, to identify the relationship between body mass index (BMI), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and myocardial perfusion in patients without established atherosclerotic cardiovascular diseases.

Material and methods. The study included 534 patients with cardiovascular risk factors but without established coronary artery disease, diabetes, myocardial infarction or coronary revascularization. In 76 of them, stress/rest myocardial perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) was performed.

Results. The relationship between BMI and LDL-C levels is described by a quadratic ($r^2=0,21$, $p<0,001$) function or a linear spline kinked

in BMI of 27 kg/m^2 ($r=0,51$, $-0,46$ — before and after this value, respectively; $p<0,001$). According to SPECT, focal stable and transient left ventricular myocardial perfusion abnormalities were not detected. However, there was a direct linear correlation between the heterogeneity of rest myocardial perfusion (σ_{het}) and BMI ($r=0,43$, $p<0,001$), σ_{het} and waist circumference ($r=0,40$, $p<0,001$), as well as between σ_{het} and LDL-C ($r=0,44$, $p<0,001$).

Conclusion. The relationship between BMI and LDL-C levels can be explained by endocrine dysfunction of adipose tissue, which disturbs the synthesis and metabolism of atherogenic lipoproteins. Obesity and increased LDL-C levels affect myocardial perfusion both by

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: a.ansheles@gmail.com

Тел.: +7 (926) 363-76-66

[Сергиенко В. Б. — д.м.н., профессор, руководитель отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ, ORCID: 0000-0002-0487-6902, Аншелес А. А.* — д.м.н., с.н.с. отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ, ORCID: 0000-0002-2675-3276, Сергиенко И. В. — д.м.н., руководитель лаборатории фенотипов атеросклероза, ORCID: 0000-0003-1534-3965, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406].

aggravating coronary atherogenesis and by microcirculatory disorders. Rest myocardial perfusion SPECT can be a method of screening for myocardial disorders caused by both diffuse atherosclerosis and metabolic syndrome.

Keywords: obesity, low-density lipoprotein cholesterol, myocardial perfusion, atherosclerosis.

Relationships and Activities: none.

Sergienko V. B. ORCID: 0000-0002-0487-6902, Ansheles A. A.* ORCID: 0000-0002-2675-3276, Sergienko I. V. ORCID: 0000-0003-1534-3965, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406.

*Corresponding author: a.ansheles@gmail.com

Received: 06/11-2020

Revision Received: 29/11-2020

Accepted: 15/12-2020

For citation: Sergienko V. B., Ansheles A. A., Sergienko I. V., Boytsov S. A. Relationship of obesity, low-density lipoprotein cholesterol and myocardial perfusion in patients with risk factors and without atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2734. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2734

АГ — артериальная гипертензия, ГХС — гиперхолестеринемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ОЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, регистр АНИЧКОВ — Использование лабораторных данных, включающих показатели липидного профиля, для выявления пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, в Москве и Московской области, РосГХС — Российский регистр пациентов с предполагаемой семейной формой ГХС, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, ^{99m}Tc-МИБИ — технеций-99m-метокси-изобутил-изонитрил, SDS — Summed Difference Score (разность баллов нарушений перфузии), SRS — Summed Rest Score (сумма баллов нарушений перфузии в покое), SSS — Summed Stress Score (сумма баллов нарушений перфузии после нагрузки).

Введение

Основной причиной развития ишемических заболеваний сердечно-сосудистой системы является атеросклероз, представляющий собой вариативную комбинацию изменений интимы артерий, включающую накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию, с развитием сопутствующих изменений меди. К основным факторам риска (ФР) развития заболеваний, связанных с атеросклерозом, относят гиперхолестеринемия (ГХС), артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), ожирение, гиподинамию, курение и отягощенный семейный анамнез.

Многочисленные эпидемиологические и экспериментальные исследования указывают на связь между ожирением, атеросклерозом и развитием нарушений кровоснабжения сердца. В настоящее время в мире ожирение приобретает характер пандемии: 38% населения имеют индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² [1]. Известно, что образование атеросклеротической бляшки начинается с повреждения эндотелия артерий. В этом процессе участвуют в т.ч. и факторы, высвобождающиеся в кровоток из жировой ткани, среди которых важную роль играют факторы воспаления и адипокины. Одним из пусковых механизмов этого процесса является прирост массы жировой ткани, что приводит к нарушению продукции адипокинов [2]. Адипокином с ангиопротективными свойствами является адипонектин, однако у пациентов с ожирением отмечается парадоксальное снижение его уровня [3]. Прогрессирующее накопление липидов в стенке артерий стимулирует иммунный ответ и развитие воспалительной реакции эндотелия [4]. На макроскопическом уровне атеросклеротическое поражение эпикардиальных артерий приводит к появлению гемодинамически и перфузионно-значимых

стенозов, в то время как поражение на уровне микроциркуляторного русла приводит к нарушению перфузии кардиомиоцитов с развитием микрососудистой стенокардии.

Основным неинвазивным методом оценки кровоснабжения и клеточной перфузии миокарда является перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) [5]. С помощью этого метода оценивается накопление перфузионного радиофармпрепарата в кардиомиоцитах, которое происходит пропорционально миокардиальному кровотоку. С помощью перфузионной ОЭКТ определяют нарушения клеточной перфузии миокарда, которые могут быть следствием очагово-рубцовых, воспалительных повреждений, фиброзных и дегенеративных изменений структуры левого желудочка (ЛЖ). При исследовании в покое и на фоне нагрузочной пробы выявляется преходящая ишемия миокарда. Это имеет важнейшее значение при дифференциальной диагностике ишемической болезни сердца (ИБС) и некоронарогенной патологии миокарда [6, 7]. Метод является оператор-независимым, высоковоспроизводимым и абсолютно безопасным [8]. При перфузионной ОЭКТ выполняется синхронизация с электрокардиографией, что позволяет получить информацию о сократительной функции миокарда, наличии гипокинезов стенок ЛЖ, количественно оценить систолическую и диастолическую функции ЛЖ [7]. В настоящее время метод выполняется в рамках территориальных фондов обязательного медицинского страхования, и за последние 3 года отмечается взрывной рост частоты его использования не только во вторичной — отбор пациентов на коронароангиографию и чрескожное коронарное вмешательство, оценка эффективности вмешательств, — но и в первичной профилактике у пациентов с ФР, но без установленных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [9].

Таким образом, с учетом современных возможностей методов радионуклидной диагностики в визуализации наиболее ранних нарушений клеточной перфузии миокарда, интерес представляет изучение влияния ожирения на уровень холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и состояние перфузии миокарда у пациентов без установленных ССЗ, не находящихся на гипополипидемической и антигипергликемической терапии.

Целью работы стала оценка взаимосвязей ИМТ с уровнем общего ХС (ОХС), ХС ЛНП и с показателями перфузии миокарда ЛЖ.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены данные 534 пациентов (44,0% мужчин, средний возраст $52,1 \pm 14,2$ лет) без установленной ИБС, СД, перенесенного инфаркта миокарда или коронарной реваскуляризации, не находящихся на гипополипидемической и антигипергликемической терапии в течение последних 6 мес. Выборка пациентов для анализа была сформирована из объединенной базы данных Московского сегмента Российского регистра пациентов с предполагаемой семейной формой ГХС (РоСГХС), существующего с 2013г (с 2017г — “РЕНЕССАНС”) и включающего 434 пациента, регистра АНИЧКОВ (ИспользовАНИе лабораторных данных, включающих показатели липидного профиля, для выявления пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, в Москве и Московской области, <https://anichkov.aterostop.ru>, 702 пациента) и калькулятора Aterostop (<https://aterostop.ru/calc/>, 525 пациентов). В базе данных пациентов имелись значения ИМТ, окружности талии, уровней ХС ЛНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы крови, информация об основных ФР — курении, АГ, наличии ИБС, реваскуляризации миокарда в анамнезе. Таким образом, были отобраны пациенты без установленных ИБС или СД, но с наличием одного или нескольких ФР.

У 304 (56,9%) пациентов имела место АГ (средние показатели артериального давления составили $131,8 \pm 21,3 / 82,0 \pm 14,2$ мм рт.ст.), у 203 (38,0%) был отягощен семейный анамнез по сердечно-сосудистым осложнениям, 155 (29,0%) пациентов были курильщиками на момент обследования (13%) или курили ранее (16%). У 162 (30,3%) пациентов ИМТ был ≥ 30 кг/м². У всех пациентов сопоставлялись показатели ИМТ, окружности талии (ОТ) и ХС ЛНП.

У 76 пациентов из данной выборки была выполнена перфузионная скintiграфия миокарда в покое и после нагрузочной пробы. Пациенты поступали на выполнение данного исследования по направлениям в рамках обязательного медицинского страхования. Перфузионная ОЭКТ миокарда проводилась на двухдетекторной ротационной гамма-камере Philips BrightView ХСТ с LEHR-коллиматорами и КТ-подсистемой. Реконструкция и обработка проекций выполнялась в программном пакете Cedar-Sinai AutoSPECT и QPS/QGS с итеративным алгоритмом Astonish. Распределение радиофармпрепарата в миокарде в покое и после стресс-теста анализировалось в виде томосцинтиграмм и полярных карт, оценивались

разностные изображения (преходящая ишемия). Оценивались стандартные интегральные показатели тяжести поражения миокарда параметров: SSS (Summed Stress Score), SRS (Summed Rest Score), SDS (Summed Difference Score) [10], а также количественные параметры неравномерности перфузии миокарда — индекс тяжести нарушений (σ_{sev}) и индекс неравномерности перфузии (σ_{het}). Данные параметры представляют собой среднеквадратичные отклонения значений относительной перфузии в сегментах по отношению к их математическому ожиданию (для σ_{sev} оно равно 100%, для σ_{het} — среднему арифметическому от % перфузии во всех сегментах) (патент РФ № 2601098) [11]. Эти параметры ранее продемонстрировали свою значимость при оценке диффузных нарушений перфузии миокарда вследствие ГХС и дистального коронарного атеросклероза, поэтому в настоящей работе они были использованы для оценки визуально схожих нарушений перфузии вследствие метаболического синдрома. В данной подгруппе пациентов проводился ретроспективный сравнительный анализ показателей антропометрии, липидного профиля и выявленных изменений перфузии миокарда.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программных пакетов MedCalc 15.8 и Microsoft Excel 2013. При проверке нормальности распределения значений групп в дополнение к визуальной оценке гистограмм использовался критерий Шапиро-Уилка. Количественные данные в группах представлены в виде среднего и стандартного отклонения, порядковые — в виде медианы, 1 и 3 квартилей. При сравнении средних значений двух групп использовался независимый t-критерий. Взаимосвязи количественных и порядковых параметров оценивались при помощи критерия Пирсона, а также при помощи кривых наименьших квадратов (LOESS) с подбором наиболее подходящих нелинейных уравнений.

Результаты

Из 534 включенных в исследование пациентов значение ИМТ ≥ 30 кг/м² имело место у 162 (30,3%), в среднем ИМТ составил $27,3 \pm 5,5$ кг/м². ОТ в среднем составила $89,4 \pm 17,2$ см, в т.ч. у мужчин — $94,4 \pm 16,2$ см, у женщин — $85,2 \pm 17,3$ см. ОТ >94 см отмечена у 48,9% мужчин, >80 см — у 56,1% женщин. Показатели липидного профиля выходили за рамки референсных значений для здоровых лиц (ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л или ОХС $\geq 5,5$ ммоль/л) у 68,1% пациентов, в среднем уровень ОХС составил $5,83 \pm 1,45$ ммоль/л, ХС ЛНП — $3,49 \pm 1,12$ ммоль/л, ХС ЛВП — $1,51 \pm 0,80$ ммоль/л, ТГ — $2,01 \pm 1,25$ ммоль/л. Сопоставления значений ХС ЛНП и категории риска не проводилось, т.к. это не входило в цель представленной работы. Распределение значений ИМТ и уровней ХС ЛНП в исследуемой группе было близким к нормальному (рисунок 1).

В исследуемой группе выполнен корреляционный анализ значений ИМТ и ХС ЛНП. При попытке описать полученную взаимосвязь линейным уравнением регрессии зависимости между пара-

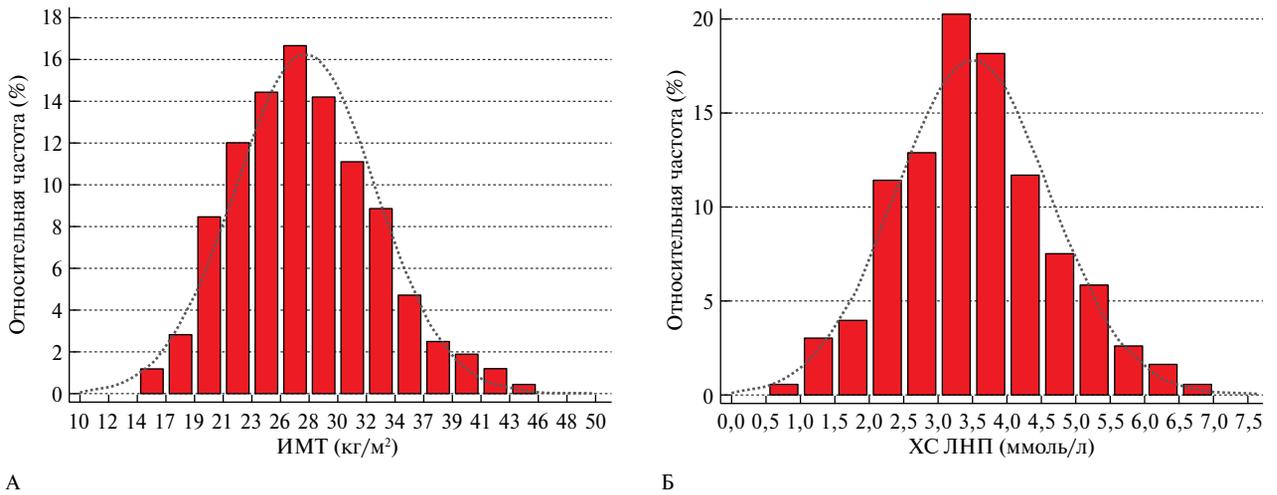


Рис. 1 Распределение значений ИМТ (А) и ХС ЛНП (Б) в исследуемой группе пациентов (n=534).

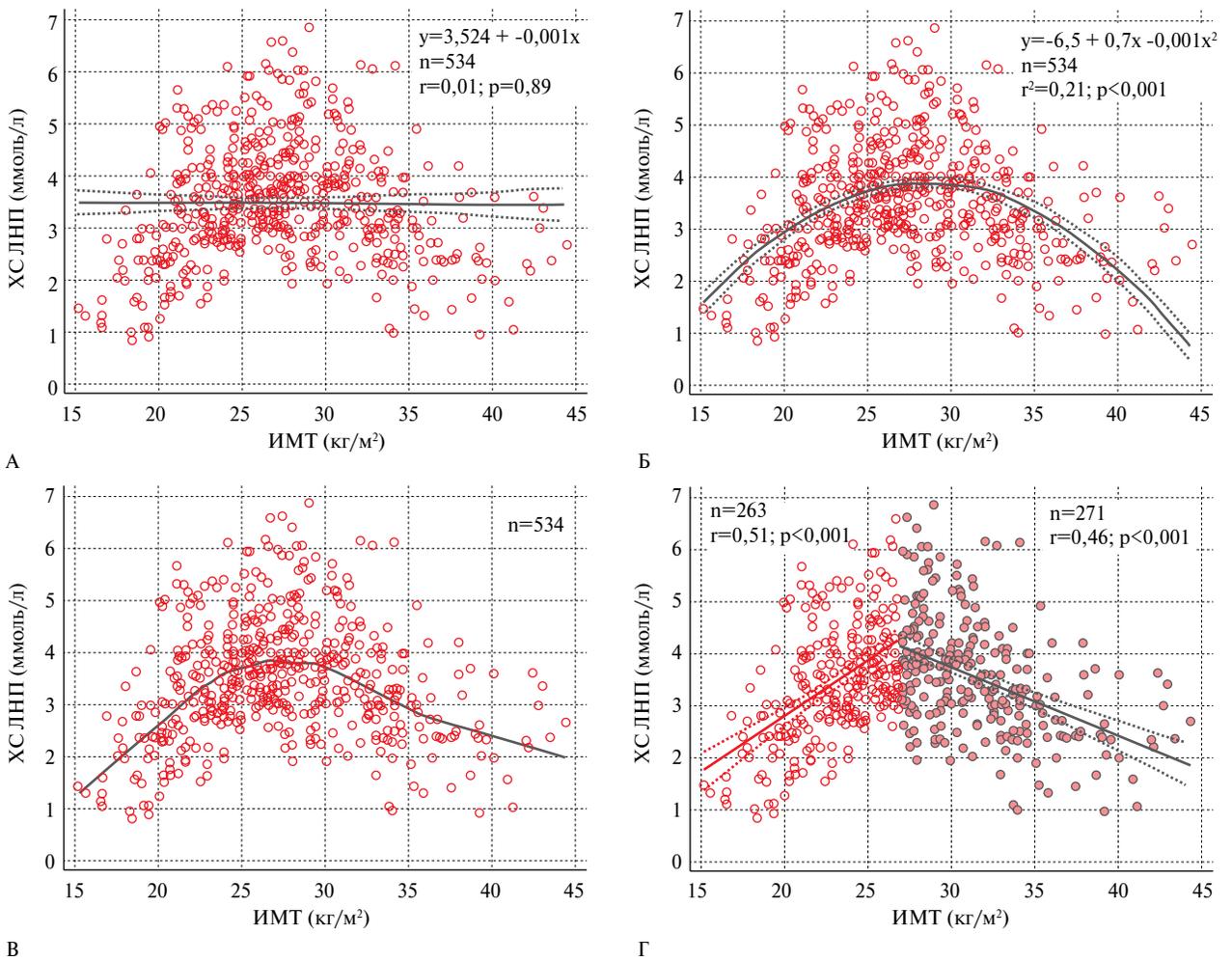
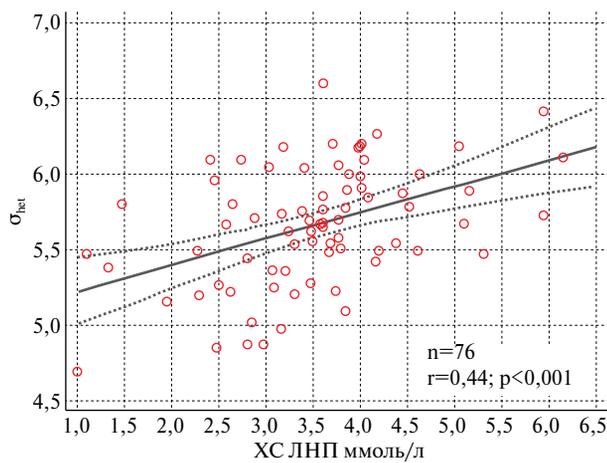


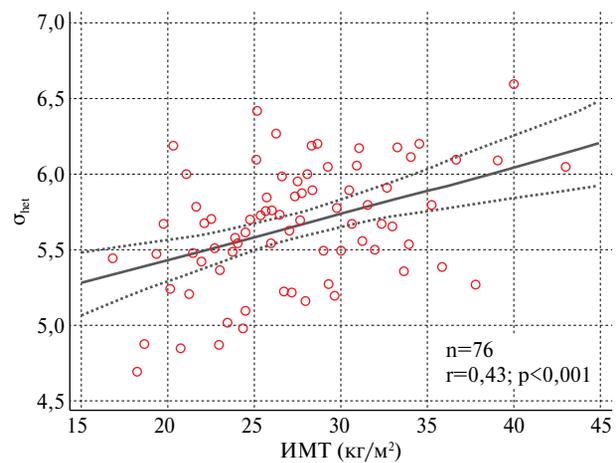
Рис. 2 Связь между ИМТ и уровнем ХС ЛНП в исследуемой группе пациентов (n=534): А — с применением линейной функции; Б — с применением квадратичной функции; В — с применением кривой LOESS; Г — с применением линейных функций с ограничением диапазона значений ИМТ (до 27 кг/м² и >27 кг/м²).

метрами выявлено не было ($r=0,01$, $p=0,89$) (рисунок 2 А). При этом данная взаимосвязь с высокой точностью описывается квадратичной функцией ($r^2=0,21$, $p<0,001$ (рисунок 2 Б). При детальном ана-

лизе зависимости с построением более точной кривой регрессии по методу локальных регрессий со сглаживанием (LOESS), полученная кривая имеет более крутой подъем значений ХС ЛНП в диапазо-



А



Б

Рис. 3 Зависимость между σ_{het} и ИМТ (А) и уровнем ХС ЛНП (Б) в исследуемой группе пациентов (n=76).

не ИМТ от 15 до 26 кг/м², затем выходит на плато до значения ИМТ 29,5 кг/м², после чего отмечается более пологое снижение (рисунок 2 В). Данную зависимость можно приблизительно описать как линейный сплайн с изломом в районе значения ИМТ 27 кг/м² и коэффициентами корреляции Пирсона $r=0,51$ до этого значения и $-0,46$ после него ($p<0,001$) (рисунок 2 Г).

Аналогичная форма взаимосвязи выявлена между ОТ и ХС ЛНП ($r^2=0,20$, $p<0,001$). Точка излома, после которой отмечалось снижение уровня ХС ЛНП, находилась в районе значений ОТ — 93 см у мужчин и 85 см у женщин.

В подгруппе пациентов, которым была проведена перфузионная ОЭКТ миокарда (n=76), средний ИМТ составил $27,5 \pm 5,5$ кг/м², средний уровень ОХС — $5,34 \pm 1,23$ ммоль/л; ХС ЛНП — $3,51 \pm 1,01$ ммоль/л. Эти значения достоверно не отличались от средних значений по всей исследуемой группе ($p=0,91$, $p=0,87$, $p=0,93$, соответственно). Взаимосвязь показателей ИМТ и ХС ЛНП в данной подгруппе также описывалась квадратичной функцией ($r^2=0,09$, $p=0,03$). В данной подгруппе у 71 пациента был получен отрицательный результат нагрузочной пробы, у 4 пациентов проба не была доведена до диагностических критериев (по причине усталости). Средняя мощность нагрузки составила 125 ± 25 Вт, метаболический эквивалент нагрузки (METs) — $6,2 \pm 1,9$. По данным перфузионной ОЭКТ миокарда значение показателя SRS в среднем составило 3 [2-5], SSS — 4 [3-6], SDS — 2 [1-2] баллов, признаков достоверной преходящей ишемии миокарда не было выявлено ни у одного пациента. Значения показателей тяжести нарушений (σ_{sev}) и неравномерности (σ_{het}) перфузии миокарда в покое составили $19,4 \pm 3,6$ и $5,7 \pm 0,4$, соответственно, при этом отмечалась прямая линейная корреляция между σ_{het} и ИМТ ($r=0,43$, $p<0,001$) (ри-

сунок 3 А), а также между σ_{het} и ХС ЛНП ($r=0,44$, $p<0,001$) (рисунок 3 Б).

Обсуждение

Настоящее исследование является продолжением цикла аналитических публикаций, посвященно-го изучению ФР ССЗ в когорте пациентов из базы данных Московского сегмента регистра РоСГХС, регистра АНИЧКОВ и калькулятора Aterostop. В работе акцент смещен в сторону обследования пациентов без установленных ИБС и СД, однако с наличием таких ФР, как АГ, ожирение и повышенный уровень ХС ЛНП. Пациенты, соответствующие указанным критериям включения, были отобраны из московского сегмента регистра РоСГХС, куда набирались пациенты с уровнем ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л и/или ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л [12], а также из регистра АНИЧКОВ, созданного с целью оценки эффективности гипотензивной и гиполипидемической терапии у пациентов высокого и очень высокого риска (до назначения терапии) [13]. В июне 2020г был запущен калькулятор сердечно-сосудистого риска Aterostop, реализованный в виде веб-продукта и мобильного приложения для устройств под управлением Android и iOS (заявка на патент № 2020128808, дата приоритета 31.08.2020г). Планируется, что его база данных со временем будет представлять собой срез антропометрических, анамнестических и лабораторных данных достаточно крупной выборки пациентов российской популяции. На момент создания публикации в базе данных калькулятора Aterostop находилось 525 анонимизированных записей, из которых 314 также удовлетворяли критериям включения. В целом, общее число включенных в настоящее исследование пациентов составило 534 человека, из них 44% мужчин.

При анализе взаимосвязи показателей ИМТ и уровня ХС ЛНП у пациентов с ФР без установ-

ленных ССЗ атеросклеротического генеза, была выявлена прямая линейная связь до значений ИМТ = 27 кг/м², после чего до значения 29 кг/м² она находилась на плато, а затем плавно изменялась на обратную. Подобный анализ связи ИМТ и уровня ХС ЛНП проводили и ранее, в т.ч. в крупном мета-анализе 57 проспективных исследований [14]. Однако до определенного времени на уровне популяции ее считали слабой [15], т.к. применяли к ней только линейную функцию регрессии. При этом в различных когортах пациентов, менее склонных к ожирению, а также у детей чаще отмечали прямую положительную связь между ИМТ/ОТ и ХС ЛНП [16, 17]. Вместе с тем, в группах пациентов с ожирением было отмечено снижение уровня всех липидов, включая ТГ [18]. Впоследствии при более детальном анализе регистров NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) (США) и ENRICA (Study on Nutrition and Cardiovascular Risk in Spain) (Испания) было показано, что взаимосвязь между ИМТ и уровнем ХС ЛНП имеет вид перевернутой буквы U. При этом точка перегиба в популяции пациентов из США составила 27,1 кг/м², а из Испании — 26,5 кг/м², что связано с более высоким средним ИМТ у пациентов из США [19].

С чем же связано парадоксальное снижение уровней ХС ЛНП у лиц, страдающих ожирением? Может ли оно считаться позитивным фактором, как у любых других категорий пациентов? Некоторые авторы предполагают, что оно является негативным последствием выраженных метаболических нарушений, связанных с ожирением, особенно в пожилом возрасте [19]. Известно, что атерогенная дислипидемия включает в себя повышение уровня ОХС, как за счет ХС ЛНП, так и в составе липопротеидов очень низкой и промежуточной плотности, а также липопротеида (а) [20]. При СД и/или инсулинорезистентности атерогенная дислипидемия обусловлена избыточной продукцией обогащенных ТГ липопротеидов. Если в норме ТГ в составе липопротеидов очень низкой плотности активно удаляются из кровотока с помощью фермента липопротеинлипазы, то при ожирении этот процесс нарушается и липопротеиды, содержащие ТГ, накапливаются в кровотоке, не претерпевая нормальной физиологической трансформации, и превращаются в обогащенные ХС мелкие плотные высокоатерогенные ЛНП. Такие ЛНП плохо связываются с ЛНП-рецепторами на поверхности гепатоцитов, однако легко окисляются и, проникая в субэндотелиальное пространство, активно захватываются скэвенджер-рецепторами макрофагов, формируя атеросклеротическую бляшку [21]. Таким образом, увеличение массы тела сопровождается увеличением содержания этих липидных фракций. Продукция физиологически активных ЛНП снижается, однако прогрессирование атеро-

склероза продолжается [22]. Более того, представленные результаты указывают на то, это переключение происходит довольно резко при достижении определенных значений ИМТ (рисунок 2 Г).

Известно, что риск возникновения СД повышается не только при генетически обусловленном нарушении экзогенного или эндогенного синтеза ХС [23], но и при агрессивной статинотерапии, также подавляющей продукцию ХС в печени [24]. В ряде ситуаций недостаточно проводить только гипохолестериновую терапию, не воздействуя на уровень ТГ.

Другое объяснение инверсии зависимости между ИМТ и уровнем ХС ЛНП предлагается исходя из того, что у взрослых пациентов с ожирением определенное количество липопротеидов аккумулируется в адипоцитах [25]. Это сдерживает повышенный синтез ХС в печени, активность рецептора ЛНП в жировой ткани увеличивается, а обратный транспорт ХС в составе ЛВП снижается [19]. Некоторые авторы полагают, что жировая ткань может быть буфером в метаболизме ТГ [26], однако нормальные уровни ХС ЛНП при избыточной продукции ХС при ожирении могут указывать на значительную роль увеличения жировой массы в гомеостазе ХС. В частности, это может быть связано с т.н. адипоцитопатией — эндокринной дисфункцией жировой ткани, приводящей к усилению секреции воспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6, моноцитарного хемотаксического фактора-1. При этом дисфункция жировой ткани (в особенности висцеральной) помимо инсулинорезистентности и увеличения риска развития СД приводит к преобладанию провоспалительных цитокинов над противовоспалительными [27].

Известно, что и высокий уровень ХС ЛНП, и ожирение связаны с повышенным риском ССЗ атеросклеротического генеза [28, 29], однако наибольшую роль в качестве ФР играют АГ и гипергликемия [30]. Поэтому влияние ожирения на прогрессирование атеросклероза не сводится только к нарушению липидного обмена, а затрагивает множество механизмов — инсулинорезистентность, повышение уровня факторов воспаления, АГ, нарушение функции адипокинов. Это означает, что у пациентов с наличием ФР и умеренно повышенным или даже нормальным ИМТ дополнительное снижение массы тела может привести к снижению уровня ХС ЛНП, однако для тучных пациентов небольшое снижение массы тела не будет иметь значимых положительных эффектов [31].

Ранее авторами был установлен факт появления начальных диффузных изменений клеточной перфузии миокарда у пациентов с повышенным уровнем ХС ЛНП [32], в т.ч. у пациентов с подозреваемой семейной формой ГХС [12]. Показатель

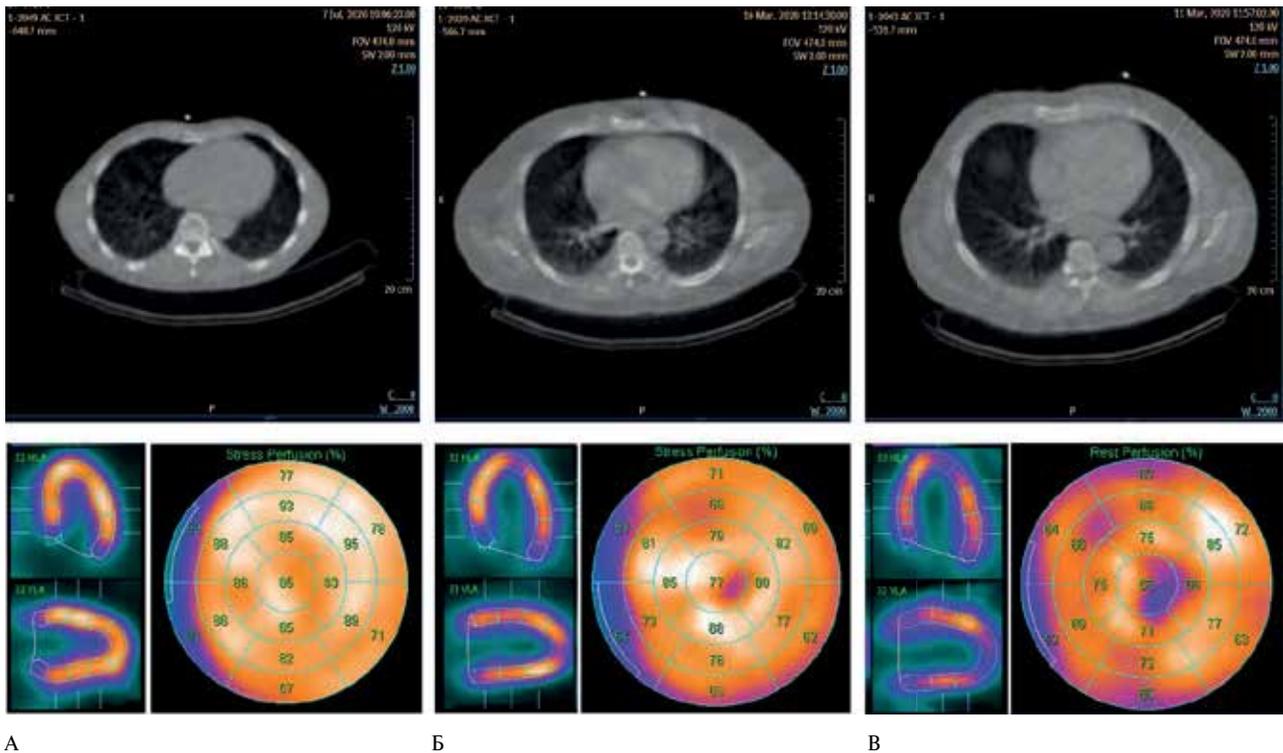


Рис. 4 Типичная картина начальных нарушений перфузии миокарда по данным ОЭКТ у пациентов с ожирением: А — нормальная (равномерная) перфузия миокарда у пациента с ИМТ =24,7 кг/м²; Б — диффузно-неравномерная перфузия миокарда у пациента с ИМТ =32,3 кг/м²; В — диффузно-неравномерная перфузия миокарда с появлением мелких очаговых изменений у пациента с ИМТ =38,6 кг/м². Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

неравномерности клеточной перфузии миокарда ЛЖ (σ_{het}) у пациентов с предположительным диагнозом семейной ГХС был достоверно выше, чем у пациентов с возможным диагнозом семейной ГХС, и приближался к значениям у пациентов с ИБС [12]. Отмечалось, что асимптомные пациенты с ГХС уже характеризуются более выраженной неравномерностью перфузии, и в случае отсутствия назначения статинотерапии (или некомплаентности), с течением времени у них происходит ухудшение параметра σ_{sev} , отражающего общую тяжесть нарушений. Таким образом, у пациентов с ГХС постепенно происходило объединение мелких участков неравномерности перфузии в более крупные, которые со временем достигали уровня “дефекта”, что фактически означало возникновение признаков ИБС на уровне клеточной перфузии [12]. В настоящем исследовании эта зависимость была экстраполирована на пациентов с нормальными и умеренно-повышенными уровнями ХС ЛНП. Результаты указывают на то, что даже умеренное повышение уровня ХС ЛНП инициирует атеросклеротические процессы, в первую очередь на уровне мелких артериол сердца, что и проявляется появлением диффузных нарушений перфузии кардиомиоцитов по данным перфузионной ОЭКТ миокарда.

Выявление линейной положительной связи ИМТ с нарушениями перфузии миокарда также

можно считать ожидаемым. Известно, что СД является мощным фактором развития ИБС, при этом даже при отсутствии значимого поражения эпикардальных артерий нарушения перфузии миокарда ЛЖ у этих пациентов четко визуализируются по данным перфузионной ОЭКТ миокарда, и имеют характерный вид [33, 34]. Несмотря на то, что любые нарушения перфузии являются субстратом ангинозных симптомов, они могут оказаться и безболевыми, в частности у пациентов с СД. Это затрудняет их своевременную диагностику, и к моменту первых значимых симптомов, послуживших причиной обращения к кардиологу и направлению на перфузионную ОЭКТ для выявления скрытой ишемии, у пациентов нередко уже отмечается расширение полости ЛЖ как минимум до верхних границ нормы. В связи с этим крайне важно отметить, что начальные нарушения перфузии визуализируются также и у пациентов с ожирением, но без диагностированного СД (рисунок 4). Изменения перфузии миокарда у пациентов с ИМТ >29 кг/м² можно объяснить не только АГ и признаками гипертрофии миокарда ЛЖ, но и адипоцитопатией, нарушением системы адипокинов и дисбалансом между факторами воспаления. Тем не менее, взаимосвязи адипоцитопатии и провоспалительных факторов с нарушением перфузии миокарда требуют дальнейшего изучения.

В целом, эффективной диагностической стратегией является проведение перфузионной ОЭКТ миокарда в покое этим пациентам в динамике (1 раз в 6-12 мес.) для своевременного выявления достоверных признаков ухудшения перфузии миокарда. Усугубление диффузного поражения в динамике может быть свидетельством микроангиопатии, характерной для СД, а появление очаговых дефектов перфузии является достоверным признаком ИБС.

Заключение

Таким образом, выявленные особенности взаимосвязи степени ожирения пациента с уровнем ХС ЛНП могут быть объяснены эндокринной дисфункцией жировой ткани, которая влечет за собой нарушения синтеза и метаболизма проатерогенных липопротеидов. Более того, эти нарушения могут быть скомпенсированы, но только если уменьшение массы тела будет значительным. Это означает, что более эффективно изначально не допускать значительного увеличения массы тела, чем решать

уже имеющуюся проблему ожирения у пациента. В целом, изучение влияния ожирения на атерогенез крайне актуально, т.к. в России отмечено увеличение распространенности ожирения с возрастом. Учитывая высокий риск возникновения заболеваний, связанных с ожирением, в частности, ССЗ и СД 2 типа, необходимо уделять пристальное внимание пациентам, имеющим избыточную массу тела или ожирение, в плане первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний [35, 36]. В то же время и ожирение, и повышение уровня ХС ЛНП напрямую влияют на кровоснабжение кардиомиоцитов, хотя и различными путями. Метод перфузионной ОЭКТ миокарда в покое может быть методом скрининга нарушений состояния миокарда, вызванных как диффузным атеросклерозом, так и метаболическим синдромом.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Kotseva K. The EUROASPIRE surveys: lessons learned in cardiovascular disease prevention. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(6):633-9. doi:10.21037/cdt.2017.04.06.
2. Lovren F, Teoh H, Verma S. Obesity and atherosclerosis: mechanistic insights. *Can J Cardiol.* 2015;31(2):177-83. doi:10.1016/j.cjca.2014.11.031.
3. Al-Hamodi Z, Al-Habori M, Al-Meer A, et al. Association of adipokines, leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6(1):99. doi:10.1186/1758-5996-6-99.
4. Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, et al. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules.* 2020;10(2). doi:10.3390/biom10020291.
5. Dorbala S, Ananthasubramaniam K, Armstrong IS, et al. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Myocardial Perfusion Imaging Guidelines: Instrumentation, Acquisition, Processing, and Interpretation. *J Nucl Cardiol.* 2018;25(5):1784-846. doi:10.1007/s12350-018-1283-y.
6. Flotats A, Knuuti J, Gutberlet M, et al. Hybrid cardiac imaging: SPECT/CT and PET/CT. A joint position statement by the European Association of Nuclear Medicine (EANM), the European Society of Cardiac Radiology (ESCR) and the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(1):201-12. doi:10.1007/s00259-010-1586-y.
7. Hachamovitch R, Di Carli MF. Methods and limitations of assessing new noninvasive tests: Part II: Outcomes-based validation and reliability assessment of noninvasive testing. *Circulation.* 2008;117(21):2793-801. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.714006.
8. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. A prognostic score for prediction of cardiac mortality risk after adenosine stress myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(5):722-9. doi:10.1016/j.jacc.2004.08.069.
9. Ansheles AA, Sergienko IV, Denisenko-Kankiya EI, et al. Results of perfusion single-photon emission tomography of the myocardium and coronary angiography data in patients with different pretest probabilities of coronary heart disease. *Therapeutic archive.* 2020;92(4):30-6. (In Russ.) Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Денисенко-Канкия Е.И. и др. Результаты перфузионной однофотонной эмиссионной томографии миокарда и данных коронарографии у пациентов с различной претестовой вероятностью ишемической болезни сердца. *Терапевтический архив.* 2020;92(4):30-6. doi:10.26442/00403660.2020.04.000549.
10. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. Stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography is clinically effective and cost effective in risk stratification of patients with a high likelihood of coronary artery disease (CAD) but no known CAD. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(2):200-8. doi:10.1016/j.jacc.2003.07.043.
11. Ansheles AA, Martirosyan LA, Sergienko IV, Sergienko VB. New approaches to quantifying early disorders and perfusion inhomogeneity of the myocardium according to the data of single-photon emission computed tomography. *Journal of radiology and nuclear medicine.* 2015;5:17-26. (In Russ.) Аншелес А.А., Мартиросян Л.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.Б. Новые подходы к количественной оценке начальных нарушений и неоднородности перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2015;5:17-26.
12. Sergienko IV, Ansheles AA. Identification of patients with familial hypercholesterolemia in the Russian population on the example of Moscow and the Moscow region. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(1):77-87. (In Russ.) Сергиенко И.В., Аншелес А.А. Выявление пациентов с семейной гиперхолестеринемией в российской популяции на примере Москвы и Московской области. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(1):77-87. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-1-77-87.
13. Sergienko IV, Ansheles AA, Drapkina OM, et al. ANICHKOV study: the effect of combined antihypertensive and lipid-lowering therapy on cardiovascular complications in high and very high risk patients. *Therapeutic archive.* 2019;91(4):90-8. (In Russ.) Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Драпкина О.М. и др.

- Исследование АНИЧКОВ: влияние комбинированной гипотензивной и гиполипидемической терапии на сердечно-сосудистые осложнения у пациентов высокого и очень высокого риска. *Терапевтический архив*. 2019;91(4):90-8. doi:10.26442/00403660.2019.04.000104.
14. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96. doi:10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
 15. Grundy SM. Atherogenic dyslipidemia associated with metabolic syndrome and insulin resistance. *Clin Cornerstone*. 2006;8(Suppl 1):S21-7. doi:10.1016/s1098-3597(06)80005-0.
 16. Luo Y, Ma X, Shen Y, et al. Positive relationship between serum low-density lipoprotein cholesterol levels and visceral fat in a Chinese nondiabetic population. *PLoS One*. 2014;9(11):e112715. doi:10.1371/journal.pone.0112715.
 17. DeStefano F, Berg RL, Griese GG, Jr. Determinants of serum lipid and lipoprotein concentrations in children. *Epidemiology*. 1995;6(4):446-9. doi:10.1097/00001648-199507000-00024.
 18. Livingston EH, Chandalia M, Abate N. Do current body mass index criteria for obesity surgery reflect cardiovascular risk? *Surg Obes Relat Dis*. 2007;3(6):577-85. doi:10.1016/j.soard.2007.07.013.
 19. Laclaustra M, Lopez-Garcia E, Civeira F, et al. LDL Cholesterol Rises With BMI Only in Lean Individuals: Cross-sectional U.S. and Spanish Representative Data. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2195-201. doi:10.2337/dc18-0372.
 20. Boren J, Watts GF, Adiels M, et al. Kinetic and Related Determinants of Plasma Triglyceride Concentration in Abdominal Obesity: Multicenter Tracer Kinetic Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(10):2218-24. doi:10.1161/ATVBAHA.115.305614.
 21. Verges B. Abnormal hepatic apolipoprotein B metabolism in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):353-60. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.028.
 22. Ordovas JM, Corella D. Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Kidney Int Suppl*. 2008(111):S10-4. doi:10.1038/ki.2008.517.
 23. Lotta LA, Sharp SJ, Burgess S, et al. Association Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Genetic Variants and Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(13):1383-91. doi:10.1001/jama.2016.14568.
 24. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9965):351-61. doi:10.1016/S0140-6736(14)61183-1.
 25. Le Lay S, Ferre P, Dugail I. Adipocyte cholesterol balance in obesity. *Biochem Soc Trans*. 2004;32(Pt 1):103-6. doi:10.1042/bst0320103
 26. Frayn KN. Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux. *Diabetologia*. 2002;45(9):1201-10. doi:10.1007/s00125-002-0873-y.
 27. Kuryczko J, Slawuta P, Sapikowski G. Secretory function of adipose tissue. *Pol J Vet Sci*. 2016;19(2):441-6. doi:10.1515/pjvs-2016-0056.
 28. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(15):1552-61. doi:10.1016/j.jacc.2015.02.020.
 29. Danesh J, Erqou S, Walker M, et al. The Emerging Risk Factors Collaboration: analysis of individual data on lipid, inflammatory and other markers in over 1.1 million participants in 104 prospective studies of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol*. 2007;22(12):839-69. doi:10.1007/s10654-007-9165-7.
 30. Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet*. 2014;383(9921):970-83. doi:10.1016/S0140-6736(13)61836-X.
 31. Heinberg LJ, Keating K, Simonelli L. Discrepancy between ideal and realistic goal weights in three bariatric procedures: who is likely to be unrealistic? *Obes Surg*. 2010;20(2):148-53. doi:10.1007/s11695-009-9982-8.
 32. Martirosyan LA, Sergienko IV, Ansheles AA, et al. Features of left ventricular myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2015;3:61-70. (In Russ.) Мартиросян Л. А., Сергиенко И. В., Аншелес А. А. и др. Особенности перфузии миокарда левого желудочка у больных с гиперхолестеринемией. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2015;3:61-70.
 33. Yamasaki Y, Nakajima K, Kusuoka H, et al. Prognostic value of gated myocardial perfusion imaging for asymptomatic patients with type 2 diabetes: the J-ACCESS 2 investigation. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2320-6. doi:10.2337/dc09-2370.
 34. Bax JJ, Bonow RO, Tschöpe D, et al. The potential of myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification of asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):754-60. doi:10.1016/j.jacc.2006.04.077.
 35. Драпкина ОМ, Дуболазова ЮВ, Бойцов СА. Fight against obesity: "Gold standard" and new horizons. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(4):450-8. (In Russ.) Драпкина О. М., Дуболазова Ю. В., Бойцов С. А. Борьба с ожирением: "Золотой стандарт" и новые горизонты. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(4):450-8. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-450-458.
 36. Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in the Russian population — prevalence and association with risk factors for chronic non-communicable diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):123-30. (In Russ.) Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Ожирение в Российской популяции — распространённость и ассоциация с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23(6):123-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.

Сравнительный анализ интенсивности табакокурения среди женщин молодого и среднего возрастов одного административного округа г. Тюмени в 1996-2016гг

Акимов А. М., Гакова А. А., Кузнецов В. А.

“Тюменский кардиологический научный центр” — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук”. Томск, Россия

Цель. Определение динамики интенсивности табакокурения среди женщин молодого и среднего возраста одного из административных округов г. Тюмени за период 1996-2016гг.

Материал и методы. Одномоментные эпидемиологические исследования были проведены на репрезентативных выборках среди женщин 25-64 лет в 1996 и 2016гг. Категория курящих ранжировалась по возрастным группам и в зависимости от количества выкуриваемых сигарет/сут. В анализ были включены женщины двух возрастных категорий — молодого возраста (25-44 лет) и среднего возраста (45-64 лет). Женщины считались курящими интенсивно, если они выкуривали >10 сигарет/сут., по этому параметру категория “курящие” была разделена на курящих с низкой и высокой интенсивностью табакокурения.

Результаты. По результатам исследования двух независимых выборок одного административного округа г. Тюмени выявлена негативная 20-летняя динамика по росту интенсивности табакокурения в популяции за счет категории женщин молодого возраста. У женщин молодого возраста за 20-летний период при стабильном показателе распространенности табакокурения установлено перераспределение приоритетов от низкой к высокой интенсивности табакокурения — преобладание курящих с высокой интенсивностью над курящими с низкой интенсивностью на втором скрининге при обратной ситуации на первом скрининге. У женщин среднего возраста за 20-летний период при тенденции к росту

распространенности табакокурения от первого ко второму скринингу сохраняется преобладание курящих с низкой интенсивностью над курящими с высокой интенсивностью.

Заключение. В рамках значительных крупномасштабных мероприятий на федеральном уровне необходимо направить усилия на снижение интенсивности табакокурения среди женщин средне-урбанизированных сибирских городов, ориентируясь преимущественно на категорию молодого возраста.

Ключевые слова: интенсивность табакокурения, сравнительный анализ, женщины, молодой возраст, средний возраст.

Отношения и деятельность: нет.

ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Поступила 30/07-2020

Рецензия получена 07/12-2020

Принята к публикации 22/01-2021



Для цитирования: Акимов А. М., Гакова А. А., Кузнецов В. А. Сравнительный анализ интенсивности табакокурения среди женщин молодого и среднего возрастов одного административного округа г. Тюмени в 1996-2016гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2655. doi:10.15829/1728-8800-2021-2655

Comparative analysis of tobacco smoking intensity among young and middle-aged women of one administrative district of Tyumen in 1996-2016

Akimov A. M., Gakova A. A., Kuznetsov V. A.

Tyumen Cardiology Research Center — branch of Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

Aim. To study the changes of tobacco smoking intensity among young and middle-aged women of one administrative district of Tyumen in 1996-2016.

Material and methods. Cross-sectional epidemiological studies were conducted on representative samples of women aged 25-64 years in 1996 and 2016. The category of smokers was ranked by age group and depending on the number of cigarettes smoked per day. The analysis included women of two categories — young age (25-44 years old) and middle age (45-64 years old). Women were considered high-intensity smokers if they smoked >10 cigarettes per day. According to this parameter, all smokers were divided into those with low and high smoking intensity.

Results. According to the results, a negative 20-year dynamics was revealed — an increase in the tobacco smoking intensity in the population due to the category of young women. In young women over a 20-year period with a stable prevalence of tobacco smoking, a redistribution from low to high intensity of tobacco smoking was established — the prevalence of high-intensity smokers over low-intensity ones in 2016 with inverse proportions at the first screening. In middle-aged women, over a 20-year period, with a tendency towards an increase in tobacco smoking prevalence from the first to the second screening, the prevalence of low-intensity smokers over high-intensity smokers remains.

Conclusion. Within the large-scale federal programs, it is necessary to direct efforts to reduce the intensity of tobacco smoking among

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: AkimovAM@infarkta.net

Тел.: +7 (3452) 68-77-19

[Акимов А. М.* — к.с.н., с.н.с. лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0001-5152-8460, Гакова А. А. — лаборант-исследователь лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-1456-9914, Кузнецов В. А. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, научный консультант, ORCID: 0000-0002-1970-2606].

women in middle-urbanized Siberian cities, focusing mainly on the category of young age.

Keywords: tobacco smoking intensity, comparative analysis, women, young age, middle age.

Relationships and Activities: none.

Akimov A. M.* ORCID: 0000-0001-5152-8460, Gakova A. A. ORCID: 0000-0002-1456-9914, Kuznetsov V. A. ORCID: 0000-0002-1970-2606.

*Corresponding author: AkimovAM@infarkta.net

Received: 30/07-2020

Revision Received: 07/12-2020

Accepted: 22/01-2021

For citation: Akimov A. M., Gakova A. A., Kuznetsov V. A. Comparative analysis of tobacco smoking intensity among young and middle-aged women of one administrative district of Tyumen in 1996-2016. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2655. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2655

РФ — Российская Федерация, СП — стандартизованный по возрасту показатель, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ЦАО — Центральный административный округ.

Введение

Табакокурение — один из важнейших модифицируемых факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Согласно данным систематического обзора, отказ от курения табака среди лиц с наличием ССЗ ассоциируется со снижением риска общей смерти [1]. В российской популяции, по данным Масленниковой Г. Я. и Оганова Р. Г., обусловленные табакокурением потери ожидаемой продолжительности жизни в трудоспособном возрасте у женщин составили в целом 5,6 года, а в связи с преждевременной смертью от ССЗ — 9 лет [2].

Рост распространенности табакокурения среди женщин был отмечен во второй половине XX в в большинстве стран Западной Европы. Женское табакокурение затем широко распространилось на Латинскую Америку, Японию, Южную и Центральную Европу [3]. Создание и продвижение женских табачных брендов началось в США еще ранее, в середине 20-х годов прошлого века, когда реклама формировала ассоциацию образа курящей женщины с миром гламура и символом женской свободы [4]. В Российской Федерации (РФ) табакокурение среди женщин исторически было распространено значительно меньше, чем в большинстве европейских стран, однако за 20-летний период мониторинга российской популяции у женщин отмечался устойчивый рост распространенности курения на фоне возрастания его интенсивности [5]. Кроме того, согласно данным, полученным на российской выборке, в конце прошлого века чаще курили женщины — жительницы городов, тогда как в нынешнем веке частота этого ФР уже не зависит от урбанизации населения [5, 6].

Опыт многих стран показал, что для снижения частоты курения и достижения эффективных результатов по профилактике неинфекционных заболеваний в конкретных условиях необходима не только государственная политика, направленная на снижение распространенности и интенсивности табакокурения, но и учет результатов научных исследований о реальной ситуации по таба-

кокурению в каждом регионе [7, 8]. Вместе с тем, научных данных о динамике интенсивности табакокурения в России, особенно среди женщин, недостаточно, хотя именно такие исследования могут продемонстрировать реальный ответ населения на меры, предпринимаемые государством по борьбе с этим ФР ССЗ и других неинфекционных заболеваний [5, 9].

Цель — определение динамики интенсивности табакокурения среди женщин молодого и среднего возраста одного из административных округов г. Тюмени за период 1996–2016 гг.

Материал и методы

На открытой (неорганизованной) популяции женщин Центрального административного округа (ЦАО) г. Тюмени по единому протоколу были проведены два кросс-секционных исследования — базовое исследование (1996г) и повторный кардиологический скрининг (2016г). Репрезентативные выборки, стратифицированные по полу и возрасту, были сформированы в компьютерном варианте с использованием метода случайных чисел на основе поименных избирательных списков населения округа. Исходно полученную информацию верифицировали в Тюменском областном адресном бюро. Выборки составили по 1 тыс. лиц в возрасте 25–64 лет, по 250 человек в каждой возрастной декаде жизни. Критериями включения в популяционную выборку были лица женского пола в возрасте 25–64 лет, прописанные и проживающие на территории ЦАО г. Тюмени. Критериями исключения из популяции были беженцы, студенты, военные и заключенные, что устанавливалось со слов обследуемого, эти данные не включались в аналитический массив. Каждой жительнице, включенной в популяционную выборку, было отправлено приглашение — принять участие в кардиологическом скрининге. Привлечение населения к участию в скрининге при отсутствии отклика на первое приглашение осуществлялось отсылкой трех писем-напоминаний с интервалом 7–10 дней или попыткой телефонного либо личного контакта с потенциальными участниками.

Отклик на скрининге в 1996г составил 81,3%, на скрининге в 2016г — 70,3%.

Распространенность табакокурения определялись на кардиологических скринингах по анкете, апробированной в рамках реализации Кооперативного исследования

Таблица 1

Структура обследованной тюменской популяции женщин на скринингах в 1996 и 2016 гг по возрасту и распространенности табакокурения

Возрастные категории (годы)	I скрининг, число обследованных	I скрининг число курящих		II скрининг, число обследованных	II скрининг число курящих		p-различия между курящими на I и II скринингах
		абс.	%		абс.	%	
25-44	400	136	34,0*	329	120	36,5*	p=0,4862
45-64	413	50	12,1	374	87	23,3	p=0,0000
25-64	813	186	22,9	703	207	29,4	p=0,0036
СП	813	186	23,1	703	207	31,2	p=0,0036

Примечание: звездочкой (*) обозначены статистически значимые различия между показателем в группах 25-34 и 45-54 лет (I скрининг — p=0,0000; II скрининг — p=0,0001).

по многофакторной профилактике ишемической болезни сердца. Анкета была разработана в НИИ профилактической кардиологии АМН СССР (в настоящее время — ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России) на основе адаптированных международных методик. В соответствии с анкетой, регулярно курящими считались обследуемые, курящие, по крайней мере, одну сигарету/сут. Кроме того, выделяли лиц, курящих нерегулярно, никогда не куривших и бросивших курить [10]. Для определения интенсивности табакокурения первые две позиции (курящие регулярно и нерегулярно) рассматривались в совокупности как “курящие” (таблица 1). Далее, категория курящих ранжировалась по возрастным группам и в зависимости от количества выкуриваемых сигарет/сут. Женщины считались курящими интенсивно, если они выкуривали >10 сигарет/сут., по этому параметру категория “курящие” была разделена на курящих с низкой и высокой интенсивностью табакокурения [5]. В соответствии с классификацией по возрасту, принятой Всемирной организацией здравоохранения в 2015 г, в анализ по данному исследованию были включены две возрастные категории — молодой возраст (25-44 лет) и средний возраст (45-64 лет) [11].

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Для статистической обработки результатов исследования применялась программа IBM СТАТИСТИКА 21.0. С использованием данных переписи населения РФ с по возрастной структурой российского городского населения была проведена стандартизация по возрасту полученных результатов исследования. Результаты для категориальных переменных представлены как доля (в %). При оценке статистической значимости между выборочными долями совокупности в двух группах использовали критерий “хи-квадрат” (χ^2) Пирсона с поправкой на непрерывность Йетса и точный критерий Фишера. В случае сравнения \geq трех групп первоначально использовали анализ таблиц сопряженности, по критерию “максимального правдоподобия хи-квадрат” (ML Chi-square), для установления статистических значимых различий между группами с последующим парным сравнением групп. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $p < 0,05$ с учетом числа степеней свободы. При парных сравнениях в четырех и более независимых группах, для исключения проблемы множественных сравнений, т.е. устранения ошибки первого рода, применяли

поправку Бонферрони. Суть поправки Бонферрони заключалась в перерасчете уровня значимости p для множественных парных сравнений по формуле p_0/n , где p_0 — исходно заданный уровень статистической значимости (0,05), n — количество парных сравнений.

Результаты

В соответствии с данными таблицы 1, стандартизованный по возрасту показатель (СП) распространенности табакокурения среди женщин ЦАО г. Тюмени составил соответственно 23,1 и 31,2% по данным первого и второго кардиологического скрининга, тенденция к росту показателя на втором скрининге была статистически значимой ($p=0,0036$). Вместе с тем, статистически значимый рост распространенности табакокурения в динамике за 20 лет имел место только среди женщин среднего возраста — 12,1 vs 23,3% ($p=0,0000$), у молодых женщин распространенность табакокурения оставалась практически стабильной — 34,0 vs 36,5% ($p=0,4862$) (таблица 1).

Статистически значимые различия в распространенности табакокурения между категориями молодого и среднего возраста были установлены по результатам как первого — 34,0 vs 12,1% ($p=0,0000$), так и второго кардиологического скрининга — 36,5 vs 23,3% ($p=0,0001$), с более высокими показателями среди молодых женщин (таблица 1).

СП низкой интенсивности табакокурения среди женщин ЦАО г. Тюмени продемонстрировал статистически значимую тенденцию к снижению, и составил 68,2 и 51,3% по данным первого и второго кардиологического скрининга, соответственно ($p=0,0006$). Двухлетняя динамика к снижению низкой интенсивности табакокурения в тюменской популяции определялась за счет негативной динамики к снижению СП в молодом возрасте — 69,1 vs 43,3% ($p=0,0000$), тогда как у женщин среднего возраста показатель оставался практически стабильным — 64,0 vs 60,9% ($p=0,7206$) (рисунок 1).

По результатам первого скрининга не было выявлено существенных различий между категориями молодого и среднего возраста по параметрам

ру низкой интенсивности табакокурения — 69,1 vs 64,0% ($p=0,5080$). Вместе с тем, по результатам второго кардиологического скрининга между этими возрастными категориями была определена статистически значимая тенденция к росту показателя — 43,3 vs 60,9% ($p=0,0125$) (рисунок 1).

СП высокой интенсивности табакокурения среди женщин ЦАО г. Тюмени составил 34,1 и 49,8% по данным первого и второго кардиологического скрининга, соответственно, был выявлен статистически значимый рост показателя ко второму скринингу ($p=0,0006$). Двадцатилетняя динамика к росту высокой интенсивности табакокурения в тюменской популяции определялась за счет негативной статистически значимой тенденции к увеличению показателя в молодом возрасте — с 30,9 до 56,7% ($p=0,0000$), тогда как у женщин среднего возраста показатель оставался практически стабильным — 36,0 vs 39,1% ($p=0,7206$) (рисунок 2).

Статистически значимые различия по выявлению табакокурения с высокой интенсивностью у женщин разных возрастных категорий были установлены по результатам второго кардиологического скрининга с наиболее высокими показателями среди женщин молодого возраста — 56,7 vs 39,1% ($p=0,0125$). На первом скрининге показатель между возрастными категориями практически не различался — 30,9 vs 36,0% ($p=0,5080$) (рисунок 2).

Анализ результатов исследования двух независимых выборок показал, что с конца прошлого века к 20-м годам нынешнего приоритеты в отношении интенсивности табакокурения у женщин существенно изменились (рисунок 3). Так, по результатам первого скрининга по параметру низкой интенсивности табакокурения жительницы г. Тюмени продемонстрировали статистически значимое превалирование над параметром высокой интенсивности как СП — 68,2 vs 34,1% ($p=0,0000$), так и соответствующих показателей в группах молодого — 69,1 vs 30,9% ($p=0,0000$) и среднего возраста — 64,0 vs 36,0% ($p=0,0051$). Ко второму скринингу СП по параметрам распределения низкой и высокой интенсивности табакокурения у тюменских женщин стал практически одинаковым — 51,3 vs 49,8% ($p=0,7681$). В среднем возрасте сохранялась тенденция превалирования низкой интенсивности табакокурения над высокой, присущая распределению показателей на первом скрининге — 60,9 vs 39,1% ($p=0,0040$). Вместе с тем, в группе 25-44 лет на втором скрининге был выявлен статистически значимый рост высокой интенсивности табакокурения над низкой интенсивностью — 43,3 vs 56,7% ($p=0,0389$); иными словами, у женщин молодого возраста тенденции по интенсивности курения табака изменились на противоположные.

Таким образом, за 20 лет ситуация среди курящих женщин в тюменской популяции кардинально

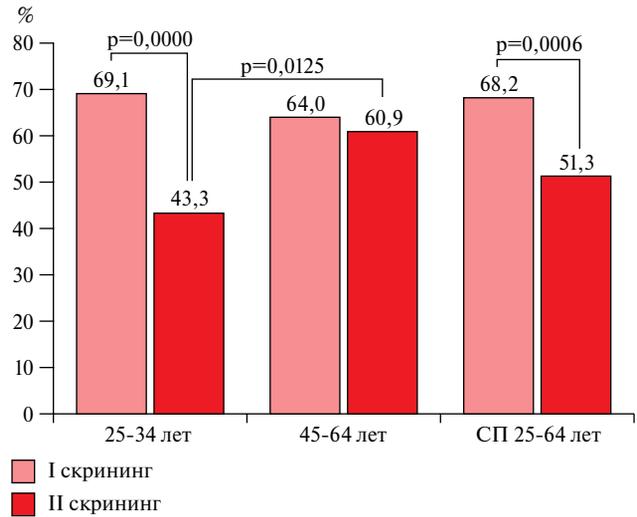


Рис. 1 Динамика низкой интенсивности табакокурения у женщин тюменской популяции за период 1996-2016гг, %.

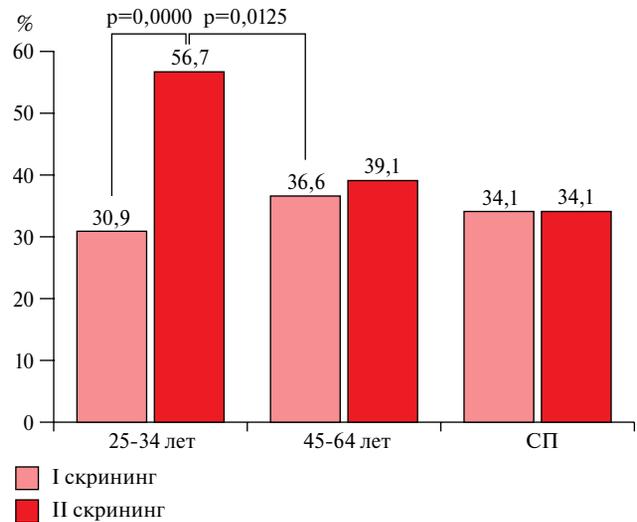


Рис. 2 Динамика высокой интенсивности табакокурения у женщин тюменской популяции за период 1996-2016гг, %.

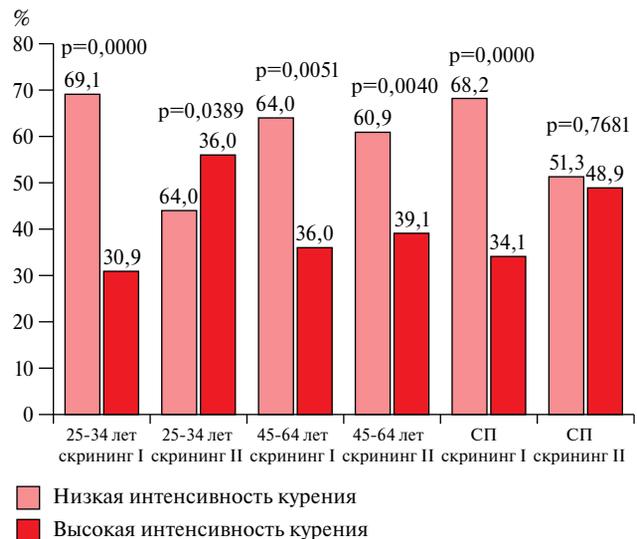


Рис. 3 Динамика интенсивности табакокурения у женщин тюменской популяции по данным I и II скринингов, %.

изменилась. По данным исследования двух независимых выборок при общей тенденции к росту распространенности табакокурения за 20-летний период произошла смена приоритетов от низкой к высокой интенсивности табакокурения, преимущественно за счет женщин молодого возраста (рисунок 3).

Обсуждение

В середине 90-х годов достаточного внимания проблеме табакокурения не уделялось, однако на сегодняшний момент ситуация изменилась в лучшую сторону. Среди российских женщин распространенность и интенсивность курения была традиционно низкой по сравнению с европейскими женщинами [2], однако, несмотря на предпринятые правительством РФ меры по ограничению табакокурения [8], на тюменской популяции за 20-летний период наблюдения выявлен рост интенсивности табакокурения среди женщин [12]. Такие меры, как графические предупреждения на табачных изделиях, запрет от курения в общественных местах, повышение стоимости на табачные изделия не дают значительного эффекта; более того, в тюменской популяции выявлен рост распространенности табакокурения среди женщин среднего возраста и, что особенно настораживает, рост интенсивности табакокурения среди женщин молодого возраста.

Согласно данным глобального опроса GATS (Global Adult Tobacco Survey), распространенность курения у женщин с 2009 по 2016гг снизилась на 8%, в то же время по данным Балановой Ю. А. и др. [5] в РФ отмечается рост распространенности и интенсивности женского табакокурения за тот же период наблюдения. Рост распространенности и интенсивности курения табака среди женщин отмечается в Китае, Индонезии, Бангладеш, а также в странах Южной Европы [3, 13].

По данным базового исследования 1996г, распространенность и интенсивность курения среди тюменских женщин оказалась достаточно высокой сравнительно с общероссийскими данными, но сопоставимой с данными сибирского региона, в частности, с результатами новосибирского скрининга 1995г [14, 15]. Анализ результатов на российской выборке показал существенный рост распространенности и интенсивности табакокурения с 1993 по 2013гг [5]. Аналогичные данные были получены и по мониторингу новосибирской популяции, проведенному в рамках проекта MONICA (Monitoring trends and determinants in Cardiovascular disease), где в возрастной группе 25-44 лет за период с 1995 по 2014гг отмечался последовательный рост распространенности и интенсивности табакокурения у женщин [16].

Настоящие результаты по росту интенсивности курения у женщин представляются оправданными, поскольку исследование было выполнено

на двух независимых выборках в период проведения глобальных социально-экономических реформ в РФ [6]. Проведенные реформы не могли не оказать значительного влияния на смену приоритетов преимущественно в молодом возрасте, в т.ч. на западный образ жизни, где женское табакокурение к началу нынешнего века намного превышало показатели в России [3, 11, 17]. Крупномасштабные профилактические программы в экономически развитых странах позволили существенно снизить эти показатели, тогда как в РФ, и в частности, на уровне Сибирского региона, превентивных мер, предпринятых на федеральном уровне, оказалось явно недостаточно.

Полученные результаты сопоставимы с официальными данными по распространенности и динамике табакокурения в Тюменской области, где в соответствии с общими тенденциями по РФ, ситуация среди женщин оказалась значительно хуже, чем среди мужчин. Так, с начала антитабачной кампании количество курящих в г. Тюмени снизилось на 10%, однако среди женщин таких позитивных сдвигов не наблюдалось, более того, отмечается увеличение табакокурения среди женщин молодого возраста. В отношении интенсивности табакокурения социологические исследования в г. Тюмени проводились с 2014г без ранжирования по полу и возрасту, однако в целом для взрослого населения за этот период отмечается снижение его интенсивности [18]. Следовательно, данные официальной статистики не позволяют судить о векторе движения эпидемиологической ситуации в отношении интенсивности табакокурения среди женщин г. Тюмени за изучаемый период, тогда как результаты представленного исследования, проведенного на двух независимых выборках, может служить научной основой для эффективного планирования программ по первичной профилактике ССЗ в регионе.

Таким образом, в рамках значительных крупномасштабных мероприятий на федеральном уровне необходимо направить усилия на снижение интенсивности табакокурения среди женщин среднеурбанизированных сибирских городов, уделяя особое внимание категории молодого возраста.

Заключение

По результатам исследования двух независимых выборок ЦАО г. Тюмени выявлена негативная 20-летняя динамика роста интенсивности табакокурения в популяции за счет категории женщин молодого возраста. У женщин молодого возраста тюменской популяции за 20-летний период при стабильном показателе распространенности табакокурения установлено перераспределение приоритетов от низкой к высокой интенсивности табакокурения — преобладание курящих с высокой интенсивностью над курящими с низ-

кой интенсивностью на втором скрининге при обратной ситуации на первом скрининге. У женщин среднего возраста тюменской популяции за 20-летний период при тенденции к росту распространенности табакокурения на первом и втором скрининге сохраняется преобладание курящих

с низкой интенсивностью над курящими с высокой интенсивностью.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290:89-97. doi:10.1001/jama.290.1.86.
- Maslennikova GYa, Oganov RG. Medical and socioeconomic damage caused by smoking in the Russian Federation: diseases of circulatory system. *Preventive medicine*. 2011;3:19-27. (In Russ.) Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Медицинский и социально-экономический ущерб, обусловленный курением табака в Российской Федерации: болезни системы кровообращения. *Профилактическая медицина*. 2011;3:19-27.
- Ng M, Freeman MK, Fleming TD. Smoking Prevalence and Cigarette Consumption in 187 Countries, 1980-2012. *JAMA*. 2014;311(2):183-92. doi:10.1001/jama.2013.284692.
- Ezzati M, Riboli E. Behavioral and dietary risk factors for noncommunicable diseases. *New Engl J Med*. 2013;365(10):954-62. doi:10.1056/NEJMra1203528.
- Balanova YuA, Shal'nova SA, Deev AD, et al. Smoking prevalence in Russia. What has changed over 20 years? *Preventive medicine*. 2015;6:47-52. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Распространенность курения в России. Что изменилось за 20 лет? *Профилактическая медицина*. 2015;6:47-52. doi:10.17116/profmed201518647-52.
- Shalnova SA, Maksimov SA, Balanova YuA, et al. Adherence to a healthy lifestyle of the Russian population depending on the socio-demographics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2452. (In Russ.) Шальнова С.А., Максимов С.А., Баланова Ю.А. и др. Приверженность к здоровому образу жизни в российской популяции в зависимости от социально-демографических характеристик населения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):2452. doi:10.15829/1728-8800-2020-2452.
- Giovino G, Mirza S, Samet J, et al. For The GATS Collaborative Group Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys. *Lancet*. 2012;380(9842):668-79. doi:10.1016/S0140-6736(12)61085-X.
- Gambaryan MG, Boytsov SA. Progress of monitoring the execution of Federal Law No. 15-FZ "On the protection of citizens' health from exposure to second-hand tobacco smoke and consequences of tobacco consumption" in the subjects of the Russian Federation. *Preventive medicine*. 2015;5:15-28. (In Russ.) Гамбарян М.Г., Бойцов С.А. О ходе мониторинга реализации Федерального закона №15-ФЗ "Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака" в субъектах Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2015;5:15-28. doi:10.17116/profmed201518515-28.
- Maslennikova GYa, Oganov RG. Selection of optimal approaches to prevention of non-communicable diseases in international partnership circumstances. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(1):4-9. (In Russ.) Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Выбор оптимальных подходов к профилактике неинфекционных заболеваний в рамках международного сотрудничества. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(1):4-9. doi:10.15829/1728-8800-2018-1-4-9.
- Chazova LV, Baubinene AV, Glazunov IS. Cooperative research on multifactorial prevention of coronary artery disease and its development into an integral program. *Therapeutic archive*. 1985;11:44-7. (In Russ.) Чазова Л.В., Баубинене А.В., Глазунов И.С. Кооперативное исследование по многофакторной профилактике ИБС и его развитие в интегральную программу. *Терапевтический архив*. 1985;11:44-7.
- Naja S, El Din Makhlof MM, Chebab MAH. An ageing world of the 21st century: a literature review. *Int J Community Med Public Health*. 2017;4(12):4363-9. doi:10.18203/2394-6040.ijcmph20175306.
- Gakova EI, Akimov MYu, Kayumova MM, Kuznetsov VA. Gender specifics of the attitudes toward tobacco smoking in various educational levels and family status among economically active men and women in Tyumen city. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(5):57-62. (In Russ.) Гакова Е.И., Акимов М.Ю., Каюмова М.М., Кузнецов В.А. Гендерные особенности отношения к табакокурению при разных уровнях образования и семейного статуса у мужчин и женщин трудоспособного возраста г. Тюмени. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(5):57-62. doi:10.15829/1728-8800-2017-5.
- Carreira H, Pereira M, Azevedo A, Lunet N. Trends in the prevalence of smoking in Portugal: a systematic review. *BMC Public Health*. 2012;12:958.
- Akimov AM. Attitudes to smoking in open population depending on education and character of labor. *The Siberian Medical Journal*. 2014;29(3):122-5. (In Russ.) Акимов А.М. Отношение к табакокурению в открытой популяции в зависимости от образования и характера труда. *Сибирский медицинский журнал*. 2014;29(3):122-5.
- Gafarov VV, Pak VA, Gagulin IV, Gafarova AV. Epidemiology and prevention of chronic noncommunicable diseases during 20 years and during the period of social-economic crisis in Russia. *Novosibirsk: SB RAMS*, 2000. p. 284. (In Russ.) Гафаров В.В., Пак В.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Эпидемиология и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в течение 2-х десятилетий и в период социально-экономического кризиса в России. *Новосибирск: СО РАМН*; 2000. с. 284. ISBN 5-93239-018-2.
- Denisova D, Malyutina S, Kozik V. Age gradient of smoking prevalence in Russia. *European J Public Health*. 2015;25(suppl 3):241. doi:10.1093/eurpub/ckv173.074.
- Akimov AM, Gakova EI, Kayumova MM, et al. Stress in the family of young people in the gender aspect. *Vrach*. 2019;30(12):60-2. (In Russ.) Акимов А.М., Гакова Е.И., Каюмова М.М. и др. Стресс в семье у лиц молодого возраста в гендерном аспекте. *Врач*. 2019;30(12):60-2. doi:10.29296/25877305-2019-12-16.
- Zakharchenko NM, Kamyunina OYu. Methodical recommendations "School for smoking cessation". Tyumen, 2017. 59 p. (In Russ.) Захарченко Н.М., Камынина О.Ю. Методические рекомендации "Школа по отказу от курения". Тюмень, 2017. 59 с.

Positive effects of renal denervation on markers of cardiovascular inflammation and left ventricular mass. 24-months follow-up

Sitkova E.S., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Ryabova T.R., Falkovskaya A.Yu., Lichikaki V.A., Zyubanova I.V., Baev A.E., Gusakova A.M.

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

Aim. To study the long-term effect of renal denervation (RDN) on left ventricular mass (LVM) and inflammatory markers in resistant hypertensive patients.

Material and methods. Forty-one patients with resistant hypertension and 24-h blood pressure (BP) 158,7±15,8/87,3±14,6 mmHg, aged 56,6±10,2 years, were enrolled in the study and undergone RDN. Mean 24-h BP, left ventricular mass (transthoracic echocardiography), high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), interleukin-1β (IL-1β), IL-6, IL-10) and tumor necrosis factor alpha (TNF-α) were assessed at baseline and 2 years after the RDN.

Results. A baseline prevalence of left ventricular hypertrophy (LVH) was 90,2%. Two years after RDN LVM and interventricular septum (IVS) decreased significantly ($p<0.05$ for both). Decrease in myocardial mass ($\Delta\text{LVM} >0$ g) was documented in 24 patients. The regression of LVM was accompanied by a significant decrease in levels of inflammatory markers — hsCRP by 38,3% ($p=0,031$), TNF-α by 60,7% ($p=0,009$), IL-1β — by 71,1% ($p=0,001$), and IL-10 by 58,2% ($p=0,001$). In patients in the absence of LVM regression only TNF-α decreased significantly (-68,8%, $p=0,001$). There was no correlation between changes of LVM and the inflammatory markers at 24 months after RDN.

Conclusion. The RDN in RH patients may have long-term cardioprotective effect in terms of significant regress of LVH, which may be partly attributed to the regress in systemic or myocardial inflammation.

Keywords: resistant hypertension, cardioprotective efficacy, left ventricular hypertrophy, renal denervation, inflammation.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: NCT 02667912.

Sitkova E.S.* — PhD, researcher, department of hypertension, ORCID: 0000-0002-0988-3642, Mordovin V.F. — professor, PhD, the head of department of hypertension, ORCID: 0000-0002-2238-4573, Pekarskiy S.E. — PhD, Senior research fellow, department of hypertension, ORCID: 0000-0002-4008-4021, Ripp T.M. — PhD, Senior research fellow, department of hypertension, ORCID: 0000-0001-5898-0361, Ryabova T.R. — PhD, researcher, department of ultrasound and functional diagnostic, ORCID: 0000-0001-8573-5695, Falkovskaya A.Yu. — PhD, Senior research fellow, department of hypertension, ORCID: 0000-0002-5638-3034, Lichikaki V.A. PhD, researcher, department of hypertension, ORCID: 0000-0003-4066-869X, Zyubanova I.V. — PhD, junior researcher, department of hypertension, ORCID: 0000-0001-6995-9875, Baev A.E. — PhD, head of the Department of Interventional Radiology, ORCID: 0000-0002-8163-1618, Gusakova A.M. — PhD, researcher, Department of Laboratory and Functional Diagnostics, ORCID: 0000-0002-3147-3025.

*Corresponding author: chekruzhova@mail.ru

ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Received: 31/08-2020

Revision Received: 11/12-2020

Accepted: 22/01-2021



For citation: Sitkova E.S., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Ryabova T.R., Falkovskaya A.Yu., Lichikaki V.A., Zyubanova I.V., Baev A.E., Gusakova A.M. Positive effects of renal denervation on markers of cardiovascular inflammation and left ventricular mass. 24-months follow-up. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2678. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2678

Положительные эффекты ренальной денервации на маркеры воспаления и массу левого желудочка. Результаты 24-месячного наблюдения

Ситкова Е. С., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Рябова Т. Р., Фальковская А. Ю., Личикаки В. А., Зюбанова И. В., Баев А. Е., Гусакова А. М.

Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. Томск, Россия

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: chekruzhova@mail.ru

Тел.: 8 (3822) 55-81-22

[Ситкова Е. С.* — к.м.н., н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-0988-3642, Мордовин В. Ф. — д.м.н., профессор, руководитель отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-2238-4573, Пекарский С. Е. — д.м.н., в.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-4008-4021, Рипп Т. М. — д.м.н., в.н.с. отделения артериальных гипертензий, доцент ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5898-0361, Рябова Т. Р. — к.м.н., н.с. отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-8573-5695, Фальковская А. Ю. — к.м.н., с.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5638-3034, Личикаки В. А. — к.м.н., н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-4066-869X, Зюбанова И. В. — к.м.н., м.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0001-6995-9875, Баев А. Е. — к.м.н., зав. отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-8163-1618, Гусакова А. М. — к.м.н., н.с. отделения функциональной и лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-3147-3025].

Цель. Изучить долгосрочные эффекты ренальной денервации (РД) на массу левого желудочка (МЛЖ) и маркеры воспаления у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследование был включен 41 пациент с резистентной АГ (среднесуточное артериальное давление (АД) $158,7 \pm 15,8/87,3 \pm 14,6$ мм рт.ст.) в возрасте $56,6 \pm 10,2$ лет, которым была проведена РД. Среднесуточное АД, масса левого желудочка (трансторакальная эхокардиография), высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, ИЛ-10 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) оценивались на исходном уровне и через 2 года после РД.

Результаты. Исходная частота гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) составила 90,2%. Через два года после РД, МЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП) значительно снизились ($p < 0,05$ для обоих показателей). Уменьшение массы миокарда (Δ МЛЖ > 0 г) было зарегистрировано у 24 пациентов. Уменьшение МЛЖ сопровождалось статистически значимым снижением уровней воспалительных маркеров — вч-СРБ на 38,3% ($p = 0,031$), ФНО- α на 60,7% ($p = 0,009$), ИЛ-1 β на 71,1% ($p = 0,001$), ИЛ-10 на 58,2% ($p = 0,001$). У пациентов, у которых не наблюдалось снижение МЛЖ, только ФНО- α значительно снизился (-68,8%, $p = 0,001$). Корреляции между изменениями МЛЖ и воспалительными маркерами через 24 месяца после РД выявлено не было.

Заключение. РД у пациентов с резистентной АГ может оказывать долгосрочное кардиопротекторное влияние в виде снижения МЛЖ, что частично может быть связано с уменьшением выраженности системного или миокардиального воспаления.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, кардиопротективный эффект, гипертрофия левого желудочка, ренальная денервация, воспаление.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: NCT 02667912.

Поступила 31/08-2020

Рецензия получена 11/12-2020

Принята к публикации 22/01-2021

Для цитирования: Ситкова Е. С., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Рябова Т. Р., Фальковская А. Ю., Личикаки В. А., Зюбанова И. В., Баев А. Е., Гусакова А. М. Положительные эффекты ренальной денервации на маркеры воспаления и массу левого желудочка. Результаты 24-месячного наблюдения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2678. doi:10.15829/1728-8800-2021-2678

AH — arterial hypertension, BP — blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, eGFR — glomerular filtration rate (by MDRD formula), hsCRP — high sensitivity C-reactive protein, IL — interleukin, IVS — interventricular septum, LVM — left ventricle mass, LVH — left ventricular hypertrophy, RDN — renal denervation, RH — resistant hypertension, SBP — systolic blood pressure, TNF- α — tumor necrosis factor alpha.

Introduction

Despite the progress in the development of antihypertensive pharmacotherapy a prevalence of uncontrolled arterial hypertension (AH) is still very high. Major classes of antihypertensive drugs can reduce blood pressure (BP), on average, by $-9.1/-5.5$ mm Hg when administered as monotherapy and around $-30/-15$ mm Hg when 3 drugs are used in combination [1]. It is obviously not enough for effective treatment of severe AH with BP higher than 180 mm Hg. Therefore, a significant proportion of treated hypertensives remain uncontrolled or treatment-resistant. The risk of stroke and myocardial infarction in patients with resistant hypertension (RH) is twice as high as in those with controlled hypertension.

According to meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies including 3325 patients, left ventricular hypertrophy (LVH) is diagnosed in 55-75% of patients with RH [2]. A negative effect of LVH on clinical course and the outcomes of myocardial infarction has been shown in a large observational study [3]. Also, LVH negatively affected the infarct size in experimental research [4]. The LVH is independent predictor of systolic dysfunction [5], sudden cardiac death and cardiovascular death. Reduction of LVH or left atrium size due to antihypertensive pharmacotherapy can have a positive effect on a risk of major cardiovascular events [6].

A role of inflammation in the development of AH and hypertensive organ damage has been widely discussed in recent decades. A variety of pro-

inflammatory and inflammatory markers have been studied for their relationship with the progression of the disease, especially, high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), interleukins and tumor necrosis factors.

One of the most promising therapeutic developments potentially capable to solve the problem of RH is catheter based renal denervation (RDN). Treatment of RH with RDN demonstrates regress of LVH, but with low predictability, and even in the absence of BP response. Also, long-term effects of RDN on LVH are not well studied.

Aim of the study is to determine the long-term effect of RDN on left ventricular mass (LVM) and inflammatory markers in patients with resistant hypertension.

Material and methods

We performed a retrospective analysis of the data from the single center study of RDN in RH patients conducted in the Cardiology Research Institute of Tomsk National Medical Research Center.

Study inclusion criteria were: hypertensive patients of both genders, 18-80 years old, office BP $> 160/90$ mmHg (systolic /diastolic, respectively) despite treatment with maximum tolerated doses of 3 antihypertensive drugs in, one of which was a diuretic. All patients provided written informed consent before inclusion in the study. The patients were excluded if they had secondary hypertension, 24-h mean systolic blood pressure (SBP) < 135 mm Hg, glomerular filtration rate (by MDRD formula) (eGFR) < 30 mL/min/ m^2 , pregnancy, extended disease of the renal arteries, severe comorbidity significantly increasing risk of the intervention.

Table 1

Baseline patients' characteristics

	Mean±SD or (%)
Number of patients	41
Age, years	56.6±10.2
Gender, males	14 (34.1%)
Duration of the disease, years	15.7±7.8
Diabetes	21 (51.2%)
CAD	21 (51.2%)
24 h SBP, mmHg	158.7±15.8
24 h DBP, mmHg	87.3±14.6
LVM, g	262,1±72.3
Serum creatinine, μmol/l	81.6±19.2
eGFR, ml/min/m ²	77.7±17.3
BP lowering drugs:	4.3±0.9
– Beta-blockers	33 (80.5%)
– ACE-inhibitor	22 (53.7%)
– Calcium channel blockers	32 (78.0%)
– Diuretic	41 (100%)
– Antagonist of aldosterone	15 (36.6%)
– Angiotensin receptor blockers	15 (36.6%)
– Alpha-adrenoblockers	1 (2.4%)
– Centrally acting	9 (21.9%)

Note: CAD — coronary artery disease, ACE-inhibitor — angiotensin converting enzyme inhibitor.

Table 2

Structure of antihypertensive therapy at baseline and 24 months after RDN

Parameters	Baseline (% of patients)	24 months (% of patients), p
Beta-blockers	80.5	82.9, p=0,78
Diuretic	100	100
ACE-inhibitor	53.7	60.9, p=0,50
Calcium channel blockers	78.0	87.8, p=0,24
Angiotensin receptor blockers	36.6	36.6
Alpha-adrenoblockers	2.4	0, p=0,31
Centrally acting	21.9	24.3, p=0,79
Antagonist of aldosterone	36.6	41.5, p=0,65

Note: ACE-inhibitor — angiotensin converting enzyme inhibitor.

Table 3

Levels of inflammatory markers before and 24 months after RDN in patients without regress of LVM

	Baseline, M (SD)	24 m, M (SD)	p
IL-1β, pg/ml	3.4 (3.1)	0.9 (0.3)	0.10
IL-6, pg/ml	3.7 (3.2)	3.3 (2.4)	0.65
IL-10, pg/ml	5.9 (4.4)	2.9 (1.5)	0.26
hsCRP, mg/l	3.8 (3.4)	3.5 (3.2)	0.53
TNF-α, pg/ml	5.4 (3.6)	1.9 (1.0)	0.001

Table 4

Levels of inflammatory markers before and 24 months after RDN in patients with regress of LVM

	Baseline, M (SD)	24 m, M (SD)	p
IL-1β, pg/ml	3.0 (2.7)	0.7 (0.3)	0.001
IL-6, pg/ml	3.7 (2.5)	4.3 (3.5)	0.84
IL-10, pg/ml	6.0 (3.3)	2.5 (0.5)	0.001
hsCRP, mg/l	4.8 (3.2)	2.9 (2.4)	0.03
TNF-α, pg/ml	4.4 (3.6)	1.6 (0.6)	0.009

The patients meeting eligibility criteria underwent RDN procedure and were followed up for a period up to 3 years. Patients were instructed to maintain concomitant drug therapy as stable as possible during the follow-up.

There were 6-, 12-, 24- and 36-months follow-up examination to assess the effectiveness and safety of renal denervation. The results of the annual observation were presented earlier. This study presents research data from 41 RH patients completed 2 year follow up. Baseline characteristics of the patients and structure of antihypertensive pharmacotherapy are summarized in the table 1. There were no deviation from the schedule of taking the drugs. Control was carried out by interviewing patients.

The following parameters were analyzed at baseline and 24 months after treatment:

1. 24-h mean SBP and DBP obtained from ambulatory BP monitoring. Only data with more than 80% of successful measurements were accepted for the analysis.

2. The thickness of interventricular septum (IVS) and posterior wall of left ventricle, LVM and indexed LVM assessed by transthoracic echocardiography. LVH was diagnosed if indexed LVM was more than 95 g/m² and 115 g/m² for women and men respectively.

3. hsCRP, interleukin-1β (IL-1β), IL-6, IL-10 and tumor necrosis factor alpha (TNF-α) measured in a blood serum by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in the absence of acute inflammation or exacerbation of chronic pathology.

4. Serum creatinine, eGFR (MDRD).

Statistical analysis: Measurement data that followed a normal distribution were expressed as mean±SD. Between-group differences in continuous (interval) variables were

assessed using T-test, Chi-square test was used to assess differences in categorical variables. Continuous relationships between interval variables were evaluated using Pearson correlation coefficients, t statistic was used to assess a significance of the relationships. A p-value <0.05 was considered as significant.

Results

Two years after RDN the 24-hour BP was significantly decreased compared to baseline (-13.1/-7.4 mm Hg SBP/DBP respectively, p<0.001 for both). The analysis of patient-reported data on the antihypertensive drug use has shown no significant changes in concomitant drug therapy throughout the follow-up (4.14±0.89 vs 4.37±0.93, p<0.16) (table 2).

The baseline prevalence of LVH in the study sample was 90.2%. Two years after RDN LVM was decreased

significantly from 269.9 ± 71.7 to 254.6 ± 58.1 g, $p=0,048$ mainly due to decrease in IVS from 14.0 ± 1.5 to 13.5 ± 1.5 g, $p=0,015$ whereas PW thickness did not change (12.9 ± 1.7 g at baseline and 12.8 ± 1.7 g, $p=0,56$).

Decrease in myocardial mass ($\Delta\text{LVM} > 0$ g) was documented in 24 patients. The regression of LVM was accompanied by significant decrease of inflammatory markers: the hsCRP by 38.3% ($p=0.031$), TNF- α by 60.7% ($p=0.009$), IL-1 β — by 71.1% ($p=0.001$), IL-10 by 58.2% ($p=0.001$) except IL-6 that did not change (table 3).

In contrast, there was no significant changes inflammatory markers level in the absence of LVM regress ($\Delta\text{LVM} < 0$ g, $n=17$). Only TNF- α decreased significantly (-68.8%, $p=0.001$) (table 4). In a both cases (with and without regress of LVH) BP decreased significantly at two years after RDN 24-h (-8.5/-5.8 and -17.3/-8.5 mm Hg respectively ($p < 0.01$ for both).

There was no correlation between changes of LVM and inflammatory markers at 24 months after RDN. There were no serious adverse events associated with the RDN.

Discussion

RDN as a method of endovascular treatment of RH demonstrates cardioprotective effects but the magnitude of the effects is highly variable. Previous studies of cardioprotective efficacy of RDN were conducted in small patient groups and had a short duration, mainly, up to one year. The regression of LVM and atrial size after RDN was confirmed in metanalysis of 12 studies with twelve months follow up including 382 patients in total [7]. There was no relationship between cardiac changes and BP reduction after RDN in these studies. Regress of LVM and reduction of the volume of subendocardial damage assessed by contrast enhanced MRI were demonstrated in 35 RH patients over 1 year follow-up after RDN in our center [8]. Currently there are only a few publications on the long-term cardioprotective efficacy of RDN. The study in 18 patients with RH has shown a definite 24-month cardioprotective effect of RDN: regression of LVH was

detected in 70.6% cases, the prevalence of concentric remodeling dropped by 47.1%. Cardiac changes were not related to the BP lowering after RDN [9].

The relationship between inflammation and hypertension has been shown in a number of studies [10]. Levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α in hypertensive patients are significantly higher compared to normotensives [11]. In particular, it has been shown that hsCRP known as a marker of vascular inflammation and remodeling is also involved in the development of LVH [12], has strong association with hypertension [13] and predicts cardiovascular complications in hypertensive patients.

The experimental studies demonstrated that mechanisms of the LVH regression after RDN are not limited to the decrease in sympathetic activity and blood pressure. The levels of expression of myocardial TNF, IL-6, TLR-4 may also be relevant in this regard. An experimental study of RDN performed in spontaneously hypertensive rats has shown that compared to the control Wistar Kyoto spontaneously hypertensive rats had markedly higher blood pressure, LVMI and protein expression of TLR4, NF- κ B, TNF- α and IL-6 in the myocardium, which were significantly reduced after RDN in contrast with sham-operated animals [14].

In 2015 a group of German authors published a study that documented a significant decrease in IL-6 and CRP whereas an increase in matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9) at 6 months after RDN [15].

The main finding of our study is that the IVS thickness and LVM assessed by echocardiography decreased significantly at 24 months after RDN. Thus, the RDN in RH patients may have long-term cardioprotective effect, which at least in part may be attributed to the regress in systemic or myocardial inflammatory activity. In spite of the research limitations (small sample, absence of control group) the results obtained are scientific interest and demand continuing the research.

Relationships and Activities: none.

Литература/References

1. Bramlage P, Hasford J. Blood pressure reduction, persistence and costs in the evaluation of antihypertensive drug treatment — a review. *Cardiovasc Diabetol.* 2009;27:8-18. doi:10.1186/1475-2840-8-18.
2. Cuspidi C, Vaccarella A, Negri F, et al. Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview. *J Am Soc Hypertens.* 2010;4(6):319-4. doi:10.1016/j.jash.2010.10.003.
3. Kannel WB, Sorlie P, Castelli WP, et al. Blood pressure and survival after myocardial infarction: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1980;45(2):326-30. doi:10.1016/0002-9149(80)90654-2.
4. Koyanagi S, Eastham CL, Harrison DG, et al. Increased size of myocardial infarction in dogs with chronic hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation Research.* 1982;50(1):55-62. doi:10.1161/01.res.50.1.55.
5. Drazner MH, Rame JE, Marino EK, et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12):2207-15. doi:10.1016/j.jacc.2003.11.064.
6. Gerdtts E, Wachtell K, Omvik P, et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension.* 2007;49(2):311-6. doi:10.1161/01.hyp.0000254322.96189.85.
7. Lu D, Wang K, Liu Q, et al. Reductions of left ventricular mass and atrial size following renal denervation: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(8):648-56. doi:10.1007/s00392-016-0964-2.

8. Sitkova ES, Mordovin VF, Ripp TM, et al. Positive effects of renal denervation on left ventricular hypertrophy and subendocardial damage. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2019;25(1):46-59. (In Russ.) Ситкова Е. С., Мордовин В. Ф., Рипп Т. М. и др. Положительное влияние ренальной денервации на гипертрофию и субэндокардиальное повреждение миокарда. Артериальная гипертензия. 2019;25(1):46-59. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-46-59.
9. Tsioufis C, Papademetriou V, Dimitriadis, et al. Long-term effects of multielectrode renal denervation on cardiac adaptations in resistant hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. J Hum Hypertens. 2016;30(11):714-9. doi:10.1038/jhh.2015.127.
10. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, et al. Roles of inflammation, oxidative stress and vascular dysfunction in hypertension. Biomed Res Int. 2014;2014:406960. doi:10.1155/2014/406960.
11. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, et al. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. J Human Hypertens. 2005;19(2):149-54. doi:10.1038/sj.jhh.1001785.
12. Mehta SK, Rame JE, Khera A, et al. Left Ventricular Hypertrophy, Subclinical Atherosclerosis, and Inflammation. Hypertens. 2007;49(6):1385-91. doi:10.1161/hypertensionaha.107.087890.
13. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, et al. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. Circulation. 2003;108(24):2993-9. doi:10.1161/01.cir.0000104566.10178.af.
14. Jiang W, Tan L, Guo Y, et al. Effect of renal denervation procedure on left ventricular hypertrophy of hypertensive rats and its mechanisms. Acta Cir Bras. 2012;27(11):815-20. doi:10.1590/S0102-86502012001100012.
15. Dörr O, Liebetrau C, Möllmann H, et al. Beneficial effects of renal sympathetic denervation on cardiovascular inflammation and remodeling in essential hypertension. Clin Res Cardiol. 2015;104(2):175-84. doi:10.1007/s00392-014-0773-4.

Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине

Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Драпкина О. М.
ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины”
Минздрава России. Москва, Россия

В статье описываются основные правила проведения наблюдательных исследований, в частности, регистров. Обсуждаются принципы оценки качества этих исследований и его влияния на полученные результаты. Сравняется возможность оценки лечебного эффекта и побочных действий в рандомизированных контролируемых исследованиях и в наблюдательных исследованиях. Приводятся примеры сопоставления различной эффективности действия одного и того же препарата, выявленной в рандомизированных контролируемых исследованиях и в наблюдательных исследованиях.

Ключевые слова: наблюдательные исследования, регистры, оценка качества, рандомизированные контролируемые исследования, оценка действия лечебных вмешательств.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 27/01-2021

Рецензия получена 08/02-2021

Принята к публикации 11/02-2021

ISSN 1728-8800 (Print)

ISSN 2619-0125 (Online)



Для цитирования: Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Драпкина О. М. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2786. doi:10.15829/1728-8800-2021-2786

Observational studies and registers. Their quality and role in modern evidence-based medicine

Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Lukina Yu. V., Lukyanov M. M., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The article describes the basic rules for conducting observational studies, in particular, registers. The principles of the assessment of its quality and impact on the results are discussed. The potential for evaluating therapeutic effect and side effects in randomized controlled trials (RCTs) and observational studies is compared. Effects of one drug identified in RCTs and observational studies are compared.

Keywords: observational studies, registers, quality assessment, randomized controlled trials, assessment of therapeutic effect.

Relationships and Activities: none.

Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Kutishenko N. P.*
ORCID: 0000-0001-6395-2584, Lukina Yu. V. ORCID: 0000-0001-8252-3099, Lukyanov M. M. ORCID: 0000-0002-5784-4525, Drapkina O. M.
ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
nkutishenko@gmail.com

Received: 27/01-2021

Revision Received: 08/02-2021

Accepted: 11/02-2021

For citation: Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Lukina Yu. V., Lukyanov M. M., Drapkina O. M. Observational studies and registers. Their quality and role in modern evidence-based medicine. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2786. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2786

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КР — клинические рекомендации, НЯ — нежелательное явление, ОИМ — острый инфаркт миокарда, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, НИКЕЯ — наблюдательное многоцентровое исследование применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца с высоким сердечно-сосудистым риском, РЕГИОН-М — РЕГИСТР больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения (Москва), β-АБ — бета-адреноблокаторы, COVID-19 — CoronaVirus Disease 2019, IONA — the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial.

С появлением доказательной медицины утвердилось мнение, что рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) являются “золотым стандартом” доказательства, в т.ч. при разра-

ботке клинических рекомендаций (КР) [1, 2]. Однако в силу целого ряда причин результаты РКИ не могут дать полные ответы на все актуальные для современной медицины вопросы. Вот почему

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nkutishenko@gmail.com

Тел.: +7 (916) 555-62-74

[Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Кутишенко Н.П.* — д.м.н., в.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Лукина Ю.В. — к.м.н., в.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Лукьянов М.М. — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

достаточно часто при создании КР приходится прибегать к результатам нерандомизированных проспективных исследований, наблюдательных исследований, в частности, регистров, а иногда и к так называемому консенсусу экспертов [3]. Цель этой публикации — кратко охарактеризовать значимость наблюдательных исследований в целом и медицинских регистров в частности, оценить их роль в современной доказательной медицине.

Что называется регистром?

Медицинские регистры (в дальнейшем “регистры”), как известно, являются видом наблюдательного исследования. До сих пор не существует четкого определения, что такое регистр. В самом общем виде под регистром понимают наблюдательное исследование, имеющее заранее оговоренную цель, в котором используются единые методы сбора научных данных [4, 5]. Последнее обстоятельство отличает регистр от базы данных, не имеющей какой-то конкретной цели, и которая является простым накоплением клинических данных [6].

Основные принципы организации регистров

Основные правила проведения регистров были рассмотрены ранее [7]. Эти правила нередко нарушаются: многие исследования, заявленные как регистры, в строгом смысле таковыми не являются [8]. В первую очередь это касается способов включения больных: классический регистр подразумевает сплошное включение за строго определенный срок всех больных в соответствии с целью регистра. Очень часто регистры подменяют базами данных, которые, как отмечалось выше, не имеют заранее оговоренной цели, поэтому анализ таких баз данных чреват серьезными ошибками [5, 6].

Виды регистров

Регистры, как и наблюдательные исследования, могут быть одномоментными, ретроспективными и проспективными [5, 7].

В ретроспективных регистрах источником данных является медицинская документация (истории болезни, амбулаторные карты), заполненная в прошлом. Соответственно, исследователям доступен только тот объем информации, который был внесен в эти медицинские документы. Поэтому им придется мириться с тем, что часть данных была внесена ошибочно или вообще не была внесена. Именно поэтому в ретроспективных регистрах высока вероятность получить ошибочные результаты при статистической обработке собранных данных [7]. Эта проблема особенно актуальна при анализе лекарственной терапии, предшествующей референсному заболеванию, данные о которой нередко либо отсутствуют, либо являются неполными. Кроме того, ретроспек-

тивные регистры не дают возможности оценить причинно-следственную связь между изучаемыми показателями. Единственным преимуществом ретроспективных регистров является возможность относительно быстро получить и проанализировать информацию, что иногда имеет важное практическое значение.

Проспективные регистры, с одной стороны, имеют несомненные преимущества перед ретроспективными, т.к. позволяют собирать информацию непосредственно в момент обследования больных, а не пользоваться медицинской документацией, которая нередко содержит неполные, ошибочные данные или вообще не содержит интересующих исследователя данных. В последнем случае говорят о “пропущенных данных” (missing data) [9, 10]. Например, в ретроспективной части регистра ПРОФИЛЬ-ИМ (Проспективный амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда) отсутствовала информация о наличии дислипидемии в анамнезе почти у половины больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ) [11]. Если доля пропущенных данных велика, анализ материала может привести к искаженным результатам [8].

Разнородная информация, встречающаяся при анализе медицинской документации (в первую очередь это касается ретроспективных регистров), требует обязательной разработки единых алгоритмов оценки имеющегося материала, хотя такой алгоритм также может стать источником ошибок. Например, при анализе историй болезни больных острым инсультом в регистре РЕГИОН-М (РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения, Москва) у некоторых больных в диагнозе не упоминался сахарный диабет, а в назначениях, в т.ч. и при выписке из стационара, присутствовали сахароснижающие препараты [12, 13]. Понятно, что алгоритм установки реального диагноза в таких случаях должен быть единым. В регистре РЕГИОН-М было принято решение, что у больных, имеющих в назначениях сахароснижающие препараты, должен фиксироваться диагноз сахарного диабета, несмотря на его отсутствие в официальном диагнозе. Безусловно, это привело к расхождению данных регистра и госпитальной статистики.

Следует помнить, что только проспективные регистры позволяют оценить причинно-следственную связь между теми или иными характеристиками включенных в исследование больных и исходами болезни [14, 15]. При этом нельзя не отметить, что попытки оценить причинно-следственные связи в ретроспективных регистрах встречаются постоянно [16].

Недостатком проспективных регистров является их высокая стоимость и длительный пе-

риод времени, необходимый для получения отдаленных результатов. Определенным выходом в данной ситуации могут быть так называемые ретро-проспективные регистры. Этот тип исследований возможен лишь при тех заболеваниях, которые отличаются острым началом и специфической, достаточно выраженной клинической картиной (например, ОИМ или инсульт), что обеспечивает почти 100%-ную обращаемость и позволяет регистрировать почти все случаи болезни. Типичным примером ретро-проспективного регистра является регистр ЛИС (Любецкое исследование смертности больных, перенесших ОИМ) [17].

Качество регистров

Одним из важнейших условий того, что наблюдательное исследование сможет предоставить важную информацию для клинической практики, является типичность или соответствие реальной клинической практике включаемых в регистр больных [5]. Эта задача в основном решается путем последовательного включения за определенный промежуток времени всех без исключения больных, отвечающих цели и задачам регистра. Такой принцип обеспечивает максимальное соответствие результатов, полученных в регистрах, с реальной клинической практикой. Более того, в регистры могут быть включены пациенты, которые по разным причинам не включались в РКИ, поэтому данные РКИ для таких пациентов отсутствуют (на Западе принят термин “real-world patients”) [5].

Качество регистров напрямую зависит от качества сбора данных или первичного материала. Если в ретроспективных регистрах повлиять на это (как было указано ранее) практически невозможно, то в проспективных регистрах улучшение качества достигается созданием дополнительных возможностей получения информации, предусмотренных протоколом исследования.

Так, в госпитальном регистре больных COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) ТАРГЕТ-ВИП (Перспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией) протокол был разработан таким образом, что недостаток информации в историях болезни, в частности по факторам риска, имеющимся соматическим заболеваниям, медикаментозной терапии перед поступлением в стационар, восполнялся прямым опросом больных в стационаре по специально созданной анкете [18]. В дальнейшем это существенно повысило информативность этого регистра, позволило учесть некоторые ошибки при заполнении истории болезни, уточнить ряд данных, отсутствовавших в первичной документации.

Регистры и базы данных

Бурно прогрессирующее в последнее время создание огромных баз данных (big data) дало повод некоторым исследователям считать их альтернативой не только регистрам, но и РКИ. Создаются специальные статистические приемы, позволяющие имитировать РКИ внутри таких баз данных, проводить “псевдорандомизацию” и т.д. Как уже отмечалось выше, регистр принципиально отличается от базы данных. Являясь видом клинического исследования, регистр, в отличие от базы данных, имеет определенные цели, задачи, выполняется в соответствии с ранее разработанным протоколом исследования. Более того, протоколы и материалы для пациентов в наблюдательных исследованиях должны подаваться на рассмотрение и утверждение этическими комитетами [5].

Регистры и РКИ

Регистры и РКИ имеют совершенно различные цели. Регистры, как и базы данных, в принципе не предназначены для оценки эффективности различных лечебных вмешательств, поскольку, в отличие от РКИ, подвержены влиянию так называемых “вмешивающихся” (confounding) факторов, которые не позволяют вычлнить непосредственный эффект вмешательства [1]. Тем не менее, в медицине нередко возникают ситуации, когда приходится обращаться к наблюдательным исследованиям, регистрам в частности, для оценки эффективности лечебных вмешательств. Таких ситуаций может быть несколько.

Во-первых, это ситуации, когда данные РКИ об эффективности того или иного вмешательства отсутствуют полностью. Чаще всего это встречается при внезапном возникновении новых заболеваний, как правило, инфекционных. Классическим примером является пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В начале пандемии не существовало ни одного РКИ, подтверждающего эффективность какого-либо препарата при этом заболевании. При создании временных КР приходилось ориентироваться на данные исследований *in vitro*, клинический опыт, результаты наблюдательных исследований, а также соглашения экспертов. Сейчас хорошо известно, что многие сделанные таким образом выводы оказались ошибочными. В первую очередь, это касалось многих противовирусных препаратов, в т.ч. гидроксихлорохина. Проведенные впоследствии РКИ выявили положительное влияние некоторых препаратов на течение заболевания, но радикального средства для лечения коронавирусной инфекции пока не найдено.

Реже подобные ситуации встречаются и при хорошо известных заболеваниях. Например, до сих пор не знаем, какой из нескольких имеющихся в распоряжении клинициста пероральных антикоагулянтов более эффективен и безопасен для про-

филактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий, т.к. РКИ по прямому сравнению этих препаратов не было, более того, они вряд ли будут проведены в будущем.

Тем не менее, следует признать, что в отсутствие РКИ для решения вопроса о возможности применения того или иного препарата при конкретном заболевании мы вынуждены обращаться к исследованиям более низких уровней доказательности, из которых, в первую очередь, надо назвать качественно выполненные регистры.

Во-вторых, существуют ситуации, когда РКИ в принципе не может быть проведено по этическим соображениям. Примером являются беременные женщины, у которых проведение РКИ запрещено. Поэтому до сих пор неизвестно, каким антигипертензивным препаратом лучше всего лечить артериальную гипертензию при беременности (если в этом есть необходимость). КР, решая этот вопрос, опираются на данные либо очень старых РКИ, либо на данные наблюдательных исследований [19].

В-третьих, нередко в медицине встречаются ситуации, когда результаты РКИ, даже достаточно убедительные, устаревают. Примером является способность β -адреноблокаторов (β -АБ) улучшать прогноз жизни больных, перенесших ОИМ. Классические РКИ, доказавшие эту способность β -АБ, были выполнены в так называемую “дореперфузионную эпоху”, когда не проводилась ангиопластика при ОИМ, а также отсутствовали широко применяющиеся сейчас препараты — статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и некоторые другие. Поэтому остается неизвестным, будут ли β -АБ действовать также, как они действовали в давно проведенных РКИ, в условиях сильно отличающейся базовой терапии. Тем не менее, современные КР продолжают включать β -АБ практически на тех же основаниях, что и несколько десятилетий назад.

Вполне понятно, что неоднократно предпринимались попытки оценить эффективность β -АБ в современных условиях, используя для этого проспективные регистры. Так, например, в рамках регистра ОИМ FAST-MI (French registry on acute ST-elevation and non ST-elevation myocardial infarction 2010) были выделены группы больных, получавшие и не получавшие β -АБ. С помощью специального метода статистического анализа (методика “propensity score”) были выделены две одинаковые подгруппы, отличавшиеся только фактом приема или не приема β -АБ. Анализ показал, что при отдаленном наблюдении влияние β -АБ на вероятность возникновения осложнений сохранялось только в течение 1 года [20]. Авторы сделали вывод, что через 1 год после ОИМ β -АБ могут быть отменены. Трудно сказать, однако, можно ли с помощью данного исследования рекомендовать изменить реаль-

ную практику назначения β -АБ, пусть даже и доказанную много лет назад.

Недавно в рамках известного Датского регистра был проведен анализ влияния β -АБ на вероятность смерти от сердечно-сосудистых причин и частоту несмертельных сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших ОИМ и не имеющих сердечной недостаточности. Этот анализ вообще не показал положительного влияния β -АБ на вероятность сердечно-сосудистых осложнений в сроки от 3 мес. до 3 лет после ОИМ [21]. Естественно, после получения таких результатов возникает вопрос, следует ли изменять действующие КР в отношении применения β -АБ у таких больных? Четкого ответа на этот вопрос нет: с одной стороны, если данные наблюдательного исследования не подтверждают результатов РКИ, ориентируются на последнее как на исследование с более высоким уровнем доказательства. С другой стороны, отмеченные выше ограничения РКИ с β -АБ не могут не приниматься во внимание.

Оценка реальной эффективности лечения

Хорошо известно, что РКИ демонстрируют эффективность лечебного вмешательства в идеальных условиях, когда эффект объективно оценивается, тщательно титруются дозы препарата, контролируется приверженность пациента к его приему. В условиях реальной клинической практики ситуация может существенно отличаться от той, что имеет место в РКИ. Вот почему в западной литературе в последнее время используются два термина — “efficacy” (эффект, продемонстрированный в РКИ) и “effectiveness” (эффект, демонстрирующийся в реальных условиях). Однако не совсем понятно, с помощью каких видов исследований можно оценивать “effectiveness”. Современные КР не дают четкого ответа на этот вопрос [15]. По-видимому, именно наблюдательные исследования, и в первую очередь регистры, лучше всего подходят для этой цели. Следует отметить, однако, что, в отличие от РКИ, до сих пор не существует какого-либо стандарта на проведение исследований такого рода. Видимо, по этой причине наблюдательные исследования нередко демонстрируют не заниженный, а завышенный эффект препарата в сравнении с РКИ.

Так, в РКИ IONA (the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial) [22] было показано, что добавление никорандила к стандартной терапии больных стабильно протекающей ишемической болезнью сердца (ИБС) достоверно уменьшало вероятность развития комбинированной первичной конечной точки — смерти от ИБС, нефатального ОИМ, экстренной госпитализации из-за ухудшения течения ИБС. В наблюдательном исследовании (фактически, это был регистр) JCAD (the Japanese Coronary Artery Disease study)

[23] были выделены больные, которым назначали никорандил. С помощью методики propensity score были сформированы две совершенно одинаковые группы: получавшие и не получавшие никорандил. Анализ показал, что в группе больных, получавших никорандил, не только частота сердечно-сосудистых событий, но и общая смертность были ниже, чем в группе больных, не получавших никорандил. Как видно, наблюдательное исследование продемонстрировало существенно более выраженный эффект никорандила в отношении прогноза, чем РКИ. Такой результат представляется маловероятным, можно предположить, что в этом исследовании эффект препарата был завышен за счет уже упомянутых вмешивающихся факторов, свойственных любому наблюдательному исследованию.

Также было выполнено сравнение действия никорандила на вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений в исследовании IONA и в собственном наблюдательном исследовании НИКЕЯ (Наблюдательное многоцентровое исследование применения никорандила у больных стабильной ИБС с высоким сердечно-сосудистым риском), в которое больные включались по принципу регистра. В отличие от упомянутого выше исследования в наблюдательной программе НИКЕЯ были продемонстрированы результаты, аналогичные полученным в РКИ: прием никорандила приводил к значимому снижению относительного риска всех сердечно-сосудистых событий, включенных в первичную комбинированную конечную точку, хотя в отношении отдельных ее компонентов, как и в исследовании IONA, различия не достигли статистической значимости [24].

Роль регистров в современной доказательной медицине

Несмотря на то, что регистры уступают РКИ в оценке эффективности лечебных вмешательств, современная доказательная медицина отводит им вполне определенную роль. Европейское общество кардиологов относит регистры к самому низкому уровню доказательства — “С”. Однако американская ассоциация кардиологов считает, что хорошо спланированный регистр относится к уровню доказательства “В”, регистры же с методическими дефектами относят к уровню доказательства “С”. Ряд авторов считает, что грамотно спланированные регистры недостаточно используются в современных систематических обзорах, в частности, для оценки эффективности лечения [25].

Литература/References

1. Harris M, Taylor G, Jackson D. Clinical evidence made easy. Banbury. 2014;1-212.
2. Wang D, Bakhai A. Clinical trials. A practical guide to design, analysis and reporting. London. 2006;1-480.

Оценка нежелательных явлений (НЯ) лекарственной терапии

Считается, что регистр является идеальной моделью для отслеживания НЯ лекарственной терапии, превосходя в этом плане РКИ. Как правило, регистры имеют большую длительность наблюдения, в них включают более широкий круг больных, поэтому высока вероятность того, что НЯ, не выявленные в РКИ, будут обнаружены.

В то же время, выявление НЯ фармакотерапии в наблюдательном исследовании представляет определенные трудности: далеко не всегда можно установить связь между НЯ и конкретным лекарственным препаратом (особенно, когда больной принимает ряд лекарственных препаратов), квалификация врача, участвующего в регистре, далеко не всегда достаточна для регистрации и оформления сообщения о НЯ. Напротив, в РКИ исследователи четко ориентированы на выявление НЯ, строго ведется учет всех принимаемых препаратов и приверженности к ним.

Практика показывает, что большинство НЯ отмечали в ходе выполнения РКИ. Тем не менее, есть примеры, когда конкретные НЯ выявляли уже после проведения РКИ на пострегистрационном этапе, когда препарат начинал использоваться в условиях реальной клинической практики. Это относится к таким препаратам как мифефрадил, цериастатин, римонабант, омапатрилат. Названные препараты после выявления серьезных НЯ были изъяты из клинической практики.

Заключение

Таким образом, совершенно очевидно, что наблюдательные исследования, и регистры в частности, уступают РКИ в способности достоверно оценивать эффект лечебных вмешательств. Однако отсутствие РКИ или невозможность их проведения заставляют прибегать к наблюдательным исследованиям для анализа реальной эффективности вмешательства. С этой точки зрения грамотно спланированные проспективные регистры представляют наибольший интерес. На сегодняшний день, однако, отсутствуют единые методические подходы для проведения такого рода анализа. Это диктует необходимость разработки основных правил оценки действия лечебных вмешательств в рамках регистров.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

3. Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. 3rd edition. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US);2014 Apr. Report No.: 13(14)-EHC111.

4. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, et al. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA*. 2009;301(8):831-41. doi: 10.1001/jama.2009.205.
5. Gitt AK, Bueno H, Danchin N, et al. The role of cardiac registries in evidence-based medicine. *Eur Heart J*. 2010;31:525-9. doi:10.1093/eurheartj/ehp596.
6. Pass HI. Medical registries. Continued attempts for robust quality data. *J Thorac Oncol*. 2010;5:S198-9. doi:10.1097/JTO.0b013e3181dcf957.
7. Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. Registers in cardiology: their principles, rules, and real-word potential. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(1):4-9. (In Russ.) Бойцов С. А., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(1):4-9. doi:10.15829/1728-8800-2013-1-4-9.
8. Steg PG. Heart rate management in coronary artery disease: the CLARIFY registry. *Eur Heart J*. 2009;11(Suppl. D):D13-8.
9. Little R, Kang S. Intention-to-treat analysis with treatment discontinuation and missing data in clinical trials. *Stat Med*. 2015;34(16):2381-90. doi:10.1002/sim.6352.
10. Siddique J, Brown CH, Hedeker D, et al. Missing Data in Longitudinal Trials — Part B, Analytic Issues. *Psychiatr Ann*. 2008;38(12):793-801. doi:10.3928/00485713-20081201-09.
11. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Sichinava DP, et al. Prospective outpatient registry of myocardial infarction patients (PROFILE-MI): study design and first results. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(1):81-6. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Сичинава Д. П. и др. Проспективный амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ПРОФИЛЬ-ИМ): дизайн исследования и первые результаты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(1):81-6. doi:10.15829/1728-8800-2018-1-81-86.
12. Voronina VP, Zagrebelnyi AV, Lukina YuV, et al. Features of cerebral stroke course in patients with diabetes mellitus according to the REGION-M register. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(5):60-5. (In Russ.) Воронина В. П., Загребельный А. В., Лукина Ю. В. и др. Особенности течения мозгового инсульта у больных сахарным диабетом по данным регистра РЕГИОН-М. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(5):60-5. doi:10.15829/1728-8800-2019-5-60-65.
13. Zagrebelny AV, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Associated with in-hospital mortality in patients after acute cerebrovascular accident (according to the REGION-M REGISTER). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):62-9. (In Russ.) Загребельный А. В., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П. и др. Анализ факторов, ассоциированных с госпитальной летальностью, у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по данным регистра РЕГИОН-М). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):62-9. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2443.
14. Bhatt DL, Drozda JP, Shahian DM. ACC/AHA/STS statement on the future of registries and the performance measurement enterprise. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(20):2230-45. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.010.
15. ISPE. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(2):200-8. doi:10.1002/pds.1471.
16. Glybochko P, Fomin V, Avdeev S, et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020;29(2):21-9. (In Russ.) Глыбочко П. В., Фомин В. В., Авдеев С. Н. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(2):21-9. doi:10.32756/0869-5490-2020-2-21-29.
17. Martsevich SYu, Ginsburg ML, Kutishenko NP, et al. LIS study (Lyubertsy study of mortality in patients after acute myocardial infarction): the patients' portrait. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6):89-93. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Гинзбург М. Л., Кутишенко Н. П. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(6):89-93.
18. Drapkina OM, Karpov OE, Lukyanov MM, et al. Prospective in-hospital registry of patients with suspected or documented COVID-19 infection and community acquired pneumonia (TARGET-VIP): characteristics of patients and assessment of in-hospital outcomes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):79-88. (In Russ.) Драпкина О. М., Карпов О. Э., Лукьянов М. М. и др. Проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП): характеристика включенных больных и оценка исходов стационарного этапа лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):79-88. doi:10.15829/1728-8800-2020-2727.
19. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
20. Hanssen M, Cottin Y, Khalife K, et al. French registry on acute ST-elevation and non ST-elevation myocardial infarction 2010. *FAST-MI 2010*. *Heart*. 2012;98(9):699-705. doi:10.1136/heartjnl-2012-301700.
21. Holt A, Blanche P, Zareini B, et al. Effect of long-term beta-blocker treatment following myocardial infarction among stable, optimally treated patients without heart failure in the reperfusion era: a Danish, nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2021;00:1-8. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1058.
22. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomized trial. *Lancet*. 2002;359(9314):1269-75. doi:10.1016/S0140-6736(02)08265-X.
23. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. *Circ J*. 2010;74(3):503-9. doi:10.1253/circj.cj-09-0649.
24. Lukina YV, Kutishenko NP, Martsevich SY. Efficacy, Safety and Long-term Outcomes of Nicorandil Use in Patients with Stable Ischemic Heart Disease According to the Results of Randomized and Observational Studies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(5):641-8. (In Russ.) Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю. Эффективность, безопасность и отдаленные исходы применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца по результатам рандомизированного и наблюдательного исследований. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(5):641-8. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-5-641-648.
25. Jones CW, Keil LG, Weaver MA, et al. Clinical trials registries are under-utilized in the conduct of systematic reviews: a cross-sectional analysis. *Syst Rev*. 2014;3:126-32. doi:10.1186/2046-4053-3-126.

Радионуклидная диагностика кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией

Аншелес А. А., Сергиенко И. В., Прус Ю. А., Сергиенко В. Б.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России. Москва, Россия

Высокая эффективность современной химиотерапии позволила добиться больших успехов в лечении онкологических заболеваний. Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы являются основным недостатком противоопухолевой терапии, часто требующей использования низких и менее эффективных доз или даже прекращения приема препарата. Методы радионуклидной диагностики наиболее чувствительны в плане раннего выявления повреждения и дисфункции миокарда левого желудочка на фоне химиотерапии. В данном обзоре представлены современные данные о возможностях радионуклидной оценки кардиотоксичности.

Ключевые слова: кардиотоксичность, кардиоонкология, антрациклины, сердечная недостаточность, радионуклидная диагностика.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом Российского фонда фундаментальных исследований (№ 19-02-00244-а).

ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Поступила 07/04-2020

Рецензия получена 21/04-2020

Принята к публикации 07/05-2020



Для цитирования: Аншелес А. А., Сергиенко И. В., Прус Ю. А., Сергиенко В. Б. Радионуклидная диагностика кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2537. doi:10.15829/1728-8800-2021-2537

Nuclear imaging of chemotherapy-induced cardiotoxicity

Ansheles A. A., Sergienko I. V., Prus Yu. A., Sergienko V. B.
National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

The high efficiency of modern chemotherapy has made it possible to achieve great success in the treatment of cancer. Cardiovascular adverse effects are a major disadvantage of anticancer therapy, often requiring low and less effective doses or even drug withdrawal. Nuclear imaging techniques are the most sensitive in early detection of left ventricular damage and dysfunction during chemotherapy. This review presents modern data on the potential of nuclear imaging of cardiotoxicity.

Keywords: cardiotoxicity, cardio-oncology, anthracyclines, heart failure, nuclear imaging.

*Corresponding author:
a.ansheles@gmail.com

Received: 07/04-2020

Revision Received: 21/04-2020

Accepted: 07/05-2020

For citation: Ansheles A. A., Sergienko I. V., Prus Yu. A., Sergienko V. B. Nuclear imaging of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2537. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2537

Relationships and Activities. This study was supported by a grant from the Russian Foundation for Basic Research (№ 19-02-00244-a).

Ansheles A. A. * ORCID: 0000-0002-2675-3276, Sergienko I. V. ORCID: 0000-0003-1534-3965, Prus Yu. A. ORCID: 0000-0002-5663-3005, Sergienko V. B. ORCID: 0000-0002-0487-6902.

ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, С-ОЭКТ — ОЭКТ с ЭКГ-синхронизацией, ПЭТ — позитронная эмиссионная томография, РНД — радионуклидная диагностика, РТВГ — радионуклидная томографиология, РФП — радиофармпрепарат, СН — сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, ЭхоКГ — эхокардиография, ^{99m}Tc-МИБИ — ^{99m}Tc-технеций-метокси-изобутил-изонитрил, ¹²³I-МИБГ — ¹²³I-мета-йод-бензилгуанидин, ¹⁸F-ФДГ — ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза, ¹²³I-ВМПП — йод-123 фенил-метилпентадекановая кислота, ¹¹¹In-Tz — ¹¹¹In-трастузумаб, HER2 — рецептор 2 эпидермального фактора роста человека, MUGA — радионуклидная вентрикулография с мечеными эритроцитами.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: a.ansheles@gmail.com

Тел.: +7 (926) 363-76-66

[Аншелес А. А. * — д.м.н., с.н.с. отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ, ORCID: 0000-0002-2675-3276, Сергиенко И. В. — д.м.н., г.н.с. лаборатории фенотипов атеросклероза, ORCID: 0000-0003-1534-3965, Прус Ю. А. — аспирант, лаборант-исследователь лаборатории фенотипов атеросклероза, ORCID: 0000-0002-5663-3005, Сергиенко В. Б. — д.м.н., профессор, руководитель отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ, ORCID: 0000-0002-0487-6902].

За последние несколько десятилетий ранняя диагностика и разработка новых противоопухолевых препаратов значительно улучшила прогноз онкологических пациентов. К сожалению, многие из этих препаратов имеют ряд побочных эффектов со стороны сердца, в частности, относящихся к, так называемой, кардиотоксичности. Ее раннее выявление и своевременное лечение является одной из задач современной кардиоонкологии, и решение этой задачи не только уменьшает частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений, но и обеспечивают лучшую эффективность лечения основного заболевания [1]. Наиболее часто кардиотоксические эффекты вызывают такие препараты, как антрациклины, циклофосфамид, моноклональные антитела и ингибиторы тирозинкиназы. К сожалению, имеющиеся знания о патофизиологии кардиотоксичности не являются исчерпывающими, в результате чего ее проявления в большинстве случаев обнаруживаются уже на этапе манифестации сердечно-сосудистого заболевания. Необратимые кардиотоксические эффекты вызваны продукцией в клетках свободных радикалов, нарушением адreнергических функций и, в конечном итоге, гибелью кардиомиоцитов из-за перегрузки кальцием. В числе сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии не только развитие систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и сердечной недостаточности (СН), но и миокардиты, аритмии, тромбозы, коронарная, перикардиальная и клапанная патология [2]. Все же именно снижение сократимости ЛЖ является наиболее часто наблюдаемым проявлением кардиотоксичности, и оно сопряжено с повышенной смертностью во время и после проведения химиотерапии [3]. Кардиотоксичность, индуцированная химиотерапией, определяется как снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ за счет гипокинезии (диффузной либо более выраженной в межжелудочковой перегородке), с появлением симптомов застойной СН. Достоверным считается снижение ФВ ЛЖ от базовых значений, как минимум, на 5%, либо до значения <55% с появлением признаков и симптомов застойной СН, или, как минимум, на 10% или до значения <50% без симптомов СН [4]. Снижение ФВ более чем на 10% или до значения <50% является клиническим основанием для прекращения приема назначенного противоопухолевого препарата [5].

Таким образом, именно оценка ФВ ЛЖ в динамике является наиболее важной для выявления критериев кардиотоксичности. При этом особую роль играет максимально точная оценка изменения ФВ ЛЖ, что накладывает значительные требования к качеству изображений и интра-/межоператорской воспроизводимости [6]. Необходимо подчеркнуть, что при разных методах исследования нормой является различное значение ФВ ЛЖ [7-9].

Эхокардиография (ЭхоКГ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются наиболее часто используемыми визуализирующими методами неинвазивной оценки сократимости ЛЖ. Двумерная ЭхоКГ является наиболее доступным методом, однако его точность невысока в связи с геометрическими допущениями, а вариабельность при измерении ФВ ЛЖ составляет порядка 10 ед. %, поэтому возможность достоверно зафиксировать снижение ФВ в динамике на 5-10 ед. % данным методом считается сомнительной [6]. Трехмерная ЭхоКГ является более точным методом измерения объема и функции ЛЖ [10]. Тем не менее ЭхоКГ может быть выполнена с достаточной точностью только у 60% пациентов с ограничениями акустического окна, в частности, после мастэктомии [11]. Более точным методом оценки функциональных параметров сердца является МРТ благодаря низкой вариабельности измерения ФВ ЛЖ (от 2,4% до 7,3%), отсутствию недостатков ЭхоКГ и возможности структурной оценки миокарда, в т.ч. отека и фиброза [12]. В настоящее время оценка ФВ ЛЖ в динамике с помощью МРТ наиболее часто используется в качестве верифицирующего метода при оценке эффективности кардиопротективных препаратов [13, 14]. Недостатком МРТ остается длительность исследования (10-20 мин), ограничения у пациентов с клаустрофобией и наличием имплантированных устройств, а также высокая стоимость, особенно с учетом необходимости нескольких повторных исследований.

Методы радионуклидной диагностики (РНД): сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) также играют важную роль в оценке и наблюдении за онкологическими пациентами, которым была назначена потенциально кардиотоксическая химиотерапия. Основное преимущество методов РНД, играющее особую роль в этих случаях, — это доказанная высокая воспроизводимость и оператор-независимость, обусловленная полностью автоматическим сбором данных [7, 15]. Кроме того, помимо возможности точной оценки ФВ и чувствительной оценки ее динамики, РНД располагает рядом других индикаторов для неинвазивной оценки более ранних биологических процессов, предшествующих анатомическому и тем более функциональному поражению миокарда [16].

Радионуклидная (томо)вентрикулография. Плannарная ЭКГ-синхронизированная вентрикулография (MUGA) с мечеными эритроцитами является зарекомендовавшим себя методом на протяжении более 40 лет [17]. При этом исследовании записывается серия суммационных изображений полостей сердца на нескольких (обычно 16) стадиях сердечного цикла. Это позволяет с высокой точностью

и воспроизводимостью оценивать объем полости и ФВ ЛЖ, в т.ч. у онкологических пациентов [18]. В исследовании с включением пациентов с неходжкинской лимфомой и терапией доксорубицином в высокой кумулятивной дозе была показана чувствительность метода 90% и специфичность 72% в прогнозировании развития хронической СН [19]. Эти данные были дополнены исследованием, в котором было показано, что между клиническими симптомами СН и снижением ФВ ЛЖ могут быть значительные расхождения. Так, у 66% пациентов с клинической картиной доксорубицин-индуцированной СН не было выявлено достоверного снижения ФВ ЛЖ по данным планарной MUGA [20]. Очевидно, что пациенты с хронической СН и сохранной ФВ ЛЖ составляют отдельную категорию, которая требует более глубокого исследования миокарда, нежели оценка только лишь его сократительной способности [21, 22]. Томографический вариант радионуклидной вентрикулографии — радионуклидная томовентрикулография (РТВГ) позволил поднять чувствительность оценки нарушений сократимости миокарда на новый уровень. Появилась возможность более тонко оценивать нарушения глобальной и локальной сократимости, систолической и диастолической функции как ЛЖ, так и правого желудочка, что, по данным некоторых исследований, позволило более точно мониторировать и персонализировать терапию у пациентов с СН [20]. Имеются данные о том, что при РТВГ несколько занижаются значения ФВ по сравнению с радионуклидной вентрикулографией (как равновесной, так и по первому прохождению) и ЭхоКГ, однако в целом эти методы имеют хорошую кросс-корреляцию [23]. В то же время, максимальная точность вычисления ФВ ЛЖ по данным РТВГ зависит от ряда факторов, в т.ч. от числа кадров в пределах интервала R-R (предпочтительно 16) и качества исполнения протокола исследования. Новую жизнь вентрикулографическим методикам может дать внедрение новых моделей однофотонных томографов на базе кадмий-цинк-теллуридных (CZT) детекторов [24].

Сцинтиграфия с ^{111}In -антимииозином. Антимииозин является специфическим маркером повреждения клеток миокарда и некроза. Он связывается с внутриклеточным мииозином при нарушении целостности сарколеммы, вызывающем необратимое повреждение клеток. Накопление антимииозина, меченного ^{111}In , изучалось при инфаркте миокарда, миокардите, отторжении трансплантата сердца и антрациклиновой кардиотоксичности [25]. Сцинтиграфия и ОЭКТ с данным радиофармпрепаратом (РФП) может играть роль при субклинической оценке дисфункции ЛЖ [26]. В частности, после цикла курсов антрациклиновой химиотерапии у пациентов с раком молочной

железы без сердечно-сосудистых факторов риска или предшествующей химиотерапии или лучевой терапии средостения происходило накопление меченого антимииозина, при этом уровень накопления данного РФП коррелировал с последующим снижением ФВ ЛЖ. У пациентов с повышенным накоплением данного РФП в миокарде (отношение накопления сердце/средостение $\geq 1,9$) при кумулятивной дозе доксорубицина 240–300 мг/м² развилось более выраженное снижение ФВ ЛЖ ($>10\%$) при последующей кумулятивной дозе 420–600 мг/м² [25]. Кроме того, у пациентов со стойким снижением ФВ накопление ^{111}In -антимииозина было более выраженным по сравнению с теми, у кого снижение ФВ было обратимым — $1,83 \pm 0,37$ vs $1,52 \pm 0,21$ ($p < 0,01$) [27]. Таким образом, сцинтиграфия с ^{111}In -антимииозином оказалась полезной в качестве маркера повышенного риска развития СН у пациентов, находящихся на терапии повышенными дозами антрациклинов, в т.ч. для выявления пациентов с более высокой вероятностью развития необратимой дисфункции ЛЖ, которая потребует отмены данного препарата.

Сцинтиграфия с ^{123}I -мета-йод-бензилгуанидином (МИБГ). МИБГ является структурным аналогом норадреналина, однако не подвергается метаболизму, накапливаясь в пресинаптических адренергических терминалях и, таким образом, позволяя их визуализировать. На фоне химиотерапии активируется компенсаторный ответ организма в виде повышения активности адренергической и ренин-ангиотензиновой систем для сохранения кровоснабжения органов, а именно: отмечается повышение высвобождения норадреналина, что ведет к истощению его депозитов и снижению активности его переносчика hNET1 [28]. Это приводит к снижению захвата МИБГ и ускорению его вымывания. В ряде исследований было показано, что снижение относительного накопления МИБГ в миокарде ($\text{H/M} < 1,9$) чаще отмечается у пациентов, принимающих более высокую дозу доксорубицина, и является прогностическим фактором снижения ФВ ЛЖ в дальнейшем [25].

Сцинтиграфия с ^{111}In -трастузумабом. Терапия антрациклинами у онкологических больных может повышать экспрессию кардиомиоцитами рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER2). У пациентов, предварительно получавших антрациклины, трастузумаб — препарат с прямым эффектом на HER2 — может вызывать кардиотоксические эффекты в результате ингибирования не только HER2 опухолевых клеток, но и кардиомиоцитов, что активирует апоптотические механизмы и усиливает антрациклин-индуцированный окислительный стресс. Таким образом, сцинтиграфия с меченым ^{111}In трастузумабом (^{111}In -Tz) может использоваться для оценки уровня экспрессии HER2

кардиомиоцитами, и, следовательно, риска развития дисфункции ЛЖ у пациентов, получающих данный препарат [29]. В исследовании Behr, et al. сцинтиграфия с $^{111}\text{In-Tz}$ выполнена у 20 пациентов с метастатическим HER2/неу-положительным раком молочной железы, у которых ранее проводилась терапия антрациклинами и запланирована терапия трастузумабом. Было отмечено накопление $^{111}\text{In-Tz}$ в миокарде у 7 пациентов, из них у 6 впоследствии развилась СН II-IV функционального класса по NYHA (New-York Heart Association), тогда как ни у одного из 13 пациентов без накопления данного РФП неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не отмечалось [30]. Однако в последующем исследовании [31] эти результаты повторить не удалось; в целом, обоснование использования данного РФП в плане прогноза развития трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности требует дальнейшего обоснования.

Сцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -аннексином V. Апоптоз кардиомиоцитов играет решающую роль в развитии кардиомиопатий, и наблюдается при многих ишемических, воспалительных и реактивных состояниях, в т.ч. при антрациклин-индуцированной кардиомиопатии и миокардитах [32]. В клетках, запустивших механизм апоптоза, на ранней стадии происходит активация протеаз и сфингомиелиназ с последующей экспозицией молекул фосфатидилсерина на внешней мембране клетки. Аннексин-V имеет высокое сродство к фосфатидилсерину и, таким образом, позволяет визуализировать апоптотические процессы в клетках [33]. Проведены исследования сцинтиграфии с меченым аннексином V на животных, отмечалось повышенное накопление данного РФП в миокарде при острой и хронической доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии с признаками апоптоза. При этом признаки окислительного стресса были подтверждены гистологическим анализом [34]. Клиническое использование данного РФП требует дальнейших исследований.

Сцинтиграфия с ^{123}I -жирной кислотой. Химиотерапия препаратами класса таксанов (доцетаксел, паклитаксел) используется в терапии рака молочной железы, легких и яичников. Применение этих препаратов связано с риском возникновения ишемических и аритмических побочных эффектов с определенной вероятностью развития СН. В частности, таксаны имеют повреждающее действие на транспортные системы в кардиомиоцитах, что приводит к нарушению хранения свободных жирных кислот в цитозольном липидном пуле и снижению уровня митохондриального поглощения свободных жирных кислот для бета-окисления. Сцинтиграфия с меченой йодом-123 фенил-метил-пентадекановой кислотой (^{123}I -ВМПП) используется для оценки нарушений биохимических процессов окисления

свободных жирных кислот [35]. В ряде исследований показано снижение накопления ^{123}I -ВМПП в миокарде на фоне химиотерапии, в т.ч. как доксорубицином, так и таксанами. При этом снижение накопления данного РФП в миокарде зависит от кумулятивной дозы доксорубицина и сопряжено с более выраженным снижением ФВ ЛЖ в последующем [35].

ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). Использование ПЭТ в кардиоонкологии выглядит многообещающим, поскольку самый распространенный РФП для ПЭТ — ^{18}F -ФДГ — давно завоевал прочные позиции как для оценки распространенности опухолевого процесса и ответа на терапию, так и для оценки метаболизма миокарда, что является важным этапом оценки его жизнеспособности. Кроме того, ПЭТ с ^{18}F -ФДГ используется для выявления воспаления (например, при миокардите) [36], для мониторинга терапевтического ответа при первичной лимфоме сердца и оценки метастатического поражения перикарда [37]. Тем не менее, химиотерапия не вызывает значительных нарушений метаболизма глюкозы в кардиомиоцитах по данным ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, его уровень может даже повышаться на фоне снижения потребления жирных кислот. Вероятно, это объясняется частичным переходом метаболизма миокарда в сторону аэробного гликолиза в условиях возникновения на фоне химиотерапии гипоксических процессов в миокарде [38, 39]. При ПЭТ с нейротропными РФП (^{11}C -гидроксиэфедрин) выявляется снижение плотности β -адренорецепторов у пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ, однако эти процессы не являются специфичными для кардиотоксичности, вызванной химиотерапией [40].

Сцинтиграфия и ОЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмином. Перфузионная сцинтиграфия миокарда — наиболее востребованное исследование в ядерной кардиологии, оно также имеет определенные перспективы для визуализации признаков кардиотоксичности. Выполнение данного исследования с ЭКГ-синхронизацией (С-ОЭКТ) в настоящее время является неотъемлемой частью протокола перфузионной сцинтиграфии в покое и после нагрузочной пробы для оценки преходящей ишемии миокарда у пациентов с предполагаемой или установленной ишемической болезнью сердца. Исходное получение конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ в автоматическом режиме, улучшение качества детектирующих систем и программ обработки изображений привели к тому, что точность и воспроизводимость перфузионной С-ОЭКТ в оценке ФВ ЛЖ не уступает томографию [41]. Как и РТВГ, перфузионная С-ОЭКТ в современном варианте предоставляет скоростные и временные параметры изгнания крови из ЛЖ в систолу и наполнения его в диастолу.

Наиболее важным преимуществом ЭКГ-синхронизированного исследования с ^{99m}Tc -МИБИ или тетrafosмином является одновременное сопоставление сократимости миокарда ЛЖ с его клеточной перфузией [42]. Механизм оценки перфузии миокарда с помощью этих РФП основан на том, что они оба являются липофильными катионами, проникающими внутрь кардиомиоцита пассивной диффузией (по электрохимическому градиенту) пропорционально миокардиальному кровотоку. Дальнейшая судьба этих двух РФП внутри клетки различается. В то время как тетrafosмин преимущественно накапливается в цитозоле, ^{99m}Tc -МИБИ в большей мере чувствителен к различиям потенциала внешней мембраны кардиомиоцита и мембраны митохондрий, которая имеет наибольший отрицательный заряд. В результате ~90% внутриклеточного ^{99m}Tc -МИБИ накапливается в интактных митохондриях, отражая таким образом сохранность энергетических цепей клетки [43]. Токсические эффекты антрациклинов, в т.ч. связанные с окислительным стрессом, вызывают прямое повреждение митохондрий и, как следствие, снижение захвата ими ^{99m}Tc -МИБИ [44]. Это проявляется появлением диффузных изменений накопления РФП в миокарде, которые на современном уровне качества изображений могут быть достоверно визуализированы. По нашим собственным предварительным данным, такие начальные изменения перфузии могут возникать на фоне нескольких курсов химиотерапии и быть обратимыми, однако при их усугублении они уже визуально интерпретируются как признаки диффузного фиброза и становятся частично необратимыми. При этом тяжесть таких диффузных нарушений перфузии может быть выражена в количественных единицах, которые по достижении определенного порога становятся неблагоприятным прогностическим признаком в плане отсутствия прироста ФВ после отмены или замены схемы полихимиотерапии [45].

Новым направлением в оценке кардиотоксичности с помощью ОЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ может стать оценка скорости его вымывания из миокарда. Этот подход заимствован из методики двухфазной радионуклидной маммографии, которая широко используется в диагностике и оценке ответа на терапию рака молочной железы. Принцип данной методики заключается в том, что ^{99m}Tc -МИБИ также накапливается в митохондриях некоторых опухолевых клеток, в частности злокачественных образований молочной железы и легких. При этом

накопление ^{99m}Tc -МИБИ в раковых клетках зависит не только от активности клеточной пролиферации, но и от наличия механизмов выведения этого РФП из клетки. В частности, наличие на мембране опухолевой клетки Р-гликопротеина увеличивает ее защиту, опосредуя быстрое выведение чужеродных субстанций, в т.ч. молекул противоопухолевых препаратов. Таким образом, ускорение вымывания ^{99m}Tc -МИБИ из опухолевого очага, по данным двухфазной маммосцинтиграфии, является важным признаком ее лекарственной резистентности [46]. Применительно к скintiграфии миокарда это означает, что ускоренное вымывание ^{99m}Tc -МИБИ из кардиомиоцитов является более ранним маркером повреждения митохондрии, еще на этапе нарушения работы энергетических цепей и снижения потенциала ее матрикса, т.е. до того, как произойдут необратимые изменения, проявляющиеся уже снижением уровня накопления РФП [42, 47, 48].

В целом, кардиотоксичность является одним из основных и значимых с клинической и прогностической точки зрения побочных эффектов противоопухолевой терапии. Снижение ФВ ЛЖ является наиболее валидированным критерием оценки наличия повреждения миокарда при проведении химиотерапии или после ее завершения. Однако снижение функции миокарда происходит только тогда, когда имеет место его значительное повреждение, а компенсаторные механизмы исчерпаны [49]. В этом случае время на принятие кардиопротективных мер оказывается упущенным, поскольку поражение миокарда становится необратимым и ведет к развитию хронической СН [50]. Таким образом, в кардиоонкологии имеется потребность в новых неинвазивных методах — недорогих, более чувствительных в плане распознавания признаков кардиотоксичности на субклинической стадии, и дающих прогностическую информацию для снижения смертности у онкологических больных. Имеются интересные перспективы раннего выявления повреждения миокарда методами ядерной визуализации с использованием новых молекулярных индикаторов, которые смогут помочь идентифицировать пациентов с высоким риском развития дисфункции ЛЖ, находящихся на химиотерапии. Для внедрения этих методик и РФП требуются дальнейшие экспериментальные и клинические исследования.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом Российского фонда фундаментальных исследований (№ 19-02-00244-а).

Литература/References

1. Pudil R. The Future Role of Cardio-oncologists. *Card Fail Rev.* 2017;3(2):140-2. doi:10.15420/cfr.2017.16:1.
2. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(1):14-25. doi:10.1093/jnci/djp440.
3. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer.* 2010;10:337. doi:10.1186/1471-2407-10-337.
4. Mitani I. Doxorubicin cardiotoxicity: Prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiography in the current era. *J Nucl Cardiol.* 2003;10(2):132-9. doi:10.1067/mnc.2003.7.
5. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(1):1-10. doi:10.1093/eurjhf/hfq213.
6. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, et al. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(1):77-84. doi:10.1016/j.jacc.2012.09.035.
7. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
8. Sanft T, Denlinger CS, Armenian S, et al. NCCN Guidelines Insights: Survivorship, Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(7):784-94. doi:10.6004/jnccn.2019.0034.
9. Chung R, Ghosh AK, Banerjee A. Cardiotoxicity: precision medicine with imprecise definitions. *Open Heart.* 2018;5(2):e000774. doi:10.1136/openhrt-2018-000774.
10. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, et al. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(20):1799-808. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.037.
11. Santoro C, Arpino G, Esposito R, et al. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(8):930-6. doi:10.1093/ehjci/jex033.
12. Grothues F, Smith GC, Moon JC, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol.* 2002;90(1):29-34. doi:10.1016/s0002-9149(02)02381-0.
13. Gulati G, Heck SL, Rosjo H, et al. Neurohormonal Blockade and Circulating Cardiovascular Biomarkers During Anthracycline Therapy in Breast Cancer Patients: Results From the PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):e006513. doi:10.1161/JAHA.117.006513.
14. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol.* 2017;35(8):870-7. doi:10.1200/JCO.2016.68.7830.
15. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31(2):171-90. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023.
16. D'Amore C, Gargiulo P, Paolillo S, et al. Nuclear imaging in detection and monitoring of cardiotoxicity. *World J Radiol.* 2014;6(7):486-92. doi:10.4329/wjr.v6.i7.486.
17. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, et al. Role of Three-Dimensional Echocardiography in Breast Cancer: Comparison With Two-Dimensional Echocardiography, Multiple-Gated Acquisition Scans, and Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *J Clin Oncol.* 2010;28(21):3429-36. doi:10.1200/jco.2009.26.7294.
18. van Royen N, Jaffe CC, Krumholz HM, et al. Comparison and reproducibility of visual echocardiographic and quantitative radionuclide left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol.* 1996;77(10):843-50. doi:10.1016/s0002-9149(97)89179-5.
19. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, et al. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. *Br J Cancer.* 2002;86(11):1697-700. doi:10.1038/sj.bjc.6600346.
20. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. *Cancer.* 2003;97(11):2869-79. doi:10.1002/cncr.11407.
21. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
22. Farrell MB, Galt JR, Georgoulis P, et al. SNMMI Procedure Standards/EANM Guideline for Gated Equilibrium Radionuclide Angiography. *J Nucl Med Technol.* 2020;48:126-35. doi:10.2967/jnmt.120.246405.
23. Hacker M, Hoyer X, Kupzyk S, et al. Clinical validation of the gated blood pool SPECT QBS® processing software in congestive heart failure patients: correlation with MUGA, first-pass RNV and 2D-echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2005;22(3-4):407-16. doi:10.1007/s10554-005-9031-1.
24. Agostini D, Marie PY, Ben-Haim S, et al. Performance of cardiac cadmium-zinc-telluride gamma camera imaging in coronary artery disease: a review from the cardiovascular committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(13):2423-32. doi:10.1007/s00259-016-3467-5.
25. Carrió I, Estorch M, Bernal L, et al. Early assessment of doxorubicin cardiotoxicity with 111In-antimyosin and 123I-MIBG studies. *J Nucl Cardiol.* 1995;2(2):S25. doi:10.1016/s1071-3581(05)80188-6.
26. Estorch M, Carrió I, Martínez-Duncker D, et al. Myocyte cell damage after administration of doxorubicin or mitoxantrone in breast cancer patients assessed by indium 111 antimyosin monoclonal antibody studies. *Journal of Clinical Oncology.* 1993;11(7):1264-8. doi:10.1200/jco.1993.11.7.1264.
27. Valdés Olmos RA, ten Bokkel Huinink WW, ten Hoeve RFA, et al. Usefulness of indium-111 antimyosin scintigraphy in confirming myocardial injury in patients with anthracycline-associated left ventricular dysfunction. *Ann Oncol.* 1994;5(7):617-22. doi:10.1093/oxfordjournals.annonc.a058933.
28. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, et al. The Sympathetic Nervous System in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(19):1747-62. doi:10.1016/j.jacc.2009.05.015.

29. de Korte MA, de Vries EGE, Lub-de Hooge MN, et al. 111Indium-trastuzumab visualises myocardial human epidermal growth factor receptor 2 expression shortly after anthracycline treatment but not during heart failure: A clue to uncover the mechanisms of trastuzumab-related cardiotoxicity. *Eur J Cancer*. 2007;43(14):2046-51. doi:10.1016/j.ejca.2007.06.024.
30. Rudlowski C, Werner R, Becker A. Trastuzumab and Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(13):995-8. doi:10.1056/nejm200109273451312.
31. Perik PJ, Lub-De Hooge MN, Gietema JA, et al. Indium-111-Labeled Trastuzumab Scintigraphy in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 — Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2276-82. doi:10.1200/jco.2005.03.8448.
32. Peker C, Sarda-Mantel L, Loiseau P, et al. Imaging apoptosis with (99m)Tc-annexin-V in experimental subacute myocarditis. *J Nucl Med*. 2004;45(6):1081-6.
33. Bennink RJ, van den Hoff MJ, van Hemert FJ, et al. Annexin V imaging of acute doxorubicin cardiotoxicity (apoptosis) in rats. *J Nucl Med*. 2004;45(5):842-8.
34. Panjrath GS, Patel V, Valdiviezo CI, et al. Potentiation of Doxorubicin Cardiotoxicity by Iron Loading in a Rodent Model. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(25):2457-64. doi:10.1016/j.jacc.2007.02.060.
35. Saito K, Takeda K, Imanaka-Yoshida K, et al. Assessment of fatty acid metabolism in taxan-induced myocardial damage with iodine-123 BMIPP SPECT: Comparative study with myocardial perfusion, left ventricular function, and histopathological findings. *Ann Nucl Med*. 2003;17(6):481-8. doi:10.1007/bf03006439.
36. Nensa F, Kloth J, Tezga E, et al. Feasibility of FDG-PET in myocarditis: Comparison to CMR using integrated PET/MRI. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(3):785-94. doi:10.1007/s12350-016-0616-y.
37. Lee JC, Platts DG, Huang Y-TT, et al. Positron emission tomography combined with computed tomography as an integral component in evaluation of primary cardiac lymphoma. *Clin Cardiol*. 2010;33(6):E106-8. doi:10.1002/clc.20725.
38. Borde C, Kand P, Basu S. Enhanced myocardial fluorodeoxyglucose uptake following Adriamycin-based therapy: Evidence of early chemotherapeutic cardiotoxicity? *World J Radiol*. 2012;4(5):220-3. doi:10.4329/wjr.v4.i5.220.
39. Bauckneht M, Ferrarazzo G, Fiz F, et al. Doxorubicin Effect on Myocardial Metabolism as a Prerequisite for Subsequent Development of Cardiac Toxicity: A Translational (18)F-FDG PET/CT Observation. *J Nucl Med*. 2017;58(10):1638-45. doi:10.2967/jnumed.117191122.
40. Vesalainen RK, Pietila M, Tahvanainen KU, et al. Cardiac positron emission tomography imaging with [11C] hydroxyephedrine, a specific tracer for sympathetic nerve endings, and its functional correlates in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1999;84(5):568-74. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00379-3.
41. Abidov A, Germano G, Hachamovitch R, et al. Gated SPECT in assessment of regional and global left ventricular function: an update. *J Nucl Cardiol*. 2013;20(6):1118-43; quiz 1144-6. doi:10.1007/s12350-013-9792-1.
42. Safee ZM, Baark F, Waters ECT, et al. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity using perfusion-corrected (99m)Tc sestamibi SPECT. *Sci Rep*. 2019;9(1):216. doi:10.1038/s41598-018-36721-5.
43. Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML. Enhancement by tetraphenylborate of technetium-99m-MIBI uptake kinetics and accumulation in cultured chick myocardial cells. *J Nucl Med*. 1991;32(10):1992-9.
44. Chaiswing L, Cole MP, St Clair DK, et al. Oxidative damage precedes nitrative damage in adriamycin-induced cardiac mitochondrial injury. *Toxicol Pathol*. 2004;32(5):536-47. doi:10.1080/01926230490502601.
45. Prus Y, Sergienko I, Ansheles A, et al. Effect Of Chemotherapy On Myocardial Perfusion And Function. *Atherosclerosis*. 2019;287:e253. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.779.
46. Mohan HK, Miles KA. Cost-effectiveness of 99mTc-sestamibi in predicting response to chemotherapy in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med*. 2009;50(3):376-81. doi:10.2967/jnumed.108.055988.
47. Carboni GP. A novel clinical indicator using cardiac technetium-99m sestamibi kinetics for evaluating cardiotoxicity in cancer patients treated with multiagent chemotherapy. *Am J Cardiovasc Dis*. 2012;2(4):293-300.
48. Matsuo S, Nakajima K, Kinuya S. Evaluation of Cardiac Mitochondrial Function by a Nuclear Imaging Technique using Technetium-99m-MIBI Uptake Kinetics. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2013;1(1):39-43. doi:10.7508/aojnmb.2013.01.008.
49. Popat S, Smith IE. Therapy Insight: anthracyclines and trastuzumab—the optimal management of cardiotoxic side effects. *Nat Clin Prac Oncol*. 2008;5(6):324-35. doi:10.1038/ncponc1090.
50. McGowan JV, Chung R, Maulik A, et al. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(1):63-75. doi:10.1007/s10557-016-6711-0.

Практические аспекты профилактики инфекционного эндокардита

Тарадин Г. Г.^{1,2}, Игнатенко Г. А.¹, Ракитская И. В.¹, Пономарева Е. Ю.³, Ватутин Н. Т.^{1,2}, Бондаренко Ю. Д.¹

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». Донецк;

²ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака». Донецк, Донецкая

Народная Республика/Украина; ³ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава

России. Саратов, Россия

Обзор посвящен практическим аспектам профилактики инфекционного эндокардита (ИЭ), вопросы которой, по-прежнему, остаются предметом длительных дискуссий. Несмотря на систематически обновляющиеся национальные и международные рекомендации по этой теме, практикующие врачи не всегда в полной мере владеют информацией, касающейся антибактериальной профилактики ИЭ. После краткого рассмотрения этиологических, патогенетических особенностей заболевания и факторов риска его развития, представлены основные положения рекомендаций Европейского общества кардиологов 2015г по профилактике ИЭ, которые были одобрены Российским обществом кардиологов. Подробно описаны категории пациентов наивысшего риска развития ИЭ, процедуры, сопряженные с повышенным риском ИЭ (стоматологические и другие инвазивные манипуляции). Описаны основные практические подходы к определению групп риска и к проведению инвазивных процедур, влияющих на принятие решения о назначении пациентам антибактериальной профилактики. Особое внимание уделено характеристике антибактериальных препаратов как первой линии, так и альтернативных средств при непереносимости пенициллиновых производных или в случаях, вызванных возбудителями, секретирующими β-лактамазы.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, профилактика, практические аспекты, международные рекомендации, антибиотика.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают глубокую признательность доктору Елене Геннадьевне Сергеевой за ценную консультативную помощь при написании рукописи.

ISSN 1728-8800 (Print)

ISSN 2619-0125 (Online)

Поступила 21/04-2020

Рецензия получена 27/05-2020

Принята к публикации 23/06-2020



Для цитирования: Тарадин Г. Г., Игнатенко Г. А., Ракитская И. В., Пономарева Е. Ю., Ватутин Н. Т., Бондаренко Ю. Д. Практические аспекты профилактики инфекционного эндокардита. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2564. doi:10.15829/1728-8800-2021-2564

Practical aspects of infective endocarditis prevention

Taradin G. G.^{1,2}, Ignatenko G. A.¹, Rakitskaya I. V.¹, Ponomareva E. Yu.³, Vatutin N. T.^{1,2}, Bondarenko Yu. D.¹

¹M. Gorky Donetsk National Medical University. Donetsk; ²V. K. Gusak Institute of Urgent and Reconstructive Surgery. Donetsk, Donetsk People's Republic/Ukraine; ³V. I. Razumovsky Saratov State Medical University. Saratov, Russia

The review is devoted to the practical aspects of infective endocarditis (IE) prevention, the issues of which, as before, remain the subject of lengthy discussions. Despite repeatedly updated national and international guidelines on this topic, medical practitioners are not always fully aware of antibiotic prophylaxis of IE. After a brief consideration of the etiological, pathogenetic features and risk factors of the disease, the main provisions of 2015 European Society of Cardiology guidelines on IE prevention, which were approved by the Russian Society of Cardiology, are presented. The categories of patients with the highest risk of IE, procedures associated with an increased risk of IE (dental and other invasive procedures) are described in detail. The main practical approaches to the identification of risk groups and performing invasive procedures that influence the decision to prescribe

antibiotic prophylaxis are described. Particular attention is paid to the characteristics of both first-line antibiotic drugs and alternative agents for penicillin allergy or in cases of β-lactamase secreting pathogens.

Keywords: infective endocarditis, prevention, practical aspects, international guidelines, antibiotics.

Acknowledgements. The authors are deeply grateful to Dr. Elena G. Sergeeva for valuable advice in writing an article.

Taradin G. G.* ORCID: 0000-0003-3984-8482, Ignatenko G. A. ORCID: 0000-0003-3611-1186, Rakitskaya I. V. ORCID: 0000-0003-2694-6614, Ponomareva E. Yu. ORCID: 0000-0001-6187-7525, Vatutin N. T. ORCID: 0000-0003-4307-1522, Bondarenko Yu. D. ORCID: 0000-0002-4296-5906.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: taradin@inbox.ru

Тел.: +38 (071) 359-32-44

[Тарадин Г. Г.* — к.м.н., доцент, зав. кафедрой терапии ФИПО им. проф. А. И. Дядька, с.н.с. отдела неотложной кардиологии и кардиохирургии, ORCID: 0000-0003-3984-8482, Игнатенко Г. А. — д.м.н., профессор, член-корр. НАМНУ, ректор, зав. кафедрой пропедевтической и внутренней медицины, ORCID: 0000-0003-3611-1186, Ракитская И. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А. И. Дядька, ORCID: 0000-0003-2694-6614, Пономарева Е. Ю. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-6187-7525, Ватутин Н. Т. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, руководитель отдела кардиохирургии и неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-4307-1522, Бондаренко Ю. Д. — студентка, ORCID: 0000-0002-4296-5906].

*Corresponding author: taradin@inbox.ru

Received: 21/04-2020

Revision Received: 27/05-2020

Accepted: 23/06-2020

For citation: Taradin G. G., Ignatenko G. A., Rakitskaya I. V., Ponomareva E. Yu., Vatutin N. T., Bondarenko Yu. D. Practical aspects of infective endocarditis prevention. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2564. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2564

АБ — антибиотик, АБП — антибактериальная профилактика, ВПС — врожденный порок сердца, ДИ — доверительный интервал, ИК — искусственный клапан, ИЭ — инфекционный эндокардит, КР — класс рекомендаций, ОР — отношение рисков, УД — уровень доказательности, ФР — факторы риска, АНА — American Heart Association (Американская ассоциация сердца), ESC — European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов).

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — заболевание инфекционной природы с первичной локализацией возбудителя на поверхности эндокарда, эндотелия начальных отделов крупных сосудов, а также внутрисердечных искусственных материалах, характеризующееся, как правило, быстрым развитием клапанной недостаточности и системными эмболическими осложнениями [1-4].

Частота ИЭ в общей популяции невысока и варьирует в диапазоне от 1,5 до 11,6 случаев на 100 тыс. населения [5-9]. При этом внутригоспитальная летальность при ИЭ достигает 6,9-20%, а годовичная смертность — 40% [5, 10-14]. Усилия и затраты, направленные на предотвращение развития столь серьезного заболевания, как ИЭ, в случае их успеха вполне оправданы, и несоизмеримы с таковыми по длительному наблюдению и лечению ИЭ, включая продолжительную антибактериальную терапию, кардиохирургические методы, неоднократное использование визуализирующих методов диагностики, лечение осложнений и т.п. [15, 16]. При разработке превентивных мер усилия специалистов направлены, прежде всего, на создание адекватных программ антибактериальной профилактики (АБП) ИЭ. К настоящему времени по этой важной проблеме имеются разнообразные рекомендации, опубликованные национальными и международными научными сообществами [17]. В Российской Федерации приняты рекомендации по АБП ИЭ от Рабочей группы Европейского общества кардиологов (ESC — European Society of Cardiology), изданные в 2015г [18] и переведённые на русский язык в 2016г [19, 20].

Эффективная профилактика ИЭ предполагает понимание этиологии, механизмов развития заболевания, оценку категорий пациентов, имеющих высокий риск его возникновения и доскональное знание самих превентивных мероприятий [21]. Несмотря на доступность и относительную простоту рекомендаций по АБП ИЭ, практические врачи, сталкивающиеся с группами больных, имеющими риск развития ИЭ, в целом недостаточно осведомлены о практических аспектах предупреждения заболевания, о чём свидетельствуют результаты исследований зарубежных коллег [22-29]. Целью

представленного обзора является освещение различных аспектов ИЭ, касающихся, прежде всего, практических подходов к его профилактике.

1. Этиология

Среди возбудителей ИЭ преобладает кокковая флора: стафилококки и стрептококки ответственны за 70-80% случаев [30, 31]. *Staphylococcus aureus* остается доминирующим патогеном, вызывающим ИЭ в 25-30% случаев, при этом доля коагулазонегативных стафилококков составляет 8-11% [4, 9, 31, 32]. Стрептококки, в основном группы *Viridans*, вызывают заболевание примерно в 30% случаев, среди которых наиболее часто выявляются представители группы *Streptococcus bovis*, в частности *S. equinus*, *S. gallolyticus* (обнаруживаемые в 20-50% случаев), *S. infantarius* и др. штаммы [4]. Энтерококки, особенно *Enterococcus faecalis*, ответственны за 10-15% случаев и считаются третьей по частоте причиной ИЭ [9, 30, 31]. В последнее время частота стрептококков в качестве возбудителей ИЭ стала снижаться в отличие от стафилококков и энтерококков [33].

Грамотрицательные микроорганизмы, включая представителей группы НАСЕК (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* и подвиды *Kingella*), являются возбудителями ИЭ в 3-5% случаев, и намного реже — не-НАСЕК патогены, такие как *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, штаммы *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus mirabilis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterobacter cloacae* и др.

Грибковая флора редко выступает в роли этиологического фактора ИЭ (до 2%), преимущественно у иммуносупрессивных пациентов и внутривенных наркоманов и, нередко, — в ассоциации со стафилококками [3, 34]. Однако немногочисленные случаи ИЭ, вызванного преимущественно подвидами *Candida*, представляют значительные сложности для диагностики и лечения [33]. В ~10-20% случаев ИЭ культура крови остается отрицательной, что чаще всего связано с предшествующим установлению диагноза и забору крови приемом антибактериальных препаратов. Кроме того, причиной отрицательных результатов гемокультуры являются штаммы микроорганизмов, которые трудно изолировать при использовании обычных микробиологических технологий: *Coxiella burnetii*, *Bartonella* и *Tropheryma whippelii* [4, 16, 30, 35].

Предрасполагающие ФР развития ИЭ

Общие ФР (некардиальные)	Кардиальные ФР
<ul style="list-style-type: none"> • Пожилой возраст • Сопутствующие заболевания: <ul style="list-style-type: none"> — Сахарный диабет — Болезни кишечника, включая злокачественные новообразования — Заболевания урогенитального тракта — Сердечная недостаточность — Хроническая почечная недостаточность — Цирроз печени • Внутривенная наркомания/длительное введение лекарственных препаратов • Перенесенные диагностические и лечебные инвазивные вмешательства при заболеваниях, в частности: <ul style="list-style-type: none"> — Полости рта — Желудочно-кишечного тракта — Урогенитальной системы — Почек (гемодиализ) — Наличие внутривенных шунтов, катетеров — Выполнение татуировок, пирсинга, косметологических процедур, связанных с повреждением кожи и слизистой • Инфекционные синдромы (бактериемия, сепсис, ограниченные или распространенные инфекционные очаги) • Гиперкоагуляционные состояния • Трансплантация органов и гемопоэтических клеток • Иммунодефицитные состояния, иммуносупрессивная терапия 	<ul style="list-style-type: none"> • Перенесенные заболевания клапанного аппарата сердца (в анамнезе): <ul style="list-style-type: none"> — ИЭ — Ревматический эндокардит — Эндокардит другой воспалительной природы: эндокардит Либмана-Сакса — Ревматоидный артрит — Анкилозирующий спондиллоартрит — Системные васкулиты • Возрастные изменения клапанного аппарата: <ul style="list-style-type: none"> — Кальцификация митрального кольца и аортального клапана, дегенеративные изменения клапанов — Атеросклеротическое поражение клапанов — Небактериальный тромботический эндокардит — Папиллярная фиброэластома (разрастания Ламбла) — Не прооперированные ВПС или с постоперационными паллиативными шунтами, кондуитами или другими протезами • ИК сердца (или искусственный материал), наличие любого искусственного имплантированного устройства, в т.ч. кардиовертера-дефибриллятора, электрокардиостимулятора • Ишемическая болезнь сердца • Артериальная гипертензия • Длительная антикоагулянтная терапия

Знание основных возбудителей ИЭ помогает использовать в профилактических целях антибактериальные средства с широким спектром действия, направленные на предупреждение развития, прежде всего, стафилококкового, стрептококкового и энтерококкового эндокардитов.

2. Особенности патогенеза

Согласно современным представлениям, формирование микробной вегетации — основного морфологического субстрата ИЭ — осуществляется в 3 стадии [21]. Первоначальный этап — бактериемия, обусловленная попаданием бактерии в системный кровоток из полости рта, гастроинтестинального или урогенитального тракта либо через кожу, венозные катетеры или после инвазивных медицинских или хирургических манипуляций. Второй этап — адгезия: в то время как нормальный неповрежденный эндотелий эндокарда или клапанов устойчив к бактериальной адгезии, бактерии (особенно грамположительные) способны прикрепляться к аномальному или поврежденному эндотелию с помощью поверхностных адгезинов [21, 36]. Эти специализированные белки являются связующим звеном бактериальной адгезии к белкам внеклеточного матрикса хозяина, чему способствуют тромбоцитарные микротромбы и фибрин.

И, наконец, бактериальная адгезия способствует росту колоний микроорганизмов, при ко-

тором бактериальное размножение происходит параллельно с миграцией лейкоцитов, инфильтрацией, воспалением, приводящим в итоге к образованию зрелой вегетации [37].

Большинство микроорганизмов, ассоциирующихся с ИЭ, включая стафилококки, стрептококки и энтерококки, а также менее распространенные возбудители, такие как подвиды *Candida* и *Pseudomonas aeruginosa*, продуцируют биоплёнку, которая позволяет бактериальному скоплению проникать в экстрацеллюлярный слизеподобный матрикс с дистанционными межмикробными взаимодействиями и синхронизированной экспрессией генов, ускоряющей образование и созревание вегетации [37]. Кроме того, образовавшаяся биоплёнка защищает бактерии от иммунного ответа хозяина и препятствует антимикробной активности [38].

На основании приведенных выше особенностей патогенеза ИЭ экспертами Рабочей Группы ESC (2015) сформулирован основной принцип АБП: предотвращение прикрепления бактерий к эндокарду при транзитной бактериемии, возникающей после инвазивных процедур [18].

3. Факторы риска (ФР)

ФР ИЭ можно условно разделить на 2 группы. Наличие общих ФР, обусловленных сопутствующими заболеваниями, возрастом, иммунодефицитными состояниями, предрасполагает к колониза-

ции, попаданию в кровоток возбудителя и снижению иммунного ответа организма. К кардиальным ФР относятся ранее перенесенный ИЭ любой этиологии, наличие искусственных клапанов (ИК), шунтов, электродов кардиальных устройств и т.д., что способствует адгезии микроорганизмов к эндотелию клапанов, полостей сердца и крупных сосудов (таблица 1) [3, 9, 33, 39, 40].

Тщательный сбор анамнестических данных и клиническое обследование имеют важнейшее значение для оценки уязвимости пациента к ИЭ. Современные руководства не предусматривают проведение АБП перед любой инвазивной процедурой пациентам, не имеющим вышеперечисленных ФР. В то же время, наличие состояний, определяющих наивысший риск развития ИЭ, диктует выполнение АБП в обязательном порядке перед инвазивными, в большей степени стоматологическими процедурами.

4. Действующие национальные и международные рекомендации по профилактике ИЭ

История развития концепции АБП насчитывает ~100 лет, когда в начале XXв возникло предположение, что полость рта является входными воротами инфекции, приводящей к ИЭ. В 1923г британские ученые Lewis T и Grant R [41] предположили, что попадание бактерий после стоматологических манипуляций может приводить к ИЭ. Ведущее положение *Streptococcus viridans* среди патогенов, ответственных за заболевание, впервые продемонстрировано в 1935г [42]. Первые рекомендации по АБП ИЭ у лиц с предрасполагающими кардиальными заболеваниями были представлены в 1955г в руководстве Американской ассоциации сердца (АНА — American Heart Association) [43] и в дальнейшем неоднократно переиздавались.

В настоящий момент имеется несколько национальных и международных рекомендаций по АБП. В частности, изданы рекомендации Австралии 2008г [44], Великобритании 2008г (дополненные в 2015 и 2016гг) [45], Франции 2011г [46], АНА 2017г [47], ESC 2015г [18], Японского общества по кровообращению, 2019г [48] и других стран.

5. Рекомендации ESC, 2015г

С учетом того, что Российское общество кардиологов поддерживает рекомендации ESC 2015г, считаем целесообразным подробнее остановиться на их основных положениях, касающихся практических аспектов профилактики ИЭ. Отдельно приведены выборочные сведения из рекомендаций других научных обществ для сравнительной оценки наиболее важных положений.

5.1. Категории пациентов наивысшего риска развития ИЭ

АБП ИЭ показана в тех случаях, когда пациентам наивысшего риска развития ИЭ и его осложнений планируется выполнение процедур, сопря-

женных с повышенным риском развития этого заболевания.

Согласно рекомендациям ESC 2015г, выделяются 3 категории пациентов наивысшего риска развития ИЭ [18]:

1. Больные с ИК или искусственным материалом, использованным при хирургической коррекции клапана. К этой группе относятся также лица с внутрисердечными протезными материалами/клапанами, установленными катетерными методами и гомографтами.

2. Больные с ранее перенесенным ИЭ.

3. Пациенты с не прооперированным цианотичным врожденным пороком сердца (ВПС) или имеющие ВПС с постоперационными паллиативными шунтами, кондуитами или другими протезами. После хирургической коррекции без резидуальных дефектов Рабочая Группа рекомендует проведение АБП ИЭ в течение первых 6 мес. после процедуры до полной эндотелиализации протезного материала.

АБП не рекомендуется больным, имеющим промежуточный риск ИЭ, т.е. с любой другой формой поражения нативного клапана, включая наиболее часто встречающиеся состояния: двустворчатый аортальный клапан, пролапс митрального клапана и кальцифицированный аортальный стеноз.

В руководстве АНА 2014г [5] к отмеченным группам больных добавлены реципиенты донорского сердца с клапанной регургитацией вследствие структурно изменённого клапана. Касаясь принципов АБП при аннулопластике с применением кольца, использовании устройств Амплатцера, МитраКлипс, неохорд, в руководстве отмечалось, что в связи с недостатком данных и спорадическими случаями инфицирования устройств, в настоящее время нет убедительных доказательств в пользу АБП, и было введено следующее дополнение: “при отсутствии у больного других рисков интракардиальной инфекции” [5]. Однако тремя годами позже АНА выпускает обновленные рекомендации по ведению больных с клапанными поражениями сердца, где аннулопластика с применением кольца или установка неохорд рассматриваются как состояния, требующие АБП ИЭ [47].

Эксперты Японского общества по кровообращению (2019) [48] рекомендуют назначать АБП не только пациентам, относящимся к категории наивысшего риска, но и лицам умеренного риска, к которым относится большинство пациентов с ВПС, приобретенными пороками сердца, гипертрофической кардиомиопатией с обструкцией выносящего тракта левого желудочка, пролапсом митрального клапана с регургитацией (класс рекомендаций (КР) IIa, уровень доказательности (УД) C) и больным с интракардиальным устройством (электрокардиостимулятор, имплантированный кардиовертер-де-

Меры неспецифической профилактики,
рекомендованные для лиц высокого и промежуточного риска развития ИЭ

Эти меры в идеале должны применяться в общей популяции, но с особым вниманием у пациентов высокого риска:

- Соблюдение строгой гигиены зубов и кожи. Стоматологический осмотр должен выполняться 2 раза в год у пациентов с высоким риском и ежегодно у остальных
- Дезинфекция ран
- Эрадикация или уменьшение хронического бактериального носительства (на коже, в моче)
- Применение антибиотиков с лечебной целью при любом очаге бактериальной инфекции
- Запрет самолечения антибиотиками
- Применение строгих мер инфекционного контроля при любой процедуре повышенного риска
- Не рекомендовать нанесение татуировок и выполнение пирсинга
- Ограничение по возможности использования инфузионных катетеров и инвазивных процедур. Предпочтение периферическим, а не центральным катетерам; систематическая замена периферического катетера каждые 3-4 сут. Строгое выполнение процедур ухода за центральными и периферическими канюлями

Примечание: адаптировано из Nabib G, et al. (2015) [14].

фибриллятор), а также пациентам, имеющим длительно установленные центральные венозные катетеры (КР IIb, УД С).

Кроме того, больным, имеющим промежуточный или высокий риск ИЭ, следует рекомендовать соблюдать мероприятия по дентальной и кожной гигиене [49]. Эти меры по общей гигиене применимы для больных и работников здравоохранения и идеально подходят для населения в целом, учитывая тот факт, что ИЭ развивается и без кардиальных ФР (таблица 2) [18].

Таким образом, при обсуждении необходимости назначения пациенту антибиотика (АБ) перед инвазивными процедурами большое значение отводится тщательному сбору всех анамнестических сведений в отношении ранее перенесенного ИЭ, кардиохирургического вмешательства с имплантацией ИК или материала, включая установленные с помощью катетерных методик. Беседа с больным или его родственниками с изучением амбулаторной карты окажет существенную помощь в принятии решения, т.к. об операциях на сердце больные помнят практически всю свою жизнь, а при осмотре часто виден послеоперационный рубец, свидетельствующий о перенесенной кардиохирургической операции. Особое внимание стоит уделять эхокардиографическому исследованию, т.к. врачи-функционалисты практически всегда обнаруживают ИК или паллиативный шунт (конduit). Для стоматологов, вынужденных в этой ситуации заниматься сбором специфического кардиологического анамнеза, требуется проведение соответствующих образовательных мероприятий по изучению основ АБП. В сложных случаях, неясным или давним анамнезом вероятного перенесенного ИЭ или ранней кардиохирургической коррекции клапанного дефекта (имплантация ИК), вполне обосновано направление на консультацию к кардиологу (кардиохирургу)

для уточнения имеющегося диагноза с указанием кардиальной патологии в анамнезе.

5.2. Процедуры повышенного риска

АБП рекомендована пациентам с кардиальной патологией наивысшего риска перед инвазивными стоматологическими процедурами, включающими [18]:

- манипуляцию с тканью десны,
- процедуры в периапикальной области,
- перфорацию слизистой оболочки (КР IIa, УД С).

Оценка процедур повышенного риска ИЭ предполагает рассмотрение различных параметров. К ним относятся: 1) количество выявленных возбудителей ИЭ (инокулята), колонизирующих область, которые могут попасть в кровоток в случае инвазивной процедуры; 2) массивность кровотечения, вызванного процедурой; 3) пропорция положительных гемокультур после процедуры (таблица 3); 4) выраженность бактериемии после процедуры; 5) длительность бактериемии; 6) число зарегистрированных случаев ИЭ после конкретной процедуры [50, 51].

По результатам исследований отмечаются значительные различия в частоте и выраженности указанных характеристик после стоматологических процедур. Например, бактериемия выявляется у 10-95% пациентов после удаления зуба (таблица 3), что, вероятно, указывает на неоднородность этих процедур, состояния организма и используемых методов исследования. Из-за несоответствия данных трудно четко определить критерии для выявления факторов риска. Учитывая наличие кумулятивной бактериемии в повседневной жизни и несмотря на высокую распространенность предрасполагающей кардиальной патологии среди населения в целом, частота ИЭ на удивление низкая [50]. Вероятно, существует генетическая предрас-

Частота обнаружения положительной гемокультуры
после различных стоматологических действий и процедур

Стоматологическая процедура	Пропорция позитивной гемокультуры
Жевание жевательной резинки	17-51%
Чистка зубной щёткой или ирригация полости рта	0-50%
Чистка зубной нитью	20-60%
Осмотр полости рта и зубов	17%
Полировка зубов	24%
Интралигаментарная инъекция местного анестетика	97%
Установка матрицы	32%
Установка коффердама	29-30%
Медленное сверление	12%
Быстрое сверление	4%
Экстракция одного зуба	18-94%
Экстракция нескольких зубов	10-85%
Снятие зубных отложений	8-79%
Периодонтальная хирургия	32-88%
Инструментальная эндодонтия	20-42%
Удаление послеоперационного шва	5%
Внутриканальная терапия	42%

Примечание: данные суммированы из Duval X и Leport C (2008) [40] и Японского общества по кровообращению, 2019 [39].

положенность, определяющая особые адгезивные свойства эндотелия и способность прикрепления к нему микроорганизмов. В этом случае идентификация соответствующих генетических особенностей может позволить чётче сфокусировать профилактические меры на пациентах, имеющих высокий риск ИЭ [50].

Перед процедурами, вызывающими умеренные частоту и степень бактериемии, АБП может рассматриваться при выполнении множественных манипуляций, в тех случаях, когда процедура занимает длительное время или на фоне заболеваний пародонта [52].

АБП не рекомендуется при вмешательствах с низкой вероятностью бактериемии, таких как:

- инъекции для местной анестезии в неинфицированной ткани;
- лечение поверхностного кариеса;
- рентгенография зубов;
- установка ортодонтических брекет-систем и их коррекция;
- после выпадения молочных зубов;
- травмы губ или слизистой рта (КР III, УД С).

5.3. Другие процедуры

Согласно руководству по ведению ИЭ ESC (2015), системная АБП не рекомендуется для нестоматологических процедур. Антибактериальная терапия необходима лишь в тех случаях, когда инвазивные манипуляции выполняются “в контексте инфекций” [18]. Пациенты, относящиеся к категории наивысшего риска развития ИЭ, которым планируется проведение инвазивной процедуры

на респираторном тракте для лечения диагностированной инфекции (например, дренаж абсцесса), должны получать АБ, содержащие препараты с антистафилококковой активностью. В тех случаях, когда имеется инфекционное заболевание или антибактериальная терапия показана для предупреждения инфицирования раны или развития сепсиса при выполнении процедур на желудочно-кишечном или урогенитальном тракте, целесообразно назначение АБ, активных в отношении энтерококков.

Для этой же группы больных наивысшего риска развития ИЭ и его осложнений при проведении хирургических процедур, затрагивающих инфицированную кожу, включая абсцесс полости рта, кожную структуру или мышечно-скелетную ткань, оправдано назначение терапевтического режима, содержащего препараты, активные против стафилококков и β -гемолитических стрептококков [18].

С ростом сообщений о развитии ИЭ после татуировок и пирсинга, особенно пирсинга языка, учитывая отсутствие достоверных данных о взаимосвязи между этими видами манипуляций и ИЭ, важно информировать людей о возможных последствиях и отговаривать не только лиц категории наивысшего риска, но и лиц с неизменными нативными клапанами. Проведение АБП перед процедурой не рекомендуется, но если она всё же выполняется, то её следует осуществлять в строго стерильных условиях.

Больным, подвергающимся имплантации ИК, любого типа искусственного материала или электрокардиостимулятора, необходимо назначить пе-

Рекомендованные режимы антибактериальной профилактики
перед выполнением стоматологических процедур
высокого риска у пациентов наивысшего риска

Ситуация	Антибиотик	Однократная доза за 30-60 мин до процедуры	
		Взрослые	Дети
Нет аллергии на пенициллин или ампициллин	Амоксициллин или ампициллин ^a	2 г <i>per os</i> или в/в	50 мг/кг <i>per os</i> или в/в
Аллергия на пенициллин или ампициллин	Клиндамицин	600 мг <i>per os</i> или в/в	20 мг <i>per os</i> или в/в

Примечание: в/в — внутривенно; ^a — в качестве альтернатив цефалексин 2 г в/в взрослым или 50 мг/кг в/в детям; цефазолин 1 г в/в взрослым или 50 мг/кг в/в детям. Цефалоспорины не следует назначать пациентам с анафилактическими реакциями, ангио-отёком или уртикарной сыпью после применения пенициллина или ампициллина вследствие их перекрёстной чувствительности. Адаптировано из Habib G, et al. (2015) [14].

риоперационную АБП из-за повышенного риска и неблагоприятного исхода инфекционных осложнений. Наиболее частыми возбудителями ранних инфекционных осложнений ИК (до года после операции) являются коагулазонегативные стафилококки и *S. aureus*. Профилактику следует начинать непосредственно перед процедурой, повторить, если операция пролонгируется, и закончить спустя 48 ч после вмешательства. В рандомизированных исследованиях показана эффективность внутривенного введения 1 г цефазолина для предупреждения локальных и системных инфекций до имплантации электрокардиостимулятора [18].

Представляют интерес данные, полученные Janszky I, et al. (2018) [53], о взаимосвязи между выполненными нестоматологическими инвазивными процедурами и развитием в последующие 12 нед. ИЭ у 7013 больных за период исследования 14 лет. С повышенным риском ИЭ ассоциировались такие процедуры, как колоноскопия (относительный риск (ОР) 2,89; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,35-6,17), гемотрансфузии (ОР 5,50; 95% ДИ: 1,22-24,80), коронароангиография (ОР 4,75; 95% ДИ: 1,61-13,96), гемодиализ (ОР 4,00; 95% ДИ: 0,85-18,84), гемодиализ (ОР 4,33; 95% ДИ: 2,10-8,95), пункция костного мозга (ОР 4,33; 95% ДИ: 1,24-15,21) и некоторые эндоскопические манипуляции, особенно бронхоскопия (ОР 5,00; 95% ДИ: 1,10-22,82) [53]. Кроме того, сердечно-сосудистые процедуры, включая аортокоронарное шунтирование, манипуляции на коже и ранах, были связаны с наиболее высоким риском ИЭ. Авторы, не ставившие целью своего исследования оценку эффективности АБП, полагают, что ряд нестоматологических инвазивных вмешательств отчётливо ассоциируются с возросшим риском ИЭ. Медицинские работники, выполняющие инвазивные процедуры у пациентов, подверженных риску ИЭ, должны рассмотреть все возможные превентивные меры для его снижения. Кроме того, осведомленность врачей о повышенном риске в уязвимом периоде после этих процедур будет способствовать

более ранней диагностике ИЭ с лучшими шансами на успешную терапию [53].

6. Режимы АБП ИЭ

АБ, назначаемые с профилактической целью, должны эффективно влиять, прежде всего, на стрептококки группы *Viridans*. В руководстве ESC 2015г (таблица 4) в качестве препарата выбора для профилактики ИЭ указывается амоксициллин: 2 г однократно перорально за 30-60 мин до процедуры [18]. Амоксициллин продемонстрировал эффективность в воздействии на бактериемию, связанную со стоматологическими вмешательствами [54]. Амоксициллин является полусинтетическим аминопенициллином, который может быть инактивирован β-лактамазами. Препарат обладает бактерицидной активностью в отношении стрептококков и энтерококков, достигает пиковых концентраций в течение 1-2 ч после перорального приема и имеет короткий период полураспада (1,5 ч), однако терапевтические концентрации поддерживаются в течение почти 6 ч. Амоксициллин обладает высокой пероральной биодоступностью. Обычная педиатрическая дозировка составляет 50 мг/кг, с максимальной дозой до 2 г. Если пациент не может принимать пероральные препараты, в качестве альтернативы рассматривается парентеральное введение 2 г амоксициллина или ампициллина [52].

Для пациентов с повышенной чувствительностью к пенициллину, в соответствии с рекомендациями ESC (2015) альтернативным препаратом считается клиндамицин 600 мг (от 15-20 мг/кг до 600 мг для детей). Его можно назначать перорально или внутривенно за 30-60 мин до процедуры. Клиндамицин — бактериостатический ингибитор синтеза белка. Пик концентрации в сыворотке крови достигается через 45-60 мин после его перорального приема. Клиндамицин эффективен в отношении стрептококков и метициллин-чувствительных стафилококков. Однако результаты некоторых исследований ставят под сомнение целесообразность его использования для АБП. В исследовании, посвященном оценке эффективности различных ан-

тибактериальных режимов в профилактике бактериемии после экстракции зуба, отмечены лучшие результаты в группе больных, получавших за 1-2 ч до процедуры амоксициллин и моксифлоксацин по сравнению с клиндамицином [54]. Авторы полагают, что в случае аллергии на β -лактамы АБ или их неэффективности, в качестве альтернативы может рассматриваться моксифлоксацин, хотя в самом исследовании частоту возникновения ИЭ и уровень бактериемии в отдаленные периоды после удаления зуба не оценивали. И тем не менее, оценка влияния того или иного АБ в профилактике ИЭ остается до конца не изученной.

Различная оценка эффективности применения тех или иных АБ отражена в разных подходах к АБП ИЭ. И если группа пенициллинов (ампициллин) признается всеми руководствами как АБ выбора первой линии, то в случаях аллергии на ампициллин, ESC (2015) [18] рекомендует применять клиндамицин, а рекомендации АНА (2007), подтвержденные в 2014 и 2017 гг [5, 47], предлагают более широкий перечень АБ (цефалексин, клиндамицин, азитромицин или кларитромицин). Несмотря на высокую эффективность фторхинолонов (в частности, моксифлоксацина), продемонстрированную в отдельных сообщениях, ESC (2015) не рекомендует их назначать, как и гликопептиды, с профилактической целью в связи с недоказанной эффективностью и возможной индукцией антибиотикорезистентности. От использования цефалоспоринов следует воздержаться у пациентов с аллергическими реакциями на пенициллин (ампициллин, амоксициллин) в анамнезе (анафилаксия, ангионевротический отек или крапивница) из-за возможной перекрестной чувствительности [18].

Назначать АБП нужно перед процедурой для того, чтобы минимальная ингибирующая концентрация препарата присутствовала с самого начала манипуляции [52]. Если больной не может принять АБ до процедуры, то его можно ввести в периоде до двух часов после неё, однако отсрочка в лечении может привести к росту бактериемии [55]. Если пациент нуждается в нескольких вмешательствах, профилактика должна повторяться при каждом. По возможности, рекомендуется завершить необходимые вмешательства за один или два сеанса. Учитывая, что повторные воздействия одного и того же АБ увеличивают уровень резистентности, при последующих манипуляциях, лучше выбрать другие АБ [52, 56]. Это могут быть альтернативные режимы второй линии, упоминаемые в руководствах,

или комбинации ингибитора β -лактамаз, таких как амоксициллина-клавуланат или ампициллин-сульбактам [56]. В случае если больной уже принимает препараты пенициллинового ряда, операция может быть отложена до прекращения приема АБ и восстановления флоры полости рта. Если это невозможно, предпочтительно назначить альтернативные АБ. По мнению Zoumpoulakis M, et al. (2016) [55], если пациент уже получает длительную антибактериальную терапию, которая также показана для профилактики ИЭ при стоматологических процедурах, целесообразно выбрать АБ другой группы вместо увеличения дозировки принимаемого препарата. По возможности следует отложить стоматологическую процедуру как минимум на 10 дней после завершения предыдущей антибактериальной терапии для восстановления обычной микрофлоры полости рта.

Заключение

АБП является необходимой и эффективной стратегией в снижении заболеваемости ИЭ и тяжести его осложнений. Имеющиеся рекомендации, разработанные национальными и международными ассоциациями и научными обществами, содержат обоснованные принципы определения групп риска больных, оценки процедур, сопряженных с риском развития ИЭ, и выбора антибактериального препарата. Учитывая широкий спектр ФР ИЭ и их частое сочетание в клинической практике, полагаем, что в каждой конкретной ситуации при решении вопроса о назначении или отказе от АБП перед инвазивными процедурами, позиция врача должна определяться, исходя из минимизации вероятности развития ИЭ. Выбирая антибактериальный препарат, при очевидных преимуществах АБ пенициллинового ряда, необходимо также учитывать имеющийся аллергический фон, вероятность ИЭ, вызванного β -лактамазными возбудителями и резистентной флорой. В таких ситуациях можно использовать альтернативы пенициллиновым производным, в частности клиндамицин, кларитромицин и азитромицин.

Благодарности. Авторы выражают глубокую признательность доктору Елене Геннадьевне Сергеевой за ценную консультативную помощь при написании рукописи.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Vatutin NT, Taradin GG, Chau EA, et al. Infective endocarditis in the elderly: from etiological features to treatment and prevention. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;1(129):80-9. (In Russ.) Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Чаус Е.А. и др. Инфекционный эндокардит у пожилых: от этиологических особенностей до лечения и профилактики. *Российский кардиологический журнал*. 2016;1(129):80-9. doi:10.15829/1560-4071-2016-1-80-89.
- Infective endocarditis. Eds: Al Dyadyk, AE Bagriy, EA Dyadyk. Donetsk, Izdatel' Zaslavskii A. Yu., 2015. p. 168. (In Russ.) Инфекционный эндокардит. Под ред. А.И. Дядыка, А.Э. Багрия, Е.А. Дядык. Донецк, Издатель Заславский А.Ю., 2015. с. 168. ISBN: 978-617-632-039-5.
- Tyurin VP. Infective Endocarditis: manual. Pod red. akad. RAMN Yu.L. Shevchenko. 2-e izd, GEOTAR-Media, 2012. p. 368. (In Russ.) Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты: руководство. Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. 2-е изд., ГЭОТАР-Медиа, 2012. с. 368. ISBN: 978-5-9704-2080-5.
- Hubers SA, DeSimone DC, Gersh BJ, Anavekar NS. Infective endocarditis: a contemporary review. *Mayo Clin Proc*. 2020 May;95(5):982-97. doi:10.1016/j.mayocp.2019.12.008.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(1):e1-e132. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.05.014.
- Cahill TJ, Dayer M, Prendergast B, et al. Do patients at risk of infective endocarditis need antibiotics before dental procedures? *BMJ*. 2017;358:j3942. doi:10.1136/bmj.j3942.
- Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, et al. Trends in infective endocarditis in California and New York State, 1998-2013. *JAMA*. 2017;317(16):1652-60. doi:10.1001/jama.2017.4287.
- Bin Abdulhak AA, Baddour LM, Erwin PJ, et al. Global and regional burden of infective endocarditis, 1990-2010: a systematic review of the literature. *Global Heart*. 2014;9(1):131-43. doi:10.1016/j.gheart.2014.01.002.
- Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. *Clin Med (Lond)*. 2020 Jan;20(1):31-5. doi:10.7861/clinmed.cme.20.1.1.
- Ponomareva EYu, Landfang CV. The analysis of inpatient mortality in infective endocarditis. *Fundamental Researches*. 2015;1-6:1222-5. (In Russ.) Пономарева Е.Ю., Ландфанг С.В. Анализ госпитальной летальности при инфекционном эндокардите. *Фундаментальные исследования*. 2015;1-6:1222-5.
- Tran HM, Truong VT, Ngo TMN, et al. Microbiological profile and risk factors for in-hospital mortality of infective endocarditis in tertiary care hospitals of south Vietnam. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189421. doi:10.1371/journal.pone.0189421.
- Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(1):27-35. doi:10.21037/cdt.2016.08.09.
- Habib G, Erba PA, lung B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz620.
- Marques A, Cruz I, Caldeira D, et al. Risk factors for in-hospital mortality in infective endocarditis. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(1):1-8. doi:10.36660/abc.20180194.
- Baddour LM. Infective endocarditis: escalating human and health care burdens. *Mayo Clin Proc*. 2020 May;95(5):837-9. doi:10.1016/j.mayocp.2020.03.022.
- Gorbich YuL, Karpov IA, Solovey NV, Gorbich OA. Infective endocarditis in the current clinical practice. *Clinical infectology and parasitology*. 2020;9(1):99-115. (In Russ.) Горбич Ю.Л., Карпов И.А., Соловей Н.В., Горбич О.А. Инфекционный эндокардит в современной клинической практике. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2020;9(1):99-115.
- Taradin GG, Ponomareva EY, Ignatenko GA, et al. Antibiotic prophylaxis of infective endocarditis: from the history of the concept to modern recommendations (review). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(2):119-30. (In Russ.) Тарадин Г.Г., Пономарева Е.Ю., Игнатенко Г.А. и др. Антибактериальная профилактика инфекционного эндокардита: от истории концепции до современных рекомендаций (обзор литературы). *Архив внутренней медицины*. 2020;10(2):119-30. doi:10.20514/2226-6704-2020-0-2-119-130.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36:3075-128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
- Infective Endocarditis. Clinical Recommendations. Ministry of Public Health, Russian Federation, Moscow, 2016; 50 p. (In Russ.) Инфекционный эндокардит. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, 2016; 50 с. <https://raccvs.ru/clinic/files/2016/infective-endocarditis.pdf>.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes M, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Infective Endocarditis. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(5):65-116. (In Russ.) Habib G, Lancellotti P, Antunes M. и др. Рекомендации ESC по ведению больных с инфекционным эндокардитом 2015. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(5):65-116. doi:10.15829/1560-4071-2016-5-65-116.
- Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, et al. Challenges in infective endocarditis. *JACC*. 2017;69(3):325-44. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.066.
- Chopra R, Merali R, Paolinelis G, et al. An audit of antimicrobial prescribing in an acute dental care department. *Prim Dent J*. 2014;3(4):24-9. doi:10.1308/205016814813877270.
- Marra F, George D, ChongM, et al. Antibiotic prescribing by dentists has increased: why? *J Am Dent Assoc*. 2016;147(5):320-7. doi:10.1016/j.adaj.2015.12.014.
- Cloitre A, Duval X, Hoen B, et al. A nationwide survey of French dentists' knowledge and implementation of current guidelines for antibiotic prophylaxis of infective endocarditis in patients with predisposing cardiac conditions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125(4):295-303. doi:10.1016/j.oooo.2017.10.002.
- Nomura R, Kokomoto K, Ohara T, et al. Current knowledge among Japanese experienced general dentists regarding prevention of infective endocarditis. *Odontology*. 2018;106(3):297-305. doi:10.1007/s10266-018-0344-7.
- Alhuzaimi AN, Bahkley AM, Aljadeed AM, et al. Physicians' knowledge and practice attitudes toward infective endocarditis antibiotic prophylaxis guidelines in Saudi Arabia. *J Saudi Heart Assoc*. 2019;31(2):88-93. doi:10.1016/j.jsha.2018.11.005.

27. Anguita P, Anguita M, Castillo JC, et al. Are dentists in our environment correctly following the recommended guidelines for prophylaxis of infective endocarditis? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(1):86-8. doi:10.1016/j.rec.2018.04.029.
28. Thornhill MH, Gibson TB, Durkin MJ, et al. Prescribing of antibiotic prophylaxis to prevent infective endocarditis. *J Am Dent Assoc*. 2020;151(11):835-845.e31. doi:10.1016/j.adaj.2020.07.021.
29. Cloitre A, Lesclous P, Trochu Q, et al. Antibiotic prophylaxis of infective endocarditis in patients with predisposing cardiac conditions: French cardiologists' implementation of current guidelines. *Int J Cardiol*. 2020;299:222-7. doi:10.1016/j.ijcard.2019.07.042.
30. Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, et al. Laboratory diagnosis of infective endocarditis. *J. Clin. Microbiol*. 2017;55 (9):2599-608. doi:10.1128/JCM.00635-17.
31. Muthiah A, Beitnes JO, Skulstad H. Patients with infective endocarditis referred to Division of Cardiovascular and Pulmonary Diseases at Oslo University Hospital between 2014 and 2017. *Scand Cardiovasc J*. 2020;1-7. doi:10.1080/14017431.2020.1734232.
32. Danilov AI, Kozlov SN, Nikolina EA. Infective endocarditis: current state of the problem. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. 2020;19(1):211-5. (In Russ.) Данилов А. И., Козлов С. Н., Николина Е. А. Инфекционный эндокардит: современное состояние проблемы. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020;19(1):211-5.
33. Vincent LL, Otto CM. Infective endocarditis: update on epidemiology, outcomes, and management. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(10):86. doi:10.1007/s11886-018-1043-2.
34. Mishchenko AN. Fungal endocarditis: clinic, diagnosis, treatment. *Образование и наука в России и за рубежом*. 2020;65(1):111-4. (In Russ.) Мищенко А. Н. Грибковый эндокардит: клиника, диагностика, лечение. *Образование и наука в России и за рубежом*, 2020;65(1):111-4.
35. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, et al. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;2:16059. doi:10.1038/nrdp.2016.59.
36. Chambers HF, Bayer AS. Native-valve infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2020;383(6):567-76. doi:10.1056/NEJMcп2000400.
37. Werdan K, Dietz S, Löffler B, et al. Mechanisms of infective endocarditis: pathogen-host interaction and risk states. *Nat Rev Cardiol*. 2014;(1):35-50. doi:10.1038/nrcardio.2013.174.
38. Elgharably H, Hussain ST, Shrestha NK, et al. Current hypotheses in cardiac surgery: biofilm in infective endocarditis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Spring*. 2016;28(1):56-9. doi:10.1053/j.semtcvs.2015.12.005.
39. Karpin VA, Zul'figarova BT, Kuz'mina NV, et al. Infective endocarditis at the turn of the century: a review. *Journal of New Medical Technologies*. 2014;1(8):3-7. (In Russ.) Карпин В. А., Зульфигарова Б. Т., Кузьмина Н. В. и др. Инфекционный эндокардит на рубеже веков: обзор. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014;1(8):3-7. doi:10.12737/5947.
40. Taradin GG, Vatutin NT, Prendergast BD, et al. Features of clinical picture and diagnostics of infectious endocarditis in the elderly. *Russian Heart Journal*. 2016;15(4):246-59. (In Russ.) Тарадин Г. Г., Ватулин Н. Т., Прендергаст Б. Д. и др. Особенности клинической картины и диагностики инфекционного эндокардита у пожилых. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016;15(4):246-59. doi:10.18087/rhj.2016.4.2200.
41. Lewis T, Grant R. Observations relating to subacute infective endocarditis. *Heart*. 1923;10:21e77.
42. Okell CC, Elliott SD. Bacteraemia and oral sepsis: with special reference to the aetiology of subacute endocarditis. *Lancet*. 1935;226:869e72.
43. Jones TD, Baumgartner L, Bellows MT, et al. (Committee on Prevention of Rheumatic Fever and Bacterial Endocarditis, American Heart Association). Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. *Circulation*. 1955;11:317-20.
44. Infective Endocarditis Prophylaxis Expert Group. Prevention of endocarditis. 2008 update from Therapeutic Guidelines: Antibiotic version 13, and Therapeutic Guidelines: Oral and Dental version 1. Melbourne: Therapeutic Guidelines Limited, 2008. https://www.csanz.edu.au/wp-content/uploads/2014/12/Prevention_of_Endocarditis_2008.pdf
45. National Institute for Health and Clinical Excellence. Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures. 14.03.2008. Updated at 2018. www.nice.org.uk/CG064
46. Lesclous P, Duffau F, Bensahel J-J, et al. Prescription des Antibiotiques en Pratique bucco-dentaire [Antibiotic prescription in dental and oral surgery: guidelines] ANSM. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. 2011:75.
47. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):e1159-95. doi:10.1161/CIR.0000000000000503.
48. Nakatani S, Ohara T, Ashihara K, et al. Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS 2017 guideline on prevention and treatment of infective endocarditis. *Circ J*. 2019;83(8):1767-809. doi:10.1253/circj.CJ-19-0549.
49. Coll PP, Lindsay A, Meng J, et al. The prevention of infections in older adults: oral health. *J Am Geriatr Soc*. 2020 Feb;68(2):411-6. doi:10.1111/jgs.16154.
50. Duval X, Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(4):225-32. doi:10.1016/S1473-3099(08)70064-1.
51. Lafaurie GI, Noriega LA, Torres CC, et al. Impact of antibiotic prophylaxis on the incidence, nature, magnitude, and duration of bacteremia associated with dental procedures: A systematic review. *J Am Dent Assoc*. 2019;150(11):948-59.e4. doi:10.1016/j.adaj.2019.06.017.
52. Kaya CT, Erol C. How to achieve infective endocarditis prophylaxis. *e-J Cardiol Pract*. 2018; 16(33). <https://www.escardio.org/vgn-ext-templating/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-16/vol16no33>.
53. Janszky I, Gémes K, Ahnve S, et al. Invasive procedures associated with the development of infective endocarditis. *JACC*. 2018;71(24):2744-52. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.532.
54. Diz Dios P, Tomás-Carmona I, Limeres Posse J, et al. Comparative efficacies of amoxicillin, clindamycin, and moxifloxacin in prevention of bacteremia following dental extractions. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(9):2996-3002. doi:10.1128/AAC.01550-05.
55. Zoumpoulakis M, Anagnostou F, Dalampiras S, et al. Infective endocarditis prophylaxis in patients undergoing oral surgery. *Balk J Dent Med*. 2016;20:5-14. doi:10.1515/bjdm-2016-0001.
56. Pippi R. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: some rarely addressed issues. *Br Dent J*. 2017;222(8):583-7. doi:10.1038/sj.bdj.2017.356.

Сердечно-сосудистые осложнения у больных злокачественными новообразованиями: в фокусе — антрациклиновая кардиотоксичность

Муркамилов И. Т.^{1,2}, Айтбаев К. А.³, Фомин В. В.⁴, Кудайбергенова И. О.¹, Юсупов Ф. А.⁵, Муркамилова Ж. А.²

¹Кыргызская государственная медицинская академия имени И. К. Ахунбаева. Бишкек, Кыргызстан;

²ГОУ ВПО Кыргызско-Российский славянский университет. Бишкек, Кыргызстан; ³НИИ молекулярной биологии и медицины. Бишкек, Кыргызстан; ⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Москва, Россия; ⁵Ошский государственный университет. Ош, Кыргызстан

Статья посвящена изучению частоты сердечно-сосудистых нарушений и факторов риска их развития у больных злокачественными новообразованиями. Обсуждаются проблемы антрациклиновой кардиотоксичности, отрицательного влияния доxorубина на работу сердца, а также кардиопротективные эффекты бета-адреноблокаторов и препаратов, модулирующих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Под “кардиотоксичностью” подразумевают развитие различных нежелательных явлений в кардиоваскулярной системе на фоне лекарственной терапии больных онкологического профиля. В зависимости от тяжести повреждений миокарда различают I тип (антрациклин-опосредованная кардиотоксичность, повреждения миокарда носят необратимый характер) и II тип (трастузумаб-опосредованная кардиотоксичность, дисфункция миокарда носит обратимый характер) кардиотоксичности. Антрациклиновая кардиотоксичность, в свою очередь, подразделяется на острую, раннюю хроническую и позднюю хроническую. При этом основными механизмами цитотоксичности антрациклинов в отношении здоровых кардиомиоцитов являются стимуляция внутриклеточного окислительного стресса, снижение концентрации восстановленного глутатиона, угнетение окислительно-восстановительного потенциала клетки, а также изменение обмена железа. В статье подробно рассмотрены факторы риска (возраст, артери-

альная гипертензия, сахарный диабет, бессимптомная дисфункция левого желудочка, документированные сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность и др.), а также механизмы и лечение антрациклин-опосредованной кардиотоксичности.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, антрациклины, доxorубин, сердечно-сосудистые заболевания, стенокардия, инфаркт миокарда, тропонин.

Отношения и деятельность: нет.

ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Поступила 03/07-2020

Рецензия получена 03/09-2020

Принята к публикации 25/09-2020



Для цитирования: Муркамилов И. Т., Айтбаев К. А., Фомин В. В., Кудайбергенова И. О., Юсупов Ф. А., Муркамилова Ж. А. Сердечно-сосудистые осложнения у больных злокачественными новообразованиями: в фокусе — антрациклиновая кардиотоксичность. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2583. doi:10.15829/1728-8800-2021-2583

Cardiovascular complications in patients with cancer: focus on anthracycline-induced cardiotoxicity

Murkamilov I. T.^{1,2}, Aitbaev K. A.³, Fomin V. V.⁴, Kudaibergenova I. O.¹, Yusupov F. A.⁵, Murkamilova Zh. A.²

¹I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy. Bishkek, Kyrgyzstan; ²Kyrgyz-Russian Slavic University. Bishkek, Kyrgyzstan; ³Research Institute for Molecular Biology and Medicine. Bishkek, Kyrgyzstan; ⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ⁵Osh State University. Osh, Kyrgyzstan

The article describes prevalence and risk factors of cardiovascular in patients with cancer. The problems of anthracycline-induced cardiotoxicity, the deleterious effects of doxorubicin on the heart, as well as the cardioprotective effects of beta-blockers and agents acting on the renin-angiotensin-aldosterone system pathway are discussed. By cardiotoxicity is implied the development of various adverse cardiovascular events against the background of drug

therapy for cancer patients. Depending on the severity of myocardial damage, there are type I (anthracycline-mediated cardiotoxicity, myocardial damage is irreversible) and type II (trastuzumab-mediated cardiotoxicity, myocardial dysfunction is reversible) cardiotoxicity. Anthracycline-induced cardiotoxicity, in turn, is divided into acute, early-onset chronic and late-onset chronic. At the same time, the main mechanisms of anthracycline cytotoxicity in relation to healthy

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: murkamilov.i@mail.ru

тел. (+996) 557221983

[Муркамилов И. Т.* — к.м.н., и. о. доцента кафедры факультетской терапии, старший преподаватель кафедры терапии № 2, ORCID: 0000-0001-8513-9279, Айтбаев К. А. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патологической физиологии, ORCID: 0000-0003-4973-039X, Фомин В. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии № 1, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, ORCID: 0000-0002-2682-4417, Кудайбергенова И. О. — д.м.н., профессор, ректор, ORCID: 0000-0003-3007-8127, Юсупов Ф. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета, ORCID: 0000-0003-0632-6653, Муркамилова Ж. А. — значный аспирант кафедры терапии № 2 по специальности “Лечебное дело”, ORCID: 0000-0002-7653-0433].

cardiomyocytes are stimulation of intracellular oxidative stress, a decrease in reduced glutathione concentration, inhibition of cell redox potential, and a change in iron metabolism. The article discusses in detail the risk factors (age, hypertension, diabetes, asymptomatic left ventricular dysfunction, documented cardiovascular diseases, heart failure, etc.), as well as the mechanisms and treatment of anthracycline-mediated cardiotoxicity.

Keywords: cancer, anthracyclines, doxorubicin, cardiovascular diseases, angina pectoris, myocardial infarction, troponin.

Relationships and Activities: none.

Murkamilov I. T.* ORCID: 0000-0001-8513-9279, Aitbaev K. A. ORCID: 0000-0003-4973-039X, Fomin V. V. ORCID: 0000-0002-2682-4417, Kudaibergenova I. O. ORCID: 0000-0003-3007-8127, Yusupov F. A.

ORCID: 0000-0003-0632-6653, Murkamilova Zh. A. ORCID: 0000-0002-7653-0433.

*Corresponding author: murkamilov.i@mail.ru

Received: 03/07-2020

Revision Received: 03/09-2020

Accepted: 25/09-2020

For citation: Murkamilov I. T., Aitbaev K. A., Fomin V. V., Kudaibergenova I. O., Yusupov F. A., Murkamilova Zh. A. Cardiovascular complications in patients with cancer: focus on anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2583. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2583

АГ — артериальная гипертензия, АЦ — антрациклины, БАБ — бета-адреноблокаторы, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ЗНО — злокачественные новообразования, ЛЖ — левый желудочек, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Введение

В настоящее время заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований (ЗНО) продолжает увеличиваться во всем мире. За последние два десятилетия темп прироста заболеваемости ЗНО превысил годовой темп прироста населения [1]. По отчетам Всемирной организации здравоохранения в 2015г от рака умерли 8 млн чел., а в 2018г этот показатель вырос еще больше, составив 9,6 млн чел. [2]. Согласно статистическим данным American Cancer Society, в 2018г в США зарегистрировано 1,73 млн случаев новообразований [3]. В 2019г заболеваемость онкологической патологией в мире достигла 14 млн чел., а смертность — 8,2 млн [4]. В настоящее время только в США ежегодно выявляется >260 тыс. лиц с раком молочной железы (РМЖ) [1]. В Кыргызской Республике заболеваемость ЗНО за 2019г составила 86,3 на 100 тыс. чел. Рост числа онкологических заболеваний в мире обусловлен несколькими факторами, важнейшими из которых являются увеличение числа лиц пожилого и старческого возраста, а также неблагоприятная экологическая обстановка и вредные привычки [1].

Всемирная организация здравоохранения прогнозирует, что в ближайшие 20 лет число случаев онкологических заболеваний в мире возрастет на 60-70% [5]. Причем, наибольший рост числа новых случаев заболевания (на ~81%) ожидается в странах с низким и средним уровнем дохода, где показатели выживаемости в настоящее время находятся на самом низком уровне. Очевидно, что проблемы ранней диагностики, своевременного лечения, устранения факторов риска (ФР) и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных ЗНО являются весьма злободневными. Известно, что в общей популяции в разви-

тии ССЗ играют роль модифицируемые (артериальная гипертензия (АГ), курение, гиперхолестеринемия, ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа) и немодифицируемые (наследственность, возраст, пол) факторы. Наряду с этими ФР, в возникновении ССЗ у больных ЗНО важная роль отводится кардиотоксическим эффектам, которыми обладают химиотерапевтические препараты и ионизирующее излучение, используемые при лечении опухолей [6-11].

Согласно клиническим рекомендациям по сердечно-сосудистой токсичности, вызванной химиотерапией и таргетными препаратами, под “кардиотоксичностью” подразумевают различные нежелательные явления, связанные с сердечно-сосудистой системой на фоне лекарственной терапии больных онкологического профиля [12]. В зависимости от повреждения миокарда различают несколько типов кардиотоксичности. Так, в основе кардиотоксичности I типа лежит гибель кардиомиоцитов, что свидетельствует о необратимом характере повреждения миокарда. Как правило, этот вид кардиотоксичности более свойственен антрациклинам (АЦ) и зависит от их кумулятивной дозы. Кардиотоксичность II типа связана с обратимой дисфункцией миокарда за счет митохондриальных и белковых повреждений [12]. Как отмечается в международных рекомендациях, кардиотоксичность II типа чаще развивается на фоне терапии трастузумабом и не зависит от дозы препаратов. ФР развития кардиотоксичности представлены в таблице 1.

Следует отметить, что разные ФР кардиотоксичности имеют разный удельный вес в формировании риска. Важную роль в развитии кардиотоксичности играет коморбидная патология. Так, наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы в несколько раз повышает риск кардиотоксичности

Таблица 1

Классификация кардиотоксичности и ее ФР [12]

ФР кардиотоксичности	Виды кардиотоксичности	
	I тип	II тип
	Кумулятивная доза химиопрепаратов	Лечение АЦ в анамнезе
	Комбинированная химиотерапия	Одновременная терапия АЦ
	Возраст >65 лет	Возраст >50 лет
	ССЗ в анамнезе	ССЗ в анамнезе (систолическая дисфункция ЛЖ)
	АГ	Неконтролируемая АГ
	Лучевая терапия на средостение в анамнезе или химиолучевая терапия	Ожирение

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АЦ — антрациклины, ЛЖ — левый желудочек, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска.

вне зависимости от кумулятивной дозы [13]. Кроме того, в возникновении кардиотоксического эффекта немаловажная роль принадлежит способу введения препарата и курсовой дозе [13]. Увеличение риска развития кардиотоксичности отмечено при комбинации АЦ с митоксантроном, винкристином, циклофосфамидом [13, 14]. Стоит отметить, что в реальной клинической практике лица с ЗНО в момент диагностики заболевания уже имеют несколько ФР кардиотоксичности.

В клинической онкологии среди химиотерапевтических агентов часто используются АЦ-антибиотики. Это объясняется тем, что АЦ обладают высокой эффективностью в лечении солидных опухолей и злокачественных заболеваний системы крови, в то время как отказ от их применения вследствие побочного действия на сердце может ухудшить прогноз. К АЦ-антибиотикам относятся даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин и митоксантрон. Накопленные результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что кардиотоксические эффекты АЦ-антибиотиков проявляются нарушением ритма и проводимости сердца, бессимптомным снижением сократительной функции левого желудочка (ЛЖ), поражением миокарда с развитием сердечной недостаточности (СН), а также перикардитами. В тяжелых случаях развиваются очаговые органические изменения миокарда и внезапной сердечной смерти. Следует отметить, что АЦ-антибиотики используются преимущественно в составе различных схем химиотерапии, а не как монотерапия. Так, Ватутин Н. Т. и др. (2017) анализировали ФР кардиотоксичности и частоту повреждений миокарда у больных с гемобластозами, получавших в составе полихимио-

Таблица 2

Частота возникновения дисфункции ЛЖ на фоне терапии АЦ [16]

АЦ	Доза	Частота возникновения, %
АЦ (дозозависимость)		
Доксорубин	400 мг/м ²	3-5
	550 мг/м ²	7-26
	700 мг/м ²	18-48
Идарубин	>90 мг/м ²	5-18
Эпирубин	>900 мг/м ²	0,9-11,4
Митоксантон	>120 мг/м ²	2,6
Липосомальные АЦ	>900 мг/м ²	2

Примечание: АЦ — антрациклины.

терапии АЦ-антибиотики [15]. По их данным, частота антрациклиновой кардиотоксичности оказалась достоверно выше среди лиц молодого возраста (38,2%) чем старшего (14,3%) [15]. Вместе с тем, молодые люди, получавшие АЦ и излечившиеся от ЗНО, в последующей жизни имели многократное увеличение риска развития СН в сравнении с аналогичной контрольной группой [16]. В упомянутом исследовании независимыми ФР развития повреждения миокарда оказались кумулятивная доза АЦ >240 мг/м² и отсутствие профилактической кардиопротективной терапии [15]. Авторы исследования сделали вывод о том, что независимыми ФР развития повреждения миокарда являются кумулятивная доза АЦ (>240 мг/м²) и отсутствие медикаментозной кардиопротекции [15]. Как свидетельствует анализ литературных данных, к основным ФР развития антрациклиновой кардиотоксичности относятся кумулятивная доза препарата >240 мг/м² в пересчете на доксорубин, женский пол, определенный возраст (>65 и <18 лет), сопутствующее применение других кардиотоксичных препаратов или медиастинальной лучевой терапии, исходное наличие ССЗ [17, 18]. В большинстве случаев кардиотоксичность, связанная с применением АЦ-антибиотиков, носит дозозависимый характер [19]. Имеются сведения о том, что частота кардиомиопатии составляет от 3 до 5% при кумулятивной дозе 400 мг/м² и от 7 до 26% — при дозе 550 мг/м² [20]. Суммарная доза доксорубина при лечении некоторых видов ЗНО может достигать 720 мг/м², что может привести к увеличению риска кардиотоксичности на ~48% [6]. Согласно современным взглядам, различают 3 типа ремоделирования сердца под действием АЦ-антибиотиков [6]:

- Кардиомиопатия с маленькой полостью и нормальной фракцией изгнания ЛЖ сердца, но с одышкой, небольшими отеками (у большинства таких больных в дальнейшем симптомы хронической СН исчезают);

- Больные с большой полостью ЛЖ и низкой фракцией изгнания, с типичным течением хронической СН;

- Самая тяжелая группа больных — лица с маленькой полостью ЛЖ и низкой фракцией изгнания, с самым тяжелым течением хронической СН, часто приводящим к смерти, если не проводится трансплантация сердца.

Данные по частоте симптомной либо бессимптомной дисфункции ЛЖ при воздействии различных представителей АЦ приведены в таблице 2.

АЦ

АЦ — это противоопухолевые антибиотики, структура которых представляет собой тетрациклический хромофор, соединенный гликозидной связью с аминокислотой. Первым представителем группы АЦ был дауномицин, открытый в 1959 г. Однако наиболее значимым с точки зрения практической онкологии оказался доксорубин — препарат, обладающий широким спектром противоопухолевого действия. Доксорубин после внутривенного введения уже через 30 сек обнаруживается в печени, легких, сердце и почках. Препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер и не достигает измеряемых концентраций в центральной нервной системе [12]. АЦ-антибиотики обладают высокой способностью встраиваться между двумя нитями молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) за счет реакции с пуриновым и пиримидиновым основаниями. В результате образуется прочный комплекс ДНК-антрациклин, который приводит к изменению структуры и функции ДНК, нарушению ее матричной активности в процессе репликации и транскрипции. Важно подчеркнуть, что концентрации доксорубина в периферической крови, необходимые для противоопухолевого эффекта в соответствии с этим механизмом, должны быть значительно выше, чем те, которые образуются в опухоли при применении терапевтических доз препарата. В этой связи в последние годы склоняются к мнению, что высокая способность встраиваться между двумя нитями молекулы ДНК является центральным механизмом нарушения расщепления ДНК при действии топоизомеразы 2 β , что в свою очередь ведет к нарушению структуры и функции ДНК [13]. Показано, что этот эффект выявляется при концентрациях препарата, которые наблюдаются в клинической практике [13]. Противоопухолевый эффект доксорубина может реализовываться за счет влияния на активность топоизомеразы 2 β [14]. Стоит отметить, что в норме топоизомеразы играют важную роль в процессах роста и деления клетки, в связи с чем они являются мишенями различных лекарств. Как правило, угнетение активности топоизомеразы 2 β приводит к активации путей гибели клеток и ингибированию митохондриального биогенеза [14]. Несмотря на сер-

езные побочные эффекты, АЦ являются наиболее назначаемыми химиотерапевтическими препаратами в силу их высокой эффективности как при солидных, так и при гематологических опухолях. Основным ограничением применения АЦ является острая и хроническая кардиотоксичность [21]. Кроме того, в настоящее время обсуждается роль окислительного стресса, воспаления, пироптоза, иммунометаболизма и аутофагии в развитии кардиотоксичности АЦ [21]. Кроме того, доксорубин приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, таких как, фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-2, которые не только способствуют развитию токсичности, но и вызывают дисфункцию эндотелия, прогрессирование атеросклероза и развитие ССЗ [14]. По данным исследователей, суммарная кумулятивная доза доксорубина составляет 500-550 мг/м² [22-24]. В 5% случаев у больных, принимавших доксорубин, возникает застойная СН при достижении кумулятивной дозы в 400 мг/м² [25]. Доза доксорубина, превышающая 700 мг/м², увеличивает риск развития СН на ~48% [26]. По данным Национального института онкологии (NCI, National Cancer Institute), который входит в состав Министерства здравоохранения и социальных служб США, кардиотоксичность включает в себя различные нежелательные явления, связанные с сердечно-сосудистой системой на фоне медикаментозной терапии онкологических больных [27]. Согласно NCI, кардиотоксичность делится на 2 типа. Первый тип часто называют необратимым вследствие того, что при нем происходит необратимая дисфункция миокарда за счет гибели кардиомиоцитов [27]. Кардиотоксичность I типа часто возникает при использовании препаратов АЦ и химиотерапии. При втором или обратимом типе кардиотоксичности происходят обратимые нарушения миокарда за счет митохондриальных и протеиновых повреждений. Кардиотоксичность II типа обычно вызывается новыми биологическими антителами [27]. По современным представлениям механизмы, лежащие в основе сердечной дисфункции при химиотерапии, зависят, в основном, от генерации окислительного стресса и системного воспаления, которые приводят к прогрессирующей кардиомиопатии и СН [21]. Микуляк Н. И. и др. (2013) [28] сообщают, что существуют 2 основных механизма цитотоксичности АЦ в отношении здоровых кардиомиоцитов. Первый механизм — АЦ стимулируют внутриклеточный окислительный стресс, что сопровождается снижением концентрации восстановленного глутатиона и угнетением окислительно-восстановительного потенциала клетки [28]. Второй механизм развития цитотоксичности АЦ связан с влиянием на обмен железа [28]. АЦ связываются с ионами железа, что приводит к образованию гидроксильного радикала.

АЦ могут способствовать высвобождению ионов железа из ферритина либо в результате взаимодействия с этим белком, либо опосредованно, через генерацию супероксидного анион-радикала и, тем самым, еще больше усугублять окислительный стресс [20, 29]. В исследовании Cardinale D, et al. (2020) [30] представлен литературный обзор по кардиотоксичности АЦ, приведены определение, классификация, частота, ФР, возможные механизмы развития, диагностика и лечение. К ФР кардиотоксичности АЦ относятся [30]:

- СН;
- бессимптомная дисфункция ЛЖ;
- перенесенный инфаркт миокарда, стенокардия, ишемия миокарда;
- чрескожное коронарное вмешательство или коронарное шунтирование в анамнезе;
- выраженная гипертрофия ЛЖ;
- АГ в сочетании с гипертрофией ЛЖ;
- кардиомиопатии (дилатационная, рестриктивная и гипертрофическая);
- саркоидоз с поражением миокарда;
- симптомные тахи- и брадиаритмии;
- преждевременное развитие коронарной болезни сердца;
- возраст <15 и >65 лет;
- СД 2 типа и гиперхолестеринемия.

В настоящее время различают острую, раннюю хроническую и позднюю хроническую кардиотоксичность АЦ [30]. Острая кардиотоксичность АЦ развивается либо во время, либо через 2 недели после терапии АЦ [30]. На долю острой кардиотоксичности АЦ приходится 0,4-41% от общего числа случаев [22-24]. Накопленные результаты клинических исследований показывают, что острая кардиотоксичность АЦ проявляется бессимптомным нарушением процессов реполяризации желудочков и снижением амплитуды зубцов на электрокардиограмме (ЭКГ) [30]. Для своевременной верификации острой кардиотоксичности АЦ целесообразно проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) в период лечения и после терапии АЦ [22, 30]. При тяжелом течении опухолевидного заболевания и наличии коморбидных патологий возникают эпизоды синусовой тахикардии, фибрилляции предсердий и желудочковой тахикардии [31, 32]. Возможно снижение сократительной функции желудочков как результат диффузного поражения миокарда с тенденцией развития симптомов СН. Ранняя хроническая кардиотоксичность АЦ возникает в течение 1 года после завершения лечения АЦ [30]. Предполагается, что эта форма протекает часто с клиникой поражения перикарда или малосимптомного миокардита. Поздняя хроническая кардиотоксичность АЦ формируется через >1 год после завершения лечения АЦ [30]. Известен даже случай, когда у больного ЗНО поздняя хроническая кардиоток-

сичность развилась спустя 7 лет после применения АЦ [30]. Есть сведения о том, что поздняя хроническая кардиотоксичность АЦ развивается у больных, которые получали низкие дозы АЦ <480 мг/м² [33]. Нужно сказать, что хроническая кардиотоксичность АЦ носит дозозависимый характер, и проявляется расширением полостей сердца [30]. Шуйкова К. В. и др. [34] отмечают, что у 27,6% больных, получающих комбинированное лечение, включающее АЦ, в отдаленном периоде после окончания химиотерапии может развиваться, так называемая, неклассифицируемая кардиомиопатия, которая проявляется снижением фракции изгнания ЛЖ без расширения его полости при постепенном увеличении конечного систолического объема ЛЖ. Исследователи констатируют, что во время проведения химиотерапевтического лечения происходит ошутимое снижение конечного диастолического объема и индексированного значения ЛЖ [34].

По данным международных рекомендаций к клиническим симптомам кардиотоксичности относятся: боли в сердце, учащенное или затрудненное дыхание, цианоз (диффузный), отек лодыжек и голеностопных суставов, асцит, гепатомегалия, артериальная гипотония или АГ, хрипы в легких, кашель, пароксизмальная ночная одышка, выбухание яремных вен и плевральный выпот [35, 36]. Для диагностики и мониторинга кардиотоксичности АЦ рекомендуется ЭКГ в 12 отведениях с расчетом QTc (QTc=QT/√RR), ЭхоКГ, оценка уровня тропонина I и натрийуретического пептида В-типа [37, 38]. Применение АЦ связано с наджелудочковой аритмией и желудочковой экстрасистолой во время или сразу после введения препарата [14]. Повышение уровня высокочувствительного тропонина I, при отсутствии других изменений, как правило, свидетельствует о субклинических проявлениях кардиотоксичности. На ранней стадии АЦ кардиотоксичности помогает speckle-tracking ЭхоКГ. Последняя рассматривается как относительно новая ЭхоКГ техника, лишенная ограничений доплеровских технологий, которая работает со стандартным двухмерным изображением, обеспечивает всесторонний анализ глобальной и регионарной деформации миокарда во всех пространственных плоскостях [37]. В отличие от изолированного анализа фракции выброса, новые speckle-tracking ЭхоКГ параметры надежно выявляют доклинические нарушения функции миокарда на ранней стадии [37]. В настоящее время в качестве биомаркеров кардиотоксичности на фоне терапии противоопухолевыми препаратами рассматриваются высокочувствительный С-реактивный белок, галектин-3, белок ST 2 (стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2), нейротензин, GDF15 (growth differentiation factor 15), PlGF (placental growth factor) и т.д. [38], поскольку они являются

маркерами ишемического повреждения миокарда, сосудистого воспаления, повреждения тканей, а также индикаторами прогрессирования СН, причем как у лиц с ЗНО, так и ССЗ [38].

Кардиопротекция при АЦ-терапии

В более ранних исследованиях оценивалась прогностическая значимость уровня тропонина I плазмы крови в стратификации сердечного риска среди 703 больных ЗНО до химиотерапии и после (в течение первых 72 ч и через 1 мес.). Показано, что тропонин I оставался в пределах нормального интервала у 72% больных, повышался при ранней оценке у 21% и при ранних и поздних оценках — у 9% [34]. Результаты проспективного наблюдения показали, что прогноз был хорошим в подгруппе больных ЗНО с невысоким уровнем тропонина I [34]. Как отмечают исследователи, лица с высоким уровнем тропонина I должны получать кардиопротективную терапию, т.к. у них повышен риск развития тяжелой СН [34]. В экспериментальных исследованиях показано, что мексидол и пробукол предупреждают снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на фоне введения АЦ (доксорубин) и наиболее эффективно ограничивают рост дисперсии интервала QT и дисперсии интервала QT, скорректированной по ЧСС [28].

Бета-адреноблокаторы (БАБ). Некардиоселективный БАБ карведилол обладает защитным действием на миокард против токсичности АЦ. Рядом исследований установлено, что благодаря антиоксидантным свойствам карведилол способен предотвращать развитие дисфункции ЛЖ у больных ЗНО [39]. Кроме того, карведилол может препятствовать прогрессированию ультраструктурных изменений в кардиомиоцитах, связанных с введением доксорубина и предотвращать повреждение митохондрий [39]. В другом исследовании применение небиволола за 7 дней до терапии АЦ и в течение 6 мес. терапии АЦ у 27 больных ЗНО предупреждало значительное снижение сократительной функции ЛЖ и развитие СН [40]. В 2013г опубликованы результаты исследований Seicean S, et al. [41], где у больных раком молочной железы (n=106) отмечалось снижение частоты СН в течение 5-летнего периода наблюдения, которое было связано с продолжением терапии БАБ во время лечения онкологических заболеваний, включая АЦ. В клинической практике для предотвращения развития кардиотоксичности, связанной с АЦ, рекомендуются селективные БАБ [30].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и сартаны. По результатам экспериментальных исследований известно, что блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играют решающую роль в развитии и прогрессировании кардиомиопатии, вызванной АЦ [42]. В частности, показано кардиопротективное действие телмисартана у больных ЗНО, получающих АЦ [43].

Объясняется это тем, что телмисартан способен предотвращать увеличение медиаторов воспаления благодаря его противовоспалительным и антиоксидантным свойствам. По результатам исследования PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction during Adjuvant Breast Cancer Therapy), кандесартан оказывает кардиопротективное действие у больных ЗНО, находящихся на терапии АЦ [44]. Менее убедительными оказались данные в отношении кардиопротективного действия (профилактика ремоделирования ЛЖ) периндоприла и бисопролола в условиях терапии АЦ в исследовании MANTICORE-101 (Multi-disciplinary Approach to Novel Therapies in Cardiology Oncology Research) [45]. Вызывают интерес результаты наблюдательного контролируемого исследования OVERCOME (preventiOn of left-Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol), где у 90 больных ЗНО, получавших АЦ, карведилол в комбинации с эналаприлом достоверно снижал частоту сердечно-сосудистых событий [46]. В ряде исследований продемонстрирована терапевтическая эффективность спиронолактона в отношении кардиотоксичности, вызванной АЦ, среди лиц с ЗНО [45]. Схожие результаты были получены в работе Davis MK, et al. в 2019г, где длительное применение эплеренона среди женщин с ЗНО, получавших АЦ, не вызвало ухудшения параметров сердечной деятельности [47].

Статины. Если учесть плейотропные эффекты статинов, в частности антиоксидантные и противовоспалительные, то их применение у больных ЗНО необходимо рассматривать в качестве перспективного подхода. Однако в исследовании Bosch X, et al. (2013), терапия статинами (40 мг/сут.) независимо от исходного уровня холестерина не привела к снижению уровня высокочувствительного С-реактивного белка и значительным изменениям функциональных параметров ЛЖ [46]. Между тем, в проспективном исследовании Самура Б. Б. (2019) [48] отмечено ухудшение показателей систолической, диастолической функции ЛЖ и вариабельности ритма сердца среди больных ЗНО, не получавших статины. В то же время, в подгруппе больных ЗНО и ФР коронарной болезни сердца статинотерапия предупреждала развитие систолической и диастолической дисфункции ЛЖ [48]. Кроме АЦ в клинической онкологии используются и другие химиотерапевтические препараты, на фоне введения которых могут развиваться сердечно-сосудистые осложнения.

В клинике внутренних болезней нередко у одного и того же больного выявляют миокардит, перикардит и пневмонит, вызванные облучением. Как правило, они проявляются артериальной гипотензией, тахикардией и гипоксемией. На фоне или после лучевой терапии возможно бессимптомное течение перикардитов [49]. Что касается развития аритми-

ческого синдрома у больных ЗНО, то здесь важно отметить роль электролитных нарушений (гипокалиемия, гиперкальциемия, гипомagneмия), гиперпродукции катехоламинов, химио- и лучевой терапии, а также традиционных ФР ССЗ [6]. Так, под влиянием катехоламинов калий выходит из клетки в межклеточное пространство, что приводит к снижению его внутриклеточной концентрации. Вместе с тем, в условиях повышенной секреции катехоламинов содержание натрия и магния в сыворотке крови снижается [37]. Нельзя отрицать и роль психосоматических расстройств в развитии аритмии у лиц с ЗНО в момент лечения. При аритмии и гиперкатехоламинемии увеличивается потребность миокарда в кислороде, стимулируются окислительные процессы в сердце. Следовательно, это сопровождается вазоспазмом и снижением скорости кровотока в коронарных сосудах. Гипоксия сопровождается нарушением физико-химических свойств и изменением обмена белков цитоплазмы сердечной мышцы, выполняющих ферментативную функцию и обеспечивающих метаболические и пластические процессы в здоровых и поврежденных тканях. Нарушения клеточной и молекулярной структуры сократительных белков миокарда являются одной из причин развития функциональных

нарушений сердца не только в острый период после повреждения, но и в стадии структурного восстановления. Характер и тяжесть лучевых повреждений сердца зависят от исходного состояния больного до облучения. Наличие анемии, гиповолемии, артериальной гипотензии, коморбидной патологии и сопутствующий прием других препаратов существенно повышают риски кардиотоксичности химио- и лучевой терапии у больных ЗНО.

Заключение

ФР ССЗ и онкологических заболеваний во многом совпадают, поэтому популяция больных ЗНО входит в группу высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Учитывая быстрорастущую популяцию больных с онкопатологией, при диагностике заболеваний необходима всесторонняя оценка состояния сердечно-сосудистой системы до и во время терапии опухолей, а также в отдаленном периоде, т.к. это существенно снижает риск сердечно-сосудистых осложнений в будущем и улучшает качество жизни больных со ЗНО.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Padegimas A, Clasen S, Ky B. Cardioprotective strategies to prevent breast cancer therapy-induced cardiotoxicity. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30:1:22-8. doi:10.1016/j.tcm.2019.01.006.
2. Global WHO. (In Russ.) Глобальный веб-сайт ВОЗ. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
3. Li W, Li Q, Wei L, et al. Rosmarinic Acid Analogue-11 Induces Apoptosis of Human Gastric Cancer SGC-7901 Cells via the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)/Akt/Nuclear Factor kappa B (NF-κB) Pathway. *Medical Sci Monit Basic Res.* 2019;25:63-75. doi:10.12659/MSMBR.913331.
4. Gumerova KS, Sakhautdinova GM, Polyakova IM. Antitumour Drug Induced Cardiovascular Toxicity and Current Tumour Treatment Methods. *Creative surgery and oncology.* 2019;9(4):285-92. (In Russ.) Гумерова К.С., Сахаутдинова Г.М., Полякова И.М. Кардиоваскулярная токсичность, индуцированная применением противоопухолевых препаратов, и современные методы лечения опухолевых новообразований. *Креативная хирургия и онкология.* 2019;9(4):285-92. doi:10.24060/2076-3093-2019-9-4-285-292.
5. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base. <http://gco.iarc.fr/tomorrow/home>. Accessed 9 Dec 2019.
6. Gendlin GE, Emelina EI, Nikitin IG, Vasyuk YA. Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(3):145-54. (In Russ.) Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. *Российский кардиологический журнал.* 2017;3(143):145-54. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-145-154.
7. Obrezan A, Kulikov N. Cardiovascular risk in patients on oncological diseases. *Medical Alliance.* 2019;7:3:100-4. (In Russ.) Обре-
8. зан А.Г., Куликов Н.В. Кардиоваскулярный риск у больных онкологическими заболеваниями. *Медицинский альянс.* 2019;7:3:100-4. doi:10.36422/2307-6348-2019-7-3-100-104.
8. Allison JD, Tanavin T, Yang Y, et al. Various Manifestations of 5-Fluorouracil Cardiotoxicity: A Multicenter Case Series and Review of Literature. *Cardiovasc Toxicol.* 2020;1-6. doi:10.1007/s12012-020-09562-w.
9. Shiga T, Hiraide M. Cardiotoxicities of 5-Fluorouracil and Other Fluoropyrimidines. *Curr Treat Options Oncol.* 2020;21(4):21-7. doi:10.1007/s11864-020-0719-1.
10. Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. *Nature Rev Cardiol.* 2020;1-20. doi:10.1038/s41569-020-0347-2.
11. Ivanov VG. Epidemiological risk factors, early diagnosis of breast cancer. *Practical Oncology.* 2002;3:1:1-5. (In Russ.) Иванов В.Г. Эпидемиологические факторы риска, ранняя диагностика рака молочной железы. *Практическая онкология.* 2002;3:1:1-5.
12. Bedritsky SA, Larionova VB, Snegovoy AV. Clinical guidelines for cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and targeted drugs. Moscow. 2014. 10 p. (In Russ.) Бедритский С.А., Ларионова В.Б., Снеговой А.В. Клинические рекомендации по кардиоваскулярной токсичности индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. Москва. 2014. С.10. <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/14.pdf>.
13. Chainikova TV. Frequency of risk factors for chemotherapy induced cardiotoxicity among patients of hemaological department of perm regional clinical hospital. *Young Scientist.* 2016;3:(107):337-41. (In Russ.) Чайникова Т.В. Распространенность факторов риска кардиотоксического эффекта химиотерапии среди пациентов гематологического отделения Пермской краевой клинической больницы, страдающих гемобластозами. *Молодой учёный.* 2016;3:(107):337-41.

14. Seliverstova DV, Evsina OV. Cardiotoxicity of chemotherapy. Russian Heart Journal. 2016;15 (1):50–57. doi:10.18087/rhj.2016.1.2115 (In Russ.) Селиверстова Д. В., Евсина О. В. Кардиотоксичность химиотерапии. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15(1):50-7. doi:10.18087/rhj.2016.1.2115.
15. Vatutin NT, Silyannaya EV, El-Khatib MA, Sologub IA. Risk factors and incidence of myocardial damage in patients with hemoblastosis receiving anthracyclin antibiotics. Oncohematology. 2017;12(3):25-30. (In Russ.) Ватутин Н. Т., Склянная Е. В., Эль-Хатиб М. А., Сологуб И. А. Факторы риска и распространенность повреждения миокарда у пациентов с гемобластозами, получающих антрациклиновые антибиотики. Онкогематология. 2017;12(3):25-30. doi:10.17650/1818-8346-2017-12-3-25-30.
16. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2017;(3):105-139. (In Russ.) Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;(3):105-39. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-105-139.
17. Snegovoy AV, Vitsenya MV, Kopp MV, et al. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and targeted drugs. Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumors 2015;4:369-78. (In Russ.) Снеговой А. В., Виценя М. В., Копп М. В. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. Злокачественные опухоли. 2015;4:369-78. doi:10.18027/2224-5057-2016-4s2-418-427.
18. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, et al. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. Eur Heart J. 2016;37(36):2768-801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
19. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann Oncol. 2020;31:2:171-90. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023.
20. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. Cancer. 2003;97:11:2869-79. doi:10.1002/cncr.11407.
21. Danesi R, Fogli S, Gennari A, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of the anthracycline anticancer drugs. Clin Pharmacokinet. 2002;41:6:431-44. doi:10.2165/00003088-200241060-00004.
22. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. CA Cancer J Clin. 2016;66:309-25. doi:10.3322/caac.21341.
23. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. Heart. 2018;104(12):971-7. doi:10.1136/heartjnl-2017-312103.
24. Rocca C, Pasqua T, Cerra MC, Angelone T. Cardiac damage in anthracyclines therapy: focus on oxidative stress and inflammation. Antioxid Redox Signal. 2020;32:15:1081-97. doi:10.1089/ars.2020.8016.
25. Tajik R, Saadat H, Taherkhani M. Angina induced by 5-fluorouracil infusion in a patient with normal coronaries. Am Heart Hosp J. 2010;8:2:E111-2.
26. Atar A, Korkmaz ME, Ozin B. Two cases of coronary vasospasm induced by 5-fluorouracil. Anadolu Kardiyol Derg. 2010;10:461-2. doi:10.5152/akd.2010.147.
27. Shoemaker LK, Arora U, Rocha Lima, CM. 5-fluorouracil-induced coronary vasospasm. Cancer Control. 2004;11:46-9. doi:10.1177/107327480401100107.
28. Mikulyak NI, Minnigaleeva SD, Magdeyev RR, Mikulyak AI. Study of the nature and causes of cardiotoxic qualities of anthracycline antibiotics. The journal of scientific articles "Health & education millennium". 2013;15(1-4):184-6. (In Russ.) Микуляк Н. И., Миннигалеева С. Д., Магдеев Р. Р., Микуляк А. И. Изучение характера и причин выраженности кардиотоксических свойств антрациклиновых антибиотиков. Здоровье и образование в XXI веке. 2013;15(1-4):184-6.
29. Yandieva RA, Saribekyan EK, Mamedov MN. Cardiotoxicity of cancer therapy. International Heart and Vascular Disease Journal. 2018;17:3-10. (In Russ.) Яндиева Р. А., Сарибекян Э. К., Мамедов М. Н. Кардиотоксичность при лечении онкологических заболеваний. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2018;6:17:3-11. doi:10.15829/2311-1623-6-17.
30. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. Front Cardiovasc Med. 2020;7:26. doi:10.3389/fcvm.2020.00026.
31. Solomanina OO, Mikulyak NI, Kinzirsky AS. Studying the effect of probucol on some indicators of lipid peroxidation in rats with W-256 against experimental myocardial dystrophy treated with rubomycin Modern high technology. 2005;6:41-2. (In Russ.) Соломанина О. О., Микуляк Н. И., Кинзирский А. С. Изучение влияния пробукола на некоторые показатели перекисного окисления липидов крыс с W-256 на фоне экспериментальной миокардиодистрофии, получавших рубомицин. Современные наукоемкие технологии. 2005;6:41-2.
32. U. S. National Library of Medicine: National Institutes of Health. 2018. Available from: <https://www.nih.gov>.
33. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. Ther Adv Med Oncol. 2018;10:1758835918780140. doi:10.1177/1758835918780140.
34. Shuykova KW, Emelina EI, Gendlin GE, Storozhakov GI. Cardiotoxicity of modern chemotherapeutic drugs. Atmosphere. Cardiology news. 2012;3:9-19. (In Russ.) Шуйкова К. В., Емелина Е. И., Гендлин Г. Е., Сторожаков Г. И. Кардиотоксичность современных химиотерапевтических препаратов. Атмосфера. Новости кардиологии. 2012;3:9-19.
35. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. Nature Reviews Cardiology. 2020;1:29. doi:10.1038/s41569-020-0348-1.
36. Brana I, Zamora E, Oristrell G, Tabernero J. Side effects of medical cancer therapy. Cardiotoxicity. 2018;14:406. doi:10.1007/978-3-31970253-7_14.
37. Kaprin AD, Matskeplishvili ST, Potievskaya VI, et al. Cardiovascular diseases in cancer patients. P. A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P. A. Gertsena. 2019;8(2):139-47. (In Russ.) Каприн А. Д., Мацкеплишвили С. Т., Потиевская В. И., и др. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических больных. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2019;8(2):139-47. doi:10.17116/onkolog20198021139.
38. Narayan V, Thompson EW, Dемиссеi B, et al. Mechanistic Biomarkers Informative of Both Cancer and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020;75: 21:2726-37. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.067.
39. Chazova IYe, Tyulyandin SA, Vitsenia MV, et al. Clinical manual for diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular

- complications of cancer therapy. Parts VI-VII. Systemic Hypertension. 2018;15(1):6-20. (In Russ.) Чазова И. Е., Тюляндин С. А., Виценя М. В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Части VI-VII. Системные гипертензии. 2018;15(1):6-20. doi:10.26442/2075-082X_15.1.6-20.
40. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109:2749-54. doi:10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC.
41. Seicean S, Seicean A, Alan N, et al. Cardioprotective effect of beta-adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6:420-6. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000055.
42. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol*. 2013;167:2306-10. doi:10.1016/j.ijcard.2012.06.023.
43. Elitok A, Oz F, Cizgici AY, et al. Effect of carvedilol on silent anthracycline-induced cardiotoxicity assessed by strain imaging: a prospective randomized controlled study with six-month follow-up. *Cardiol J*. 2014;21:509-15. doi:10.5603/CJ.a2013.0150.
44. Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. *Am Heart J*. 2010;160:3:487.e1-487.e7. doi:10.1016/j.ahj.2010.05.037.
45. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017;35:870-7. doi:10.1200/JCO.2016.68.7830.
46. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2355-62. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.072.
47. Davis MK, Villa D, Tsang TSM, et al. Effect of eplerenone on diastolic function in women receiving anthracycline-based chemotherapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol Cardio Onc*. 2019;2:295-8. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.001.
48. Samura BB. The effect of atorvastatin therapy on heart function, heart rate variability in patients with remission of chronic lymphocytic leukemia. *Actual nutrition of pharmaceutical and medical science and practice*. 2019;12:1:59-62. (In Russ.) Самура Б. Б. Влияние терапии аторвастатином на функцию сердца, вариабельность сердечного ритма у пациентов с ремиссией хронической лимфоцитарной лейкемии. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019;12:1:59-62. doi:10.14739/2409-2932.2019.1.159131.
49. Gorbunova VA, Orel NF, Borisova TA, et al. Possibilities of using Taxotere for various solid tumors. *Oncology*. 2003;5(1):36-42. (In Russ.) Горбунова В. А., Орел Н. Ф., Борисова Т. А. и др. Возможности использования таксотера при различных солидных опухолях. *Онкология*. 2003;5(1):36-42.

Высокочувствительные сердечные тропонины (hs-Tn): методы определения и основные аналитические характеристики

Чаулин А. М.^{1,2}, Абашина О. Е.¹, Дупляков Д. В.^{1,2}

¹ГБУЗ “Самарский областной клинический кардиологический диспансер”. Самара; ²ФГБОУ ВО “Самарский государственный медицинский университет” Минздрава России. Самара, Россия

В последнее время произошли некоторые важные изменения в лабораторной диагностике пациентов с острым коронарным синдромом, в связи с введением в рутинную практику новых высоко- и ультрачувствительных методов определения специфичных для сердечной мышечной ткани биомаркеров повреждения — сердечных тропонинов. Каждый метод определения сердечных тропонинов, среди существующего большого разнообразия тропониновых иммуноанализов, обладает разными аналитическими характеристиками и позволяет детектировать разные концентрации тропонинов у одного и того же пациента. Ввиду того, что все больше компаний по разработке высокочувствительных тропониновых иммуноанализов получают одобрение регулирующих организаций, возникает острая необходимость в независимой аналитической и клинической оценке каждого метода. В настоящей статье рассмотрены высоко- и ультрачувствительные методы определения сердечных тропонинов. Описаны современные данные о биохимии и метаболизме тропонинов, полученные при помощи высоко- и ультрачувствительных методов определения: гендерные, возрастные, циркадные особенности и возможности исследования тропонинов в других биологических жидкостях. Значительное внимание уделено обсуждению аналитических характеристик тропониновых иммуноанализов: пределу

обнаружения (минимальной определяемой концентрации), пределу бланка, пределу количественного определения, коэффициенту вариации, а также 99-перцентилю и влияющим на него факторам.

Ключевые слова: тропонины, высокочувствительные тропонины, лабораторная диагностика, сердечно-сосудистые заболевания, острый инфаркт миокарда, высокочувствительные анализы, предел обнаружения, 99 перцентиль, коэффициент вариации.

Отношения и деятельность: нет.

ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Поступила 01/06-2020

Рецензия получена 10/06-2020

Принята к публикации 21/06-2020



Для цитирования: Чаулин А. М., Абашина О. Е., Дупляков Д. В. Высокочувствительные сердечные тропонины (hs-Tn): методы определения и основные аналитические характеристики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2590. doi:10.15829/1728-8800-2021-2590

High-sensitivity cardiac troponins: detection and central analytical characteristics

Chaulin A. M.^{1,2}, Abashina O. E.¹, Duplyakov D. V.^{1,2}

¹Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary. Samara; ²Samara State Medical University. Samara, Russia

Recently, there have been some important changes in the laboratory diagnosis of patients with acute coronary syndrome, due to the introduction into routine practice of new high- and ultra-sensitive techniques for detection of myocardial damage biomarkers — cardiac troponins. Each method for cardiac troponins' detection, among the existing wide variety of troponin immunoassays, has different analytical characteristics and allows the detection of different concentrations of troponins in the same patient. With an increasing number of companies developing high-sensitivity troponin immunoassays receiving regulatory approval, there is an urgent need for independent analytical and clinical evaluation of each method. This article discusses high- and ultra-sensitive techniques for detection of cardiac troponins. The modern data on biochemical and metabolic characteristics of troponins, obtained using high- and ultra-sensitive techniques, are described: sex, age, circadian features and potential for detecting troponins in other biological fluids. Considerable attention is paid to the analytical characteristics of troponin immunoassays: limit of blank, limit of detection and limit of quantitation, coefficient of variation, as well as the 99th percentile and factors influencing it.

Keywords: troponins, high-sensitivity troponins, laboratory diagnostics, cardiovascular diseases, acute myocardial infarction, high-sensitivity analyzes, limit of detection, 99th percentile, coefficient of variation.

Relationships and Activities: none.

Chaulin A. M. ORCID: 0000-0002-2712-0227, Abashina O. E. ORCID: 0000-0002-5302-6381, Duplyakov D. V.* ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author: duplyakov@yahoo.com

Received: 01/06-2020

Revision Received: 10/06-2020

Accepted: 21/06-2020

For citation: Chaulin A. M., Abashina O. E., Duplyakov D. V. High-sensitivity cardiac troponins: detection and central analytical characteristics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2590. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2590

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

E-mail: duplyakov@yahoo.com

[Чаулин А. М. — врач клинической лабораторной диагностики клиничко-диагностической лаборатории, очный аспирант, ассистент кафедры гистологии и эмбриологии, ORCID: 0000-0002-2712-0227, Абашина О. Е. — очный аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования, ORCID: 0000-0002-5302-6381, Дупляков Д. В.* — д.м.н., зам. главного врача по медицинской части, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования, ORCID: 0000-0002-6453-2976].

КМЦ — кардиомиоциты, ОИМ — острый инфаркт миокарда, сTnI, сTnT, сTnС — сердечные тропонины I, T и C, hs-cTnI, hs-cTnT — высокочувствительные сердечные тропонины I и T, СК-МВ — креатининаза-МВ изоформа, IFCC — Международная федерация клинической химии, LoB — предел бланка, LoD — предел детекции (минимальная определяемая концентрация), LoQ — предел количественного определения, CV — коэффициент вариации.

Введение

Тропоновый комплекс сердечной поперечнополосатой мышцы человека состоит из трех белков тропонинов (сTnI, сTnT и сTnС), в норме регулирующих процессы оптимального сокращения и расслабления миокарда [1]. Структура (аминокислотный состав) тропоновых белков миокарда определяет функционирование всего миокарда. Обнаружено большое количество незначительных мутаций (по типу замены или делеции одного-нескольких нуклеотидов), которые, тем не менее, вызывают значительные нарушения функционирования миокарда, и ответственны за развитие кардиомиопатий [2, 3]. Аминокислотный состав двух из трех тропоновых белков миокарда (сTnI, сTnT) отличается от структуры тропонов скелетной поперечнополосатой мускулатуры, тогда как аминокислотный состав кальций-связывающей субъединицы (сTnС) аналогичен таковому в скелетных мышцах. Кардиоспецифические тропонины (сTnI, сTnT) локализованы преимущественно в миокарде, но в то же время существует подтверждение экспрессии тропонов в поперечнополосатой мышечной ткани, а также в стенке полых и легочных вен [1, 4-8]. По этой причине их все-таки нельзя считать абсолютными кардиоспецифическими биомаркерами.

Общее содержание сTnI и сTnT в миокарде человека составляет 4,0-6,0 мг и 10,0-11,0 мг на 1 г влажного веса ткани, соответственно. Основная часть тропонов (~95%) находится в составе тропонин-тропомиозинового комплекса (контрактильного аппарата) и регулирует сократительную

функцию, тогда как ~5% тропоновых белков свободно располагается в цитозоле кардиомиоцитов (КМЦ) (рисунок 1) и не принимает участия в контрактильной функции миокарда [9-11].

На сегодняшний день сердечные тропонины (сTnI и сTnT), продолжают оставаться наиболее востребованными биомаркерами для диагностики острого инфаркта миокарда (ОИМ), однако они имеют ряд недостатков: относительно позднее время установления факта гибели КМЦ, недостаточная специфичность в отношении ишемического некроза КМЦ. Поэтому сTnI и сTnT можно считать специфическими биомаркерами повреждения клеток миокарда, но нельзя считать специфическими биомаркерами ОИМ и при постановке данного диагноза полагаться только на результаты лабораторного исследования. Повышение уровня тропонов на ранних стадиях патологических процессов (ОИМ, миокардит и др.), также не позволяет дифференцировать необратимое повреждение от обратимого, поскольку концентрация тропонов на ранних стадиях невысока и может быть связана с их цитозольной фракцией. КМЦ могут повреждаться при многих физиологических (физическая нагрузка, психоэмоциональные стрессы) и патологических состояниях (миокардиты, сепсис, почечная недостаточность, химиотерапевтическое лечение онкологических заболеваний и др.), которые не ассоциированы с ОИМ, что, с одной стороны, дает дополнительные диагностические возможности, а с другой — может затруднить дифференциальную диагностику ОИМ от данных состояний [12-14]. Механизмы повреждения КМЦ и последующее повышение уровня тропонов при вышеуказанных состояниях окончательно не установлено, динамика (кинетика) концентрации, как правило, неспецифична и может быть схожа с кинетикой при ОИМ. Весьма вероятно, что механизмы повреждения множественные и носят комплексный характер. Например, при сепсисе было отмечено как прямое повреждающее действие воспалительных цитокинов и повышение потребности миокарда в кислороде, что в некотором роде схоже с механизмами развития инфаркта миокарда 2-го типа. При почечной недостаточности за рост тропонов в сыворотке ответственным механизмом, по одним данным, является снижение скорости клубочковой фильтрации [15, 16], а по другим, — прямое повреждающее действие аккумулируемых токсичных продуктов метаболизма и активация экспрессии сердечных тропонов в скелетных мышцах [5, 17]. При физиологических состояниях, напри-

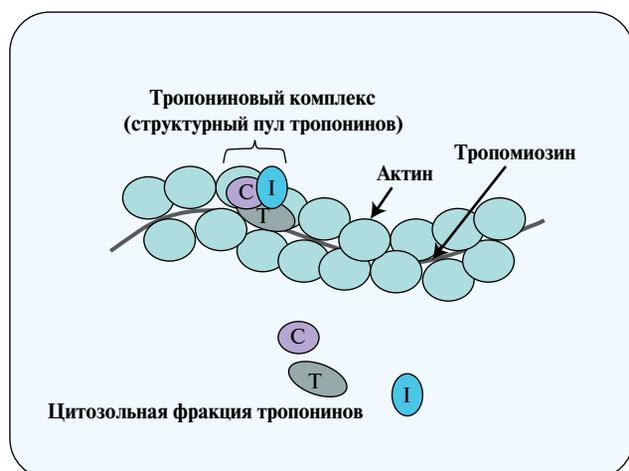


Рис. 1 Расположение тропонов в КМЦ (схема).

мер, длительных нагрузках, психоэмоциональных стрессах или транзиторных эпизодах ишемии, повреждение КМЦ носит, как правило, обратимый характер, и уровень тропонинов в сыворотке повышается за счет высвобождения тех тропонинов, которые свободно расположены в КМЦ. В то же время, при очень тяжелых и длительных нагрузках, например, при беге на марафонскую дистанцию, уровень тропонинов возрастает в десятки раз, что может свидетельствовать о необратимом повреждении (деструкции и высвобождении тропонинов из контрактильного аппарата) и гибели КМЦ.

Разработка и внедрение высокочувствительных методов определения тропонинов (hs-cTnI и hs-cTnT) значительно расширило диагностические возможности и перспективы использования этих биомаркеров [12, 13]. Как правило, неблагоприятным прогностическим признаком считается превышение концентрации hs-cTnI и hs-cTnT >99 перцентилля — концентрации тропонина, которая выявляется у 99% истинно здоровых лиц и только у 1% истинно здоровых обследуемых людей допускается повышенный результат.

При помощи высокочувствительных методов было установлено, что концентрация тропонинов зависит от биологических особенностей: гендерной принадлежности, возраста и циркадных ритмов [18]. Так, уровень кардиоспецифических тропонинов у мужчин выше, чем у женщин, что рекомендуется использовать для установления значений 99 перцентилля, используемого в современных диагностических алгоритмах диагностики ОИМ [19]. Более высокий уровень кардиальных тропонинов у мужчин объясняется тем, что масса левого желудочка у них больше, чем у женщин [20, 21]. Возрастные особенности уровня тропонинов заключаются в том, что у пожилых пациентов концентрации выше, чем у молодых. Предполагается, что это может быть связано с наличием коморбидности, которая может негативно воздействовать на КМЦ [22, 23]. Кроме того, уровень тропонина Т несколько выше в утренние часы, чем в вечерние как у здоровых пациентов [18, 24], так и у пациентов с почечной недостаточностью [25]. Точные механизмы формирования циркадных особенностей концентрации кардиальных тропонинов не установлены, но можно предположить, что это связано с циркадными особенностями других систем человека, которые в той или иной степени воздействуют на сердечно-сосудистую систему, в частности, с активацией симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, ростом частоты сердечных сокращений и артериального давления, а также с активацией системы гемостаза. Такие особенности сложились эволюционно и необходимы здоровому человеку в период бодрствования, однако они способны оказать дополнительное не-

благоприятное воздействие при наличии дополнительных факторов риска (например, атеросклероза) и хронических сердечно-сосудистых заболеваний (стенокардии, транзиторных ишемических атак) [26]. Возрастные и циркадные особенности уровня сердечных тропонинов изучены недостаточно, а имеющиеся по этому вопросу данные противоречивы, из-за чего они пока не нашли использования в рутинной практике.

Основной биологической жидкостью для определения уровня тропонинов является кровь. Однако с появлением высокочувствительных методов появилась возможность определять тропонины в других биологических жидкостях, которые можно получать неинвазивным путем, что является еще одним важным и перспективным преимуществом. Получение данного биоматериала от пациентов атравматично и безболезненно, снижает риск развития гемоконтактных инфекций (вирус иммунодефицита человека, вирусные гепатиты и др.), а также не требует обученного медицинского персонала, и забор биоматериала может осуществляться самим пациентом в домашних условиях. Например, концентрации тропонинов в моче довольно малы и не улавливаются умеренночувствительными тест-системами, тогда как при использовании высокочувствительного метода исследования hs-TnT был обнаружен в утренней моче у всех обследуемых, причем в моче пациентов, страдающих гипертонией, уровни hs-TnT были достоверно выше, чем у пациентов с нормальным артериальным давлением [27]. Другим перспективным неинвазивным биоматериалом для диагностики многих эндокринных, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, включая ОИМ, является ротовая жидкость [28-31].

Методы определения сердечных тропонинов: краткая история развития тропониновых иммуноанализов

Определение тропонинов в крови осуществляется при помощи целого ряда различных иммунохимических методов (радиоиммунный анализ, иммуноферментный анализ, иммунофлюоресцентный и иммунохемилюминесцентный анализы), основной принцип метода которых включает несколько последовательных стадий: иммунологическую, химическую, детекции. На первой (иммунологической) стадии происходит специфическое взаимодействие диагностических антител коммерческого набора с антигеном, которым в данном случае является тропонин. На второй стадии и третьей стадиях происходит либо дополнительная иммунологическая реакция антител и образование комплекса типа сэндвич, либо химическая (ферментативная) реакция и регистрация полученного сигнала. Способы детекции сигнала также различаются в зависимости от используемой метки антител: в случае иммуноферментного анализа оценивается интен-

сивность окраски при помощи фотометра/спектрофотометра; в случае радиоиммунного анализа, где в качестве метки используются радиоизотопы (радионуклиды) оценивается радиометром (радиоспектрометром), а в случае использования флуорофоров регистрация сигнала осуществляется на флуориметре. Уровень (сила) развившегося сигнала прямо пропорциональна концентрации тропонинов в биообразце. Результат чаще выражается в количественных значениях (нг/мл, нг/л, мкг/л), или же проводится визуальная оценка количества образовавшихся полосок, что характерно для качественных методов (диагностические тест-полоски), используемых у постели пациента.

Разработка методов иммунного анализа для определения сердечных тропонинов началась ~35 лет назад и характеризовалась постепенным улучшением аналитических параметров и, как следствие, диагностических возможностей. Самый первый метод для определения сТnI, в основе которого лежал радиоиммунный анализ, был разработан в 1987г. Он имел порог обнаружения 10 мкг/л (10000 нг/л) и время выполнения было довольно длительным (1-2 дня). В связи с такой низкой чувствительностью и длительностью проведения исследования время выявления диагностически значимых концентраций тропонина в крови было поздним, и данный метод мог выявлять только обширные инфаркты миокарда, поэтому тропонин I значительно уступал активно используемому в те времена энзиму креатинкиназе-МВ (СК-МВ), которая считалась “золотым стандартом” диагностики ОИМ [32]. Через несколько лет Katus HA, et al. представили первый полностью автоматизированный метод иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) для определения тропонина Т с пределом обнаружения 100 нг/л и временем на выполнение анализа 90 мин. Пиковые концентрации тропонина Т коррелировали с пиковыми уровнями СК-МВ. Этот иммуноанализ, также называемый “методом анализа первого поколения” превосходил стандартные биомаркеры, используемые в то время для диагностики ОИМ [33]. Однако данный метод имел существенный недостаток, заключающийся в перекрестной реакции диагностических антител с изоформами тропонинов, характерными для скелетных мышц, и высоким процентом положительных результатов при заболеваниях скелетных мышц (миопатиях), тяжелой физической нагрузке (при марафонском беге); другим недостатком все также считалась низкая чувствительность. Методы второго поколения характеризовались более высокой специфичностью и чувствительностью, что выражалось в уменьшении перекрестной реактивности со скелетными тропонинами и возможностями более ранней диагностики ОИМ (в среднем через 6-12 ч после его развития). Измерение уров-

ней тропонина у пациентов с ОИМ превзошло использование всех других доступных биомаркеров (СК-МВ, лактатдегидрогеназу, аспаратамино-трансферазу), и в 2000г в совместном документе европейского и американского обществ кардиологов было рекомендовано использование тропонина Т для диагностики ОИМ [34]. Последующее совершенствование методов определения и разработка анализов “третьего” и “четвертого поколения” полностью устранило перекрестную реактивность, улучшило аналитические характеристики, в т.ч. предел обнаружения (минимальную определяемую концентрацию), время выполнения анализа сократилось примерно вдвое и преимущество в диагностике ОИМ окончательно перешло от СК-МВ к тропонинам [35]. Недостатком таких умеренночувствительных методов все также считалась небольшая чувствительность и пролонгированное среднее время, необходимое для точной лабораторной диагностики ОИМ (выявления диагностически значимых уровней сердечных тропонинов в крови), составляло 6-12 ч от момента развития клинической картины ОИМ. В 2007-2009гг появились первые сообщения о высокочувствительных методах анализа (“пятого поколения”), порог обнаружения которых составляет 1-10 нг/л, что примерно в десятки и сотни раз превышает умеренночувствительные методы и в тысячи раз превосходит прототипы 30-летней давности, а время выполнения анализа составляет 20-30 мин [36-38].

Иммуноанализы на тропонин I со времен первого прототипа, разработанного Cummins B, et al. (1987), претерпели аналогичную эволюцию. В 1992г моноклональные антитела были использованы для разработки иммуноферментного анализа: предел обнаружения составил 1900 нг/л, а время выполнения исследования составило 3,5 ч. В отличие от существующих тогда методов определения тропонина Т, этот анализ был высокоспецифичным для выявления повреждения миокарда. И ложноположительные результаты практически не наблюдались даже в условиях заболеваний скелетных мышц (миопатий), хронической почечной недостаточности и марафонского бега [39]. В течение последних 25 лет исследователи и производители разработали несколько видов анализа с различными комбинациями антител на многочисленных платформах. На данный момент на рынке представлено >30 тест-систем для определения тропонина I. Доступные методы варьируются от старых, менее чувствительных моделей, до современных, высоко- и ультрачувствительных. Из-за гетерогенности методов анализа сТnI количественные результаты, полученные для одного и того же пациента с помощью разных методов и на разных анализаторах (девайсах), не совпадают. Стандартизация методов определения сТnI, основанных на разных платфор-

мах, остается сложной задачей и является одной из главных проблем [40]. Так, в случае необходимости транспортировки пациента в другой стационар, который использует другую тест-систему, результаты определения тропонина нельзя сравнивать, что сопровождается дополнительными экономическими и временными расходами.

Среди наиболее популярных по данным Международной федерацией клинической химии (IFCC) коммерчески доступны тест-системы для выполнения высокочувствительных анализов следующих компаний: Abbot, Beckman Coulter, bioMerieux, LSI Medience, Roche, Ortho, Siemens, Singulex и др. [41]. Из них наборы для определения hs-TnT производит только фирма Roche, все остальные выпускают наборы для hs-TnI. Большим недостатком данных тестов является отсутствие стандартизации, что выражается в различных результатах у одного и того же пациента при определении разными коммерческими наборами, причем результаты могут различаться в 5-10 и более раз. Это связано, в первую очередь, с тем, что в разных наборах используются различные антитела, направленные к разным эпитопам (антигенным детерминантам) тропониновых молекул: при ОИМ в крови в большей степени циркулируют фрагменты тропонинов, которые обладают разной стабильностью. Так, использование антител, направленных против нестабильных эпитопов тропонинов, приведет к занижению результатов по сравнению с антителами против стабильных участков молекулы. В то же время некоторые эпитопы тропониновых молекул являются мишенями аутоантител и гетерофильных антител, последние при этом могут способствовать получению как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. В этом направлении продолжаются дальнейшие исследования для уточнения механизмов влияния на результат анализа (интерференции), что будет способствовать улучшению качества и стандартизации анализов.

К настоящему моменту многие учреждения здравоохранения перешли на использование высокочувствительных тропониновых тест-систем. Anand A, et al. недавно провели глобальное исследование, чтобы оценить выполнение ключевых рекомендаций документа Универсального определения инфаркта миокарда (2018) по применению высокочувствительных тропонинов с помощью телефонного анкетирования по специально разработанной форме. Авторы опросили врачей 1902 медицинских центров в 23 странах на 5 континентах. Сердечный тропонин использовался в качестве основного диагностического маркера для диагностики ОИМ в 96% центрах, использование СК-МВ продолжается в некоторых странах Латинской Америки (Аргентина, Мексика). Всего 41% центров применяли высокочувствительные анализы, при-

чем наблюдался широкий разброс от 7% в Северной Америке до 60% в Европе. В учреждениях, где использовали высокочувствительные методы анализа, чаще применялась серийная стратегия измерений с преобладанием ускоренных диагностических путей (0-3 ч), чаще принимался во внимание диагностический порог 99-го перцентиля, однако только в 18% центров использовались пороговые значения 99-перцентиля, ассоциированные с гендерными особенностями [42].

Высокочувствительные методы определения тропонинов: аналитические характеристики, критерии, классификация

Основными аналитическими характеристиками качества тропониновых иммуноанализов являются: лимит (предел) бланка (LoB) — максимальная концентрация аналита, которую можно обнаружить в пробе, его не содержащей, предел обнаружения (LoD) — минимальная определяемая концентрация), предел количественного определения (функциональная чувствительность, LoQ), 99-перцентиль, гендерные особенности 99-перцентиля, процент измеримых значений у здоровых лиц, коэффициент вариации (CV) отношение 99 перцентиль/LoD [19, 43, 44].

У многих исследователей возникает вопрос: какой анализ следует считать высокочувствительным? Целевая группа IFCC комитета по клиническому применению биомаркеров сердца (TF-CB IFCC) предложила обозначать высокочувствительным тот метод, который удовлетворяет двум критериям [19]. Во-первых, % CV при установлении значений 99-го перцентиля не должен превышать 10%. Во-вторых, у >50% здоровых людей концентрация тропонинов должна быть выше LoD аналитического метода.

Тем не менее, очень многие методы, обозначаемые как высокочувствительные, не соответствуют данным критериям. Для hs-анализов все журналы, производители, лаборатории и учреждения должны использовать единицу измерения нг/л, чтобы избежать путаницы и десятичных точек, за которыми следуют ненужные нули, используемые в умеренночувствительных и некоторых современных высокочувствительных анализах [19].

Клинико-диагностическая ценность результатов определения hs-TnT и hs-TnI напрямую связана с аналитическими характеристиками используемых тропониновых диагностикумов (таблица 1). Для установления аналитических параметров тест-системы следует придерживаться рекомендаций экспертов IFCC. Так, например, для установления значений 99-го перцентиля в соответствии с гендерным признаком необходимо определить тропонин не менее чем у 300 женщин и 300 мужчин. В дальнейшем они могут корректироваться при получении новых данных и в идеале каждая лаборатория

Современные аналитические характеристики качества методов иммуноанализа сердечных тропонинов

Параметр	Описание, комментарий
LoB (Limit of Blank) — предел бланка (ложное срабатывание)	Самый низкий сигнал, генерируемый в жидкости с нулевой концентрацией тропонинов (холостой пробе) — чем меньше, тем лучше
LoD (Limit of Detection) — предел обнаружения (минимальная определяемая концентрация)	Значение, полученное в биологической жидкости с самой низкой концентрацией тропонина — чем меньше, тем лучше
LoQ (Limit of Quantitation) — предел количественного определения (функциональная чувствительность)	Минимальная концентрация, которую можно определить с погрешностью $\leq 10\%$ — чем меньше, тем лучше
Общее значение (без учета пола) 99-го перцентиля	Концентрация тропонина, выявляемая у 99% истинно здоровых лиц и только у 1% истинно здоровых обследуемых людей допускается ложноположительный результат чаще всего по какой-то неизвестной причине
Гендерные значения 99-го перцентиля	Концентрации тропонинов, выявляемые у 99% здоровых лиц с учетом пола. У мужчин 99-й перцентиль верхней границы нормы в $\sim 1,5$ -2 раза выше, чем у женщин в зависимости от используемого анализа
Пороговое значение (cut-off уровень)	Минимальная концентрация тропонина для постановки диагноза ОИМ. Данный показатель используется только в умеренночувствительных тест-системах, тогда как в ускоренных алгоритмах посредством высоко- и ультрачувствительных тест-систем в качестве референса используют уровень 99 перцентиля
Коэффициент вариации (% CV)	Случайный разброс измерений в одной и той же пробе. Чем он меньше, тем анализ точнее
Процент значений <99-го перцентиля у здоровых субъектов	Количество здоровых людей (в %), у которых определяется уровень тропонина в крови в пределах от LoD до 99-го перцентиля
Отношение 99 перцентиль/LoD	Чем больше, тем чувствительность теста выше

должна установить собственный 99-го перцентиль, который в таком случае будет соответствовать не только тест-системе и используемому анализатору, но и особенностям данной популяции. Однако, учитывая сложность и затратность таких исследований, допустимо ориентироваться на параметры, предоставляемые производителями [19, 44]. Установление оптимальных значений 99-го перцентиля является очень важным моментом и сопряжено с рядом ключевых вопросов: как должны отбираться референтные группы? Какой статистический метод расчета следует применить? Определение того, что представляет собой здоровый человек, является предметом дискуссии [19]. Как следует подбирать пациентов по возрасту — молодых (<30 лет) или же тех, кто соответствует классическим пациентам с ОИМ (40-90 лет)? Какие следует использовать критерии для обозначения “здоровых” пациентов — при помощи простого опроса (анкетирования) или с помощью полного медицинского осмотра, включающего как физикальные, так и инструментально-лабораторные исследования (электрокардиография, эхокардиография, определение концентрации натрийуретических пептидов, уровня креатинина)? Последний вариант является идеальным, но дорогостоящим. Отбор контрольной группы по жестким критериям смещает 99 перцентиль к более низким значениям [45]. Кроме того, при расчете 99 перцентиля существует необходимость в унифицированном статистическом подходе. Предложенные способы расчета —

непараметрический метод (метод Harrell-Davis) и метод робастной (устойчивой) статистики дают разные значения 99 перцентиля. На этот счет продолжаются дискуссии [46]. Таким образом, вышеобозначенные условия оказывают сильное влияние на установление уровня 99 перцентиля, что является одним из объяснений его значительных вариаций между методами анализа от различных производителей.

В то же время некоторые новые быстрые алгоритмы диагностики (одно- и двухчасовые) не ориентируются на уровень 99 перцентиля в качестве эталонного диагностического порога, а используют более низкие значения отсечки для принятия решения о госпитализации/инвазивных вмешательствах или отправке пациента домой. Это связано с тем, что у многих пациентов, имеющих концентрацию hs-Tn в пределах от LoD (или LoQ) до 99 перцентиля, риск неблагоприятных исходов выше по сравнению с теми лицами, у которых значения минимальны или вообще не определяются (т.е. <LoD или LoQ). Успешность данных стратегий продемонстрирована в ряде исследований для быстрого исключения острого коронарного синдрома и выявления пациентов с повышенным риском 30-дневных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [47-51].

Очень важное значение в ранней диагностике ОИМ имеет LoD. Например, метод иммуноанализа первого-второго поколения имел LoD в пределах 100-500 нг/л, из-за чего ОИМ диагностировался

Таблица 2

Точность и чувствительность методов иммуноанализа сердечных тропонинов

Коэффициент вариации (неточность анализа в %)	
CV ≤ 10	Высокоточные (приемлемы для диагностики)
10 ≤ CV ≤ 20	Невысокоточные, но клинически приемлемы
CV ≥ 20	Неприемлемы для использования
Процент (%) измеримых значений <99-го перцентиля у здоровых людей	
<50	Умеренночувствительные — 1 уровень
50-75	Высокочувствительные 1-го поколения — 2 уровень
75-95	Высокочувствительные 2-го поколения — 3 уровень
>95	Высокочувствительные 3-го поколения — 4 уровень
99-100	Высокочувствительные 4-го поколения — 5 уровень
Соотношение между 99-м перцентилем и LoD	
<1	Клинически приемлемый (высокочувствительный)
≥10	Чрезвычайно высокочувствительный
≥20	Ультравысокочувствительный

Таблица 3

Высокочувствительные методы определения сTnT и сTnI
по данным комитета по клиническому применению сердечных биомаркеров IFCC
(от декабря 2019г, предоставленные производителями) по [53] с изменениями

Компания/платформа/метод	LoB (нг/л)	LoD (нг/л)	CV%	99 перцентиль (общий и по гендерному при- знаку), нг/л	Процент, измеримых зна- чений в пределе от LoD до 99 перцентиля (общий и по гендерному признаку, %	Статистический метод, используе- мый для расчета 99 перцентиля
Abbott/Alinity i systems/Alinity i STAT High Sensitive Troponin-I; commercial OUS	1,0	1,6	4,0%	Общий — 26,2 Ж — 15,6 М — 34,2	Общий — 85% Ж — 78% М — 92%	Robust-статистика
Abbott/ARCHITECT i systems/ ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I; commercial	0,7-1,3	1,1	4,0%	Общий — 26,2 Ж — 15,6 М — 34,2	Общий — 85% Ж — 78% М — 92	Robust-статистика
Beckman Coulter/Access 2, DxI/Access hs-TnI; commercial — OUS	0,0-1,7	1,0-2,3	3,7	Общий — 17,5 Ж — 11,6 М — 19,8	>50	Непараметрический
Beckman Coulter/Access 2/ Access hs-TnI; commercial — U.S.: Serum	0,0-0,8	1,0-2,0	6,0	Общий — 18,2 Ж — 11,8 М — 19,7	>50	Непараметрический
LSI Medience (formerly Mitsubishi) PATHFAST hs-cTnI; commercial	-	1	<6	Общий — 15,48 Ж — 16,91 М — 11,46	Общий — 76	Непараметрический
LSI Medience (former Mitsubishi) PATHFAST hs-cTnI/PATHFAST cTnI-II	1,23	2,33	6,1	Общий — 27,9 Ж — 20,3 М — 29,7	Общий — 66,3 Ж — 52,8 М — 78,8	Непараметрический
Ortho/VITROS/hs-TnI; commercial	0,14-0,51	0,39-0,86	<10	Общий — 11,0 Ж — 9,0 М — 12,0	>50	Непараметрический
Roche/cobas e801/cTnT-hs 18-min and STAT; commercial	2,5	3	<10	Общий — 14,0 Ж — 9,0 М — 16,0	Общий — 57,4	Не предоставлен производителем
Siemens ADVIA Centaur XP/XPT High Sensitivity TnI (TNIH), US & OUS; commercial	0,50	1,6	<4,9	Общий — 46,5 Ж — 39,6 М — 58,0	Общий — 72,0 Ж — 57,0 М — 86,0	Непараметрический
Singulex Clarity cTnI; commercial	0,02	0,08	2,39	Общий — 8,67 Ж — 8,76 М — 9,23	Общий — 99 Ж — 99 М — 100	Непараметрический

Примечание: М — мужчины, Ж — женщины.

слишком поздно (спустя 12-24 ч), в ряде случаев мелкоочаговые инфаркты пропускались, и ни у одного здорового пациента тропонин не определялся (0% измеряемых значений в референсной популя-

ции). На современном этапе развития высокочувствительных анализов LoD может составлять всего несколько нг/л и даже <1 нг/л, что в сотни раз чувствительнее и позволяет выявлять повреждение

миокарда практически на уровне единичных клеток; процент измеряемых величин тропонинов колеблется от 50% до 100% [19, 44]. Garcia-Osuna A, et al. недавно изучили аналитические характеристики нового метода, детектирующего тропонин I на уровне единичных молекул. Исследование показало, что данный метод обладает в ~10 раз большей чувствительностью по сравнению с используемым в настоящее время методом hs-TnI. LoD данного метода составил 0,08-0,12 нг/л, а доля здоровых людей с измеримыми концентрациями тропонинов достигла 99,5%. При этом здоровые субъекты были весьма жестко отобраны (на основании анамнеза, нормальных уровней натрийуретических пептидов и креатинина). Медиана hs-cTnI была значительно выше у мужчин по сравнению с женщинами и у пожилых по сравнению с молодыми, что свидетельствует о необходимости отражения возрастных особенностей в уровнях hs-cTnI. Данный сверхчувствительный иммуноанализ значительно превосходит остальные существующие высокочувствительные методы [52]. Такой чувствительности удалось добиться за счет использования 4 типов антител: 2 из них направлены к эпитомам, расположенным в центре тропонина и 2 на эпитопы, находящиеся на обоих концах молекулы, что обеспечивает больший захват молекулы тропонина I и ее фрагментов по сравнению с тест-системами, основанными на использовании 2-3 типов антител.

Важным параметром, определяющим точность иммуноанализа, является % CV. Метод считается высокоточным и соответствующим требованиям IFCC, если при серийном определении уровня тропонина в одном и том же образце, средний разброс полученных результатов не превышает 10% ($CV \leq 10\%$). Однако, в связи с низкой коммерческой доступностью высокоточных тестов, во многих лабораториях до сих пор широко используются тропониновые тесты с $10\% \leq CV \leq 20\%$. Применение данных тест-систем может приводить к получению ложнопозитивных и ложноотрицательных резуль-

татов. Тесты с $CV > 20\%$ неприемлемы для использования в клинической практике и должны быть исключены (таблица 2). Существенное улучшение аналитических параметров высокочувствительных тестов позволило ввести дополнительную, так называемую “функциональную”, классификацию методов, основанную на соотношении 99-го перцентиль и LoD. Чем больше отношение 99-й перцентиль/LoD, тем выше вероятность идентификации субъектов с измеримыми значениями.

Некоторые существующие современные высокочувствительные тест-системы, доступные для клинического применения, а также их аналитические параметры суммированы в таблице 3 (по данным IFCC, декабрь 2019г) [53].

Заключение

Высокочувствительные методы определения тропонинов существенно изменили представление о биологии сердечных тропонинов, позволили улучшить диагностику ОИМ. Однако ряд проблем, связанных с анализом, может повлиять на эффективность определения сердечных тропонинов в рутинной клинической практике. Для надежного и оптимального использования высокочувствительных методов определения тропонинов в клинической практике важно учитывать их основные аналитические характеристики: 99 перцентиль, гендерные особенности 99 перцентилья, предел обнаружения (минимальная определяемая концентрация), коэффициент вариации, отношение 99 перцентилья/предел обнаружения, предел бланка. Поскольку все больше производителей выпускают тест-системы, основанные на высокочувствительных методах определения, возникает необходимость в проведении независимых аналитических и клинических оценок данных методов.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Katruha IA. Troponin complex of the human heart. Structure and functions. *Advances in biological chemistry*. 2013;53:149-94. (In Russ.) Катруха И.А. Тропоновый комплекс сердца человека. Структура и функции. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2013;53:149-94.
2. Pasquale F, Syrris P, Kaski JP, et al. Long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in the cardiac troponin T gene. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5(1):10-7. doi:10.1161/CIRCGENETICS.111.959973.
3. Duplyakov DV, Chauhin AM. Mutations of heart troponines, associated with cardiomyopathies. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie (Cardiology: News, Opinions, Training)*. 2019;7(3):8-17. (In Russ.) Дупляков Д. В., Чаулин А. М. Мутации сердечных тропонинов, ассоциированные с кардиомиопатиями. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(3):8-17. doi:10.24411/2309-1908-2019-13001.
4. Messner B, Baum H, Fischer P, et al. Expression of messenger RNA of the cardiac isoforms of troponin T and I in myopathic skeletal muscle. *Am J Clin Pathol*. 2000;114(4):544-9. doi:10.1309/8KCL-UQRF-6EEL-36XK.
5. Ricchiutti V, Apple FS. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. *Clin Chem*. 1999;45(12):2129-35. doi:10.1093/clinchem/45.12.2129.
6. Wens SCA, Schaaf GJ, Michels M, et al. Elevated plasma cardiac troponin T levels caused by skeletal muscle damage in Pompe disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9(1):6-13. doi:10.1161/CIRCGENETICS.115.001322.
7. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, et al. Elevated cardiac troponin T in patients with skeletal myopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(14):1540-9. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.070.

8. Rusakov DY, Vologdina NN, Tulayeva ON. The development of striated cardiac muscle tissue in the walls of the caval and pulmonary veins. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2015;4(3):105-5. (In Russ.) Пусаков Д. Ю., Вологодина Н. Н., Тулаева О. Н. Развитие исчерченной сердечной мышечной ткани в стенках полых и легочных вен. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2015;4(3):105-5. doi:10.18499/2225-7357-2015-4-3-105-105.
9. Dhoot GK, Gell PG, Perry SV. The localization of the different forms of troponin I in skeletal and cardiac muscle cells. *Exp Cell Res*. 1978;117(2):357-70. doi:10.1016/0014-4827(78)90149-0.
10. Dhoot GK, Perry SV. Distribution of polymorphic forms of troponin components and tropomyosin in skeletal muscle. *Nature*. 1979;278(5706):714-8. doi:10.1038/278714a0.
11. Filatov VL, Katruha AG, Bulargina TV, et al. Troponin: structure, properties and mechanism of functioning. *Biochemistry*. 1999;64(9):1155-74. (In Russ.) Филатов В. Л., Катруха А. Г., Буларгина Т. В. и др. Тропонин: строение, свойства и механизм функционирования. *Биохимия*. 1999;64(9):1155-74.
12. Velkov VV. The new international criteria of cardiac infarction and highly sensitive troponins: new possibilities and new problems. *Klin Lab Diagn*. 2014;59(1):43-53. (In Russ.) Вельков В. В. Новые международные критерии инфаркта миокарда и высокочувствительные тропонины: новые возможности и новые проблемы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014;59(1):43-53.
13. Ni L, Wehrens XHT. Cardiac troponin I-more than a biomarker for myocardial ischemia? *Ann Transl Med*. 2018;6(1):S17. doi:10.21037/atm.2018.09.07.
14. Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. Pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity in chemotherapeutic agents. *Russian Open Medical Journal* 2020;9:e0305. doi:10.15275/rusomj.2020.0305.
15. Wilhelm J, Hettwer S, Schuermann M, et al. Elevated troponin in septic patients in the emergency department: frequency, causes, and prognostic implications. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(7):561-7. doi:10.1007/s00392-014-0684-4.
16. Dubin RF, Li Y, He J, et al. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). *BMC Nephrol*. 2013;14:229. doi:10.1186/1471-2369-14-229.
17. Zumrtdal AO, Bakinen O, Ucan H, et al. Relationship between uremic myopathy and false-positive cardiac troponin T test. *Nephron*. 2000;86:522-3. doi:10.1159/000045852.
18. Klinkenberg LJJ, Wildi K, van der Linden N, et al. Diurnal rhythm of cardiac troponin: consequences for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 2016;62(12):1602-11. doi:10.1373/clinchem.2016.257485.
19. Apple FS, Jaffe AS, Collinson P, et al. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Biochem*. 2015;48(4-5):201-3. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.08.021.
20. Shah A, Griffiths M, Lee KK, et al. High sensitivity cardiac troponin and the under-diagnosis of myocardial infarction in women. *BMJ*. 2015;350:g7873. doi:10.1136/bmj.g7873.
21. Gore MO, Seliger SL, deFilippi CR, et al. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1441-8. doi:10.1016/j.jacc.2013.12.032.
22. Trupp RJ, Albert G, Ziegler A. Sex-specific 99th percentiles derived from the AACC Universal Sample Bank for the Roche Gen 5 cTnT assay: Comorbidities and statistical methods influence derivation of reference limits. *Clinical Biochemistry*. 2018;52:173. doi:10.1016/j.clinbiochem.2017.11.003.
23. Venge P, Lindahl B. Cardiac troponin assay classification by both clinical and analytical performance characteristics: a study on outcome prediction. *Clin Chem*. 2013;59:976-81. doi:10.1373/clinchem.2012.194928.
24. Aakre KM, Roraas T, Petersen PH, et al. Weekly and 90-minute biological variations in cardiac troponin T and cardiac troponin I in hemodialysis patients and healthy controls. *Clin Chem*. 2014;60(6):838-47. doi:10.1373/clinchem.2013.216978.
25. van der Linden N, Cornelis T, Klinkenberg LJJ, et al. Strong diurnal rhythm of troponin T, but not troponin I, in a patient with renal dysfunction. *International J Cardiology*. 2016;221:287-8. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.268.
26. Zenina OYu, Makarova II, Ignatova YuP, et al. Chronophysiology and Chronopathology of Cardiovascular System (Literature Review). *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2016;1:25-33. (In Russ.) Зенина О. Ю., Макарова И. И., Игнатова Ю. П., и др. Хронофизиология и хронопатология сердечно-сосудистой системы (обзор литературы). *Экология человека*. 2017;1:25-33.
27. Pervan P, Svaguša T, Prkačin I, et al. Urine high sensitive Troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae — A Journal In Intensive Care And Emergency Medicine*. 2017;13(Suppl3):62-4. doi:10.22514/SV133.06201713.
28. Chaulin AM, Karslyan LS, Grigoriyeva EV, et al. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologija*. 2019;59(11):66-75. (In Russ.) Чаулин А. М., Карслян Л. С., Григорьева Е. В. и др. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. *Кардиология*. 2019;59(11):66-75. doi:10.18087/cardio.2019.11.n414.
29. Mirzaei-Dizgah I, Riahi E. Salivary high-sensitivity cardiac troponin T levels in patients with acute myocardial infarction. *Oral Diseases*. 2013;19(2):180-4. doi:10.1111/j.1601-0825.2012.01968.x.
30. Paltsev MA, Sarayev GB, Bunin VA, et al. Saliva as a biological object for non-invasive molecular diagnosis of cardiovascular diseases. *Molecular medicine (Molekulyarnaya Meditsina)*. 2018;16(5):3-8. (In Russ.) Пальцев М. А., Сараев Г. Б., Бунин В. А. и др. Слюна как биологический объект для неинвазивной молекулярной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. *Молекулярная медицина*. 2018;16(5):3-8. doi:10.29296/24999490-2018-05-01.
31. Chaulin AM, Duplyakova PD, Bikbaeva GR, et al. Concentration of high-sensitivity cardiac troponin I in the oral fluid in patients with acute myocardial infarction: a pilot study. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3814. (In Russ.) Чаулин А. М., Дуплякова П. Д., Бикбаева Г. Р. и др. Концентрация высокочувствительного тропонина I в ротовой жидкости у пациентов с острым инфарктом миокарда: пилотное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3814. doi:10.15829/1560-4071-2020-3814.
32. Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1987;113(6):1333-44. doi:10.1016/0002-8703(87)90645-4.
33. Katus HA, Looser S, Hallermayer K, et al. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem*. 1992;38(3):386-93.
34. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):959-69. doi:10.1016/s0735-1097(00)00804-4.

35. Hermesen D, Apple F, Garcia-Beltrán L, et al. Results from a multicenter evaluation of the 4th generation Elecsys Troponin T assay. *Clin Lab*. 2007;53(1-2):1-9.
36. Kontsevaya AV, Myrzamatova AO, Drapkina OM. Biomarkers in predicting cardiovascular risk: new prospects of troponin I. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2584. (In Russ.) Концевая А. В., Мырзаматова А. О., Драпкина О. М. Биомаркеры в прогнозировании сердечно-сосудистого риска: новые возможности тропонина I. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2584. doi:10.15829/1728-8800-2020-2584.
37. Mingels A, Jacobs L, Michielsen E, et al. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem*. 2009;55(1):101-8. doi:10.1373/clinchem.2008.106427.
38. Keller T, Zeller T, Ojeda F, et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA*. 2011;306(24):2684-93. doi:10.1001/jama.2011.1896.
39. Adams JE 3rd, Bodor GS, Dávila-Román VG, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*. 1993;88(1):101-6. doi:10.1161/01.cir.88.1.101.
40. Apple FS. Counterpoint: Standardization of cardiac troponin I assays will not occur in my lifetime. *Clin Chem*. 2012;58(1):169-71. doi:10.1373/clinchem.2011.166165.
41. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical Characteristics of Commercial Cardiac Troponin I and T Assays Declared by the Manufacturer. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. URL: <http://www.ifcc.org/media/477275/ifccenewsmay2018.pdf>.
42. Anand A, Shah ASV, Beshiri A, et al. Global Adoption of High-Sensitivity Cardiac Troponins and the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Clin Chem*. 2019;65(3):484-9. doi:10.1373/clinchem.2018.298059.
43. Armbruster DA, Pry T. Limit of blank, limit of detection and limit of quantitation. *Clin Biochem Rev*. 2008;29(Suppl 1):S49-52.
44. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem*. 2009;55:1303-6. doi:10.1373/clinchem.2009.128363.
45. Collinson PO, Heung YM, Gaze D, et al. Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays. *Clin Chem*. 2012;58(1):219-25. doi:10.1373/clinchem.2011.171082.
46. Eggers KM, Apple FS, Lind L, et al. The applied statistical approach highly influences the 99th percentile of cardiac troponin I. *Clin Biochem*. 2016;49(15):1109-12. doi:10.1016/j.clinbiochem.2016.08.012.
47. Sörensen NA, Neumann JT, Ojeda F, et al. Challenging the 99th percentile: A lower troponin cutoff leads to low mortality of chest pain patients. *Int J Cardiol*. 2017;232:289-93. doi:10.1016/j.ijcard.2016.12.167.
48. Lippi G, Bonfanti L, Dipalo M, et al. Clinical, organizational and economic analysis of high-sensitivity cardiac troponin testing in the emergency department. *Ann Res Hosp*. 2017;1:44. doi:10.21037/arh.2017.09.02.
49. Pickering JW, Than MP, Cullen L, et al. Rapid Rule-out of Acute Myocardial Infarction With a Single High-Sensitivity Cardiac Troponin T Measurement Below the Limit of Detection: A Collaborative Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;166(10):715-24. doi:10.7326/M16-2562.
50. Ferencik M, Mayrhofer T, Lu MT, et al. High-sensitivity cardiac troponin I as a gatekeeper for coronary computed tomography angiography and stress testing in patients with acute chest pain. *Clin Chem*. 2017;63:1724-33. doi:10.1373/clinchem.2017.275552.
51. Jaeger C, Wildi K, Twerenbold R, et al. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Am Heart J*. 2016;171(1):92-102. doi:10.1016/j.ahj.2015.07.022.
52. Garcia-Osuna A, Gaze D, Grau-Agramunt M, et al. Ultrasensitive quantification of cardiac troponin I by a Single Molecule Counting method: analytical validation and biological features. *Clin Chim Acta*. 2018;486:224-31. doi:10.1016/j.cca.2018.08.015.
53. URL: <https://www.ifcc.org/media/478231/high-sensitivity-cardiac-troponin-i-and-t-assay-analytical-characteristics-designated-by-manufacturer-v122019.pdf>.

Эффективность отсроченного стентирования коронарных артерий в профилактике феномена no-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Азаров А. В., Журавлев А. С., Семитко С. П.

ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им И. М. Сеченова"

Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Известно, что даже, несмотря на своевременную реваскуляризацию инфаркт-связанной артерии, у части пациентов миокард остается в состоянии гипоперфузии. Такое состояние известно как феномен no-reflow и связано с худшим прогнозом. Данный обзор посвящен описанию эффективности методики отсроченного стентирования в профилактике no-reflow. У пациентов с массивным коронарным тромбозом методика двухэтапной реваскуляризации, которая представляет собой первичное вмешательство в виде аспирационной тромбэктомии и/или баллонной ангиопластики с последующим стентированием через определенный промежуток времени, является весьма перспективной. Промежуток времени перед стентированием представляет определенное "терапевтическое окно", которое дает время подействовать различным группам фармакологических препаратов с последующим уменьшением размера тромба и риска развития стент-связанной дистальной эмболизации.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт-связанная артерия, чрескожные коронарные вмешательства, феномен

невосстановленного кровотока, реперфузия миокарда, острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, терапия no-reflow, профилактика no-reflow, отсроченное стентирование, двухэтапная реваскуляризация.

Отношения и деятельность: нет.

ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Поступила 07/07-2020

Рецензия получена 17/07-2020

Принята к публикации 19/08-2020



Для цитирования: Азаров А. В., Журавлев А. С., Семитко С. П. Эффективность отсроченного стентирования коронарных артерий в профилактике феномена no-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2629. doi:10.15829/1728-8800-2021-2629

Effectiveness of deferred coronary artery stenting in the prevention of no-reflow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

Azarov A. V., Zhuravlev A. S., Semitko S. P.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

It is known that even in spite of timely revascularization of the infarct-related artery, the myocardium in some patients remains hypoperfused. This condition is known as the no-reflow phenomenon, which is associated with an unfavorable prognosis. The systematic review is devoted to the effectiveness of deferred stenting in no-reflow prevention. In patients with severe thrombosis, the two-stage revascularization technique is very promising. It is a primary intervention in the form of aspiration thrombectomy and/or balloon angioplasty followed by stenting after a certain period of time. This interval represents a certain therapeutic space, which allows various drugs to act resulting in reduction of blood clot size and risk of procedure-related distal embolization.

Keywords: acute coronary syndrome, infarct-related artery, percutaneous coronary intervention, no-reflow phenomenon, myocardial reperfusion, ST-segment elevation myocardial infarction, no-reflow therapy, no-reflow prevention, deferred stenting, two-stage revascularization.

Relationships and Activities: none.

Azarov A. V.* ORCID: 0000-0001-7061-337X, Zhuravlev A. S. ORCID: 0000-0002-9130-707X, Semitko S. P. ORCID: 0000-0002-1268-5145.

*Corresponding author:
azarov_al@mail.ru

Received: 07/07-2020

Revision Received: 17/07-2020

Accepted: 19/08-2020

For citation: Azarov A. V., Zhuravlev A. S., Semitko S. P. Effectiveness of deferred coronary artery stenting in the prevention of no-reflow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2629. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2629

ИСА — инфаркт-связанная артерия, ЛЖ — левый желудочек, МИМВ — минимальное инвазивное механическое вмешательство, НСКА — немедленное стентирование коронарных артерий, ОИМ↑ST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОСКА — отсроченное стентирование коронарных артерий, ОШ — отношение шансов, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, МАСЕ — Major Adverse Cardiac Event, MBG — Myocardial Blush Grade, TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction, Ttg — TIMI thrombus grade score, TVR — Target vessel revascularization.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: azarov_al@mail.ru

Тел.: +7 (926) 103-76-26

[Азаров А. В.* — к.м.н., доцент кафедры интервенционной кардиоангиологии ИПО, зав. отделением инновационных рентгенохирургических методов диагностики и лечения Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии, ORCID: 0000-0001-7061-337X, Журавлев А. С. — студент 5 курса Международной школы "Медицина Будущего", ORCID: 0000-0002-9130-707X, Семитко С. П. — д.м.н., профессор кафедры интервенционной кардиоангиологии, директор Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии, ORCID: 0000-0002-1268-5145].

Известно, что экстренное проведение первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с имплантацией стента является золотым стандартом лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМ↑ST) [1]. Однако даже в случае своевременной реваскуляризации у части пациентов (от 10% до 30%) после процедуры выявляются признаки поражения микроциркуляторного русла миокарда [2]. Это состояние, известное как феномен no-reflow, является отражением неполноценной реперфузии миокарда и сочетается с худшим прогнозом. Данный обзор литературы посвящен описанию эффективности методики отсроченного стентирования в профилактике no-reflow.

С целью предупреждения и профилактики дистальной эмболизации, был предложен двухэтапный метод реваскуляризации — отсроченное стентирование коронарных артерий (ОСКА) [3]. Данный метод представляется целесообразным у пациентов с массивным коронарным тромбозом TTG (TIMI thrombus grade 4) инфаркт-связанной артерии (ИСА). Стратегия заключается в быстром минимальном инвазивном механическом вмешательстве (МИМВ) на коронарном русле посредством баллонной дилатации и/или аспирации тромба и последующей отсроченной имплантации стента через несколько часов или дней. Полученный интервал времени позволяет в полной мере подействовать различным фармакологическим препаратам, и уменьшить размер тромба, снизить риск стент-связанной дистальной эмболизации [3-6], снизить спазм артерий [7], способствует лучшей последующей калибровке стента с теоретически более низким риском возникновения мальапозиции стента [8].

Цель обзора — описать эффективность методики отсроченного стентирования в профилактике no-reflow, опираясь на современные источники мировой литературы.

Проведен анализ 23 статей из научных баз GoogleScholar, PubMed, eLibrary за период с 1998 по 2019гг, посвященных исследованию эффективности отсроченного стентирования в профилактике no-reflow, по ключевым словам “deferred stenting”, “delayed stenting”, “no-reflow prevention”.

Эффективность методики отсроченного стентирования коронарных артерий

При анализе мировой литературы, посвященной эффективности методики ОСКА при ОИМ↑ST, встречаются достаточно противоречивые результаты. Для объективизации полученных данных приведем описание и результаты исследований по группам: рандомизированные исследования, нерандомизированные исследования, метаанализы.

Рандомизированные исследования, посвященные методу ОСКА

В рандомизированном, контролируемом исследовании Carrick D, et al. (2014) [9] отобрали 101 чел.

с ОИМ↑ST и разделили на две группы. В группу немедленного стентирования коронарных артерий (НСКА) распределены 49 пациентов, в группу ОСКА — 52 пациента. Группы пациентов НСКА и ОСКА были относительно сбалансированы по наличию факторов риска: средний возраст (62 и 58 лет), мужчины (73 и 65%), наличие диабета (12 и 13%).

Восстановление эпикардиального кровотока в группе ОСКА проводилось с помощью тромбэкстракции/баллонной преддилатации. Промежуток времени от возникновения симптомов до проведения ЧКВ составлял, в среднем, 183 мин в группе НСКА и 166 мин в группе ОСКА. В группах ОСКА стентирование проводилось в промежуток от 4 до 16 ч.

Несмотря на наличие продолжительного наблюдения за пациентами после рандомизации (352 ± 79 дней), по прошествии этого периода авторы исследования [9] приводят лишь описательную статистику клинических исходов, не приводя результатов статистического анализа клинической конечной точки.

Согласно данным магнитно-резонансного томографического сканирования сердца, через 6 мес. после рандомизации в группе ОСКА статистически значимо увеличился процент спасенной массы миокарда (в % от массы левого желудочка (ЛЖ)), по сравнению с группой НСКА — 19,7% и 14,7% ($p=0,027$), индекс спасенного миокарда также был выше в группе ОСКА по сравнению с группой НСКА — 68% и 56% ($p=0,031$).

Согласно результатам, в группе ОСКА меньшее количество пациентов было подвержено феномену no-/slow-reflow после стентирования — 5,9% и 28,6% ($p=0,005$), реже возникали тромботические осложнения — 9,8% и 32,7% ($p=0,010$). Исследователи также обнаружили статистически значимое увеличение максимального диаметра стента с 3 мм [IQR, interquartile range, межквартильный размах: 3,0-3,5] до 3,5 мм [3,0-4,0] ($p<0,0001$) и длины — 28 мм [18-32] vs 28 мм [20-40] ($p=0,002$) по сравнению с предполагаемыми размерами в ходе выполнения первого ЧКВ, проведенного одним и тем же хирургом.

В другом рандомизированном исследовании, проведенном Belle L, et al. (2016) [10], приняли участие 140 чел.: 73 пациента были независимо определены в группу НСКА, 67 пациентов — в группу ОСКА. Исходные данные для пациентов групп НСКА и ОСКА: средний возраст (55 и 60 лет), мужской пол (86 и 76%), курение (74 и 60%), артериальная гипертензия (19 и 41%).

Восстановление эпикардиального кровотока в группе ОСКА проводилось с помощью тромбэкстракции. Промежуток времени от возникновения симптомов до проведения ЧКВ составлял, в среднем, 190 мин в группе НСКА и 210 мин в группе ОСКА. В группе ОСКА стентирование проводилось, в среднем, через 36 ч.

Согласно результатам, феномен slow-/no-reflow встречался примерно в равной степени как в группе НСКА, так и в группе ОСКА (10 и 9%; $p=0,90$). Согласно данным МРТ исследования сердца, проведенного на 5 день после первичного ЧКВ, микрососудистая обструкция была несколько менее выражена в группе НСКА, чем в группе ОСКА (1,88% и 3,96% в процентах от массы ЛЖ; $p=0,049$ с учетом зоны риска), однако медианная масса инфаркта (29,97 и 28,52 г, $p=0,60$), фракция выброса (ФВ) ЛЖ (53 и 51%; $p=0,70$) у пациентов между группами были без значимой статистической разницы.

В этом же 2016г Kelbæk H, et al. [11] провели более крупное рандомизированное исследование, в котором приняло участие 1215 пациентов. Пациенты были независимо распределены по группам: 612 чел. в группу НСКА, 603 чел. — в группу ОСКА. Исходные данные для пациентов групп НСКА и ОСКА были сбалансированы: средний возраст (62 и 61 лет, соответственно), мужчины (74 и 76%), курящие (51 и 54%) и др.

Процедура первичной ЧКВ включала в себя использование проводника, баллона и/или тромбэкстрактора для восстановления кровотока. Промежуток времени от возникновения симптомов до проведения ЧКВ составлял, в среднем, 168 мин как в группе НСКА, так и в группе ОСКА. В группе ОСКА стентирование проводилось в среднем через 48 ч.

Согласно результатам, при анализе подгрупп не было выявлено каких-либо значительных различий в первичной конечной точке (42 мес. в среднем) между группами: вероятность тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (МАСЕ) без статистической разницы между группами (18% для НСКА и 17% для ОСКА, $p=0,92$). После оценки остаточного стеноза, 93 (15%) больным из группы ОСКА удалось избежать имплантации стента (стеноз <30%). Отмечается, что у 8 (1,3%) пациентов проходимость ИСА ухудшилось перед вторым ЧКВ по сравнению с результатами первого. У 1 пациента (<1%) возник рецидив ОИМ до второго ЧКВ.

Анализируя исследование Kelbæk H, et al. (2016) [11], авторы публикации в журнале The Lancet [12] пришли к выводу, что задержка в отсроченном стентировании в 48 ч, вероятно, слишком коротка, чтобы спонтанные структурные изменения регрессировали, антитромботическая терапия оказала свое воздействие на тромб в полной мере. Авторы указывают, что признать полное отсутствие тромба у всех больных на контрольной ангиограмме довольно сложно. В своей оригинальной работе [13] 17 (33%) из 52 пациентов с отсроченным стентированием проводилось стентирование в среднем через 6 дней из-за стойкого существенного тромба на предыдущей контрольной коронарной ангиограмме. В исследовании

DANAMI 3-DEFER (Third DANish Study of Optimal Acute Treatment of Patients With ST-elevation Myocardial Infarction) [11] целью первоначально-го вмешательства было восстановление и стабилизация кровотока до ТИМІ 2-3 (Thrombolysis Myocardial Infarction). Таким образом, значительная часть пациентов группы ОСКА оставалась с кровотоком ТИМІ 2 в течение, в среднем, 48 ч, тогда как у 589 (96%) из 612 пациентов группы НСКА после стентирования зафиксирован кровоток ТИМІ 3. С этой точки зрения, вероятно, можно указать на необъективность исследования по отношению к группе ОСКА, считают авторы. Дело в том, что постинтервенционный кровоток ТИМІ 2 не приводит к такому же клиническому успеху, как кровоток ТИМІ 3 [14, 15]. Кроме того, за последние 14 лет авторы обнаружили, что кровоток ТИМІ 2 после МИМВ является фактором реокклюзии.

Наконец, 131 (22%) из 603 пациентов группы ОСКА проводилась процедура немедленного стентирования в исследовании DANAMI 3-DEFER. В связи с этим, пациенты с неудавшимся МИМВ должны были быть исключены из окончательного анализа в исследовании DANAMI 3-DEFER.

Авторы указывают, что в собственном исследовании Isaaq K, et al. (2006) [13] стабильный кровоток ТИМІ 3 с использованием МИМВ не может быть достигнут в 16 (17%) из 93 случаев. По их мнению, отсроченное стентирование не может быть предложено всем пациентам и не должно быть рекомендовано пациентам, у которых не удастся достичь стабильного кровотока ТИМІ 3 с МИМВ. Напротив, отсроченное стентирование следует предлагать пациентам со стабильным кровотоком ТИМІ 3, полученным с помощью МИМВ, после воздействия на крупный тромб (ТИМІ thrombus grade 4). Однако должно пройти достаточно времени до стентирования, чтобы обеспечить полное элиминирование тромба.

Нерандомизированные исследования, посвященные методу ОСКА

В ретроспективном, нерандомизированном исследовании KeD, et al. (2012) [16] провели анализ лечения 103 пациентов с ОИМ↑ST. В группу НСКА были определены 50 пациентов, в группу ОСКА 53 пациента. Группы пациентов НСКА и ОСКА были относительно сбалансированы по наличию факторов риска: средний возраст (61 и 58 лет, соответственно), мужчины (76 и 81%), курильщики (28 и 25%) наличие сахарного диабета (15 и 17%), гиперхолестеринемии (20 и 25%).

Пациентам непосредственно после ангиографии была проведена МИМВ (ручная тромбаспирация или баллонная предилатация) для достижения состояния эпикардального кровотока по шкале ТИМІ ≥1. Промежуток времени от появления симптомов до проведения ЧКВ составлял, в среднем,

6,10±2,85 ч в группе НСКА и 6,81±4,02 ч в группе ОСКА. Повторная ангиография и установка стента (по основанию степени остаточного стеноза в ИСА) проводилась не ранее, чем через 7 дней.

В результатах исследования отмечается, что через 7 дней при повторной ангиографии перфузия миокарда была заметно лучше в группе ОСКА, чем НСКА (МВГ 2,45±0,67 и 1,80±0,88, $p<0,001$), через 6 мес. значение ФВЛЖ лучше в группе ОСКА, чем НСКА — 55,2±6,9% vs 51,8±9,6% ($p=0,044$). Кроме того, отмечается, что через год после проведенного лечения, вероятность возникновения МАСЕ был ниже в группе ОСКА, чем в группе НСКА — 9,4% vs 28% ($p=0,021$).

Случаев массивных кровотечений и перипроцедурных повторных инфарктов в группе ОСКА не зафиксировано. Авторы отмечают, что задержка в стентировании позволила, в конечном счете, избежать имплантации стента ИСА у 12 (22,6%) из 53, в первую очередь, у молодых пациентов.

В работе Pascal J, et al. (2015) [17] проведено нерандомизированное обсервационное исследование, в котором проанализировано лечение 279 пациентов с ОИМ↑ST. Из общей выборки 56 (20%) пациентов были определены в группу ОСКА. Отмечается, что группу ОСКА, по сравнению с группой НСКА, по большей части составляли мужчины (89 и 74%, соответственно), курящие (86 и 66%), с наличием дислипидемии (79 и 65%), хотя и несколько моложе (в среднем, 58 и 63 лет, соответственно).

Восстановление эпикардального кровотока в группе ОСКА проводилось с помощью тромбэкстракции/баллонной преддилатации. Промежуток времени от появления симптомов до проведения ЧКВ составлял, в среднем, 380±21 мин в группе НСКА и 321±35 мин в группе ОСКА. Контрольная ангиограмма проводилась в среднем через 4 дня.

Согласно результатам исследования, частота возникновения МАСЕ в промежуток наблюдения в 44,4±28,8 мес. была ниже в группе ОСКА, чем НСКА (3,5% и 18%) ($p<0,01$). Необходимо отметить, что в исследовании когорты пациентов в группе ОСКА имела весьма скромные размеры, а промежуток времени до оказания специализированной помощи был меньше, чем в группе НСКА.

В нерандомизированном исследовании, проведенном Harbaoui B, et al. (2015) [18], приняли участие 98 пациентов, 58 из которых были определены в группу НСКА, 40 в группу ОСКА. Анализируя исходные данные, можно также сказать, что в группу ОСКА были включены пациенты с большим количеством факторов риска: мужчины (80 и 64%), активные курильщики (47 и 36%), гиперхолестеринемия (52 и 33%), хотя и были моложе (в среднем, 60 и 68 лет, соответственно).

Восстановление эпикардального кровотока в группе ОСКА проводилось с помощью проводни-

ка, баллона и/или тромбэкстрактора. Промежуток времени от появления симптомов до оказания медицинской помощи составлял, в среднем, 240 мин в группе НСКА и 120 мин в группе ОСКА. Решение об установке стента применялась при стенозе >50%, по результатам ангиографии, проводимой при ОСКА в среднем через >24 ч.

В результатах исследования указывается, что общая вероятность возникновения МАСЕ равна 7,1% без статистической разницы между двумя подгруппами ($p=0,48$). Частота перипроцедурных осложнений ниже в группе ОСКА, чем в группе НСКА (5 и 19%, $p=0,03$). Авторы исследования отмечают, что у 7 пациентов из группы ОСКА применяли лишь медикаментозное лечение (стеноз <50%). По мнению исследователей, у этих пациентов окклюзия была вызвана по большей части тромбозом, а не лежащей в основе стеноза атеросклеротической бляшкой. В случае, если при окклюзии преобладает тромбоз, а не атеросклеротическая бляшка, а последующая медикаментозная терапия позволяет избежать стентирования, то потенциал развития таких разорванных атеросклеротических бляшек при фармакологической терапии невелик [19]. Кроме того, исследователи ссылаются на исследование Rioufol G, et al. (2004) [20], в котором было описано развитие таких поврежденных бляшек после острого коронарного синдрома; в результатах говорится о благоприятном прогнозе при медикаментозном лечении, регрессии бляшки на 50% в течение 2-х лет, а также о постепенном снижении выраженности стеноза без развития острых состояний.

Также важным моментом является анализ критериев отбора в группу ОСКА, к первичным из которых относятся: состояние эпикардального кровотока по шкале TIMI-3, уменьшение болей в груди, резолуция сегмента ST >50% по состоянию после реваскуляризации; а также вторичные: крупный тромб TTG 3-4, поражение прогностического сосуда, клиническая тяжесть, комплексное поражение сосудов, бифуркационное поражение, коморбидность и возраст.

Метаанализы, посвященные методу ОСКА

В 2017г опубликован метаанализ [21], в котором представлен обзор описанных ранее публикаций [9-11, 16-18], общая выборка включала 2101 пациента. В результатах указывается, что статистически значимой разницы между группами НСКА и ОСКА не было замечено по отношению к сердечно-сосудистой смертности — отношение шансов (ОШ) 0,79 ($p=0,36$), как не было замечено разницы в вероятности рецидива ОИМ (ОШ 0,95, $p=0,96$), необходимости проведения повторной реваскуляризации целевого сосуда (TVR) (ОШ 1,37, $p=0,17$). Тем не менее, при анализе вторичных данных, выяснилось, что в группе ОСКА статистически реже

возникало снижение конечного кровотока TIMI <3 (ОШ 0,43, $p=0,05$). Кроме того, группе ОСКА реже возникало состояние MBG <2 (Myocardial Blush Grade) после стентирования (ОШ 0,25, $p=0,001$).

Наибольший интерес представляют данные сравнительного анализа конечного кровотока TIMI <3 между группами рандомизированных и нерандомизированных исследований. Указывается, что состояние конечного кровотока TIMI <3 наблюдалась значительно реже в группах ОСКА рандомизированных исследований (ОШ 0,26, $p<0,001$), чем в группах ОСКА нерандомизированных исследований (ОШ 0,86, $p=0,81$). Данную статистически значимую разницу можно связать с эффективностью выбранных исследователями критериев отбора в группу ОСКА.

Согласно проведенному метаанализу (Qiao J, et al., 2017) [22] с общей выборкой в 2175 пациентов, в котором дан обзор описанных выше исследований [9-11, 13, 16-18], частота возникновения феномена no-reflow достоверно ниже в группах ОСКА (ОШ 0,25, $p=0,002$). При этом вероятность возникновения no-reflow ниже в результатах нерандомизированных исследований (ОШ 0,13; $p<0,0001$), чем в рандомизированных (ОШ 0,51; $p=0,23$). Однако авторы указывают на неоднородность общей выборки. Сходные данные вероятности возникновения феномена slow-/no-reflow отмечаются и в метаанализе Lee JM, et al., 2017 [23], общая выборка включала 2281 пациента, в котором анализировались ранее описанные исследования [9-11, 16-18].

Кроме того, в группах ОСКА, по данным нерандомизированных исследований, продемонстрирована меньшая частота возникновения MACE (ОШ 0,3; $p=0,0004$) в сравнении с анализом рандомизированных исследований (ОШ 0,98; $p=0,87$) [22].

Сообщается, что в долгосрочной перспективе (>6 мес.) ФВ ЛЖ была достоверно выше в группе ОСКА (ОШ 1,90; $p=0,001$), однако данный результат был получен при использовании одного рандомизированного ($n=775$) исследования и одного нерандомизированного ($n=101$) [22]. Не было замечено статистической разницы, между вероятностью возникновения большого кровотечения (ОШ 1,61; $p=0,26$), рецидива инфаркта (ОШ 0,97; $p=0,96$), повторной реваскуляризацией целевого сосуда (TVR) (ОШ 0,97; $p=0,95$) [22].

Рандомизированные исследования эффективности методики ОСКА не могут объективно оценить клиническую разницу между методиками

НСКА и ОСКА. Это можно объяснить тем, что при отборе пациентов для последующей рандомизации не учитываются изначальные ангиографические и другие данные пациентов, представляющие собой важные исходные условия определения дальнейшей тактики. Данное предположение подтверждается авторами публикации журнала The Lancet Isaaq K, et al., 2016 [12], а также данными метаанализа De Maria GL, et al., 2017 [21], в котором указывается преимущество конечной проходимости эпикардиальной артерии по результатам нерандомизированных исследований, по сравнению с результатами рандомизированных. Кроме того, методика ОСКА, согласно данным метаанализа Qiao J, et al., 2017 [22], показала меньшую вероятность возникновения феномена no-reflow по результатам как нерандомизированных исследований (ОШ 0,13), так и рандомизированных (ОШ 0,51). Методика ОСКА демонстрирует преимущества у определенной группы пациентов с ОИМ \uparrow ST, и не должна рассцениваться как альтернатива НСКА у всех пациентов.

В связи с этим, для объективной оценки клинической эффективности методики ОСКА, по сравнению с методикой НСКА необходимо провести рандомизированное исследование, в котором критериями включения пациентов в группу ОСКА будут соответствие предложенным ранее Harbaoui B, et al., 2015 [18] и Isaaq K, et al., 2016 [12] критериям отбора. Кроме того, вероятно, необходимо провести рандомизированное клиническое исследование по определению достоверной клинической эффективности отсроченного стентирования в период >72 ч после МИМВ, чем в более ранний период <72 ч.

Заключение

Подводя итог, можно сказать, что методика ОСКА — перспективная методика терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Метод отсроченного стентирования целесообразно использовать у пациентов со стабильным кровотоком TIMI 3, полученным с помощью МИМВ, после воздействия на крупный тромб TTG 4. Отсроченное стентирование не следует рекомендовать пациентам, у которых не удастся достичь стабильного кровотока TIMI 3 с применением МИМВ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx637.
- Gupta S, Gupta MM. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction. *Indian heart journal*. 2016;68(4):539-51. doi:10.1016/j.ihj.2016.04.006.
- Harbaoui B, Motreff P, Lantelme P. Delayed versus immediate stenting during STEMI: Towards a "tailored" strategy for primary PCI? *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;109(6):373-5. doi:10.1016/j.acvd.2016.03.001.
- Ganyukov VI. Deferred stent implantation in infarct related coronary artery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Endovaskulyarnaya Khirurgiya*. (Russian Journal of Endovascular Surgery). 2017;4(1):18-25. (In Russ.) Ганюков В. И. Отсроченное стентирование инфаркт-зависимой коронарной артерии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Эндоваскулярная хирургия*. 2017;4(1):18-25. doi:10.24183/2409-4080-2017-4-1-18-25.
- Alekseeva YaV, Vyshlov EV, Markov VA, Demyanov SV. Deferred Stent Implantation in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Massive Coronary Thrombosis. *Siberian Medical Journal*. 2018;33(2):16-20. (In Russ.) Алексеева Я. В., Вышлов Е. В., Марков В. А., Демьянов С. В. Отсроченное эндоваскулярное вмешательство при остром инфаркте миокарда с массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии. *Сибирский медицинский журнал*. 2018;33(2):16-20. doi:10.29001/2073-8552-2018-33-2-16-20.
- Vyshlov EV, Krylov AL, Syrkina AG, et al. Two-Stage Revascularization in Patients with Acute Myocardial Infarction and Massive Coronary Thrombosis. *Kardiologiya*. 2019;59(2):5-9. (In Russ.) Вышлов Е. В., Крылов А. Л., Сыркина А. Г. и др. Двухэтапная реваскуляризация у пациентов с острым инфарктом миокарда и массивным тромбозом коронарной артерии. *Кардиология*. 2019;59(2):5-9. doi:10.18087/cardio.2019.2.10224.
- Yoshitomi Y, Kojima S, Sugi T, et al. Coronary vasoreactivity to ergonovine after angioplasty: difference between the infarct-related coronary artery and the noninfarct-related coronary artery. *Coron Artery Dis*. 1998;9(2):105-11.
- Guo N, Maehara A, Mintz GS, et al. Incidence, mechanisms, predictors, and clinical impact of acute and late stent malapposition after primary intervention in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound substudy of the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) trial. *Circulation*. 2010;122(11):1077-84. doi:10.1161/circulationaha.109.906040.
- Carrick D, Oldroyd KG, McEntegart M, et al. A randomized trial of deferred stenting versus immediate stenting to prevent no-or slow-reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFER-STEMI). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(20):2088-98. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.530.
- Belle L, Motreff P, Mangin L, et al. Comparison of Immediate With Delayed Stenting Using the Minimalist Immediate Mechanical Intervention Approach in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The MIMI Study. *Circulation: Cardiovasc Interv*. 2016;9(3):e003388. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003388.
- Kelbæk H, Høfsten DE, Køber L, et al. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10034):2199-206. doi:10.1016/S0140-6736(16)30072-1.
- Isaaz K, Gerbay A. Deferred stenting in acute ST elevation myocardial infarction. *The Lancet*. 2016;388(10052):1371. doi:10.1016/S0140-6736(16)31739-1.
- Isaaz K, Robin C, Cerisier A, et al. A new approach of primary angioplasty for ST-elevation acute myocardial infarction based on minimalist immediate mechanical intervention. *Coron Artery Dis*. 2006;17(3):261-9. doi:10.1097/00019501-200605000-00010.
- Kim DW, Her SH, Park MW, et al. Impact of postprocedural TIMI flow on long-term clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Intern Heart J*. 2017;58(5):16-448. doi:10.1536/ihj.16-448.
- Ndrepepa G, Mehilli J, Schulz S, et al. Prognostic significance of epicardial blood flow before and after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(7):512-7. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.009.
- Ke D, Zhong W, Fan L, Chen L. Delayed versus immediate stenting for the treatment of ST-elevation acute myocardial infarction with a high thrombus burden. *Coron Artery Dis*. 2012; 23(7):497-506. doi:10.1097/MCA.0b013e328358a5ad.
- Pascal J, Veugeois A, Slama M, et al. Delayed stenting for ST-elevation acute myocardial infarction in daily practice: a single-centre experience. *Can J Cardiol*. 2016;32(8):988-95. doi:10.1016/j.cjca.2015.09.015.
- Harbaoui B, Courand PY, Besnard C, et al. Deferred vs immediate stenting in ST elevation myocardial infarction: potential interest in selected patients. *La Presse Médicale*. 2015;44(11):e331-9. doi:10.1016/j.lpm.2015.06.013.
- Souteyrand G, Amabile N, Combaret N, et al. Invasive management without stents in selected acute coronary syndrome patients with a large thrombus burden: a prospective study of optical coherence tomography guided treatment decisions. *Euro Intervention*. 2015;11(8):895-904. doi:10.4244/EIJY14M07_18.
- Rioufol G, Gilard M, Finet G, et al. Evolution of spontaneous atherosclerotic plaque rupture with medical therapy: long-term follow-up with intravascular ultrasound. *Circulation*. 2004;110(18):2875-80. doi:10.1161/01.CIR.0000146337.05073.22.
- De Maria GL, Alkhalil M, Oikonomou EK, et al. Role of deferred stenting in patients with ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *J Interv Cardiol*. 2017;30(3):264-73. doi:10.1111/joic.12380.
- Qiao J, Pan L, Zhang B, et al. Deferred versus immediate stenting in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3):e004838. doi:10.1161/JAHA.116.004838.
- Lee JM, Rhee TM, Chang H, et al. Deferred versus conventional stent implantation in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: An updated meta-analysis of 10 studies. *Int J Cardiol*. 2017; 230:509-17. doi:10.1016/j.ijcard.2016.12.071.

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

Cytokine profile in COVID-19

Dear Editor, we would like to share ideas on the publication "COVID-19 biobank: features of the cytokine profile" [1]. Sushentseva NN, et al. found that "The results indicate that septic lesions in COVID-19 are less elevated levels of inflammatory cytokines than in abdominal sepsis. At the same time, the critically high level of sCD40L indicates for the presence of significant endothelial lesions..." [1]. The cytokine change is observable in COVID-19 and the level of cytokine might be associated with clinical presentation or severity. The association with cardiovascular problem in COVID-19 is an interesting issue. A cardiovascular disorder is a possible clinical problem in COVID-19 [2]. It is proposed that cytokine storm in cases with severe COVID-19 might cause cardiovascular inflammation [3]. The present report will give a useful data for further researching. Nevertheless, there are some points to be concerned. First, it is necessary to recognize the possible underlying disease of the patient that might alter cytokine level. Additionally, the underlying disease of the patient, such as diabetes and hypertension, might be associated with cardiovascular pathology in COVID-19. If a patient has underlying cardiovascular problem, the final observation on association between cytokine profile and cardiovascular finding has to be carefully interpreted.

Rujittika Mungmungpantip, PhD
Private Academic Consultant, Bangkok Thailand
Corresponding author: rujittika@gmail.com

Viroj Wiwanitkit
Honorary professor, Dr DY Patil University,
Pune, India

References

1. Sushentseva NN, Popov OS, Apalko SV, et al. COVID-19 biobank: features of the cytokine profile. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2729. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2729>
2. Magadam A, Kishore R. Cardiovascular Manifestations of COVID-19 Infection. *Cells*. 2020;9(11):2508. Published online 2020 Nov 19.
3. Unudurthi SD, Luthra P, Bose RJC, McCarthy JR, Kontaridisa MI. Cardiac inflammation in COVID-19: Lessons from heart failure. *Life Sci*. 2020;260:118482.

Received: 08/01-2021

Accepted: 04/03-2021

doi:10.15829/1728-8800-2021-2774

Re:

Авторы выражают благодарность за внимание к работе и комментарии к ней. В качестве ответа хотелось бы отметить, что пациенты, включенные в выборку, специально не были обследованы для выявления кардиоваскулярной патологии, если для этого не было показаний. Очевидно, что на мысль о необходимости обратить внимание на возможное наличие атеросклеротических изменений у обследованных пациентов натолкнул высокий уровень растворимого лиганда CD40, который действительно является доказанным маркером сосудистого воспаления. Однако наш опыт определения этого биомаркера у пациентов с атеросклерозом, острым коронарным синдромом и рестенозами стентов позволяет однозначно утверждать, что столь значительного увеличения уровня sCD40L, какой обнаружен у пациентов с COVID-19, при этих состояниях не происходит.

В дальнейшем мы планируем изучение особенностей протекания COVID-19 у пациентов с сопутствующими кардиоваскулярными заболеваниями. Это обусловлено наличием обширного массива данных, указывающих на возможный механизм патогенеза ОРДС при COVID-19 как результат возникновения системного васкулита с доминирующими проявлениями по типу пневмонита.

Коллектив авторов

The authors express their gratitude for the attention to the work and comments on it. We would like to note that the patients included in the sample were not specifically examined for the detection of cardiovascular pathology, if there were no indications for this. Obviously, the idea of the need to pay attention to the possible presence of atherosclerotic changes in the examined patients was prompted by the high level of the soluble CD40 ligand, which is indeed a proven marker of vascular inflammation. However, our experience in determining this biomarker in patients with atherosclerosis, acute coronary syndrome and stent restenosis allows us to unequivocally state that such a significant increase in the level of sCD40L, which is found in patients with COVID-19, does not occur in these conditions.

In the future, we plan to study the features of the course of COVID-19 in patients with concomitant cardiovascular diseases. This is due to the presence of an extensive amount of data indicating a possible mechanism of acute respiratory distress syndrome pathogenesis in COVID-19 as a result of the occurrence of systemic vasculitis with dominant manifestations of the type of pneumonitis.

Team of authors

To see this article on-line, please go to:

<https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/2729>



Международная научно-практическая конференция «НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ»

25-27 мая 2021 года



Формат участия –
дистанционный

**Основные направления Конференции –
совершенствование оказания многопрофильной
медицинской помощи в условиях ПМСП, в том числе:**

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология хронических неинфекционных заболеваний в России и мире;
- Методы индивидуальной профилактики в коррекции факторов риска ХНИЗ;
- Фундаментальные и прикладные аспекты проведения диспансеризации и профилактических медицинских осмотров взрослого населения;
- Диспансерное наблюдение пациентов врачом терапевтом/врачом общей практики;
- Особенности профилактики, диагностики и лечения ХНИЗ в условиях пандемии COVID-19;
- Реабилитация пациентов с ХНИЗ;
- Оказание медицинской помощи с применением телемедицинских технологий пациентам с ХНИЗ в условиях ПМСП;
- Коморбидная патология в амбулаторной практике;
- Профилактика, диагностика и лечение возраст-ассоциированных заболеваний и гериатрических синдромов;
- Паллиативная помощь в амбулаторных условиях;
- Приоритетные проекты Минздрава России по первичной медико-санитарной помощи;
- Биобанкирование – инструмент развития медицинских технологий XXI века;
- Международное сотрудничество в области укрепления общественного здоровья и профилактики хронических неинфекционных заболеваний;
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей.

■ **Информация о
мероприятии доступна
на сайте www.ropniz.ru**

**Для участия в Конференции
необходимо подать заявку до
01.04.2021 г.**

**Сроки подачи тезисов в рамках
Конференции до 01.04.2021 г.
(включительно)**

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.

