



Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



Издается с 2017 года
Выходит 2 раза в год

ТОМ 6 №2, 2022 июль-декабрь

Адрес для писем:

220006,
г. Минск, ул. Ленинградская, 6, каб. 2
Тел.: 363–88–92
E-mail: emcardio@bsmu.by

Свидетельство
о государственной регистрации
средств массовой
информации №1886
от 08.08.2017 г., выданное
Министерством информации
Республики Беларусь

Подписной индекс

в каталоге «Белпочты» – **00666**,
в интернет каталоге
«Пресса по подписке»
(через электронный каталог
на сайтах: www.pressa-rf.ru
и www.akc.ru) – **75089**

Подписано в печать

27.12.2022 г.

Бумага мелованная
Печать офсетная
Формат 60x84¹/₈
Усл. печ. л. 18,6
Тираж 100 экз.
Заказ

Отпечатано
в ОАО «Полиграфкомбинат
им. Я. Коласа»
Ул. Корженевского, 20.
220024, г. Минск
ЛП № 02330/32 от 2.08.2018 г.
Выд. Министерством информации
Республики Беларусь

© **Белорусский
государственный
медицинский
университет,
2022**

Учредитель

Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский
университет»
220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83
<https://www.bsmu.by>

Главный редактор

Митьковская Наталья Павловна
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой кардиологии и внутренних
болезней учреждения образования «Белорусский
государственный медицинский университет»,
Директор государственного учреждения
«Республиканский научно-практический центр
«Кардиология»

Ответственный секретарь

Петрова Екатерина Борисовна
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней
учреждения образования
«Белорусский государственный
медицинский университет»

Секретарь

Ласкина Ольга Валерьевна
ассистент кафедры кардиологии
и внутренних болезней учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский
университет»

Редакционная коллегия:

Гелис Л.Г., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
Губкин С.В., чл.-корр. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
Данилова Л.И., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
Дзядзько А.М., д-р мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
Карпов И.А., чл.-корр. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
Козловский В.И., д-р мед. наук, проф. (Витебск, Беларусь)
Копытов А.В., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
Островский А.Ю., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
Петрова М.Н., канд. филол. наук, доцент (Минск, Беларусь)
Пристром А.М., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
Руденко Э.В., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
Руденок В.В., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
Рузанов Д.Ю., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
Саливончик Д.П., д-р мед. наук, проф. (Гомель, Беларусь)
Сидорович Э.К., д-р мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
Сикорский А.В., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
Суджаева О.А., д-р мед. наук (Минск, Беларусь)
Усс А.Л., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
Цапаева Н.Л., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
Янушко А.В., канд. мед. наук, доцент (Гродно, Беларусь)

Редакционный совет:

(Международный консультативный комитет)

Абельская И.С., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
Азимферей Леонард, д-р мед. наук, проф. (Тымзгу-Мумреш, Румыния)
Арутюнов Г.П., чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (Москва, Российская Федерация)
Бедельбаева Г.Г., д-р мед. наук, проф. (Алматы, Казахстан)
Беляева Л.М., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
Висмонт Ф.И., чл.-корр. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
Гурина Н.С., д-р биол. наук, проф. (Минск, Беларусь)
Джунусбекова Г.А., д-р мед. наук, проф. (Алматы, Казахстан)
Драпкина О.М., чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (Москва, Российская Федерация)
Дударенко С.В., д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Жебентяев А.И., д-р фарм. наук, проф. (Витебск, Беларусь)
Камилова У.К., д-р мед. наук, проф. (Ташкент, Узбекистан)
Кибира Сатоши, д-р мед. наук, проф. (Акита, Япония)
Козиолова Н.А., д-р мед. наук, проф. (Пермь, Российская Федерация)
Костюк Вильям, д-р мед. наук, проф. (Лондон, Канада)
Красный С.А., чл.-корр. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)

Кубарко А.И., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
Кульчицкий В.А., чл.-корр. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
Линн Томми, д-р мед. наук, проф. (Стокгольм, Швеция)
Мрочек А.Г., акад. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
Оганов Р.Г., акад. РАН, д-р мед. наук, проф. (Москва, Российская Федерация)
Островский Ю.П., акад. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
Першаген Йоран, д-р мед. наук, проф. (Стокгольм, Швеция)
Пиневич Д.Л., Министр здравоохранения Республики Беларусь (Минск, Беларусь)
Ребров А.П., д-р мед. наук, проф. (Саратов, Российская Федерация)
Руд Чарльз, д-р наук, проф. (Портленд, США)
Руммо О.О., акад. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
Скугаревский О.А., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
Снежицкий В.А., чл.-корр. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Гродно, Беларусь)
Тифи Патрик, д-р мед. наук, проф. (Лондон, Канада)
Третьяк С.И., акад. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
Федорук А.М., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
Хирманов В.Н., д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Хишова О.М., д-р фарм. наук, проф. (Витебск, Беларусь)
Хрыщанович В.Я., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
Царенков В.М., д-р фарм. наук, проф. (Минск, Беларусь)

Издательская группа:

Балыш Е. М., канд. мед. наук (Минск, Беларусь)
Герасименок Д.С., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
Григоренко Е.А., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
Корженевская Ю.А. (Минск, Беларусь)
Мазаник Ю.Н. (Минск, Беларусь)
Мартусевич Н.А., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
Медведева Е.А., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
Пинчук А.В., магистр фарм. наук (Минск, Беларусь)
Плешко А.А. (Минск, Беларусь)
Пыко А.А., канд. мед. наук (Стокгольм, Швеция)
Рачок Л.В., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
Рустамов М.Н., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
Сахнова О.И., магистр филол. наук (Минск, Беларусь)
Скакун Л.Н. (Минск, Беларусь)
Статкевич Т.В., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
Тенюшко Е.С. (Минск, Беларусь)
Шибек Н.А., канд. мед. наук (Минск, Беларусь)
Жук Л.И., редактор (Минск, Беларусь)

Содержание

ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО

Сергей Викторович Спиридонов..... 1581

МАСТЕР-КЛАСС

О.А. Суджаева

ОБЗОР НОВЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ ПО КАРДИООНКОЛОГИИ 2022 ГОДА..... 1582

Н.Л. Цапаева, С.Ф. Золотухина, Е.В. Миронова, И.В. Гайдукевич, В.Л. Родич, Е.В. Бураковская

МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ПОДХОД ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА (Часть 1). КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ 1592

ОРИГИНАЛЬНЫЕ НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ

В.П. Авчинко

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДЕЛАМАНИД-СОДЕРЖАЩИХ РЕЖИМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И КОМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ 1604

Д.С. Герасименко

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ 1611

С.М. Комиссарова, Н.М. Ринейская, Т.В. Севрук, А.А. Ефимова

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ НЕКОМПАКТНОЙ И ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ 1615

Н.Б. Конончук, Е.Б. Петрова, Е.М. Балыш, С.Н. Конончук, М.С. Абрамович, С.Ю. Смирнов, Е.А. Гудковская, Н.П. Митьковская

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ КАРДИОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ..... 1625

О.В. Ласкина, Г.А. Залеская, Н.В. Мацар

УЛЬТРАФИОЛЕТОВАЯ ФОТОМОДИФИКАЦИЯ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ E3 ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST (Часть 1). ФОТОХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ..... 1637

Д.В. Лапицкий

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ..... 1644

А.А. Плешко

ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВОСПАЛЕНИЯ И ТРОМБОЗА У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ SARS-COV-2 И ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ..... 1661

В.И. Стельмашок

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ СТЕНТОВ ПРИ КОРРЕКЦИИ ХРОНИЧЕСКИХ ОККЛЮЗИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ 1666

А.Р. Часнойть, Е.С. Ребеко, Д.Б. Гончарик, В.Ч. Барсукевич, Л.И. Плащинская, О.Н. Коваленко, О.В. Подпалова

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ-КАНДИДАТОВ НА АБЛЯЦИЮ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО УЗЛА С ТАХИКАРДИОМИОПАТИЕЙ ВСЛЕДСТВИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ 1673

В.В. Шумовец

НЕЗАВИСИМЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ С ИБС: РОЛЬ СОВРЕМЕННЫХ БИОМАРКЕРОВ 1681

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.Н. Найда, Д.С. Герасименко, Е.И. Слобожанина, Н.П. Митьковская

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БЕЛКОВ В ЭРИТРОЦИТАРНЫХ МЕМБРАНАХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ..... 1688

И.И. Ушакова, Р.Р. Жмайлик, Р.Г. Ярош, М.Г. Колядко

СКРИНИНГ ХОЛОДОВЫХ АНТИТЕЛ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ: ДА ИЛИ НЕТ? 1693

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

А.Ю. Захарко, А.С. Подгорная, О.В. Мурашко

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И РИСК ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ: СОВРЕМЕННЫЙ АСПЕКТ ПРОБЛЕМЫ 1700

М.И. Казакова, Е.А. Высоцкая, Н.П. Митьковская

РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА 1707

Г.Э. Кордзахия, С.В. Спиридонов, И.П. Климчук, И.А. Халькин, Е.М. Дровило

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ 1714

Е.А. Медведева, Л.Г. Гелис, Т.В. Русак, О.Л. Полонецкий, М.Г. Колядко, Т.Т. Геворкян

ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРFUЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И СТЕНТИРОВАНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ..... 1723

В.Я. Хрыщанович, Н.А. Роговой, И.П. Климчук, Д.В. Кресс, Г.Э. Кордзахия

АМБУЛАТОРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ 1730

Contents

EDITOR'S ARTICLE

Serhei Viktorovich Spiridonov 1581

MASTER-CLASS

V.A. Sujayeva

OVERVIEW OF THE NEW 2022 EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY GUIDELINES ON CARDIO-ONCOLOGY..... 1582

N. Tsapaeva, S. Zolotuhina, E. Mironova, I. Gajdukevich, V. Rodich, E. Burakovskaja

A MULTIMODAL APPROACH TO ASSESS THE RISK OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION (Part 1). CLINICAL AND LABORATORY PREDICTORS..... 1592

ORIGINAL SCIENTIFIC PUBLICATIONS

V.P. Auchynka

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF DELAMANID-CONTAINING REGIMENS IN PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS AND CARDIOVASCULAR COMORBIDITIES 1605

D. Herasimionak

RESULTS OF THE EVALUATION OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE INDICES IN PATIENTS AFTER CHOLECYSTECTOMY 1611

S. Komissarova, N. Rineiska, T. Sevruk, A. Efimova

RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH A COMBINATION OF NON-COMPACTION AND DILATED CARDIOMYOPATHY..... 1615

N. Kananchuk, E. Petrova, E. Balysh, S. Kananchuk, M. Abramovich, S. Smirnov, E. Gutkovskaya, N. Mitkovskaya

MODERN APPROACHES TO PREDICTION AND PREVENTION OF CARDIOTOXIC EFFECTS OF COMPLEX TREATMENT OF BREAST CANCER..... 1626

O.V. Laskina, G.A. Zalesskaya, N.V. Mashchar

ULTRAVIOLET BLOOD PHOTOMODIFICATION IN PATIENTS WITH NON-ST ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME (Part 1). PHOTOCHEMICAL REACTIONS..... 1637

D. Lapitski

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CHRONIC HEART FAILURE AND CHRONIC RESPIRATORY FAILURE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE..... 1644

A.A. Pleshko

CERTAIN FEATURES OF LABORATORY MARKERS OF INFLAMMATION AND THROMBOSIS IN PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION SARS-COV-2 AND PULMONARY EMBOLISM..... 1661

V. Stelmashok

COST-EFFECTIVENESS OF DIFFERENT TYPES OF STENTS IN THE CORRECTION OF CHRONIC TOTAL OCCLUSION..... 1666

A. Chasnoits, Ye. Rebeko, D. Goncharik, V. Barsukevich, L. Plashchinskaya, O. Kovalenko, O. Podpalova

CHARACTERISTICS OF PATIENTS-CANDIDATES FOR ATRIOVENTRICULAR NODE ABLATION WITH TACHYCARDIOMYOPATHY DUE TO ATRIAL FIBRILLATION..... 1673

V. Shumavets

INDEPENDENT PREDICTORS OF LOW-CARDIAC OUTPUT SYNDROME IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN CAD PATIENTS: THE ROLE OF MODERN BIOMARKERS..... 1681

FUNDAMENTAL STUDIES

E. N. Naida, D.S. Gerasimenok, E.I. Slobozhanina, N.P. Mitkovskaya

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF PROTEINS IN ERYTHROCYTE MEMBRANES OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION 1688

I.I. Ushakova, R.R. Zhmailik, R.G. Yarosh, M.G. Kaliadka

SCREENING FOR COLD AGGLUTININS IN PATIENTS UNDERGOING CARDIAC SURGERY WITH CARDIOPULMONARY BYPASS: FOR AND AGAINST 1693

REVIEWS AND LECTURES

A. Zaharko, A. Podgornaya, O. Murashko

MENOPAUSAL HORMONE THERAPY AND THE RISK OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS: A MODERN ASPECT OF THE PROBLEM..... 1700

M. Kazakova, K. Vysotskaya, N. Mitkovskaya

THE ROLE OF INFLAMMATION IN THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS..... 1707

George E. Kordzakhia, Serhei V. Spiridonov, Ivan P. Klimchuk, Ivan A. Khalkin, Elena M. Drovilo

MODERN TRENDS IN THE USE OF LIPID-LOWERING DRUGS FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS..... 1714

A. Miadzvedzeva, L. Gelis, T. Rusak, O. Polonetsky, M. Kaliadka, T. Gevorkyan

MYOCARDIAL ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA AND CORONARY STENTING..... 1723

V. Khryshanovich, N. Rogovoy, I. Klimchuk, D. Kress, G. Kordzakhia

OUTPATIENT TREATMENT STRATEGIES FOR LOWER EXTREMITY VARICOSE VEIN DISEASE..... 1730



Глубокоуважаемые коллеги!

Выход очередного номера журнала совпал с окончанием 2022 года. Более пяти лет на страницах нашего журнала авторитетные ученые и талантливые молодые исследователи, практические работники и эксперты представляют широкой аудитории результаты своих исследований в области кардиологии, предлагают решения выявляемых проблем, вносят на обсуждение

новаторские идеи. Высокий научный авторитет издания является результатом совместного кропотливого созидательного труда наших авторов и команды редакции журнала. Актуальность научных исследований в области кардиологии не вызывает сомнения. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всем мире, от которой по оценкам Всемирной Организации Здравоохранения каждый год умирает 17,9 млн. человек. Более четырех из пяти смертей от сердечно-сосудистых заболеваний происходит в результате инфаркта и инсульта, причем треть из этих случаев смерти носит преждевременный характер и отмечается среди людей в возрасте до 70 лет. Число сердечно-сосудистых болезней в Беларуси, как и во всем мире, растет также в связи с увеличением продолжительности жизни. Условием профилактики преждевременной смертности является выявление всех лиц, подверженных наиболее высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний, и обеспечение предоставления им надлежащего лечения с использованием последних достижений науки. Важнейшим условием предоставления необходимого лечения и консультирования всем, кому это необходимо, является обеспечение наличия в учреждениях первичного звена соответствующих лекарственных препаратов и базовых медицинских технологий, необходимых для диагностики и лечения неинфекционных заболеваний.

Особые надежды в решении этих задач возлагаются на представителей научного сообщества. Именно наука в своей творческой непосредственности и нетривиальных подходах всегда выступала фундаментом эволюционных преобразований, источником прорывных решений во многих отраслях здравоохранения. В этой связи журнал продолжит и дальше выступать необходимым связующим звеном и элементом плодотворной коммуникации в научном сообществе в новом 2023 году.

Желаю творческих успехов на пути к познанию «профессиональной» истины, новых достижений и реализации созидательных инициатив!

Многое мы уже сделали, многое еще предстоит сделать!

PS. В текущем выпуске журнала «Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски» представлена самая актуальная информация в разделах обзоры, мастер-класс, оригинальные научные публикации, посвященная как фундаментальным, так и прикладным проблемам кардиологии, кардиохирургии, аритмологии и рентгеноваскулярной хирургии.

*С уважением,
заместитель директора по хирургической помощи
государственного учреждения «Республиканский
научно-практический центр «Кардиология»,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней
учреждения образования «Белорусский государственный
медицинский университет»
Спирidonов Сергей Викторович*

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1582>

ОБЗОР НОВЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ ПО КАРДИООНКОЛОГИИ 2022 ГОДА

О.А. СуджаеваГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
sujayeva@bk.ru

УДК 616.12-006:614.258.1

Ключевые слова: артериальная гипертензия, аритмии, биомаркеры, выжившие после рака, кардиоонкология, кардиотоксичность критерии, миокардит, рак, сердечная недостаточность, сердечно-сосудистый риск, стратификация сердечно-сосудистого риска, терапия рака, электрокардиография, эхокардиография.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. О.А. Суджаева. Обзор новых рекомендаций европейского общества кардиологов по кардиоонкологии 2022 года. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 2, С. 1582–1591.

В статье представлены основные положения Рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) по кардиоонкологии, разработанного в сотрудничестве с Европейской гематологической ассоциацией, Европейским обществом терапевтической радиологии и онкологии, Международным обществом кардиоонкологов в 2022 году. Это – первое руководство ESC по кардиоонкологии, содержащее 272 новые рекомендации, что делает документ весьма информативным и объемным. В этой

связи в рамках настоящей статьи будут отражены лишь некоторые понятия, определения и направления ведения онкологических пациентов. Подробно будут рассмотрены основные факторы сердечно-сосудистого риска, а также существующие подходы к их оценке у пациентов до начала терапии рака и на этапах динамического наблюдения. Отдельно приведена стратификация риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с терапией рака у различных категорий пациентов.

OVERVIEW OF THE NEW 2022 EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY GUIDELINES ON CARDIO-ONCOLOGY

V.A. Sujayeva

State Institution "Republican Scientific and Practical Center of Cardiology"

Key words: arterial hypertension, arrhythmias, biomarkers, cancer survivors, cardio-oncology, cardiotoxicity criteria, myocarditis, cancer, heart failure, cardiovascular risk, cardiovascular risk stratification, cancer therapy, electrocardiography, echocardiography.

FOR REFERENCES. V.A. Sujayeva. Overview of the new 2022 european society of cardiology guidelines on cardio-oncology. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1582–1591.

The article presents the main provisions of the European Society of Cardiology (ESC) Guidelines on Cardio-Oncology, developed in collaboration with the European Hematology Association, the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, the International Society of Cardiac Oncology in 2022. This is the first ESC guidelines on cardio-oncology, with 272 new recommendations, making the document very informative and

voluminous. In this regard, within the framework of this article, only some concepts, definitions and directions for managing cancer patients will be reflected. The main factors of cardiovascular risk, as well as existing approaches to their assessment in patients before the start of cancer therapy and at the stages of dynamic observation, will be considered in detail. Separately, cardiovascular risk stratification associated with cancer therapy in various categories of patients is given.

Введение

Кардиоонкология – это специальность, которая в последние годы интенсивно развивается благодаря формированию почти во всех национальных и международных сообществах рабочих групп по кардиоонкологии [1]. Он-

кологические и кардиологические ассоциации также проявляют растущий интерес к этому направлению. Важными функциями научных обществ по кардиоонкологии являются клинические исследования, повышение уровня информированности как

онкологов, так и кардиологов относительно особенностей ведения этой категории пациентов. Стратегический план и миссия Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC), как и Совета Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии, включают улучшение профилактики, диагностики, лечения и ведения сердечно-сосудистой токсичности, связанной с терапией рака (Cancer therapy-related cardiovascular toxicity – КТСТР), а также улучшение стандарта лечения онкологических пациентов [1].

Это – первое руководство ESC по кардиоонкологии, содержащее 272 новые рекомендации, что делает документ весьма информативным и объемным. В этой связи в рамках настоящей статьи будут отражены лишь некоторые понятия, определения и направления ведения онкологических пациентов, подробно освещенные в документе [1].

В августе 2022 года в Барселоне прошел очередной конгресс ESC, научная программа которого отражает значительный интерес к вопросам кардиоонкологии. На конгрессе были представлены упомянутые новые Рекомендации, разработанные при участии специалистов в области как кардиологии и онкологии [1]. Европейский кардиологический журнал назвал кардиоонкологию среди основных проблем, освещаемых в 2022 году. Предпосылок тому много. Одной из ведущих является неуклонный рост заболеваемости ССЗ и раком, которые по прогнозам специалистов будут набирать обороты в ближайшие годы. Существенные успехи, достигнутые в лечении многих онкологических заболеваний, способствуют улучшению выживаемости данной категории пациентов, однако, наличие побочного влияния современных химиотерапевтических стратегий на сердечно-сосудистую систему (ССС) и гемостаз зачастую могут способствовать ухудшению как ближайших, так и отдаленных результатов лечения. Накопление достаточного опыта отдаленного (5-ти и 10-ти летнего) наблюдения за выжившими после рака (ВПР), что позволило актуализировать основные сердечно-сосудистые проблемы у этой категории лиц, предложить подходы к диагностике, первичной и вторичной профилактике и динамическому наблюдению. Ключевым посланием, проходящим сквозь все Рекомендации, является необходимость комплексного подхода к ведению пациентов с раком, создания мультидисциплинарных команд и подготовка специалистов, имеющих достаточный опыт и квалификацию как в области онкологии, так и в кардиологии.

Руководящим принципом кардиоонкологии является интеграция клинических дисциплин – кардиологии и онкологии. Подго-

товка врачей-специалистов в этой области должна включать получение знаний в широком спектре кардиологии, онкологии и гематологии [1].

Важным аспектом кардиоонкологической практики является своевременная комплексная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), возникающих у пациентов, получающих активную терапию рака, а также их динамическая оценка на всех этапах наблюдения.

Принцип, лежащий в основе динамического течения развития кардиотоксичности, связанной с терапией рака (КТСТР) у больных раком, заключается в том, что абсолютный риск зависит от исходного сердечно-сосудистого риска (ССР) и может изменяться в динамике под воздействием кардиотоксической терапии. Тяжесть, продолжительность и тип проявления КТСТР зависят от типа злокачественного новообразования и метода лечения рака. При оценке ССС у онкологических пациентов необходимо учитывать вероятность возникновения КТСТР и степень ее выраженности.

Например, у пациента с большой долей вероятности может возникнуть КТСТР, но если это событие легкое, лечение онкологии следует продолжать. И наоборот, пациент с низкой вероятностью КТСТР может по-прежнему находиться в группе высокого риска в зависимости от тяжести явления, что может привести к прерыванию лечения рака, например, к значительному снижению ФВ ЛЖ < 40% при антрациклиновой химиотерапии [1]. Хронология этих событий также может быть весьма различной. После завершения кардиотоксического лечения рака рекомендуется новая оценка ССР для оценки дальнейшего прогноза развития событий, разработки лечебных и профилактических стратегий.

На прогноз как у пациентов, получающих лечение рака, так и у ВПР влияют кардиотоксические эффекты проводимого лечения, связанные с пациентом факторы ССР, факторы окружающей среды и др. (например, острые вирусные инфекции).

Ранее было предложено несколько терминов и определений для описания спектра КТСТР, что привело к несоответствиям в диагностике и лечении. Необходимость согласования этих определений часто заявлялась и признавалась, что привело к появлению последних международных определений КТСТР, описанных в настоящих Рекомендациях. В этом документе основное внимание уделено согласованным определениям кардиомиопатии, сердечной недостаточности (СН), миокардита, сосудистой токсичности, артериальной гипертензии (АГ), аритмий и удлинению QTc, ассоциированных с лечением

рака. Определения других КТСТР, включая перикардит и клапанные пороки сердца, такие же, как и определения, используемые для общей кардиологической популяции [1].

Для повреждения сердца, кардиомиопатии и СН рекомендуется описательный термин

«сердечная дисфункция, связанная с терапией рака» (СДСТР), поскольку он охватывает большинство возможных проявлений и этиологическую связь с широким спектром различных методов лечения рака, включая химиотерапию, таргетные агенты, иммунную и лучевую терапию (табл. 1).

Таблица 1. Основные определения сердечно-сосудистой токсичности, связанной с терапией рака (адаптировано по [1])

Вид СДСТР	Тяжесть	Описание	
Симптомная СДСТР (СН)	Очень тяжелая	СН, требующая инотропной поддержки, механической поддержки кровообращения или рассмотрения вопроса о трансплантации сердца	
	Тяжелая	Госпитализация по поводу СН	
	Умеренная	Необходимость амбулаторной интенсификации диуретической терапии	
	Незначительная	Легкие симптомы СН, интенсификация терапии не требуется	
Бессимптомная СДСТР	Тяжелая	Новое снижение ФВ ЛЖ до < 40%	
	Умеренная	Новое снижение ФВ ЛЖ на ≥ 10 процентных пунктов до ФВ ЛЖ 40–49% или новое снижение ФВ ЛЖ < 10 процентных пунктов до ФВ ЛЖ 40–49% и либо новое относительное снижение GLS на > 15% по сравнению с исходным уровнем или новое повышение сердечные биомаркеры	
	Незначительная	ФВ ЛЖ ≥ 50% и новое относительное снижение ≥ GLS более чем на 15% по сравнению с исходным уровнем и/или новое повышение сердечных биомаркеров	
Миокардит (патогистологический или клинический диагноз)			
Патогистологическая диагностика (ЭМБ)	Многоочаговые воспалительные клеточные инфильтраты с явной потерей кардиомиоцитов при световой микроскопии		
Клинический диагноз	<p>Повышение сТп (новое или значительное изменение по сравнению с исходным уровнем) * с 1 большим критерием или 2 малыми критериями после исключения ОКС и остро инфекционного миокардита на основании клинического подозрения</p> <p>Главный критерий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • МРТ-диагностика острого миокардита (модифицированные критерии Lake Louise) <p>Второстепенные критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Клинический синдром (включая любой из следующих: утомляемость, миалгии, боль в груди, диплопия, птоз, одышка, ортопноэ, отек нижних конечностей, сердцебиение, предобморочное состояние/головокружение, обмороки, мышечная слабость, кардиогенный шок) • Желудочковая аритмия (включая остановку сердца) и/или новое заболевание проводящей системы • Снижение систолической функции ЛЖ с регионарными нарушениями движения стенки или без них по типу, отличному от Такотцубо • Другие нежелательные явления, связанные с иммунитетом, особенно миозит, миопатия, тяжелая миастения • Другие критерии МРТ 		
Тяжесть миокардита	<p>Молниеносный: гемодинамическая нестабильность, СН, требующая неинвазивной или инвазивной вентилизации, полная или выраженная блокада сердца и/или выраженная желудочковая аритмия.</p> <p>Нефульминантный: включая симптоматических, но гемодинамически и электрически стабильных пациентов, а также случайные случаи, диагностированные одновременно с другими нежелательными явлениями, связанными с иммунитетом. Пациенты могут иметь сниженную ФВ ЛЖ, но без признаков тяжелого заболевания.</p> <p>Стероидорефрактерный: неразрешающийся или ухудшающийся миокардит (клиническое ухудшение или стойкое повышение тропонина после исключения других этиологий), несмотря на высокие дозы метилпреднизолона</p>		
Восстановление после миокардита	<p>Полное выздоровление: пациенты с полным исчезновением острых симптомов, нормализацией биомаркеров и восстановлением ФВ ЛЖ после прекращения иммуносупрессивной терапии. МРТ может по-прежнему показывать LGE или повышенный T1 из-за фиброза, но любые признаки острого отека должны отсутствовать.</p> <p>Выздоровление: продолжающееся улучшение клинических симптомов, признаков, биомаркеров и параметров визуализации, но еще не нормализованное при постепенном снижении доз иммунодепрессантов</p>		
Сосудистая токсичность			
Бессимптомная сосудистая токсичность	БКА	Симптоматическая	Инсульт
	БПА	сосудистая токсичность	ТИА
	Болезнь сонных артерий		ИМ
	Венозный тромбоз		ОКС
	Артериальный тромбоз		ХКС
	Периферическая вазореактивность		БПА

Окончание табл. 1

Вид СДСТР	Тяжесть	Описание
	Коронарная эпикардальная вазореактивность	Вазоспастическая стенокардия
	Коронарная микроваскулярная вазореактивность	Микроваскулярная стенокардия Феномен Рейно
Артериальная гипертензия		
Уровни для лечения АГ гипертензии до, во время и после терапии рака	У пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском ≥ 130 мм рт.ст. систолическое и/или ≥ 80 мм рт.ст. диастолическое	
	В противном случае: ≥ 140 мм рт.ст. систолическое и/или ≥ 90 мм рт.ст. диастолическое	
Пороговый уровень АД при терапии рака	≥ 180 мм рт.ст. систолическое и/или ≥ 110 мм рт.ст. диастолическое	
Неотложная помощь	Очень высокое повышение АД, связанное с острым повреждением органов, вызванным гипертензией (сердце, сетчатка, головной мозг, почки и крупные артерии), требующее немедленного снижения АД для ограничения распространения или стимуляции регресса поражения органов-мишеней	
Сердечные аритмии		

- удлинение интервала QT: QTcF > 500 мс
- Брадикардия
- Наджелудочковая тахикардия
- Желудочковые аритмии
- ФП

Примечание: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; GLS – global longitudinal strain (общая продольная деформация); cTn – сердечный тропонин; БКА – болезнь коронарных артерий; БПА – болезнь периферических артерий; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ХКС – хронические коронарные синдромы; QTcF – корригированный интервал QT с использованием критериев Фридериджи.

CTRCD type	Severity	Definition
Symptomatic CTRCD (HF)	Very severe	HF requiring inotropic support, mechanical circulatory support, or consideration of transplantation
	Severe	HF hospitalization
	Moderate	Need for outpatient intensification of diuretic and HF therapy
	Mild	Mild HF symptoms, no intensification of therapy required
Asymptomatic CTRCD	Severe	New LVEF reduction to $< 40\%$
	Moderate	New LVEF reduction by ≥ 10 percentage points to an LVEF of 40–49% OR New LVEF reduction by < 10 percentage points to an LVEF of 40–49% AND either new relative decline in GLS by $> 15\%$ from baseline OR new rise in cardiac biomarkers
	Mild	LVEF $\geq 50\%$ AND new relative decline in GLS by $> 15\%$ from baseline AND/OR new rise in cardiac biomarkers
ICI myocarditis (either pathohistological diagnosis or clinical diagnosis)		
Pathohistological diagnosis (EMB)	Multifocal inflammatory cell infiltrates with overt cardiomyocyte loss by light microscopy	
Clinical diagnosis	cTn elevation (new or significant change from baseline) with 1 major criterion or 2 minor criteria, after exclusion of ACS and acute infectious myocarditis based on clinical suspicion	
	Major criterion: • CMR diagnostic for acute myocarditis (modified Lake Louise criteria)	
Minor criteria: • Clinical syndrome (including any one of the following: fatigue, myalgias, chest pain, diplopia, ptosis, shortness of breath, orthopnea, lower-extremity oedema, palpitations, light-headedness/dizziness, syncope, muscle weakness, cardiogenic shock) • Ventricular arrhythmia (including cardiac arrest) and/or new conduction system disease • Decline in LV systolic function, with or without regional wall motion abnormalities in a non-Takotsubo pattern • Other immune-related adverse events, particularly myositis, myopathy, myasthenia gravis • Suggestive CMR		
Severity of myocarditis	• Fulminant: Haemodynamic instability, HF requiring non-invasive or invasive ventilation, complete or high-grade heart block, and/or significant ventricular arrhythmia • Non-fulminant: including symptomatic but haemodynamically and electrically stable patients and incidental cases diagnosed at the same time as other immuno-related adverse events. Patients may have reduced LVEF but no features of severe disease • Steroid refractory: non-resolving or worsening myocarditis (clinical worsening or persistent troponin elevation after exclusion of other aetiologies) despite high-dose methylprednisolone	
Recovery from myocarditis	• Complete recovery: Patients with complete resolution of acute symptoms, normalization of biomarkers, and recovery of LVEF after discontinuation of immunosuppression. CMR may still show LGE or elevated T1 due to fibrosis, but any suggestion of acute oedema should be absent • Recovering: Ongoing improvement in patient clinical symptoms, signs, biomarkers, and imaging parameters, but not yet normalized, while on tapering doses of immunosuppression	

Table 1. Cancer therapy-related cardiovascular toxicity definitions (adapted from [1])

CTRCD type	Severity	Definition
Vascular toxicity		
Asymptomatic vascular toxicity	CAD	Symptomatic vascular toxicity
	PAD	Stroke
	Carotid artery disease	Transient ischaemic attack
	Venous thrombosis	MI
	Arterial thrombosis	ACS
	Peripheral vasoreactivity	CCS
	Coronary epicardial vasoreactivity	PAD
	Coronary microvascular vasoreactivity	Vasospastic angina
		Microvascular angina
		Raynaud's phenomenon
Arterial hypertension		
Treatment threshold for hypertension before, during, and after therapy	In patients with high CV risk: ≥ 130 mmHg systolic and/or ≥ 80 mmHg diastolic	
Cancer therapy holding threshold	Otherwise: ≥ 140 mmHg systolic and/or ≥ 90 mmHg diastolic	
Hypertensive emergency	≥ 180 mmHg systolic and/or ≥ 110 mmHg diastolic	
	(Very high) BP elevation associated with acute hypertension-mediated organ damage (heart, retina, brain, kidneys, and large arteries), requiring immediate BP reduction to limit extension or promote regression of target organ damage	
Cardiac arrhythmias		
	<ul style="list-style-type: none"> • QT prolongation: QTcF > 500 ms • Bradycardia • Supraventricular tachycardia • Ventricular arrhythmias • AF 	

Note. LVEF, left ventricular ejection fraction; GLS, global longitudinal strain; cTn, cardiac troponin; CAD, coronary artery disease; PAD, peripheral artery disease; MI, myocardial infarction; ACS, acute coronary syndromes; CCS, chronic coronary syndromes; QTcF, corrected QT interval using Fridericia correction.

Оптимальное время для профилактики развития и прогрессирования ССЗ у больных раком – это период установки и верификации диагноза рака и время до начала лечения рака. Это позволяет онкологической бригаде учитывать ССР при выборе метода лечения рака, информировать пациентов об их ССР, персонализировать динамическое наблюдение, а также при необходимости направлять пациентов с высоким ССР в специализированные кардиоонкологические службы. Эти стратегии необходимы для снижения ССР и повышения приверженности к эффективному лечению рака и общей выживаемости [1].

Стратегии профилактики ССЗ требуют индивидуального подхода. Оценка ССР является сложной задачей, и жизненно важно, чтобы клиницисты применяли системный подход, не откладывая онкологическое лечение. Оценка риска развития КТСТР перед лечением в идеале должна выполняться с использованием общепризнанного метода стратификации риска, в котором для определения риска для конкретного пациента

учитываются несколько ФР. Однако, опубликовано лишь ограниченное количество ретроспективных оценок ССР у больных раком. Большинство этих шкал были разработаны для конкретных групп больных раком и не могут быть легко применены или экстраполированы на другие типы злокачественных новообразований. В настоящий момент необходима дальнейшая валидация имеющихся шкал и инструментов оценки ССР. Инструмент HFA-ICOS [2] следует рассматривать для определения риска КТСТР до лечения, поскольку их легко использовать и внедрять в онкологических и гематологических службах. Другие калькуляторы сердечно-сосудистого риска (SMART, ADVANCE, Preterax и Diamicron-MR, SCORE2, SCORE2-OP, ASCVD, U-Prevent и калькуляторы риска на протяжении жизни) [3–6] могут рассматриваться на исходном уровне для оценки ССР, учитывая, что рак сам по себе может увеличивать вероятность ССЗ. Базовая стратификация риска развития сердечно-сосудистой токсичности, связанной с терапией рака, представлена в таблице 2.

Таблица 2. Базовая стратификация риска сердечно-сосудистой токсичности (адаптировано по [1])

Исходные факторы риска сердечно-сосудистой токсичности	Антрациклиновая химиотерапия	HER2-таргетная терапия	Ингибиторы VEGF	Ингибиторы BCR-ABL	Терапия множественной миеломы	Ингибиторы RAF и MEK
Предыдущее ССЗ						
СН/кардиомиопатия/СДСТР	высокий	очень высокий	очень высокий	высокий	очень высокий	очень высокий
Тяжелая болезнь клапанов сердца	высокий	высокий	–	–	–	высокий
ИМ или ЧКВ или АКШ	высокий	очень высокий	очень высокий	–	–	высокий

Продолжение табл.табл. 2

Исходные факторы риска сердечно-сосудистой токсичности	Антрациклиновая химиотерапия	HER2-таргетная терапия	Ингибиторы VEGF	Ингибиторы BCR-ABL	Терапия множественной миеломы	Ингибиторы RAF и MEK
Стабильная стенокардия	высокий	высокий	очень высокий	–	–	высокий
Артериально-сосудистые заболевания	–	–	очень высокий	очень высокий	очень высокий	–
Аномальный лодыжечно-плечевой индекс	–	–	–	высокий	–	–
ЛГ	–	–	–	высокий	–	–
Артериальный тромбоз при ИТК	–	–	–	очень высокий	–	–
Венозный тромбоз (ТГВ/ТЭЛА)	–	–	высокий	умеренный 2	очень высокий	–
Аритмия ^a	–	умеренный 2	умеренный 2	умеренный 2	умеренный 2	умеренный 1
QTc ≥ 480 мс	–	–	высокий	высокий	–	–
450 ≤ QTc < 480 мс (муж); 460 ≤ QTc < 480 мс (жен)	–	–	умеренный 2	умеренный 2	–	–
Предшествующая сердечно-сосудистая токсичность ИП	–	–	–	–	очень высокий	–
Предыдущая токсичность иммуномодулирующих препаратов	–	–	–	–	высокий	–
Сердечная визуализация						
ФВ ЛЖ < 50%	высокий	высокий	высокий	высокий	высокий	высокий
ФВ ЛЖ 50–54%	умеренный 2	умеренный 2	умеренный 2	–	умеренный 2	умеренный 2
гипертрофия ЛЖ	–	–	–	–	Умеренный 1	–
Сердечный амилоидоз	–	–	–	–	очень высокий	–
Сердечные биомаркеры						
Повышенный исходный уровень сТп	умеренный 1	умеренный 2	умеренный 1	–	умеренный 2	умеренный 2
Повышенный базовый уровень NP	умеренный 1	умеренный 2	умеренный 1	–	высокий	умеренный 2
Возраст						
Возраст ≥ 80 лет	высокий	высокий	–	–	–	умеренный 1
Возраст 65–79 лет	умеренный 2	умеренный 2	–	–	–	умеренный 1
Возраст ≥ 75 лет	–	–	высокий	высокий	высокий	умеренный 1
Возраст 65–74 года	–	–	умеренный 1	умеренный 2	умеренный 1	умеренный 1
Возраст ≥ 60 лет	–	–	–	умеренный 1	–	–
Оценка 10-летнего риска сердечно-сосудистых заболеваний > 20%	–	–	–	высокий	–	–
Гипертония	умеренный 1	умеренный 1	высокий	умеренный 2	умеренный 1	умеренный 2
Систолическое АД > 140 мм рт. ст. или диастолическое АД > 90 мм рт. ст. или на фоне лечения						
Хроническая болезнь почек рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²	умеренный 1	умеренный 1	умеренный 1	умеренный 1	умеренный 1	умеренный 1
Протеинурия	–	–	умеренный 1	–	–	–
СД	умеренный 1	умеренный 1	умеренный 1	умеренный 1	умеренный 1	умеренный 1
HbA1c > 7,0 % или > 53 ммоль/моль или на фоне лечения						
Гиперлипидемия	–	–	умеренный 1	умеренный 1	умеренный 1	–
Холестерин липопротеидов невысокой плотности > 3,8 ммоль/л (> 145 мг/дл) или на фоне лечения						
Семейный анамнез тромбофилии	–	–	–	умеренный 1	умеренный 1	–
Текущее лечение рака						
Дексаметазон > 160 мг/мес.	–	–	–	–	умеренный 1	–
Включает антрациклин перед HER2-таргетной терапией	–	умеренный 1 ¹	–	–	–	–

Исходные факторы риска сердечно-сосудистой токсичности	Антрациклинотерапия	HER2-таргетная терапия	Ингибиторы VEGF	Ингибиторы BCR-ABL	Терапия множественной миеломы	Ингибиторы RAF и MEK
Предыдущее воздействие						
антрациклин	высокий	умеренный 2 ²	высокий	–	высокий	высокий
Трастузумаб	–	очень высокий	–	–	–	–
ЛТ на левую часть грудной клетки или средостение	высокий	умеренный 2	умеренный 1	–	y1	умеренный 2
Неантрациклинотерапия	умеренный 1	–	–	–	–	–
Факторы риска образа жизни						
Текущий курильщик или значительная история курения	умеренный 1	умеренный 1	умеренный 1	высокий	умеренный 1	умеренный 1
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²)	умеренный 1	умеренный 1	умеренный 1	умеренный 1	–	–

Примечания: BCR-ABL – область кластера точки разрыва – локус онкогена Абельсона; VNP – натрийуретический пептид В-типа; АКШ – коронарное шунтирование; cTn – сердечный тропонин; СДСР – сердечная дисфункция, связанная с терапией рака; СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела; ТГВ – тромбоз глубоких вен; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; HER2 – человеческий эпидермальный рецептор 2; ИМТ – иммуномодулирующие препараты; ЛЖ – левый желудочек; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; MEK – митоген-активируемая киназа, регулируемая внеклеточным сигналом; ИМ – инфаркт миокарда; MM – множественная миелома; NP – натрийуретические пептиды (включая VNP и NT-proBNP); ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ЛГ – легочная гипертензия; ИП – ингибиторы протеасом; QTc, скорректированный интервал QT; RAF – быстро прогрессирующая фибросаркома; ЛТ – лучевая терапия; ИТК – ингибиторы тирозинкиназы; VEGFi, ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов.

¹ – высокий риск при одновременном применении антрациклинотерапии и трастузумаба.

² – Предшествующее злокачественное новообразование (не текущий протокол лечения).

Table 2. Baseline cardiovascular toxicity risk stratification (adapted from [1])

Baseline CV toxicity risk factors	Anthracycline chemotherapy	HER2-targeted therapies	VEGF inhibitors	BCR-ABL inhibitors	Multiple myeloma therapies	RAF and MEK inhibitors
Previous CVD						
HF/cardiomyopathy/CTRCD	VH	VH	VH	H	VH	VH
Severe VHD	H	H	–	–	–	H
MI or PCI or CABG	H	H	VH	–	–	H
Stable angina	H	H	VH	–	–	H
Arterial vascular disease	–	–	VH	VH	VH	–
Abnormal ankle-brachial pressure index	–	–	–	H	–	–
PH	–	–	–	H	–	–
Arterial thrombosis with TKI	–	–	–	VH	–	–
Venous thrombosis (DVT/PE)	–	–	H	M2	VH	–
Arrhythmia ^a	–	M2	M2	M2	M2	M1
QTc ≥ 480 ms	–	–	H	H	–	–
450 ≤ QTc < 480 ms (men); 460 ≤ QTc < 480 ms (women)	–	–	M2	M2	–	–
Prior PI CV toxicity	–	–	–	–	VH	–
Prior IMiD CV toxicity	–	–	–	–	H	–
Cardiac imaging						
LVEF < 50%	H	H	H	H	H	H
LVEF 50–54%	M2	M2	M2	–	M2	M2
LV hypertrophy	–	–	–	–	M1	–
Cardiac amyloidosis	–	–	–	–	VH	–
Cardiac biomarkers						
Elevated baseline cTn	M1	M2	M1	–	M2	M2
Elevated baseline NP	M1	M2	M1	–	H	M2
Age and CVRF						
Age ≥ 80 years	H	H	–	–	–	M1
Age 65–79 years	M2	M2	–	–	–	M1
Age ≥ 75 years	–	–	H	H	H	M1
Age 65–74 years	–	–	M1	M2	M1	M1
Age ≥ 60 years	–	–	–	M1	–	–
CVD 10-year risk score > 20%	–	–	–	H	–	–
Hypertension Systolic BP > 140 mmHg or diastolic BP > 90 mmHg, or on treatment	M1	M1	H	M2	M1	M2
Chronic kidney disease eGFR < 60 mL/min/1.73 m ²	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Proteinuria	–	–	M1	–	–	–
DM HbA1c > 7.0% or > 53 mmol/mol, or on treatment	M1	M1	M1	M1	M1	M1

End of table 2

Baseline CV toxicity risk factors	Anthracycline chemotherapy	HER2-targeted therapies	VEGF inhibitors	BCR-ABL inhibitors	Multiple myeloma therapies	RAF and MEK inhibitors
Hyperlipidaemia Non-high density lipoprotein cholesterol > 3.8 mmol/L (> 145 mg/dL) or on treatment	–	–	M1	M1	M1	–
Family history of thrombophilia	–	–	–	M1	M1	–
Current cancer treatment						
Dexamethasone > 160 mg/month	–	–	–	–	M1	–
Includes anthracycline before HER2-targeted therapy	–	M1 ¹	–	–	–	–
Previous exposure to						
Anthracycline	H	M2 ²	H	–	H	H
Trastuzumab	–	VH	–	–	–	–
RT to left chest or mediastinum	H	M2	M1	–	M1	M2
Non-anthracycline chemotherapy	M1	–	–	–	–	–
Lifestyle risk factors						
Current smoker or significant smoking history	M1	M1	M1	H	M1	M1
Obesity (BMI > 30 kg/m ²)	M1	M1	M1	M1	M1	M1

Note. BCR-ABL, breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus; BMI, body mass index; BNP, B-type natriuretic peptide; CABG, coronary artery bypass graft; cTn, cardiac troponin; CTRCD, cancer therapy-related cardiac dysfunction; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; H, high risk; HER2, human epidermal receptor 2; IMiD, immunomodulatory drugs; LV, left ventricular; LVEF, left ventricular ejection fraction; M, moderate risk; MEK, mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; MI, myocardial infarction; MM, multiple myeloma; NP, natriuretic peptides (including BNP and NT-proBNP); PCI, percutaneous coronary intervention; PE, pulmonary embolism; PH, pulmonary hypertension; PI, proteasome inhibitors; QTc, corrected QT interval; RAF, rapidly accelerated fibrosarcoma; RT, radiotherapy; TKI, tyrosine kinase inhibitors; VEGFi, vascular endothelial growth factor inhibitors; VH, very high risk

¹ – High risk if anthracycline chemotherapy and trastuzumab delivered concurrently.

² – Previous malignancy (not current treatment protocol).

Интерпретация уровня риска осуществляется следующим образом:

1. Низкий риск = отсутствие факторов риска 1 умеренный фактор риска.
2. Умеренный риск = умеренные факторы риска с суммой баллов 2–4 (умеренный 1 = балл; умеренный 2 = 2 балла)
3. Высокий риск = умеренные факторы риска с суммой баллов ≥ 5 или любой фактор высокого риска.
4. Очень высокий риск = любой фактор очень высокого риска [1].

Оценка исходного риска должна проводиться лечащим онкологом или онкогематологом у всех пациентов с диагнозом рак, которым назначено противораковое лечение с клинически значимым уровнем (КТСТР), при необходимости – кардиологом.

Пациентам, которым назначена химиотерапия антрациклинами, общая запланированная кумулятивная доза антрациклина также имеет значение, и ≥ 250 мг/м² доксорубицина или его эквивалента следует рассматривать как более высокий риск. Таблица 3 отражает эквивалентные дозы антрациклинов с использованием доксорубицина в качестве эталона [7].

Направление к кардиологу (подготовленному специалисту в области кардиоонкологии или к кардиологу с опытом лечения ССЗ у пациентов с раком) рекомендуется пациентам с высоким или очень высоким риском КТСТР на исходном уровне для разработки стратегий по снижению риска.

Пациентам с умеренным риском может быть полезен более тщательный мониторинг функционального состояния системы кровообращения и/или биомаркеров, строгое лечение традиционных ФР ССЗ, а некоторым па-

циентам с умеренным риском также может быть полезно направление к кардиоонкологу.

Пациентов с низким риском можно наблюдать в рамках онкологической программы с соответствующим направлением к кардиоонкологу, если возникает КТСТР или появляется новый или неконтролируемый ФР ССЗ [8]. Тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование рекомендуется для исходной оценки риска [9]. Онкологических больных можно разделить на две группы в зависимости от наличия или отсутствия ранее существовавших ССЗ.

Стратегия первичной профилактики может быть рассмотрена у пациентов без ССЗ или КТСТР в анамнезе, в то время как вторичная профилактика включает вмешательство у пациентов с предшествующими или активными ССЗ или КТСТР в анамнезе. Рекомендуется пересмотреть традиционные ФР ССЗ. Там, где они присутствуют, необходимо определить эффективность лечения и контроля этих модифицируемых ФР, чтобы обеспечить оптимальный контроль во время терапии рака.

Хотя последние шкалы SCORE2 и SCORE2-OP [3] не ориентированы на пациентов с раком, расчет риска рекомендуется и для пациентов с раком старше 40 лет (если только они не классифицируются автоматически как группы высокого или очень высокого риска на основании подтвержденных ССЗ, СД, ХБП или очень значимый отдельный ФР) в качестве ориентира для оптимизации целей лечения ФР ССЗ.

Следует учитывать семейный анамнез преждевременных ССЗ, поскольку генетические аномалии, связанные с ССЗ, могут предрасполагать пациентов с раком к более

Таблица 3.
Эквивалентная
доза антрациклина
(адаптировано по [7])

	Доксорубин	Эпирубин	Даунорубин	Митоксантрон	Идарубин ¹
Соотношение доз сердечно-сосудистой токсичности	1	0,8	0,6	10,5	5
Изоэквивалентная доза	100 мг/м ²	125 мг/м ²	167 мг/м ²	9,5 мг/м ²	20 мг/м ²

Примечание. ¹Данные для идарубина основаны на предполагаемом коэффициенте противоопухолевой эффективности, а не на данных о кардиотоксичности. Соотношение доз сердечно-сосудистой токсичности обеспечивает значение, которое следует использовать для умножения дозы интересующего антрациклина для преобразования в изоэквивалентные дозы доксорубина; например, чтобы преобразовать 125 мг/м² эпирубина в изоэквивалент доксорубина, умножить дозу на 0,8 (125 мг/м² × 0,8 = 100 мг/м² доксорубина).

Table 3.
Anthracycline
equivalence dose
(adapted from [7])

	Doxorubicin	Epirubicin	Daunorubicin	Mitoxantrone	Idarubicin ¹
CV toxicity dose ratio	1	0.8	0.6	10.5	5
Isoequivalent dose	100 mg/m ²	125 mg/m ²	167 mg/m ²	9.5 mg/m ²	20 mg/m ²

Note. ¹Data for idarubicin are based upon an estimated anticancer efficacy ratio, not derived from cardiotoxicity data. The CV toxicity dose ratio provides the value that should be used to multiply the dose of the anthracycline of interest to convert to isoequivalent doses of doxorubicin; e.g. to convert 125 mg/m² of epirubicin to doxorubicin isoequivalent, multiply the dose by 0.8 (125 mg/m² × 0.8 = 100 mg/m² of doxorubicin).

Таблица 4.
Рекомендации
по базовому скринингу
для пациентов
с онкологическими
заболеваниями,
получающих лечение
потенциально
кардиотоксическими
препаратами
(адаптировано по [1])

высокому риску КТСТР. ФР образа жизни, такие как курение, злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни, воздействие загрязнения окружающей среды, являются важными общими ФР как рака, так и ССЗ. Должна быть собрана информация о предшествующем анамнезе рака, кардиотоксических методах лечения рака и их соответствующих дозах. Пациентов следует расспросить о типичных сердечных симптомах (например, боли в груди при физической нагрузке, одышке при физической нагрузке, ортопноэ, сердцебиении и периферических

отеках), которые могут служить ориентиром для клинического осмотра и исследований.

Физикальное обследование должно документировать основные показатели жизнедеятельности и искать потенциальные признаки невыявленных ССЗ, таких как СН, заболевание перикарда, болезни клапанов сердца (БКС) и аритмии [10–12].

Вторичная профилактика у пациентов с ССЗ в анамнезе и раком потенциально имеют высокий или очень высокий риск неблагоприятных ССЗ в будущем и требуют более всесторонней клинической оценки, их тяжести, а также предшествующего и текущего лечения [9].

В зависимости от типа и тяжести ССЗ для определения степени риска могут быть показаны дополнительные исследования, в том числе эхокардиография (ЭхоКГ) в покое или при нагрузке, МРТ сердца, визуализация перфузии и компьютерная томографическая ангиография коронарных артерий (КТА КА).

Наличие ССЗ в анамнезе не должно автоматически служить причиной для отказа от противоопухолевой терапии, но должно рассматриваться как возможность оптимизировать риск ССЗ до и во время лечения. В обсуждениях риска/пользы должны участвовать пациент, онколог или гематолог и, если возможно, специализированная кардиоонкологическая служба.

Дополнительными факторами, которые усложняют базовую оценку ССР, являются тип рака и прогноз, а также тип, продолжительность и интенсивность лечения рака. Эти ФР должны быть собраны и рассмотрены вместе с исходной электрокардиограммой (ЭКГ), биомаркерами сердечной сыровотки и результатами обследований по визуализации сердца для завершения исходной оценки КТСТР [13].

Отдельно следует остановиться на исходном обследовании пациентов с раком до начала лечения. Общие принципы такого обследования суммированы в таблице 4 с учетом имеющейся доказательной базы.

Функциональные визуализирующие тесты на ишемию миокарда, включая стресс-ЭхоКГ,

Рекомендация	Класс	Уровень
ЭКГ рекомендована у всех пациентов перед началом терапии рака, как часть базовой оценки ССР	I	C
Пациенты, имеющие отклонения на исходной ЭКГ ¹ , должны быть направлены к кардиологу ²	I	C
Исходное определение натрийуретических пептидов (NP) ³ и/или сердечных тропонинов (cTN) ⁴ рекомендовано у всех пациентов, имеющих рак и риск развития ССЗ, связанных с терапией рака в том случае, если эти биомаркеры планируется повторять на протяжении периода лечения рака для выявления ССЗ	I	C
ЭхоКГ рекомендована в качестве теста 1-й линии для оценки сердечной функции у пациентов с раком	I	C
ЗД ЭхоКГ рекомендована, как предпочтительный тест для оценки ФВ ЛЖ	I	B
Оценка глобальной продольной деформации рекомендована у пациентов с раком, имеющих ЭхоКГ	I	C
МРТ следует рассмотреть для оценки сердечной функции, когда ЭхоКГ недоступна или малоинформативна	IIa	C
Можно рассмотреть многоканальную ядерную визуализацию (MUGA) если трансторакальная (ТТ) ЭхоКГ неинформативна и МРТ недоступна	IIb	C
Исходная визуализация сердца до назначения потенциально кардиотоксичных препаратов		
Всесторонняя ТТЭхоКГ рекомендована исходно у пациентов с раком, имеющих высокий и очень высокий риск кардиотоксичности до начала терапии рака ⁵	I	C

Примечания:

¹ Прогрессирующие нарушения проводимости (блокада левой ножки пучка Гиса, блокада правой ножки пучка Гиса, атриовентрикулярная (АВ) блокада II степени, тяжелая АВ блокада I степени с интервалом PR > 300 мс); зубцы Q в ≥ 2 смежных отведениях; гипертрофия ЛЖ; ФП/трепетание предсердий, если они ранее не диагностировались; удлинение интервала QTc с использованием формулы коррекции Фридеричи (QTcF = QT/√RR) > 450 мс для мужчин и > 460 мс для женщин или другие аномалии ЭКГ, вызывающие беспокойство.

² При наличии рекомендуется направление к кардиоонкологу; в качестве альтернативы пациенты должны быть направлены к специализированному кардиологу, имеющему опыт лечения сердечно-сосудистых заболеваний у онкологических больных.

³ NP – натрийуретические пептиды, включая натрийуретический пептид B-типа или N-концевой натрийуретический пептид про-B-типа.

⁴ cTN включает любой из тропонинов I, T или высокочувствительного TnT.

⁵ За исключением бессимптомных пациентов, направленных на терапию BCR-ABL, когда следует учитывать исходную ТТЭхоКГ.

перфузионную МРТ или ядерную перфузионную визуализацию миокарда, следует проводить для оценки ишемии у пациентов с симптомами (стабильная стенокардия, ограничивающая физическую активность одышка), если существует клиническое подозрение на БКА, особенно перед использованием противоопухолевых препаратов, связанных с сосудистой токсичностью (например, фторпиримидины, VEGFi, BCR-ABL, ИТК).

В качестве альтернативы, у пациентов с претестовой вероятностью БКА от низкой до средней, КТА является надежным альтернативным методом с высокой чувствительностью для исключения обструктивной БКА.

Заключение

Проблема ССЗ у онкологических пациентов требует комплексного подхода к решению. Создание мультидисциплинарных команд позволит улучшить результаты лечения пациентов с раком.

Направление кардиоонкологии, как науки, также весьма динамично развивается. Проведение новых рандомизированных клинических исследований и обобщение имеющихся результатов длительного наблюдения за выжившими после рака пациентами позволит ликвидировать имеющиеся «белые пятна» относительно патогенеза развития ССЗ у пациентов с раком, валидизировать имеющиеся и разработать новые шкалы стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений у этой категории пациентов, а также создать научно-обоснованные программы первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактики для онкологических пациентов. Применение искус-

Recommendations	Class	Level
An ECG is recommended in all patients starting cancer therapy as part of their baseline CV risk assessment.	I	C
In patients with an abnormal baseline ECG ¹ , referral to a cardiologist ² is recommended.	I	C
Baseline measurement of NP ³ and/or cTn ⁴ is recommended in all patients with cancer at risk of CTRCD if these biomarkers are going to be measured during treatment to detect CTRCD.	I	C
Echocardiography is recommended as the first-line modality for the assessment of cardiac function in patients with cancer.	I	C
3D echocardiography is recommended as the preferred echocardiographic modality to measure LVEF.	I	B
GLS is recommended in all patients with cancer having echocardiography, if available.	I	C
CMR should be considered for the assessment of cardiac function when echocardiography is unavailable or non-diagnostic.	IIa	C
MUGA may be considered when TTE is not diagnostic and CMR is not available.	IIb	C
Baseline cardiac imaging prior to potentially cardiotoxic therapies		
Baseline comprehensive TTE is recommended in all patients with cancer at high risk and very high risk of CV toxicity before starting anticancer therapy ⁵ .	I	C

¹ Advanced conduction disease (left bundle branch block, right bundle branch block, second degree heart block, severe first-degree heart block with a PR interval > 300 ms);

Q waves in two or more contiguous leads; LV hypertrophy; AF/atrial flutter if previously undiagnosed;

QTc prolongation using Fridericia correction formula (QTcF = QT/3√RR) > 450 ms for men and > 460 ms for women or other ECG abnormality raising concern.

² Cardio-oncology referral is recommended when available; alternatively, the patients should be referred to a specialized cardiologist with expertise in managing CVD in patients with cancer.

³ NPs including B-type natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

⁴ cTn includes any of troponin I, troponin T, or hs-cTnT.

⁵ Except asymptomatic patients referred to breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus therapy (BCR-ABL) where baseline TTE should be considered.

ственного интеллекта и других новых аналитических инструментов позволит выявить пациентов с раком, подверженных риску развития СС осложнений, а также определить новые параметры, которые смогут предсказать риск КТСТР, а также ответ на конкретные кардиопротекторные вмешательства и оценить долгосрочный риск и безопасность при отказе от сердечно-сосудистых терапий, начатой во время лечения рака.

Table 4.
Guidelines for Basic Screening of Patients with Cancer Treated with Potentially Cardiotoxic Drugs (adapted from [1])

REFERENCES

- Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J., Boriani G., Cardinale D., Cordoba R., Cosyns B., Cutter D.J., de Azambuja E., de Boer R.A., Dent S.F., Farmakis D., Gevaert S.A., Gorog D.A., Herrmann J., Lenihan D., Moslehi J., Moura B., Salinger S.S., Stephens R., Suter T.M., Szmít S., Tamargo J., Thavendiranathan P., Tocchetti C.G., van der Meer P., van der Pal H.J.H. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) [electronic resource] // European Heart Journal, 2022, eha244. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>. (accessed 10.09.2022).
- Di Lisi D., Madaudo C., Alagna G., Santoro M., Rossetto L., Siragusa S., Novo G. The new HFA/ICOS risk assessment tool to identify patients with chronic myeloid leukaemia at high risk of cardiotoxicity. *ESC Heart Fail*, 2022, vol. 9, no. 3, pp. 1914–1919. doi: 10.1002/ehf2.13897.
- Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Bäck M., Benetos A., Biffi A., Boavida J.M., Capodanno D., Cosyns B., Crawford C., Davos C.H., Desormais I., Di Angelantonio E., Franco O.H. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 2021, vol. 42, no. 34, pp. 3227–3337.
- Rossello X., Dorresteijn J.A., Janssen A., Lambrou E., Scherrenberg M., Bonnefoy-Cudraz E., Cobain M., Piepoli M.F., Visseren F.L., Dendale P. 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, vol. 26, no. 14, pp. 1534–1544. doi: 10.1177/2047487319846715.
- Martín García A., Mitroi C., Mazón Ramos P., García Sanz R., Virizuela J.A., Arenas M., Egocheaga Cabello I., Albert D., Anquita Sánchez M., Arrarte Esteban V.I., Ayala de la Peña F., Bonanand Lozano C., Castro A. et al. Stratification and management of cardiovascular risk in cancer patients: A consensus document of the SEC, FEC, SEOM, SEOR, SEHH, SEMG, AEEMT, AECC, and AECC. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2021, vol. 74, no. 5, pp. 438–448. doi: 10.1016/j.rec.2020.11.020.
- Caro-Codón J., López-Fernández T., Álvarez-Ortega C., Zamora Auión P., Rodríguez I.R., Gómez-Prieto P., Buño Soto A., Canales Albendea M., Albaladejo A., Mediavilla G., Felii Batlle J., Rodríguez-Fraga O., Martínez Monzonis A., González-Costello J. et al. Cardiovascular risk factors

during cancer treatment. Prevalence and prognostic relevance: insights from the CARDIOX registry. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, vol. 29, no. 6, pp. 859–868. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa034.

- Feijen E.A.M., Leisenring W.M., Stratton K.L., Ness K.K., van der Pal H.J.H., van Dalen E.C., Armstrong G.T., Aune G.J., Green D.M., Hudson M.M., Looen J., Oeffinger K.C., Robison L.L., Yasui Y., Kremer L.C.M., Chow E.J. Derivation of anthracycline and anthraquinone equivalence ratios to doxorubicin for late-onset cardiotoxicity. *JAMA Oncol*, 2019, vol. 5, no. 6, pp. 864–871.
- Pareek N., Cevallos J., Moliner P., Shah M., Tan L.L., Chambers V., Baksi A.J., Khattar R.S., Sharma R., Rosen S.D., Lyon A.R. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom—a five-year experience. *Eur J Heart Fail*, 2018, vol. 20, no. 12, pp. 1721–1731. doi: 10.1002/ehfj.1292.
- Lyon A.R., Dent S., Stanway S., Earl H., Brezden-Masley C., Cohen-Solal A., Tocchetti C.G., Moslehi J.J., Groarke J.D., Bergler-Klein J., Khoo V., Tan L.L., Anker M.S., von Haehling S., Maack C., Pudil R., Barac A., Thavendiranathan P., Ky B. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society. *Eur J Heart Fail*, 2020, vol. 22, no. 11, pp. 1945–1960. doi: 10.1002/ehfj.1920.
- Libby P., Sidlow R., Lin A.E., Gupta D., Jones L.W., Moslehi J., Zeiger A., Jaiswal S., Schulz C., Blankstein R., Bolton K.L., Steensma D., Levine R.L., Ebert B.L. Clonal hematopoiesis: crossroads of aging, cardiovascular disease, and cancer: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*, 2019, vol. 74, no. 4, pp. 567–577.
- García-Pavía P., Kim Y., Restrepo-Cordoba M.A., Lunde I.G., Wakimoto H., Smith A.M., Toepfer C.N., Getz K., Gorham J., Patel P., Ito K., Willcox J.A., Arany Z., Li J., Owens A.T., Govind R., Nuñez B., Mazaika E., Bayes-Genis A., Walsh R. et al. Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy. *Circulation*, 2019, vol. 140, no. 1, pp. 31–41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934.
- Bhatia S. Genetics of anthracycline cardiomyopathy in cancer survivors. *JACC Cardio-Oncology*, 2020, vol. 2, no. 4, pp. 539–552.
- Zamorano J.L., Gottfridsson C., Asteggiano R., Atar D., Badimon L., Bax J.J., Cardinale D., Cardone A., Feijen E.A.M., Ferdinandy P., López-Fernández T., Gale C.P., Maduro J.H., Moslehi J., Orland T., Plana Gomez J.C., Scott J., Suter T.M., Minotti G. The cancer patient and cardiologist. *Eur J Heart Fail*, 2020, vol. 22, no. 12, pp. 2290–2309.

Поступила 15.09.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1592>

МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ПОДХОД ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА (Часть 1). КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ

Н.Л. Цапаева¹, С.Ф. Золотухина¹, Е.В. Миронова¹, И.В. Гайдукевич¹, В.Л. Родич², Е.В. Бураковская²

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь¹

УЗ «4 городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко», г. Минск, Республика Беларусь²

ntsapaeva@yandex.by

УДК 616.127-005.8-036.11-06:616.12-008.46-084:159.9.07

Ключевые слова: сердечная недостаточность, клинические факторы риска, биомаркеры, генетика, неблагоприятное ремоделирование.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Н.Л. Цапаева, С.Ф. Золотухина, Е.В. Миронова, И.В. Гайдукевич, В.Л. Родич, Е.В. Бураковская. Мультиmodalный подход для оценки риска развития сердечной недостаточности у пациентов с острым инфарктом миокарда (Часть 1). Клинические и лабораторные предикторы. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 2, С. 1592–1603.

По данным российского эпидемиологического исследования ЭПОХА–ХСН (1998–2017 гг.) в течение 20-летнего наблюдения распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) увеличилась с 6,1 до 8,2%. Основными причинами формирования ХСН остаются артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, сахарный диабет. При этом острый инфаркт миокарда (ОИМ) как причина формирования сердечной недостаточности увеличился в 3 раза. Медиана времени дожития среди пациентов с ХСН I–II функционального класса (ФК) составляет 8,4 года, пациентов с ХСН III–IV ФК – 3,8 года, что свидетельствует о плохом прогнозе ХСН любого функционального класса. В настоящее время

предложен ряд клинических, биохимических, ангиографических, визуализирующих подходов к стратификации риска ХСН после ОИМ, однако только немногие из них используются в рутинной клинической практике. Учитывая нарастающий вклад ХСН в заболеваемость и смертность после ОИМ, необходима ранняя мультиmodalная стратификация риска для разработки профилактических стратегий, направленных на предотвращение этого осложнения. В настоящем сообщении представлены современные взгляды на роль клинических факторов риска, биохимических и генетических маркеров ХСН, рассматриваемых как ранние предикторы формирования сердечной недостаточности у пациентов с острым инфарктом миокарда.

A MULTIMODAL APPROACH TO ASSESS THE RISK OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION (Part 1). CLINICAL AND LABORATORY PREDICTORS

N. Tsapaeva¹, S. Zolotuhina¹, E. Mironova¹, I. Gajdukevich, V. Rodich², E. Burakovskaja²

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus¹

4th Savchenko City Clinical Hospital, Minsk, Belarus²

Key words: heart failure, clinical risk factors, biomarkers, genetics, adverse remodeling.

FOR REFERENCES. N. Tsapaeva, S. Zolotuhina, E. Mironova, I. Gajdukevich, V. Rodich, E. Burakovskaja. A Multimodal approach to assess the risk of heart failure in patients with acute myocardial infarction (Part 1). Clinical and laboratory predictors. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1592–1603.

According to the Russian epidemiological study EPOCHА-CHF (1998–2017), during a 20-year follow-up, the prevalence of chronic heart failure (CHF) increased from 6.1 to 8.2%. Arterial hypertension, coronary heart disease, atrial fibrillation, diabetes mellitus remain the main causes of CHF. At the same time, acute myocardial infarction (AMI) as a cause of heart failure increased by 3 times. The median survival time among the patients with CHF I–II functional class (FC) is 8.4 years, and 3.8 years among the patients with CHF III–IV FC, which indicates a poor prognosis of CHF of any functional class. Currently,

a number of clinical, biochemical, angiographic, and imaging approaches have been proposed to stratify the risk of CHF after AMI, but only a few of them are used in routine clinical practice. Given the increasing contribution of CHF to morbidity and mortality after myocardial infarction, early multimodal risk stratification is needed to develop preventive strategies aimed at averting this complication. This report presents current ideas about the role of clinical risk factors, biochemical and genetic markers of CHF, considered as early predictors of heart failure in patients with acute myocardial infarction.

С точки зрения сердечно-сосудистого континуума хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – конечная точка нозологической патологии, которая характеризуется значительным увеличением рисков общей и сердечно-сосудистой смертности [1, 2].

В середине XX века прогноз жизни пациентов с сердечной недостаточностью IIБ–III стадии по Стражеско – Василенко был крайне неблагоприятным, что было связано с отсутствием патогенетической медикаментозной терапии, влияющей на прогрессирование поражения миокарда и с отсутствием современных хирургических методов лечения, достоверно влияющих на выживаемость при ХСН. Этот период XX века отмечен «эпидемическим» ростом заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС), вытеснившей ревматизм как основную причину поражения миокарда и клапанного аппарата сердца, артериальной гипертензией (АГ), а с начала XXI века сахарного диабета 2 типа (СД 2) и неконтролируемого увеличения пациентов с висцеральным ожирением – заболеваний, являющихся основными причинами формирования сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, в частности, ХСН, что закономерно привело к увеличению частоты ее встречаемости в популяции [3, 4]. С другой стороны, повсеместное внедрение клинических протоколов, использующих достижения фармакологии, современных хирургических, рентгенэндоваскулярных, гибридных и электрофизиологических технологий увеличило число пациентов ХСН за счет улучшения прогноза основного заболевания и увеличения продолжительности жизни данной категории пациентов [5, 6].

Несмотря на общепринятое ироническое отношение к такой структуре как медицинская статистика, именно она, с её плюсами и минусами, позволяет нам выделить «фокус настоящего» и определить «вектор будущего». В этом плане трудно переоценить медико-социальное значение российского эпидемиологического исследования ЭПОХА–ХСН для систем здравоохранения всего постсоветского пространства [7].

Цель проведенного исследования – анализ этиологических причин, динамики распространенности ХСН, частоты встречаемости основных симптомов, эффективности ее лечения с 1998 по 2017 год и оценка про-

гноза в сформированной когорте пациентов с ХСН с 2002 по 2017 год, по полученным результатам эпидемиологических срезов в течение 20 лет наблюдения.

Результаты исследования указывают на все больший вклад в формирование ХСН таких заболеваний, как АГ, ИБС, перенесенный острый инфаркт миокарда (ОИМ), СД, постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП), что связано также со значительными достижениями и успехами в их лечении [8]. Улучшение организации медицинской помощи при остром коронарном синдроме (ОКС) и остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) привело к значительному снижению числа смертельных исходов от данных состояний с параллельным увеличением формирования ХСН на популяционном уровне [9]. Распространенность ХСН I–IV функционального класса (ФК) за период с 1998 по 2017 г. увеличилась с 6,1 до 8,2%, а ХСН III–IV ФК – с 1,8 до 3,1%. За анализируемый период времени увеличился как охват базисной терапией, так и компонентность терапии пациентов с ХСН, что, вероятно, лежит в основе замедления темпа прироста показателя распространенности заболевания с 2007 по 2017 гг. Прогноз остается неблагоприятным: при ХСН I–II ФК медиана дожития составляет 8,4 (95 % ДИ: 7,8–9,1) года, а при ХСН III–IV ФК – 3,8 (95% ДИ: 3,4–4,2) года (рис. 1). Основными причинами формирования ХСН остаются артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Отмечается увеличение случаев ОИМ как причины ХСН в 3 раза (таблица 1) [10].

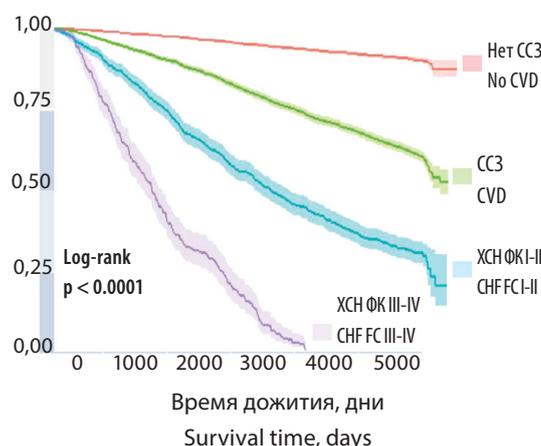


Рисунок 1. Вероятность дожития респондентов в течение 18-летнего периода наблюдения [10]

Figure 1. Survival prognosis of responders during a 18-year period of follow-up [10]

Таблица 1. Основные причины формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) с 1998 по 2017 г.

Год	АГ, %	ИБС, %	ОИМ, %	ОНМК, %	ОАСНК, %	СД, %
1998	94,2	56,7	5,8	9,6	9,6	10,6
2002	93,2	63,7	14,5	12,6	9,5	12,6
2007	98,5	64,0	16,1	10,9	5,9	14,8
2017	98,7	63,3	15,8	10,6	4,5	16,6

Примечания: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОАСНК – облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, СД – сахарный диабет.

Table 1. The main reasons for the development of heart failure (CHF) from 1998 to 2017

Year	AHT, %	CHD, %	AMI, %	ACVD, %	LEASO, %	DM, %
1998	94.2	56.7	5.8	9.6	9.6	10.6
2002	93.2	63.7	14.5	12.6	9.5	12.6
2007	98.5	64.0	16.1	10.9	5.9	14.8
2017	98.7	63.3	15.8	10.6	4.5	16.6

Note: CHF – chronic heart failure, AH – arterial hypertension, IHD – coronary heart disease, AMI – acute myocardial infarction, stroke – acute cerebrovascular accident, OASNK – obliterating atherosclerosis of the vessels of the lower extremities, DM – diabetes mellitus.

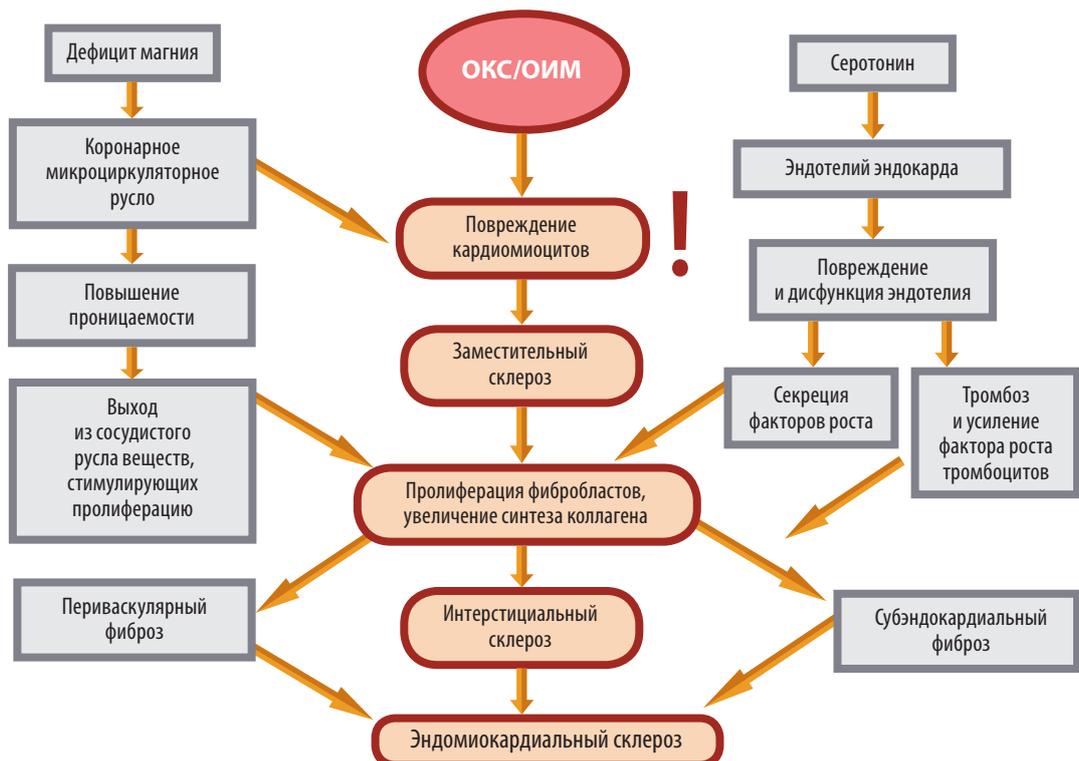
Среди пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе развитие сердечной недостаточности (СН) увеличивает риск общей смертности в три раза и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в четыре раза.

Ранние исследования СН после ОИМ использовали клинические критерии классификаций Killip и New York Heart Association. В то время как класс Killip сохранил прогностическую ценность в реестре GRACE: у пациентов с классом Killip I госпитальная смертность составляет 3%, для пациентов

с классом III – 20% [11], в исследованиях с применением первичного чрезкожного коронарного вмешательства (пЧКВ) установлено, что более высокий класс Killip при поступлении является независимым предиктором внутрибольничной и 6-месячной смертности [12]. С развитием эхокардиографии были уточнены клинические показатели СН, что привело к объективному измерению фракции выброса и объемов желудочков как неотъемлемой части диагностики СН [13].

Время возникновения СН при ОИМ важно как в клиническом, так и в патогенетическом аспектах – прежде всего для выбора адекватной тактики ведения пациента, а также имеет важную роль в корректном планировании исследований, посвященных проблемам формирования ХСН. Установлено, что СН, развившаяся более, чем через 3 дня после ИМ, связана с увеличением риска смертности на 43% по сравнению с пациентами с СН, развившейся в первые 3 дня после ИМ [5]. В связи с этим, необходимо различать три ключевых временных периода: 1 – наличие СН при поступлении пациента с ОКС/ОИМ; 2 – формирование СН в течение текущей госпитализации (в раннем постинфарктном периоде); 3 – после выписки (в отдаленном периоде ИМ). Развитие СН в 1-ом и 2-ом временных диапазонах возникает вследствие сочетания «оглушения» миокарда, некроза миоцитов, декомпенсации ранее существовавшей СН, или острой митральной недостаточности вследствие дисфункции папиллярных мышц. Усугубляющими

Рисунок 2. Схема формирования эндомикардиального склероза при остром коронарном синдроме (ОКС) и остром инфаркте миокарда (ОИМ)



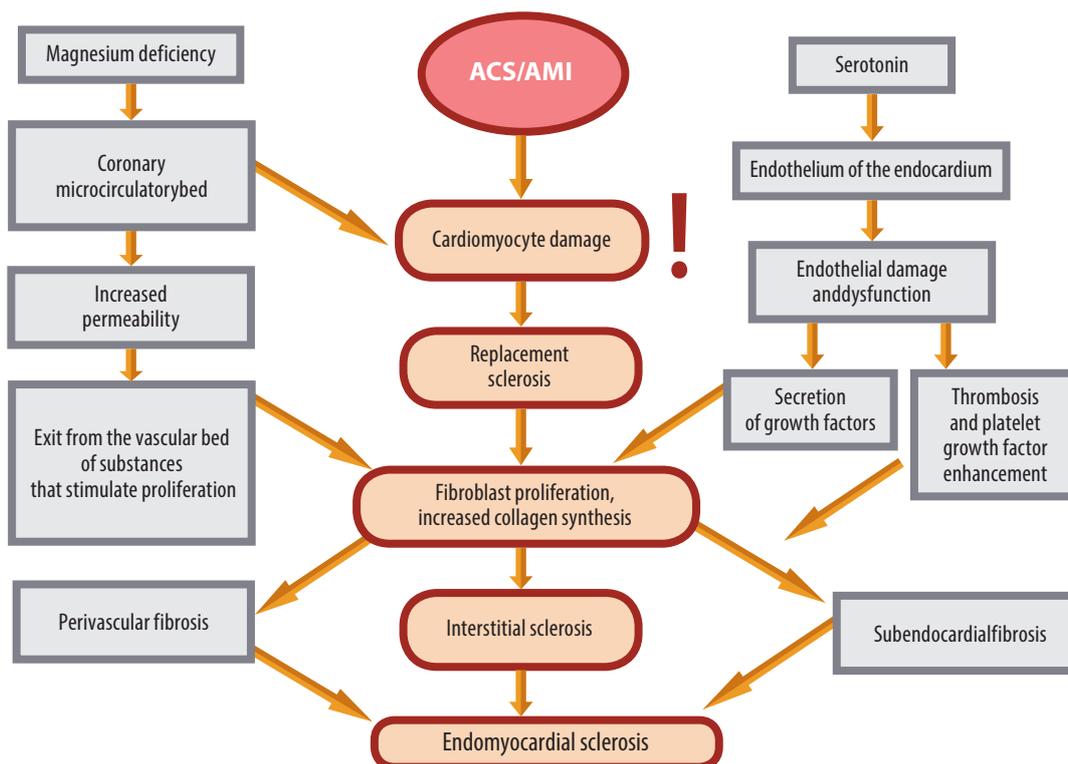


Figure 2. Scheme of development of endomyocardial sclerosis in ACS and acute myocardial infarction (AMI)

факторами могут явиться контраст, используемый при коронароангиографии (КАГ), почечная дисфункция, тяжесть коморбидной патологии, разрыв межжелудочковой перегородки или тампонада сердца

В течение 30 мин. после ишемии развиваются структурные изменения кардиомиоцитов и отек, что приводит к прогрессирующей гибели клеток в течение трех часов. Острая сократительная дисфункция возникает из-за окислительного стресса и перегрузки кальцием, которая обратима, если кровоток восстановлен. Реперфузия сама по себе вызывает вторую волну повреждения за счет образования активных форм кислорода. Несмотря на успешную эпикардальную реперфузию, эмболизация тромботическим детритом, закупорка воспалительными клетками и высвобождение вазоактивных медиаторов из поврежденного эндотелия приводит у 50% пациентов к продолжающейся микрососудистой дисфункции. Повреждение миокарда приводит к активации воспалительного каскада с последующей моноцитарно-макрофагальной инфильтрацией. На 3–5 сутки ОИМ начинается процесс «восстановления», сопровождающийся пролиферацией фибробластов, увеличением синтеза коллагена и формированием эндомикардиального склероза (рис. 2). Со временем происходит компенсаторная активация ренин-ангиотензиновой и симпатической нервной систем, патологическое ремоделирование с изменением геометрии желудочков, истончением стенок, ишемической митральной регургитацией и дальней-

шей гибелью кардиомиоцитов. Влияния различных патофизиологических компонентов, таких как микрососудистая дисфункция, воспаление или реперфузионное повреждение при ОИМ являются гетерогенными, и понимание превалирования одного из этих механизмов у каждого конкретного пациента вероятно будет ключом к определению новых терапевтических стратегий (рис. 3) [14, 15].

Учитывая нарастающий вклад СН в заболеваемость и смертность после ИМ, необходима ранняя мультимодальная стратификация риска для разработки профилактических стратегий, направленных на предотвращение этого осложнения (рис. 4). В настоящее время предложен ряд клинических, биохимических, ангиографических, визуализирующих подходов к стратификации риска СН после ИМ, однако только немногие из них ис-

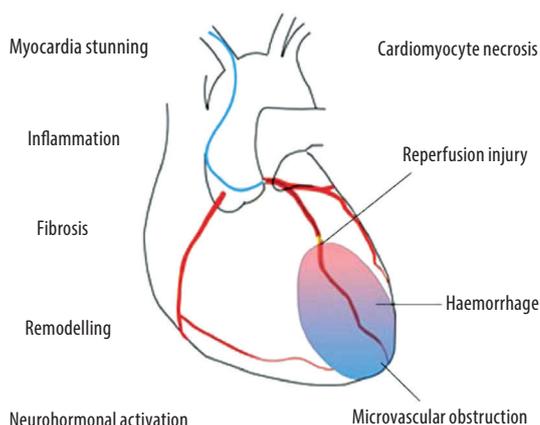


Рисунок 3. Патофизиологические механизмы формирующие сердечную недостаточность при остром инфаркте миокарда [15]

Figure 3. Pathophysiological mechanisms forming heart failure in acute myocardial infarction [15]

Infarct size/characterisation		Salvage/repair
Age Male sex Killip class Pain to balloon time	Patient	Age Killip class Pain to balloon time
LAD culprit artery TIMI flow pre/post PCI MBG	Angiography	Pre-PCI TIMI flow Collateral flow
IMR CFR	Coronary physiology	IMR ΔCFR
Cardiac function/volumes WMSI	Echocardiography	
MVO Infarct haemorrhage Cardiac function/volumes	Cardiac MRI	MVO ΔCardiac function ΔCardiac volumes – remodelling
Inflammation	PET	Required
CK/Tnl and BNP	Biomarkers	Required

Рисунок 4. Мультимодальный подход к прогнозированию сердечной недостаточности при остром инфаркте миокарда (ОИМ) [15]

Figure 4. A multimodal approach to predicting heart failure in acute myocardial infarction (AMI) [15]

пользуются в рутинной клинической практике, хотя именно новые подходы гибридной визуализации и коронарной физиологии проливают свет на механизмы, вызывающие СН в различных подгруппах пациентов, и могут использоваться в качестве ранних сурrogатных конечных точек для проведения будущих целенаправленных исследований с целью разработки адаптированных методов лечения конкретных групп пациентов.

Клинические факторы риска

В таблице 2 демонстрируется влияние различных клинических факторов риска на формирование СН после ОИМ.

Таблица 2. Влияние различных клинических факторов риска на формирование сердечной недостаточности (СН) после острого инфаркта миокарда (ОИМ)

Клинические факторы риска	Увеличение риска постинфарктной СН
Возраст, увеличение на 10 лет	20–50%
Женский пол	15–34%
История предыдущего ИМ	21–89%
Мультифокальное поражение коронарного русла	до 80%
Гипертония	7–70%
Сахарный диабет	30–42%
Скорость клубочковой фильтрации, снижение на 10 мл/мин/1,73 м ²	10%
Частота сердечных сокращений, увеличение на 10 ударов в минуту	7–23%
Фибрилляция предсердий	20–51%

Table 2. The impact of different clinical risk factors on the heart failure (HF) risk after myocardial infarction (MI)

Clinical risk factors	Increase in risk of post-MI HF
Age, increase by 10 years	20–50%
Female sex	15–34%
History of previous MI	21–89%
Multi-vessel disease (MVD)	80%
Hypertension	7–70%
Diabetes	30–42%
Glomerular filtration, decrease by 10 mL/min/1.73 m ²	10%
Heart rate, increase by 10 b.p.m.	7–23%
Atrial fibrillation	20–51%

После выписки из стационара **появление СН в 6 раз выше в старшей возрастной группе**. Внутрибольничный риск возникновения СН увеличивается примерно на 50%, а после выписки – на 20–50% каждые 10 лет [16, 17].

В исследованиях HORIZONS-AMI, SWEDENHEART-Registry, WISE сообщалось о **более высоком риске СН у женщин**, что связано по мнению авторов с тем, что по сравнению с мужчинами женщины с ИМ старше, а влияние сопутствующих заболеваний, таких как диабет, гипертриглицеридемия и метаболический синдром, на сердечно-сосудистый риск у женщин выше, чем у мужчин [18, 19, 20].

Наличие в анамнезе ИМ увеличивает риск СН на 21–89%. Повышенный риск может быть объяснен существующей ранее систолической и/или диастолической дисфункцией [18, 19].

При мультифокальном поражении коронарного русла (МФПКР) наблюдается выраженная эндотелиальная дисфункция и системное воспаление. Пациенты с МФПКР обычно старше, имеют диабет, почечную недостаточность и более низкую фракцию выброса, что повышает риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая СН, на 80% [21].

Риск, связанный с артериальной гипертензией, оценивается по данным ряда исследований от 7% до 70% [17, 18]. Более высокая нейрогормональная активация, выраженное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), достаточно часто встречающиеся микрососудистые повреждения и кровоизлияния в миокард, способствуют избыточному риску СН у пациентов с ОИМ и АГ [22, 23].

Риск СН у пациентов с СД на 60–70% выше, чем у пациентов без СД. При одинаковых размерах и локализации ИМ при СД чаще

наблюдается ремоделирование ЛЖ и развитие СН, чему способствует микроциркуляторная и диастолическая дисфункция [24].

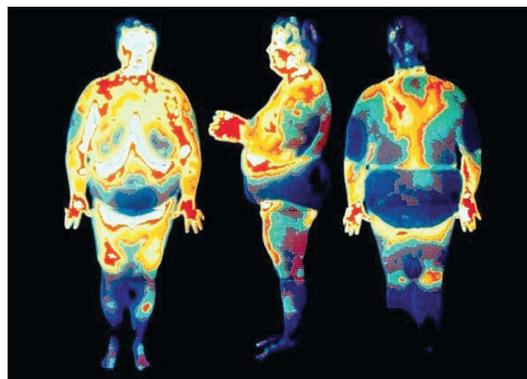
Хроническая болезнь почек (ХБП) увеличивает риск развития СН после ИМ примерно в два раза, что обусловлено быстрым прогрессированием атеросклероза, часто встречающимся МФПКР, меньшей возможностью проведения реваскуляризации миокарда, что является причиной большого размера инфаркта и, соответственно более тяжелой желудочковой дисфункции [25].

В нескольких исследованиях убедительно показано, что **более высокая частота сердечных сокращений** при поступлении ассоциируется с повышенным риском развития СН после ОИМ, при этом риск увеличивается на 7–23% на каждые 10 ударов [11, 26].

Фибрилляция предсердий увеличивает риск СН после ИМ на 20–51%. Впервые возникшая фибрилляция предсердий осложняет 2–21% случаев ОИМ и может приводить к повышению давления и перегрузке объемом левого предсердия [18, 27].

Ожирение становится одним из основных факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Ассоциация высоких значений индекса массы тела с общей и сердечно-сосудистой смертностью подтверждается результатами мета-анализа многочисленных проспективных исследований: из ежегодных 4-х миллионов смертей в мире, связанных с высоким ин-

дексом массы тела (ИМТ), более двух третей являются случаями сердечно-сосудистой смерти, включая исход хронической сердечной недостаточности. Сегодня стал очевидным факт максимальной роли в увеличении кардиоваскулярного риска при ожирении **преобладания висцерального жира**, морфологических изменений висцеральной жировой ткани (ВЖТ) в рамках процессов ремоделирования и воспаления с последующим развитием ее дисфункции (рис. 5) [28]. При этом важно понимать, что нейрогуморальная активность характерна прежде всего для адипоцитов ВЖТ, которая в отличие от подкожно жировой клетчатки богаче иннервирована и имеет более широкую сеть капилляров. Адипоциты висцерального жира вырабатывают более 250 адипокинов, участвующих в рамках аутокринных, паракринных или эндокринных механизмов в многочисленных метаболических процессах, системных и локальных воспалительных реакциях, тромбообразовании и атерогенезе, регуляции АД и функции различных органов и тканей (рис. 6). Висцеральные адипоциты имеют также более высокую плотность β -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов, и в то же время характеризуются более низкой активностью α 2-адренорецепторов и рецепторов к инсулину, что определяет высокую чувствительность ВЖТ к липолитическому действию гормонов, сопровождающемуся выделением большого ко-



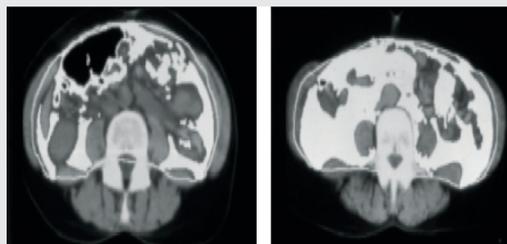
Ожирение и СОФС



Магнитно-резонансная томография

- значительное сужение просвета глотки на уровне мягкого неба, корня языка и надгортанника
- отложения жира в структурных компонентах глотки и ее сдавление висцеральным жиром преимущественно в области латеральных стенок

Умеренное и массивное накопление висцерального жира по данным КТ



Умеренное накопление висцерального жира

Выраженное накопление висцерального жира

Рисунок 5. Увеличение кардиоваскулярного риска при ожирении висцерального типа

Figure 5. Increased cardiovascular risk in visceral type obesity

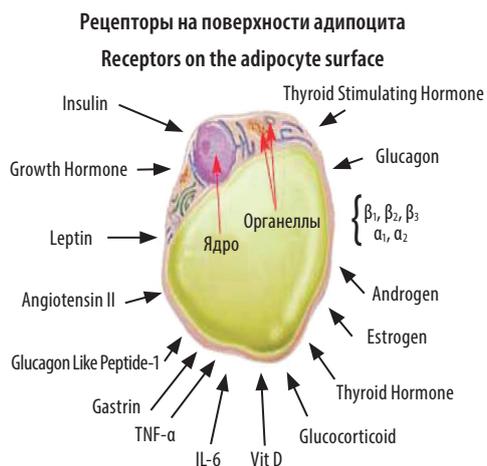


Рисунок 6. Гормональная активность жировой ткани

Figure 6. Hormonal activity of adipose tissue

личества свободных жирных кислот (СЖК) и, наоборот, низкую чувствительность к антилиполитическому действию инсулина. Избыточное количество СЖК приводит к липотоксическому поражению органов, прежде всего сердца, снижению связывания инсулина гепатоцитами и развитию инсулинорезистентности [29].

Лабораторные маркеры стратификации риска сердечной недостаточности после ОИМ

За последнее десятилетие многочисленные исследования были посвящены изучению возможностей биомаркерных тестов для улучшения диагностики и стратификации риска ИБС. При формировании панели биомаркеров *in vitro* многие сывороточные и плазменные вещества, отражающие разные уровни (клеточный, биохимический, эпигенетический и/или транскрипционный) развития коронарного атеросклероза могут быть получены и использованы для диагностики острых и хронических форм ИБС и её осложнений, включая хроническую сердечную недостаточность [30].

Биомаркеры клеточного уровня. Такие показатели, как количество циркулирующих в крови лимфоцитов, могут быть использованы в роли новых биомаркеров, отражающих наличие и тяжесть ИБС, жизнеугрожающих осложнений, включая внезапную смерть и формирование сердечной недостаточности при ОИМ [31].

Биомаркеры эпигенетического уровня. Эпигенетические модификации генома играют важную роль в развитии атеросклероза. На сегодняшний день описаны три основных механизма: метилирование ДНК, модификация гистонов и регуляция с использованием не кодирующих РНК (ncRNA). Использование циркулирующих биомаркеров, отражающих стадии патогенеза заболева-

- Адипонектин является специфическим адипокином – синтезируется только адипоцитами. / Adiponectin is a specific adipokine – it is synthesized only by adipocytes.
- Экспрессия, секреция и плазменный уровень адипонектина снижаются при висцеральном ожирении в то время как уровень лептина, резистина, адипокина TNF повышается. / Expression, secretion and plasma levels of adiponectin decrease in visceral obesity, while the levels of leptin, resistin, TNF adipokine increase.
- Возникает своего рода парадокс: чем более выражено ожирение, тем больше адипоцитов, тем меньше уровень адипонектина / There is a kind of paradox: the more pronounced obesity, the more adipocytes, the lower the level of adiponectin
- Снижение экспрессии адипонектина коррелирует с: инсулинорезистентностью, нарушением метаболизма глюкозы, СД 2 типа / A decrease in adiponectin expression correlates with: insulin resistance, impaired glucose metabolism, type 2 diabetes

ния, привели к новому направлению – анализу микроРНК, регулирующей экспрессию генов. Каждая микроРНК способна оказывать влияние на экспрессию множества генов одновременно, что способствует микроРНК-регуляции большого количества процессов, происходящих в клетке: пролиферации, апоптоза, клеточного цикла и сигналинга. Многие из установленных 2000 видов человеческих микроРНК являются ключевыми регуляторами биологических процессов, лежащих в основе пренатального формирования сердечно-сосудистой системы и патогенеза различных сердечно-сосудистых патологий, включая ИБС, артериальную гипертензию, гипертрофию, ремоделирование левого желудочка и сердечную недостаточность. К настоящему времени имеется наиболее изученная группа микроРНК, идентифицированных как диагностически значимые циркулирующие биомаркеры у пациентов с ОИМ: miR-208a, miR-499, miR-133 и miR-133a. Показано, что высокий уровень miR-133a ассоциирован с более низкой выживаемостью пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, большим размером инфаркта и более тяжелым повреждением миокарда. В отношении ц-микроРНК miR-1, miR-208b и miR-499 отмечена обратная зависимость между их концентрацией и фракцией выброса левого желудочка у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство [32]. Помимо микро РНК, представляются интересными исследования, посвященные изучению возможностей транскрипционного профилирования экспрессии генов является перспективной стратегией идентификации новых биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний. Например, основные изменения имеются в генах, кодирующих про- и антиоксидантные молекулы, белки подвижности клеток, сигнальные рецепторы, факторы транскрипции, воспалительные молекулы и медиаторы [33].

Биохимические маркеры

Сердечный тропонин (Тi), «протокольный» биомаркер в диагностике ИМ, уровень его повышения связан с размером ишемического повреждения миокарда, верифицированного с помощью МРТ [34]. Пиковые уровни креатинкиназы (СК) и сердечной её фракции (СК-МВ) связаны с размером инфаркта на однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [35]. Однако связь пикового Тi и СК-МВ с частотой развития СН в проведенных исследованиях, достоверно не подтверждена.

Мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-концевой пропептид натрийуретического пептида (Nt-proBNP) – самые известные биомаркеры биомеханического стресса. Высокий уровень BNP помогает предвидеть неблагоприятные события после ИМ. У пожилых людей Nt-proBNP предоставляет больше информации о риске сердечно-сосудистой смертности на один год больше, чем шкала GRACE. В оценке внутригоспитальной смертности после ОИМ BNP не только так же эффективен, как шкала GRACE, но вместе с ней улучшает точность прогноза. При non-Q ИМ этот биомаркер предсказывает внутригоспитальную смертность и риск развития сердечной недостаточности в течение последующих 180 дней [36]. Натрийуретические пептиды связаны с размером инфаркта и сердечной дисфункцией [37]. В Рекомендациях ESC, 2020, определение концентрации NT-proBNP рекомендуется всем пациентам с ОИМ в аспекте получения прогностической информации.

Биомаркер – белок ST2 схож с рецептором к интерлейкину-1, увеличивается в сыроворотке крови сердца при механическом стрессе стенки желудочков [38]. ST2 способен прогнозировать неблагоприятный исход после ОКС. Полученные результаты последних исследований позволяют рассматривать его как один из наиболее перспективных в оценке стратификации риска ранних и поздних осложнений при ОКС, включая СН [39]. После ИМ уровень ST2 коррелирует с уровнем Nt-proBNP, и эта «диагностическая комбинация» предсказывает риск летальных исходов, повторных ИМ и развития сердечной недостаточности в течение 6 месяцев после ОИМ [36].

В исследовании Aseri Z. и соавт., 2019, убедительно показано, что **уровень С-реактивного белка** высоко достоверно предсказывает риск осложнений, включая СН, после первого инфаркта миокарда [40].

Анализ результатов исследования Reinstadler S. и соавт., 2016, показал, что сочетание серийных измерений традиционных биомаркеров (NT-proBNP, hs-T, СК-МВ

и С-реактивного белка) дает площадь под кривой – 0,85 – для прогнозирования ремоделирования ЛЖ [41].

Имеются данные, которые подчеркивают потенциальную ценность измерения воспалительного каскада для стратификации риска внезапной смерти и СН – соотношение числа нейтрофилов и лимфоцитов после инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) [42, 43].

В исследовании OPTIMAAL **Копептин**, С-концевая часть провазопрессина, был определен как самый сильный маркер СН после ИМ: удвоение копептина было связано с 1,83-кратным (1,26–2,64) увеличением риска смертности [44].

К настоящему времени установлено, что структурно-функциональная организация внеклеточного матрикса не только в значительной мере определяет характер пространственной кардиоваскулярной цитоархитектоники, но обеспечивает и регулирует межклеточное взаимодействие [45]. В физиологическом смысле это означает, что своеобразии процессов ремоделирования сердца и сосудов является в равной мере атрибутом клеточных и внеклеточных регуляторных процессов. В этой связи на протяжении нескольких десятилетий повышается интерес к **матриксным металлопротеиназам (ММП)** – клеточным энзимам, вовлекающим внеклеточный матрикс в процессы структурно-функционального ремоделирования, чаще всего путем деградации цепей коллагена [46]. Уже идентифицировано более тридцати представителей этого обширного семейства, однако для большинства из них до сих пор четко не определена их физиологическая роль. В экспериментальных условиях показано, что фенотипические проявления нарушения обмена внеклеточного коллагена чаще всего определяются не столько собственно первичным дефицитом или избытком ММП, сколько экспрессией регуляторов активности (РА) ММП. Наиболее перспективными в плане диагностики кардиальной патологии и риска жизнеугрожающих осложнений определены тенасцин-С, тромбоспондин-2, остеонектин и остеооптин. В таблице 3 представлены регуляторы активности матриксных металлопротеиназ как новые биологические маркеры кардиоваскулярного ремоделирования. В этой связи большой интерес представляет перспектива изучения биологической роли как ММП, так и РА-ММП в процессах кардиоваскулярного ремоделирования, особенно ассоциированного с атеротромботическими событиями, в том числе инфарктом миокарда, сахарным диабетом и кардиомиопатиями. В исследованиях Fertin M. и соавт., 2013; Wagner D и соавт., 2006, было показано, что MMP-8 и MMP-9 предсказы-

Таблица 3.
Регуляторы активности матричных металлопротеиназ как новые биологические маркеры кардиоваскулярного ремоделирования [46]

Регуляторы активности ММП	ММП	Клиническое значение
тенасцин-С	Повышение активности матричной металлопротеиназы (ММП)-9	Предотвращение аневризматической трансформации стенки миокарда желудочка Высокий риск кальцификации аортального и митрального клапана Высокий риск развития дегенеративных процессов в клапано-хордальном аппарате
остеонектин	Повышение активности ММП-2	Предотвращение избыточной постинфарктной дилатации и разрыва стенки миокарда левого желудочка Высокий риск кальцификации аортального и митрального клапана
остеопонтин	Снижение активности ММП-2, ММП-9	Избыточная ранняя постинфарктная дилатация Сферическая трансформация полости левого желудочка Высокий риск формирования аневризм сердца и абдоминального отдела аорты Высокий риск артериальной окклюзии и тромбоза Утолщение комплекса интима – медиа магистральных артерий Высокий риск кальцификации медиа у пациентов с терминальной почечной дисфункцией, находящихся на гемодиализе Высокий риск возникновения и прогрессирования пролиферативной ретинопатии при сахарном диабете
тромбоспондин-2	Снижение активности ММП-2	Повышение риска разрыва стенки миокарда желудочка в первые 3 сут постинфарктного периода

Table 3.
Regulators of matrix metalloproteinase activity as new biological markers of cardiovascular remodelling [46]

Regulators of MMP activity	MMP	Clinical value
tenascin-C	Increased activity of matrix metalloproteinase (MMP)-9	Prevention of aneurysmal transformation of the ventricular myocardial wall High risk of calcification of the aortic and mitral valves High risk of degenerative processes in the valve-chordal apparatus
osteonectin	Increased activity of MMP-2	Prevention of excessive postinfarction dilation and rupture of the left ventricle myocardial wall High risk of calcification of the aortic and mitral valves
osteopontin	Reduced activity of MMP-2, MMP-9	Excessive early postinfarction dilation Spherical transformation of the left ventricular cavity High risk of formation of aneurysms of the heart and abdominal aorta High risk of arterial occlusion and thrombosis Thickening of the intima – media complex of the main arteries High risk of media calcification in patients with terminal renal dysfunction undergoing hemodialysis High risk of occurrence and progression of proliferative retinopathy in diabetes mellitus
thrombospondin-2	Reduced activity of MMP-2	Increased risk of ventricular myocardial wall rupture in the first 3 days of the postinfarction period

вают ремоделирование ЛЖ и неблагоприятные исходы, включая развитие СН [47, 48]. Тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ-1 (TIMP-1) относится к сравнительно мало известным и недостаточно изученным биомаркерам патологии сердца. Однако использование его в кардиологической практике для стратификации степени риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и оценки эффективности проводимой целевой патогенетической терапии представлено в работе Lubos E. И соавт., 2006 г. [49]. В проведенном нами когортном исследовании диагностический комплекс (TIMP-1 > 234 нг/мл, ST2 > 35 нг/мл;

NTroBNP > 200 пг/мл) у пациентов с неполной реваскуляризацией миокарда через 6 месяцев после ОИМ достоверно ассоциировался с постинфарктным ремоделированием сердца и формированием сердечной недостаточности [50, 51].

Маркеры электрического ремоделирования миокарда

Повышение активности **ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)**, также как и повышение активности симпатoadреналовой системы, нейрогормонов,

медиаторов (цитокины, эндотелин, система натрийуретического пептида), играет важнейшую роль в патогенезе ХСН [52]. Существуют циркуляторная и тканевая РААС. Циркуляторная РААС (10–15%) функционирует как система быстрого реагирования и обеспечивает кратковременное влияние и контроль над сердечно-сосудистой системой. Тканевая РААС обеспечивает пролонгированную регуляцию. Адаптационно-компенсаторные реакции на ранней стадии ХСН обеспечиваются в основном циркуляторной РААС, а далее поддерживаются тканевыми РААС, в основном миокардиальной и почечной РААС [53].

Альдостерон – минералокортикоид, который в основном синтезируется клубочковой зоной коры надпочечников из дезоксикортикостерона митохондриальным ферментом цитохрома р450 альдостеронсинтазой (CYP11B2), увеличивает количество рецепторов АТII типа 1 при сердечно-сосудистых заболеваниях и потенцирует эффекты РААС. Альдостерон, синтезируемый корой надпочечников, преимущественно влияет на рецепторы, расположенные в области дистальных отделов почечных канальцев, собирающих трубочек нефронов. Связываясь с внутриклеточными кортикоидными рецепторами 1-го типа, альдостерон взаимодействует с гормоночувствительными элементами ДНК и модулирует транскрипцию специфических белков. В последние годы сформировалось представление о том, что альдостерон синтезируется не только в коре надпочечников, но и в миокарде, эндотелии сосудов, ткани головного мозга и оказывает свое действие непосредственно в месте синтеза. Было показано, что рецепторы альдостерона экспрессируются на кардиомиоцитах, эндотелиальных клетках и фибробластах сердца человека. Через активацию этих рецепторов альдостерон увеличивает синтез коллагена и индуцирует пролиферацию фибробластов посредством индукции воспаления и фибринозного некроза малых артерий и артериол, стимулируя апоптоз кардиомиоцитов [54]. Альдостерон образуется в организме человека при участии фермента альдостерон-синтазы, которая кодируется геном CYP11B2, расположенном на хромосоме 8 в положении q24.3. Ген CYP11B2 располагается в непосредственной близости с геном 11-бета-гидроксилазы (CYP11B1), которая превращает 11-дезоксикортизол в кортизол и 11-дезоксикортикостерон в кортикостерон. В связи с тем, что гены CYP11B1 и CYP11B2 располагаются друг за другом на 8-ой хромосоме, а также участки последовательностей этих генов высоко гомологичны, становится возможна асимметрическая рекомбинация между этими двумя генами. Во время мейоза происходит неравный кроссинговер между геном CYP11B1 и геном CYP11B2 и образуется химерный

ген CYP11B1/CYP11B2, содержащий регуляторные последовательности из CYP11B1 на 5'-конце (включая аденокортикотропные (АКТГ)-регуляторные последовательности) и последовательности из CYP11B2 на 3'-конце, обеспечивающие альдостеронсинтетазную активность химерному ферменту [55, 56]. Индукция такого химерного гена, кодирующего фермент биосинтеза альдостерона, происходит под контролем АКТГ, а не ангиотензина 2, причем такая экспрессия гена происходит эктопически – в пучковой зоне коры надпочечника, где образуется также другой фермент – 17-альфа-гидроксилаза (CYP17). Это приводит к тому, что из глюкокортикоидных предшественников образуется 18-гидрокси- и 18-оксикортизол, обладающие минералокортикоидными свойствами: они связываются с минералокортикоидными рецепторами почечных канальцев, что приводит к задержке ионов натрия и воды, к выделению ионов калия и повышению артериального давления, подавлению секреции ренина и развитию ХСН [57, 58].

Одним из самых исследованных полиморфизмов в гене CYP11B2 человека является однонуклеотидная замена С-344Т (rs1799998), локализуемая в регуляторной 5' области в предполагаемом сайте связывания для стероидогенного фактора транскрипции (SF-1), который регулирует экспрессию гена CYP11B2 человека. Аллель С связывает SF-1 сильнее, чем аллель Т [59,60]. Согласно последним исследованиям, аллель Т обуславливает повышение уровня альдостерона, что в свою очередь ассоциировано с гипертензией, фиброзом и гипертрофией миокарда. Были обнаружены взаимосвязи между С-344Т полиморфизмом и размером, массой и диастолической функцией левого желудочка у молодых людей. Ген CYP11B2 является геном-кандидатом в развитии сердечно-сосудистого ремоделирования. В исследовании Nuritdinov N. A. (2021) [61] установлена связь носительства гомозиготного генотипа Т/Т полиморфизма rs1799998 гена CYP11B2 с почти двукратным увеличением риска формирования рестриктивной формы ХСН, что позволяет сделать предположение о его прогностической роли в повышении риска развития этой формы ХСН.

Заключение

В течение 20-летнего наблюдения распространенность ХСН увеличилась с 6,1 до 8,2%. Основными причинами формирования ХСН остаются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, сахарный диабет. Отмечается увеличение случаев острого инфаркта миокарда как причины формирования сердечной недостаточности в 3 раза. Медиана времени дожития среди пациентов с ХСН I–II ФК составляет 8,4 года, а пациентов с ХСН III–IV ФК –

3,8 года, что свидетельствует о плохом прогнозе и обусловило разработку современной диагностической стратегии – мультимодального подхода к определению риска развития сердечной недостаточности у пациентов с острым инфарктом миокарда, целью которого является определение клинических, лабораторных, ангиографических и визуализирующих предикторов формирования ХСН. В представленном фрагменте статьи, посвященной данной проблеме мы акцентируем внимание на актуальность и важность развития фиброза у пациентов с ОИМ, который является решающим фактором в данном процессе. Именно фиброз – главный маркер ХСН и решающий показатель миокардиальной гетерогенности, увеличивающей диастолическую жесткость и склонность к аритмиям. На сегодняшний день **альдостерон как главный участник фиброзного процесса рассматривается в качестве важнейшего нейрогуморального фактора развития так называемого электрического ремоделирования миокарда при ХСН после ОИМ**, поскольку альдостерон участвует в изменении функции ионных каналов мембраны кардиомиоцитов и нарушении реполяриза-

ции. При ОИМ этот процесс развивается уже на ранних этапах, предшествуя нарушениям структуры и функции ЛЖ. Вторичный гиперальдостеронизм является предиктором возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий, внезапной сердечной смерти и формирования сердечной недостаточности в раннем и отдаленном постинфарктном периоде, так как способствует развитию периваскулярного воспаления, дисфункции эндотелия, васкулопатии, индуцируя и поддерживая хронический окислительный стресс в кардиомиоцитах. Известно, что развитие фиброза управляемо и обратимо, но только при своевременном и целенаправленном лечебном вмешательстве, что делает его раннее выявление и адекватную оценку решающим фактором благоприятного исхода. Поиск новых профибротических механизмов, изучение биомаркеров фиброза и их генетической регуляции, возможно, позволит разработать подходы к органоспецифической антифибротической терапии, направленной на снижение риска развития ХСН в раннем и отдаленном постинфарктном периоде.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson M.G., Ho J.E., Kizer J.R., Gottdiener J.S., Psaty B.M., Vasan R.S. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated with Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*, 2018, vol. 6, no. 8, pp. 678–685. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.03.006.
2. Vinogradova N.G., Polyakov D.S., Fomin I.V. Analysis of mortality in patients with heart failure after decompensation during long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice [Analysis of mortality in patients with CHF after decompensation with long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice]. *Kardiologiya*, 2020, vol. 60, no. 4, pp. 91–100. (in Russian).
3. Shah K.S., Xu H., Matsouka R.A., Bhatt D.L., Heidenreich P.A., Hernandez A.F., Devore A.D., Yancy C.W., Fonarow G.C. Heart Failure with Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2017, vol. 70, no. 20, pp. 2476–2486. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.074.
4. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Deev A.D., Artamonov G.V., Gatago-nova T.M. [et al.] Arterial'naya gipertoniya sredi lic 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniya ESSE [Arterial hypertension among people aged 25–64: prevalence, awareness, treatment and control. based on the materials of the ESSAY study.]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2014, vol. 13, no. 4, pp. 4–14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14. (in Russian).
5. Gerber Y., Weston S. A., Enriquez-Sarano M., Berardi C., Chamberlain A.M., Manemann S.M. [et al.] Mortality Associated with Heart Failure After Myocardial Infarction: A Contemporary Community Perspective. *Circulation: Heart Failure*, 2016, vol. 9, no. 1, pp. e002460. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002460.
6. Xanthakis V., Enserro D.M., Larson M.G., Wollert K.C., Januzzi J.L., Levy D. [et al.] Prevalence, Neurohormonal Correlates, and Prognosis of Heart Failure Stages in the Community. *JACC: Heart Failure*, 2016, vol. 4, no. 10, pp. 808–815. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.05.000.
7. Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Badin Yu.V., Galyavich A.S. [et al.] Prevalence of CHF in European part of the Russian Federation: data from EPOCH-CHF [The prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation. EPOCH–HSN data]. *Russian Heart Failure Journal*, 2006, vol. 7, no. 1, pp. 4–7. (in Russian).
8. Shechrbina E.V., Badin Yu.V., Vaysberg A.R. Dynamics of the etiological causes of CHF formation in a representative sample of the Nizhny Novgorod region over 9 years of follow-up (1998–2007) [Dynamics of etiological causes of CHF formation in a representative sample of the Nizhny Novgorod region over 9 years of follow-up (1998–2007)]. *All-Russian Conference of CHF: "Heart failure, 2007"*. – M., 2007, pp. 38. (in Russian).
9. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P. [et al.] Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, 2019, vol. 139, no. 10, pp. e56–528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
10. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artem'eva E.G., Badin Yu.V., Bakulina E.V., Vinogradova N.G., Galyavich A.S., Ionova T.S., Kamalov G.M., Kechedzieva S.G., Kozioleva N.A., Malenkova V.Yu., Mal'chikova S.V., Mareev Yu.V., Smirnova E.A., Tarlovskaya E.I., Shcherbinina E.V., Yakushin S.S. Hronicheskaya

serdechnaya nedostatochnost' v Rossijskoj Federacii: chto izmenilos' za 20 let nablyudeniya? Rezul'taty issledovaniya EPOHA–HSN [Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the epoch-CHF study]. *Kardiologiya*, 2021, vol. 61, no. 4, pp. 4–14. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628. (in Russian).

11. Steg P.G., Dabbous O.H., Feldman L.J., Cohen-Solal A., Aumont M.C., López-Sendón J., Budaj A., Goldberg R.J., Klein W., Anderson F.A. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*, 2004, vol. 109, pp. 494–499.
12. DeGeare V.S., Boura J.A., Grines L.L., O'Neill W.W., Grines C.L. Predictive value of the Killip classification in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2001, vol. 87, pp. 1035–1038.
13. Nicod P., Gilpin E., Dittrich H., Chappuis F., Ahnve S., Engler R., Henning H., Ross J. Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1988, vol. 61, pp. 1165–1171.
14. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail*, 2013, vol. 1, no. 1, pp. 1–20. doi: 10.1016/j.jchf.2012.10.002.
15. Heusch G., Gersh B.J. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge. *Eur Heart J*, 2017, vol. 38, pp. 774–784.
16. Sulo G., Iglund J., Vollset S.E., Nygård O., Ebbing M., Sulo E., Egeland G.M., Tell G.S. Heart failure complicating acute myocardial infarction, vol. burden and timing of occurrence: a nation-wide analysis including 86 771 patients from the cardiovascular disease in Norway (CVDNOR) project. *J Am Heart Assoc*, 2016, vol. 5, no. 1, pp. e002667.
17. Wellings J., Kostis J.B., Sargyan D., Cabrera J., Kostis W.J. Risk factors and trends in incidence of heart failure following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2018, vol. 122, no. 1, pp. 1–5.
18. Desta L., Jernberg T., Lofman I., Hofman-Bang C., Hagerman I., Spaak J., Persson H. Incidence, temporal trends, and prognostic impact of heart failure complicating acute myocardial infarction. The SWEDEHEART Registry (Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies): a study of 199,851 patients admitted with index acute myocardial infarctions, 1996 to 2008. *JACC Heart Fail*, 2015, vol. 3, no. 3, pp. 234–242.
19. Kelly D.J., Gershlick T., Witzensbichler B., Guagliumi G., Fahy M., Dangas G., Mehran R., Stone G.W. Incidence and predictors of heart failure following percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the HORIZONS-AMI trial. *Am Heart J*, 2011, vol. 162, no. 4, pp. 663–670.
20. Shaw L.J., Bairey Merz C.N., Pepine C.J., Reis S.E., Bittner V., Kelsey S.F., Olson M., Johnson B.D., Mankad S., Sharaf B.L., Rogers W.J., Wessel T.R., Arant C.B., Pohost G.M., Lerman A., Quyyumi A.A., Sopko G. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol*, 2006, vol. 47, suppl. 3, S4–S20.

21. Sorajja P, Gersh B.J., Cox D.A., McLaughlin M.G., Zimetbaum P., Costantini C., Stuckey T., Tchong J.E., Mehran R., Lansky A.J., Grines C.L., Stone G.W. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2007, vol. 28, no. 14, pp. 1709–1716.
22. Carrick D., Haig C., Maznyczka A.M., Carberry J., Mangion K., Ahmed N., Yue May V.T., McEntegart M., Petrie M.C., Eteiba H., Lindsay M., Hood S., Watkins S., Davie A., Mahrous A., Mordi I., Ford I., Radjenovic A., Welsh P., Sattar N., Wetherall K., Oldroyd K.G., Berry C. Hypertension, microvascular pathology, and prognosis after an acute myocardial infarction. *Hypertension*, 2018, vol. 72, no. 3, pp. 720–730.
23. Richards A.M., Nicholls M.G., Troughton R.W., Lainchbury J.G., Elliott J., Frampton C., Espiner E.A., Crozier I.G., Yandle T.G., Turner J. Antecedent hypertension and heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2002, vol. 39, no. 7, pp. 1182–1188.
24. Melchior T., Rask-Madsen C., Torp-Pedersen C., Hildebrandt P., Kober L., Jensen G. The impact of heart failure on prognosis of diabetic and non-diabetic patients with myocardial infarction: a 15-year follow-up study. *Eur J Heart Fail*, 2001, vol. 3, no. 1, pp. 83–90.
25. Tonelli M., Wiebe N., Culleton B., House A., Rabat C., Fok M., McAlister F., Garg A.X. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol: JASN*, 2006, vol. 17, no. 7, pp. 2034–2047.
26. Lewis E.F., Moye L.A., Rouleau J.L., Sacks F.M., Arnold J.M., Warnica J.W., Flaker G.C., Braunwald E., Pfeffer M.A. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction: the CARE study. *J Am Coll Cardiol*, 2003, vol. 42, no. 8, pp. 1446–1453.
27. Myftiu S., Bara P., Sharka I., Shkoza A., Belshi X., Rruçi E., Vyshka G. Heart failure predictors in a group of patients with myocardial infarction. *Open access Maced J Med Sci*, 2016, vol. 4, no. 3, pp. 435–438.
28. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A., Forouzanfar M.H., Reitsma M.B., Sur P., Estep K., Lee A., Marczak L., Mokdad A.H., Moradi-Lakeh M., Naghavi M., Salama J.S., Vos T., Abate K.H., Abbafati C., Ahmed M.B., Al-Aly Z., Alkerwi A. [et al.]. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*, 2017, vol. 377, no. 1, pp. 13–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362.
29. Nakamura K., Fuster J., Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol*, 2014, vol. 63, no. 4, pp. 250–259. DOI: 10.1016/j.jicc.2013.11.006.
30. Moons K.G., Altman D.G., Reitsma J.B., Ioannidis J.P., Macaskill P., Steyerberg E.W., Vickers A.J., Ransohoff D.F., Collins G.S. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Ann Intern Med*, 2015, vol. 162, no. 1, pp. 55–63.
31. Teo F., de Oliveira R., Mamoni R., Ferreira M., Nadruz W., Coelho O., Fernandes J., Blotta M.H. Characterization of CD4+CD28-null T cells in patients with coronary artery disease and individuals with risk factors for atherosclerosis. *Cell Immunol*, 2013, vol. 281, no. 1, pp. 11–19.
32. Grimaldi V., De Pascale M., Zullo A., Soricelli A., Infante T., Mancini F., Napoli C. Evidence of epigenetic tags in cardiac fibrosis. *J Cardiol*, 2017, vol. 69, no. 2, pp. 401–408.
33. Akselev A.S., Shchekochikhin D.Yu., Tebenkova E.S., Zhelankin A.V., Stonogina D.A., Syrkina E.A., Ternovoy S.K. Contemporary diagnostic algorithm for coronary artery disease: achievements and prospects [Contemporary diagnostic algorithm for coronary artery disease: achievements and prospects]. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*, 2019, vol. 12, no. 5, pp. 418–428. doi: 10.17116/kardio201912051418. (in Russian).
34. Nguyen T.L., Phan J.A., Hee L., Moses D.A., Otton J., Terrebanché O.D., Xiong J., Premawardhana U., Rajaratnam R., Juergens C.P., Dimitri HR., French J.K., Richards D.A., Thomas L. High-sensitivity troponin T predicts infarct scar characteristics and adverse left ventricular function by cardiac magnetic resonance imaging early after reperfusion acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 2015, vol. 170, no. 4, pp. 715–725.e2.
35. Tzivoni D., Koukoui D., Guetta V., Novack L., Cowing G. Comparison of Troponin T to creatine kinase and to radionuclide cardiac imaging infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Am J Cardiol*, 2008, vol. 101, no. 6, pp. 753–757.
36. Maisel A.S. *Cardiac Biomarkers: Expert Advice for Clinicians*. New Delhi (India): JayPee Brothers. 2012, 259 p.
37. Mayr A., Mair J., Schocke M., Klug G., Pedarnig K., Haubner B.J., Nowosielski M., Grubinger T., Pachinger O., Metzler B. Predictive value of NT-pro BNP after acute myocardial infarction: relation with acute and chronic infarct size and myocardial function. *Int J Cardiol*, 2011, vol. 147, no. 1, pp. 118–123.
38. Rehman S.U., Mueller T., James L.J. Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2008, vol. 52, no. 18, pp. 1458–1465.
39. Pascual-Figal D.A., Ordóñez-Lianos J., Tomel P.L. Soluble ST2 for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients With Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J. of the Am. College of Cardiology*, 2009, vol. 54, no. 23, pp. 1428–1439.
40. Al Aseri Z.A., Habib S.S., Marzouk A. Predictive value of high sensitivity C-reactive protein on progression to heart failure occurring after the first myocardial infarction. *Vasc Health Risk Manag*, 2019, vol. 15, pp. 221–227.
41. Reinstadler S.J., Feistritz H.J., Reindl M., Klug G., Mayr A., Mair J., Jaszchke W., Metzler B. Combined biomarker testing for the prediction of left ventricular remodeling in ST-elevation myocardial infarction. *Open Heart*, 2016, vol. 3, pp. e000485.
42. Azab B., Zaher M., Weiserbs K.F., Torbey E., Lacossiere K., Gaddam S., Gobunsuy R., Jadonath S., Baldari D., McCord D. [et al.] Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2010, vol. 106, pp. 470–476.
43. Núñez J., Núñez E., Bodí V., Sanchis J., Miñana G., Mainar L., Santas E., Merlos P., Rumiz E., Darmofal H. [et al.] Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2008, vol. 101, no. 6, pp. 747–752.
44. Voors A.A., von Haehling S., Anker S.D., Hillege H.L., Struck J., Hartmann O., Bergmann A., Squire I., van Veldhuisen D.J., Dickstein K. C-terminal proavopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J*, 2009, vol. 30, pp. 1187–1194.
45. Miner E.C., Miller W.L. A Look between the cardiomyocytes: the extracellular matrix in heart failure. *Mayo Clin. Proc*, 2016, vol. 81, no. 1, pp. 71–76.
46. Bornstein P., Sage E.H. Matricellular proteins: extracellular modulators of cell function. *Curr. Opin. Cell. Biol*, 2002, vol. 14, no. 5, pp. 608–616.
47. Fertin M., Lemesle G., Turkieh A., Beseme O., Chwastyński M., Amouyel P., Bauters C., Pinet F. Serum MMP-8: a novel indicator of left ventricular remodeling and cardiac outcome in patients after acute myocardial infarction. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 8, pp. e71280.
48. Wagner D.R., Delagardelle C., Ernens I., Rouy D., Vaillant M., Beissel J. Matrix metalloproteinase-9 is a marker of heart failure after acute myocardial infarction. *J Card Fail*, 2006, vol. 12, no. 1, pp. 66–72.
49. Lubos E., Schnabel R., Rupprecht H.J. [et al.] Prognostic value of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 for cardiovascular death among patients with cardiovascular disease: results from the atherogene study. *Eur Heart J*, 2006, vol. 27, no. 2, pp. 150–156.
50. Tsapaeva N.L., Zolotuhina S.F., Mironova E.V., Tarashkevich N.V., Egorova N.I. Ocenka riska kardiovaskulyarnykh oslozhenij v otdalennom periode pervichnogo chreskoznohno koronarnogo vmeshatel'stva i obosnovanie sposoba ih profilaktiki [Assessment of the risk of cardiovascular complications in the long-term period of primary percutaneous coronary intervention and justification of the method of their prevention]. *Neotlozh. kardiologiya i kardiovaskulyar. riski*, 2019, no. 2, pp. 726–734. (in Russian).
51. Capaeva N.L., Tarashkevich N.V., Mironova E.V., Shoyan' Yan, Konstantinova E.E., Chernoglaz P.F., Yurlevich D.I. Mikroirkulyatormaya disfunkciya u pacientov s nepolnoj revaskulyarizaciej miokarda v otdalennom periode pervichnogo chrezkoznohno koronarnogo vmeshatel'stva (vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya) [Microcirculatory dysfunction in patients with incomplete myocardial revascularization in the long-term period of primary percutaneous coronary intervention (diagnostic and treatment options)]. *Neotlozh. kardiologiya i kardiovaskulyar. riski*, 2017, no. 1, pp. 125–131. (in Russian).
52. Beygui F., Montalescot G., Vicaut E., Rouanet S., Van Belle E., Baulac C., Degrandart A., Dallongeville J. vol. OPERA Investigators. Aldosterone and long-term outcome after myocardial infarction: A substudy of the french nationwide Observatoire sur la Prise en charge hospitalière, l'Evolution à un an et les caRactéristiques de patients présentant un infArctus du myocarde avec ou sans onde Q (OPERA) study. *Am Heart J*, 2009, vol. 157, no. 4, pp. 680–687. doi: 10.1016/j.ahj.2008.12.013.
53. Beygui F., Collet J.P., Benoliel J.J., Vignolles N., Dumaine R., Barthélémy O., Montalescot G. High plasma aldosterone levels on admission are associated with death in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*, 2006, vol. 114, no. 24, pp. 2604–2610. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634626.
54. Resic N., Durak-Nalbant A., Dzubur A., Begic E. Serum Aldosterone as Predictor of Progression of Coronary Heart Disease in Patients Without Signs of Heart Failure After Acute Myocardial Infarction. *Med Arch*, 2018, vol. 72, no. 6, pp. 406–409. doi: 10.5455/medarch.2018.72.406-409.
55. Glicksberg B.S., Amadori L., Akers N.K., Sukhvasi K., Franzén O., Li L., Belbin G.M., Ayers K.L., Shameer K., Badgeley M.A. [et al.] Integrative analysis of loss-of-function variants in clinical and genomic data reveals novel genes associated with cardiovascular traits. *BMC Med Genomics*, 2019, vol. 12, suppl. 6, pp.108. doi: 10.1186/s12920-019-0542-3.
56. Kakizaki M., Nobori K., Watanabe H., Iino K., Ishida M., Ito H. Increased circulating CD3+/CD31+ T cells in patients with acute coronary syndrome. *Heart Vessels*, 2013, vol. 28, no. 5, pp. 566–569.
57. Frangogiannis N.G. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med*, 2019, vol. 65, pp. 70–99.
58. Thum T., Schmitter K., Fleissner F., Wiebking V., Dietrich B., Widder J.D., Jazbutyte V., Hahner S., Ertl G., Bauersachs J. Impairment of endothelial progenitor cell function and vascularization capacity by aldosterone in mice and humans. *Eur Heart J*, 2011, vol. 32, pp. 1275–1286.
59. Ellis K.L., Palmer B.R., Frampton C.M., Troughton R.W., Doughty R.N., Whalley G.A., Ellis C.J., Pilbrow A.P., Skelton L., Yandle T.G., Richards A.M., Cameron V.A. Genetic variation in the renin-angiotensin-aldosterone system is associated with cardiovascular risk factors and early mortality in established coronary heart disease. *J of Human Hypertension*, 2013, vol. 27, no. 4, pp. 237–244.
60. Casiglia E., Tikhonoff V., Mazza A., Rynkiewicz A., Limon J., Caffi S., Guglielmi F., Martini B., Basso G., Winnicki M., Pessina A.C., Somers V.K. C-344T polymorphism of the aldosterone synthase gene and blood pressure in the elderly: A population-based study. *J. Hypertens*, 2005, vol. 23, no. 11, pp. 1991–1996.
61. Nuritdinov N. A., Association of the Polymorphism rs1799998 CYP11B2 Gene with Left Ventricular Diastolic Function in Patients with Chronic Heart Failure, *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, Vol. 11 No. 8, 2021, pp. 598–601.

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1604>

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДЕЛАМАНИД-СОДЕРЖАЩИХ РЕЖИМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И КОМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

В.П. Авчинко

ГУ «Республиканский научно-практический центр Пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Республика Беларусь

УДК [616.24–002.5+616-01/09]-07: 615.281.8

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, болезни системы кровообращения, деламанид-содержащие режимы, нежелательные явления.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. В.П. Авчинко. Эффективность и безопасность деламанид-содержащих режимов у пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом и коморбидной сердечно-сосудистой патологией. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 2, С. 1604–1610.

Цель. Изучить эффективность лечения деламанид-содержащими режимами у пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью и коморбидной сердечно-сосудистой патологией, оценить в данной группе пациентов частоту, структуру, степень тяжести нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы. В исследование включены 125 взрослых пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, начавших лечение деламанид-содержащими режимами с июля 2016 г. по февраль 2018 г. в Республиканском научно-практическом центре пульмонологии и фтизиатрии и шести областных противотуберкулезных учреждениях. В основную группу вошли пациенты с множественной и широкой лекарственной устойчивостью и коморбидной сердечно-сосудистой патологией, диагностированной до начала противотуберкулезного лечения (N = 46). В контрольную группу вошли пациенты с множественной и широкой лекарственной устойчивостью без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (N = 79). Формулировка и кодирование диагноза (основного заболевания и коморбидных заболеваний (состояний)) соответствовало Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра. Нежелательные явления классифицировались согласно международному словарю MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Степень тяжести нежелательных явлений классификация CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Определение серьезности нежелательных явлений проводилось в соответствии с дефинициями ICH (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use), исходы лечения – согласно клиническому руководству и рекомендациям ВОЗ. Материалом для исследования служили данные медицинской документации пациентов, регистра «Туберкулез». Конверсия культуры мокроты определялась как получение двух последовательных отрицательных результатов исследования. Исходы лечения были классифицированы как успешные и неуспешные. Для анализа нежелательных явлений рассматривали каждое событие как единицу анализа как в совокупности всех нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, так и в группах пациентов. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0.05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0.05$.

Результаты. Эффективность лечения деламанид-содержащими режимами в группе пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией составила 88.0%, конверсия мокроты через 6 месяцев лечения (абациллирование по посеву) наблюдалась у 93.0% пациентов данной группы, при сравнении не было выявлено статистической разницы в эффективности лечения ($p = 0.785$) пациентов основной группы и группы сравнения. При анализе отдаленных результатов только у одного пациента с коморбидной сердечно-сосудистой патологией (3.0%) наблюдался рецидив туберкулеза в сроке более, чем через один год после успешного лечения.

У 78.0% пациентов основной группы исследования (с коморбидной сердечно-сосудистой патологией) и 70.0% группы сравнения в процессе лечения возникали нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы. Наиболее частым нежелательным явлением в обеих группах было удлинение интервала QTcF и регистрировалось у 37.0% пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией и у 42.0% пациентов без сердечно-сосудистой патологии ($p = 0.597$). Своевременная коррекция и тщательный мониторинг нежелательных явлений позволили избежать развития жизнеугрожающих состояний в обеих группах пациентов. В связи с этим не было зарегистрировано отмены противотуберкулезных препаратов из-за нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе, из-за удлинения интервала QTcF.

Наибольшая частота сердечно-сосудистых нежелательных явлений была выявлена в течение первого месяца лечения пациентов, далее, на протяжении лечения она снижалась, что может косвенно указывать на отсутствие накопительного кардиотоксического эффекта деламанид-содержащих режимов лечения.

Выводы. Лечение деламанид-содержащими режимами взрослых пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью и коморбидной сердечно-сосудистой патологией было эффективным и имело в целом благоприятный профиль сердечно-сосудистой безопасности, сопоставимый с результатами группы сравнения. Несмотря на большое количество нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, последние были управляемы на программном уровне (преобладали в начальные сроки лечения, имели легкую, среднюю или умеренную степень тяжести, подвергались купированию), что позволило завершить противотуберкулезное лечение деламанид-содержащими режимами.

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF DELAMANID-CONTAINING REGIMENS IN PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS AND CARDIOVASCULAR COMORBIDITIES

V.P. Auchynka

Republican Research and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Belarus

Key words: tuberculosis, drug resistance, cardiovascular diseases, delamanid-containing regimens, adverse events.

FOR REFERENCES. V.P. Auchynka. Effectiveness and safety of delamanid-containing regimens in patients with drug-resistant tuberculosis and cardiovascular comorbidities. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1604–1610.

Aim. To study the effectiveness of treatment with delamanid-containing regimens in patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis and comorbid cardiovascular diseases, to assess the frequency, structure, and severity of adverse events in the cardiovascular system in this group of patients.

Materials and methods. The study included 125 adult patients with multidrug and extensive drug resistance who started treatment with delamanid-containing regimens from July 2016 to February 2018 at the Republican Research and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis and six regional anti-TB institutions. The main group included patients with multiple and extensive drug resistance and comorbid cardiovascular diseases (N = 46). The control group included patients with multiple and extensive drug resistance without comorbid cardiovascular diseases (N = 79). The formulation and coding of the diagnosis (the underlying disease and comorbid diseases (conditions)) corresponded to the International Classification of Diseases (ICD) of the 10th revision. Adverse events were classified according to the international dictionary MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). The severity of adverse events classification complied with CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). The severity of adverse events was determined in accordance with the definitions of ICH (The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use), and the treatment outcomes were identified in accordance with clinical guidelines and WHO recommendations. The study materials were the data from the medical records of the patients in the E-Register "Tuberculosis". Sputum culture conversion was defined as two consecutive negative test results. Treatment outcomes were classified as successful and unsuccessful. For the analysis of adverse events, each event was considered as a unit of analysis both in the aggregate of all adverse events in the cardiovascular system and in groups of patients. Testing of statistical hypotheses was carried out at a critical level of significance $p = 0.05$, i.e. the difference was considered statistically significant if $p < 0.05$.

Results. The effectiveness of treatment with delamanid-containing regimens in the group of patients with comorbid cardiovascular diseases was 88.0%, sputum conversion after 6 months of treatment (abacillation by culture) was observed in 93.0% of patients in this group, when compared no statistical difference was present in the effectiveness of treatment ($p = 0.785$) of the patients of the main group and those of the comparison group. In the analysis of long-term results, only one patient with cardiovascular comorbidity (3.0%) had a relapse of tuberculosis more than one year after successful treatment.

78.0% of patients of the main study group (with comorbid cardiovascular diseases) and 70.0% of the comparison group manifested cardiovascular adverse events during treatment. The most common adverse event in both groups was prolongation of the QTcF interval, which was recorded in 37.0% of patients with comorbid cardiovascular diseases and in 42.0% of patients without cardiovascular diseases ($p = 0.597$). Timely correction and careful monitoring of adverse events made it possible to avoid the development of life-threatening conditions in both groups of patients. In this regard, no withdrawal of anti-tuberculosis drugs was registered due to cardiovascular adverse events, including those due to the prolongation of the QTcF interval.

The highest frequency of cardiovascular adverse events was detected during the first month of treatment of patients, then, in the course of treatment, it decreased, which may indirectly indicate the absence of a cumulative cardiotoxic effect of delamanid-containing treatment regimens.

Conclusions. Treatment with delamanid-containing regimens in adult patients with multidrug-resistant tuberculosis and comorbid cardiovascular disease was effective and had an overall favorable cardiovascular safety profile comparable to the comparison group. Despite a large number of cardiovascular adverse events, they were manageable at the program level (prevailing at the initial stages of treatment, having light, mild or moderate severity, having been relieved), which made it possible to complete anti-tuberculosis treatment with delamanid-containing regimens.

Введение

По данным ВОЗ в 2020 году туберкулезом во всем мире заболело около 10 миллионов человек и около 15.0% умерли от него. Одной из проблем ликвидации туберкулеза, особенно в Европейском регионе ВОЗ, является эпидемия лекарственно-устойчивого туберкулеза. Согласно Global Tuberculosis Report 2021 общее число пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом, начавших лечение 2018–2019 гг., составило 333304 пациента, что соответствует 22.0% от 5-летнего целевого показателя в 1.5 миллиона человек. Только половина пациентов, начавших лечение, имели успех в лечении [1]. Низкие резуль-

таты в лечении связаны с наличием тяжелой сопутствующей коморбидной патологии, серьезными нежелательными явлениями противотуберкулезных лекарственных средств, длительными сроками химиотерапии, низкой приверженностью к лечению [2].

Новые противотуберкулезные препараты, такие как деламаид и бедаквилин, были одобрены ВОЗ для лечения пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом и начали использоваться в Республике Беларусь на программном уровне (бедаквилин – с июня 2015 года, деламаид – с декабря 2016 года) [3, 4]. По имеющимся данным, эффективность деламаид – содержащих режимов у пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом составляет от 71.4 до 82.0% [5, 6, 7].

Деламанид считается безопасным в использовании [10]. По данным литературы одним из наиболее частых нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы является удлинение интервала QTcF, которое регистрируется у 9–14% пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом, получающих деламанид-содержащие режимы. Менее чем у 3.0% пациентов удлинение интервала QTcF превышает 500 миллисекунд [7, 11–14]. Большинство нежелательных явлений при приеме деламанид-содержащих режимов по степени тяжести являются легкими, средними либо умеренными, они управляемы на программном уровне [15].

Успешному проведению специфического лечения препятствует наличие коморбидной патологии, течение которой может усугубляться под влиянием противотуберкулезных препаратов [11, 12]. Распространенность сердечно-сосудистой патологии у пациентов с туберкулезом составляет от 17.8 до 37.9% [8, 9].

Данные об эффективности и безопасности деламанид-содержащих режимов у пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом и коморбидной сердечно-сосудистой патологией имеются в ограниченном числе публикаций. В доступной научной литературе крайне мало информации о структуре, частоте, степени тяжести нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом и коморбидной сердечно-сосудистой патологией, а также об эффективности деламанид-содержащих режимов у данной группы пациентов. Поскольку использование эффективных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью является социально значимым, исследования по обоснованию возможности их применения у пациентов с распространенной коморбидной патологией (болезни системы кровообращения) является актуальным и практико-ориентированным.

Цель исследования

Изучить эффективность лечения деламанид-содержащими режимами у пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью и коморбидной сердечно-сосудистой патологией, оценить в данной группе пациентов частоту, структуру, степень тяжести нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы

В исследование включены 125 взрослых пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, начавших лечение деламанид-содержащими режимами с июля 2016 г. по февраль 2018 г.

в Республиканском научно-практическом центре пульмонологии и фтизиатрии и шести областных противотуберкулезных учреждениях. В основную группу вошли пациенты с множественной и широкой лекарственной устойчивостью и коморбидной сердечно-сосудистой патологией, диагностированной до начала противотуберкулезного лечения (N = 46). В контрольную группу вошли пациенты с множественной и широкой лекарственной устойчивостью без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (N = 79). Формулировка и кодирование диагноза (основного заболевания и коморбидных заболеваний (состояний)) соответствовало Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра. Нежелательные явления классифицировались согласно международному словарю MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Степень тяжести нежелательных явлений классификация CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Определение серьезности нежелательных явлений проводилось в соответствии с дефиниций ICH (The international Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use), исходы лечения – согласно клиническому руководству и рекомендациям ВОЗ. Удлинение интервала QT рассчитывалось по формуле Фредерика. Материалом для исследования служили данные медицинской документации пациентов, регистра «Туберкулез». Конверсия культуры мокроты определялась как получение двух последовательных отрицательных результатов исследования. Исходы лечения были классифицированы как успешные и неуспешные. Для анализа нежелательных явлений рассматривали каждое событие как единицу анализа как в совокупности всех нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, так и в группах пациентов. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0.05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0.05$.

Результаты и обсуждения

Основная группа исследования и группа сравнения были сопоставимы по социально-демографическим и клиническим показателям. В структуре обеих групп преобладали мужчины (80.0% против 67.0%, $p = 0.11$), болеющие легочной формой туберкулеза (96.0% против 93.0%, $p = 0.643$), около трети наблюдений составляли лица, злоупотребляющие алкоголем (32.0% против 37.0%, $p = 0.644$). Средний возраст составил (49 против 40 лет). Курящие пациенты преобладали в группе пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией (63.0% против 37.0%, $p = 0.005$).

Структура коморбидной сердечно-сосудистой патологии

В рамках исследования проанализирована структура коморбидной патологии у пациентов в соответствии с МКБ-10 (таблица 1).

Нежелательные явления

Проанализированы нежелательные явления в течение длительной химиотерапии в основной группе и группе сравнения (таблица 2, 3). У 78.0% (36/46) пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом

Наименование	Количество пациентов с М/ШЛУ-ТБ и данной сердечно-сосудистой патологией, N ₁	Удельный вес пациентов с отдельными болезнями (синдромами) в структуре пациентов с М/ШЛУ-ТБ и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (N = 46), N ₁ /N (%)
I05-I09 Хронические ревматические болезни сердца		
I05 Ревматические болезни митрального клапана	1	1/46 (2)
I11.0 Гипертензивная [Гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца с (застойной) сердечной недостаточностью	10	10/46 (22)
I11.9 Гипертензивная [Гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца без (застойной) сердечной недостаточностью	10	10/46 (22)
I20-I25 Ишемическая болезнь сердца		
I20 Стенокардия	6	6/46 (13)
I25 Хроническая ишемическая болезнь сердца:		
1) I25.0 атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь	18	18/46 (39)
2) I25.1 перенесенный в прошлом инфаркт миокарда	3	3/46 (6,5)
I26-I28 Легочное сердце и нарушение легочного кровообращения	3	3/46 (6,5)
I30-I52 Другие болезни сердца		
I34 Неревматические поражения митрального клапана	6	6/46 (13)
I35 Неревматические поражения аортального клапана	3	3/46 (6,5)
I36 Неревматические поражения трехстворчатого клапана	4	4/46 (9)
I37 Поражение клапана легочной артерии	3	3/46 (6,5)
I42 Кардиомиопатия	2	2/46 (4)
I44 Атриовентрикулярная блокада и блокада левой ножки пучка Гиса	2	2/46 (4)
I45 Другие нарушения проводимости (блокада правой ножки пучка Гиса, синдром преждевременного возбуждения и другие нарушения проводимости)	9	9/46 (19,5)
I49 Другие нарушения сердечного ритма	12	12/46 (26)
I50 Сердечная недостаточность	10	10/46 (22)

Таблица 1. Структура коморбидной сердечно-сосудистой патологии у пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (N = 46)

Name	Number of patients with M/XDR-TB and cardiovascular pathology, N ₁	Share of patients with certain diseases (syndromes) in the structure of patients with M/XDR-TB and comorbid cardiovascular pathology (N = 46), N ₁ /N (%)
I05-I09 Chronic rheumatic heart disease		
I05 Rheumatic diseases of the mitral valve	1	1/46 (2)
I11.0 Hypertensive heart-predominant disease with (congestive) heart failure	10	10/46 (22)
I11.9 Hypertensive [Hypertension] disease with predominant heart involvement without (congestive) heart failure	10	10/46 (22)
I20-I25 Ischemic heart disease		
I20 Angina pectoris	6	6/46 (13)
I25 Chronic ischemic heart disease:		
1) I25.0 atherosclerotic cardiovascular disease	18	18/46 (39)
2) I25.1 previous myocardial infarction	3	3/46 (6,5)
I26-I28 Cor pulmonale and impaired pulmonary circulation	3	3/46 (6,5)
I30-I52 Other diseases of the heart		
I34 Non-rheumatic disorders of the mitral valve	6	6/46 (13)
I35 Non-rheumatic disorders of aortic valve	3	3/46 (6,5)
I36 Non-rheumatic lesions of the tricuspid valve	4	4/46 (9)
I37 Pulmonary valve disease	3	3/46 (6,5)
I42 Cardiomyopathy	2	2/46 (4)
I44 Atrioventricular block and left bundle branch block	2	2/46 (4)
I45 Other conduction disorders (right bundle branch block, preexcitation syndrome, and other conduction disorders)	9	9/46 (19,5)
I49 Other cardiac arrhythmias	12	12/46 (26)
I50 Heart failure	10	10/46 (22)

Table 1. Structure of comorbid cardiovascular pathology in patients with multidrug and extensive drug resistance (N = 46)

Таблица 2. Структура пациентов с нежелательными явлениями со стороны сердечно-сосудистой системы, структура и тяжесть нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с М/ШЛУ-ТБ и коморбидной сердечно-сосудистой патологией, получающих деламамид-содержащие режимы (N = 46)

Нежелательное явление	Число пациентов с нежелательными явлениями (N ₁ , (%))	Случаи нежелательных явлений					
		Число нежелательных явлений (N ₂ , (%))	Степень тяжести нежелательных явлений				
			I	II	III	IV	V
Удлинение интервала QTcF	17 (37)	24 (27)	13	-	11	-	-
Наджелудочковые экстрасистолы	1 (2)	1 (1)	-	1	-	-	-
Желудочковые экстрасистолы	5 (11)	5 (6)	-	4	1	-	-
Атриовентрикулярные блокады	2 (4)	2 (2)	1	1	-	-	-
Блокада ножек пучка Гиса	1 (2)	1 (1)	1	-	-	-	-
Синусовая аритмия	1 (2)	1 (1)	1	-	-	-	-
Синусовая брадикардия	7 (15)	9 (10)	8	1	-	-	-
Синусовая тахикардия	16 (35)	19 (21)	19	-	-	-	-
Артериальная гипертензия	1 (2)	1 (1)	-	1	-	-	-
Неспецифические изменения на ЭКГ	20 (43)	23 (26)	22	-	1	-	-
Прочее	3 (7)	3 (3)	2	-	-	-	1
Всего	46 (100)*	89 (100)*	67	8	13	-	1

Table 2. Structure of patients with adverse events from the cardiovascular system, structure and severity of adverse events from the cardiovascular system in patients with M/XDR-TB and comorbid cardiovascular pathology receiving delamanid-containing regimens (N = 46)

Adverse event	Number patients with adverse events (N ₁ , (%))	Cases of adverse events					
		Number of adverse events (N ₂ , (%))	Severity of adverse events				
			I	II	III	IV	V
Prolongation of the QTcF interval	17 (37)	24 (27)	13	-	11	-	-
Supraventricular extrasystoles	1 (2)	1 (1)	-	1	-	-	-
Ventricular extrasystoles	5 (11)	5 (6)	-	4	1	-	-
Atrioventricular blocks	2 (4)	2 (2)	1	1	-	-	-
Bundle branch block	1 (2)	1 (1)	1	-	-	-	-
Sinus arrhythmia	1 (2)	1 (1)	1	-	-	-	-
Sinus bradycardia	7 (15)	9 (10)	8	1	-	-	-
Sinus tachycardia	16 (35)	19 (21)	19	-	-	-	-
Arterial hypertension	1 (2)	1 (1)	-	1	-	-	-
Nonspecific ECG changes	20 (43)	23 (26)	22	-	1	-	-
Other	3 (7)	3 (3)	2	-	-	-	1
Total	46 (100)*	89 (100)*	67	8	13	-	1

Таблица 3. Структура пациентов с нежелательными явлениями со стороны сердечно-сосудистой системы, структура и тяжесть нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с М/ШЛУ-ТБ без коморбидной сердечно-сосудистой патологией, получающих деламамид-содержащие режимы (N = 79)

Нежелательное явление	Число пациентов с нежелательными явлениями (N ₁ , (%))	Случаи нежелательных явлений					
		Число нежелательных явлений (N ₂ , (%))	Степень тяжести нежелательных явлений				
			I	II	III	IV	V
Удлинение интервала QTcF	33 (42)	40 (45)	27	4	9	-	-
Наджелудочковые экстрасистолы	1 (1)	1 (1)	1	-	-	-	-
Желудочковые экстрасистолы	-	-	-	-	-	-	-
Атриовентрикулярные блокады	1 (1)	1 (1)	1	-	-	-	-
Блокада ножки пучка Гиса	4 (5)	4 (5)	4	-	-	-	-
Синусовая аритмия	-	-	-	-	-	-	-
Синусовая брадикардия	12 (15)	14 (16)	14	-	-	-	-
Синусовая тахикардия	9 (11)	9 (10)	9	-	-	-	-
Артериальная гипертензия	1 (1)	1 (1)	-	1	-	-	-
Неспецифические изменения на ЭКГ	16 (20)	17 (19)	17	-	-	-	-
Прочее	1 (1)	1 (1)	-	-	-	-	1
Всего	79 (100)*	88 (100)*	73	5	9	-	1

и коморбидной сердечно-сосудистой патологией возникали нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы. У пациентов без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы регистрировались в 70.0% (55/79) случаев. В обеих группах одинаково часто возникали нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы ($p = 0.296$).

Как указывалось ранее, деламамид-содержащие режимы для лечения лекарственно устойчивого туберкулеза были одобрены в мировой практике в 2013 г., в Республике Беларусь деламамид начал использоваться с 2016 г. [4]. Учитывая отсутствие данных о переносимости деламамид у пациентов с сопутствующей патологией со стороны сердечно-сосудистой системы, в когорту исследования не включались пациенты с тяжелыми проявлениями болезней системы кровообращения. Всем пациентам в течение длительной химиотерапии проводился тщательный клинический мониторинг в соответствии с действующими клиническими протоколами диагностики и лечения, при необходимости, назначалась сопроводительная терапия для коррекции нежелательных явлений, корректировались частота, дозировка, кратность приема противотуберкулезных лекарственных средств.

В структуре нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистых явлений в обеих группах наиболее часто выявлялось удлинение интервала QTcF. Частота удлинения интервала QTcF среди всех нежелательных явлений основной группе исследования составила 27.0% (24/89), в контрольной группе – 45.0% (40/88). Данное нежелательное явление регистрировалось у 37.0% (17/46) пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией и у 42.0% (33/79) пациентов без сердечно-сосудистой патологии. По данным нашего исследования удлинение интервала QTcF регистрировалось с одинаковой частотой у пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом без сопутствующей коморбидной сердечно-сосудистой патологии и с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией ($p = 0.597$). В то же время частота удлинения интервала QTcF в структуре среди всех нежелательных явлений преобладала у пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом без сопутствующей коморбидной патологии ($p = 0.011$).

Удлинение интервала QTcF было легкой, умеренной, средней степени тяжести. Своевременная коррекция и тщательный мониторинг нежелательных явлений позволили избежать развития жизнеугрожающих состояний в обеих группах пациентов. В связи с этим не было зарегистрировано отмены

противотуберкулезных препаратов из-за нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе, из-за удлинения интервала QTcF.

Другими наиболее частыми нежелательными явлениями со стороны сердечно-сосудистой системы в когорте пациентов регистрировались синусовая тахикардия и неспецифические изменения на ЭКГ. В когорте с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией данные изменения регистрировались у 16/46 (35.0%) и 20/46 (43.0%) пациентов соответственно. У пациентов без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии данные изменения регистрировались в 11.0% (9/79) и 20.0% (16/79) случаев соответственно. При сравнении групп исследования синусовая тахикардия ($p = 0.002$) и неспецифические изменения на ЭКГ ($p = 0.002$) чаще возникали у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Находящиеся по частоте на втором и третьем месте нежелательные явления были легкой, умеренной, средней степени тяжести и не требовали отмены противотуберкулезных лекарственных средств.

Наибольшая частота сердечно-сосудистых нежелательных явлений была выявлена в течение первого месяца лечения пациентов, далее, на протяжении лечения она снижалась, что может косвенно указывать на отсутствие накопительного кардиотоксического эффекта деламанид-содержащих режимов лечения.

Эффективность лечения

Эффективность лечения, оцененная по конверсии мокроты через 6 месяцев, была достигнута у 43/46 (93.0%) пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией и у 72/79 (91.0%) пациентов группы сравнения ($p = 0.643$).

В основной группе 40/46 (88.0%) пациентов успешно завершили лечение, в группе сравнения – 70/79 (89.0%) ($p = 0.785$).

Более подробная информация об исходах и эффективности лечения пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью и коморбидной сердечно-сосудистой патологией, а также без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии представлена в таблицах 4, 5.

Таким образом, по критериям конверсии мокроты через 6 месяцев лечения деламанид-содержащими режимами и результатам лечения (успешности) обе группы были статистически сопоставимы.

При анализе отдаленных результатов лечения туберкулеза деламанид-содержащими режимами в основной группе пациентов рецидив после успешного лечения наблюдался у одного пациента (1/40, 3.0%), а в группе сравнения также у 1 пациента (1/70, 1.0%) ($p = 0,686$) (таблица 4, 5).

Table 3. Structure of patients with adverse events from the cardiovascular system, structure and severity of adverse events from the cardiovascular system in patients with M/XDR-TB without comorbid cardiovascular pathology receiving delamanid-containing regimens (N = 79)

Adverse event	Number patients with adverse events (N ₁ , (%))	Number of adverse events (N ₂ , (%))	Cases of adverse events				
			I	II	III	IV	V
Prolongation of the QTcF interval	33 (42)	40 (45)	27	4	9	–	–
Supraventricular extrasystoles	1 (1)	1 (1)	1	–	–	–	–
Ventricular extrasystoles	–	–	–	–	–	–	–
Atrioventricular blocks	1 (1)	1 (1)	1	–	–	–	–
Bundle branch block	4 (5)	4 (5)	4	–	–	–	–
Sinus arrhythmia	–	–	–	–	–	–	–
Sinus bradycardia	12 (15)	14 (16)	14	–	–	–	–
Sinus tachycardia	9 (11)	9 (10)	9	–	–	–	–
Arterial hypertension	1 (1)	1 (1)	–	1	–	–	–
Nonspecific ECG changes	16 (20)	17 (19)	17	–	–	–	–
Other	1 (1)	1 (1)	–	–	–	–	1
Total	79 (100)*	88 (100)*	73	5	9	–	1

Характеристики	n/N(%)
Негативация посева мокроты через 6 месяцев	43/46 (93%)
<i>Результаты лечения</i>	
Успешное лечение	–
Излечен	40/46 (88%)
Лечение завершено	–
Неуспешное лечение	–
Неудача в лечении	2/46 (4%)
Смерть	2/46 (4%)
Потеря от наблюдения	2/46 (4%)
Рецидив через 6 месяцев (после успешного лечения)	–
Рецидив через 12 месяцев (после успешного лечения, N = 40)	1/40 (3%)

Characteristics	n/N(%)
Negative sputum culture after 6 months	43/46 (93%)
<i>Treatment results</i>	
Successful treatment	–
Cured	40/46 (88%)
Treatment completed	–
Unsuccessful treatment	–
Failure in treatment	2/46 (4%)
Death	2/46 (4%)
Loss of follow up	2/46 (4%)
Relapse after 6 months (after successful treatment, N = 40)	–
Relapse after 12 months (after successful treatment, N = 40)	1/40 (3%)

Характеристики	n/N(%)
Негативация посева мокроты через 6 месяцев	72/79 (91%)
<i>Результаты лечения</i>	
Успешное лечение	–
Излечен	70/79 (89%)
Лечение завершено	–
Неуспешное лечение	–
Неудача в лечении	3/79 (4%)
Смерть	3/79 (4%)
Потеря от наблюдения	3/79 (4%)
Рецидив через 6 месяцев (после успешного лечения)	–
Рецидив через 12 месяцев (после успешного лечения)	1/70 (1%)

Таблица 4. Эффективность лечения у пациентов с М/ШЛУ-ТБ и коморбидной сердечно-сосудистой патологией, получающих деламанид-содержащее лечение (N = 46)

Table 4. Efficacy of treatment in patients with M/XDR-TB and comorbid cardiovascular disease receiving delamanid-containing treatment (N = 46)

Таблица 5. Эффективность лечения у пациентов с М/ШЛУ-ТБ и коморбидной сердечно-сосудистой патологией, получающих деламанид-содержащее лечение (N = 79)

Table 5.
Efficacy of treatment in patients with M/XDR-TB and comorbid cardiovascular disease receiving delamanid-containing treatment (N = 79)

Characteristics	n/N(%)
Negative sputum culture after 6 months	72/79 (91%)
<i>Treatment results</i>	
Successful treatment	
Cured	70/79 (89%)
Treatment completed	–
Unsuccessful treatment	
Failure in treatment	3/79 (4%)
Death	3/79 (4%)
Loss of follow up	3/79 (4%)
Relapse after 6 months (after successful treatment, N = 40)	–
Relapse after 12 months (after successful treatment, N = 40)	1/70 (1%)

Выводы

Лечение взрослых пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью и коморбидной сердечно-сосудистой патологией деламанид-содержащими режимами является эффективным (конверсия мокроты через 6 месяцев наблюдалась у 72/79 (91.0%) пациентов, успешно завершили лечение 70/79 (89.0%) пациентов. При анализе отдаленных результатов лечения регистрируется низкая частота рецидивов после завершения лечения. Рецидив туберкулеза был выявлен у одного пациента с коморбидной сердечно-сосудистой патологией через год после успешного завершения лечения (1/40, 3.0%). Результаты лечения сопоставимы с аналогичными в группе пациентов, не имеющих коморбидную сердечно-сосудистую патологию на момент начала приема противотуберкулезных лекарственных средств (при сравнении конверсии мокроты через 6 месяцев лечения, получении успешных результатов лечения туберкулеза) ($p > 0.05$).

REFERENCES

- World Health Organization. *Global tuberculosis report 2021* [electronic resource]. Geneva: WHO, 2021. 232 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>. (accessed 07.09.2022).
- Halleux C.M., Falzon D., Merle C., Jaramillo E., Mirzayev F., Olliaro P., Weyer K. The world health organization global aD5M database: generating evidence on the safety of new treatment regimens for drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*, 2018, vol. 51(3), pp. 1701643. doi: 10.1183/13993003.01643-2017.
- World Health Organization. *Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment* [electronic resource]. Geneva: WHO, 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539517/>. (accessed 21.08.2022).
- Klimuk D., Skrahina A., Dziusmikeyeva M., Dankova A., Tyshko M., Ilyasova E., Akulov V., Skrahina A. Structure of the pool of patients with tuberculosis on symptomatic treatment in the Republic of Belarus. *Recept*, 2020, vol. 23, no. 5, pp. 709-713. (in Russian).
- World Health Organization. *Position statement on the use of delamanid for multi-drug-resistant tuberculosis* [electronic resource]. Geneva: WHO, 2018. Available at: <https://www.who.int/tb/publications/2018/WHOPositionStatement-DelamanidUse.pdf?ua=1>.
- von Groote-Bidlingmaier F., Patientia R., Sanchez E., Balanag Jr V., Ticona E., Segura P., Cadena E., et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *Lancet Respir Med*, 2019, vol. 7(3), pp. 249-259. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30426-0.
- Pontali E., Sotgiu G., Tiberi S., Tadolini M., Visca D., D'Ambrosio L., Centis R., Spanevello A., Migliori G.B. Combined treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline and delamanid: a systematic review. *Eur Respir J*, 2018, vol. 52(1), pp. 1800934. doi: 10.1183/13993003.00934-2018.
- Viktorova I.A., Bagisheva N.V., Moiseyeva M.V., Mordyk A.V., Aroyan A.R., Filipenko G.V., Samsunov K.Yu., Stativka E.A. Treatment for ischemic heart disease in patients with tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Rus. med. zhurnal*, 2021, vol. 29, no. 1, pp. 10-16. (in Russian).
- Ibragimova M.R., Bagisheva N.V., Ibragimova A.R. Cardiopulmonary comorbidity: effects of cardiovascular diseases on the course of chronic obstructive pulmonary disease and newly diagnosed tuberculosis. *Sibirskiy med. zhurnal (g. Tomsk)*, 2017, vol. 32, no. 1, pp. 70-73. (in Russian).
- World Health Organization. *Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment* [electronic resource]. Geneva: WHO, 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539517/>. (accessed 21.08.2021).
- Ferlazzo G., Mohr E., Laxmeshwar C., Hewison C., Hughes J., Jonckheere S., Khachatryan N., De Avezedo V., Egazaryan L., Shroufi A., Kalon S., Cox H., Furin J., Isaakidis P. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2018, vol. 18(5), pp. 536-544. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30100-2.
- Borisov S., Danila E., Maryandyshv A., Dalcolmo M., Miliuskas S., Kuksa L., Manga S., Skrahina A., Diktanas S., Codecasa L.R., et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. *Eur Respir J*, 2019, vol. 54(6), pp. 1901522. doi: 10.1183/13993003.01522-2019.
- Harausz E., Cox H., Rich M., et al. QTc prolongation and treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015 vol. 19, pp. 385-391.
- Szumowski J.D., Lynch J.B. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Drug Des Devel Ther*, 2015, vol. 9, pp. 677-682.
- Gupta R., Geiter L.J., Hafkin J., et al. Delamanid and QT prolongation in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Tuberc Lung Dis*, 2015, vol. 19, pp. 1261-1262.
- Diagnosis and treatment of patients with tuberculosis (adults, children): clinical protocol*. 2019. (in Russian).
- Medical dictionary for regulatory activities (MedDRA)* [electronic resource]. 2019. Available at: <https://www.meddra.org/>. (accessed: 23.11.2019).
- US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. *Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0*. [electronic resource] 2017. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* [electronic resource]. Available at: <https://www.ema.europa.eu>.

Деламанид-содержащие режимы имеют относительно благоприятный профиль сердечно-сосудистой безопасности у пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией. Частота нежелательных явлений у пациентов с туберкулезом и коморбидной сердечно-сосудистой патологией со стороны сердечно-сосудистой системы составляет 78.0% (36/46). В структуре всех нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы наиболее часто регистрировалось удлинение интервала QTcF (24/89, 27.0%), данное нежелательное явление было зарегистрировано у 37.0% (17/46) пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией. По данным нашего исследования удлинение интервала QTcF регистрировалось с одинаковой частотой у пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом без сопутствующей коморбидной сердечно-сосудистой патологии и с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией ($p = 0.597$).

Несмотря на большое количество нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, большинство из них были легкой степени тяжести и легко управляемы на программном уровне.

Источники финансирования

Работа выполнена в рамках НИОК(Т)Р «Разработать и внедрить комплексный метод лечения пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью и коморбидными заболеваниями сердечно-сосудистой системы» раздела научного обеспечения подпрограммы «Противодействие распространению туберкулеза» государственной программы «Здоровья народа и демографическая безопасность на 2021–2025 годы», № госрегистрации 20200292.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1611>

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Д.С. Герасименко

Белорусский государственный медицинский университет, кафедра кардиологии и внутренних болезней, г. Минск, Беларусь
E-mail: modimu@tut.by

УДК 616.366-089.87-06:616.12-008.331.1-07-08

Ключевые слова: кардиоваскулярные факторы риска, острый холецистит, холецистэктомия, острый коронарный синдром, артериальная гипертензия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Д.С. Герасименко. Результаты оценки показателей артериального давления у пациентов после холецистэктомии. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 2, С. 1611–1614.

Введение. С учетом изменения патогенетического вектора в сторону изучения коморбидности, сохраняет актуальность поиск способов по снижению кардиоваскулярного риска в специфических подгруппах пациентов с умеренным, необычным или неопределяемым уровнями риска (например, у пациентов с фоновыми острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости)

Цель. Оценка показателей артериального давления у пациентов с острым острым калькулезным холециститом.

Материал и методы. В основную группу пациентов входили лица, имевшие острый калькулезный холецистит, который разрешался хирургическим методом с назначением кардиопротективной терапии (ацетилсалициловая кислота и аторвастатин). В первую группу сравнения вошли пациенты с острым калькулезным холециститом, хирургическим методом лечения, но без кардиопротективной терапии. Вторая группа сравнения была

сформирована из числа пациентов, страдающих острым калькулезным холециститом без хирургического лечения, но с назначением кардиопротективной терапии.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного исследования было выявлено преобладание пациентов с артериальной гипертензией в выборке. 72% пациентов имели повышенные цифры АД при госпитализации в хирургическое отделение. Несмотря на положительные результаты по контролю АД на стационарном этапе, гипертензивный профиль АД был зарегистрирован у большинства пациентов при повторном визите в позднем послеоперационном периоде. При анализе госпитализаций по поводу ОКС в позднем послеоперационном периоде было также выявлено преобладание у пациентов гипертензивного профиля АД во всех исследуемых группах.

Заключение. Развитие острого коронарного синдрома происходило на фоне недостаточного контроля АД у пациентов после холецистэктомии.

RESULTS OF THE EVALUATION OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE INDICES IN PATIENTS AFTER CHOLECYSTECTOMY

D. Herasimionak

Belarusian State Medical University, Department of Cardiology and Internal Diseases, Minsk, Belarus

Key words: cardiovascular risk factors, acute cholecystitis, cholecystectomy, arterial hypertension, acute coronary syndrome.

FOR REFERENCES. D. Herasimionak. Results of estimation arterial blood pressure indices in patients after cholecystectomy. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1611–1614.

Background. In view of the changes in the pathogenetic vector towards the study of comorbidity, searching for the ways of cardiovascular risk reduction is still relevant nowadays in specific subgroups of patients with moderate, unusual or undetectable risk levels (for example, in patients with accompanying acute surgical diseases of the abdominal cavity)

Aim. Evaluation of arterial blood pressure indices in patients with acute calculous cholecystitis.

Material and methods. The main group consisted of patients with acute calculous cholecystitis who underwent urgent cholecystectomy and were administered cardioprotective therapy (acetylsalicylic acid and atorvastatin). The first comparison group was formed from patients who underwent urgent cholecystectomy, but did not received cardioprotective therapy. The second comparison

group was formed from patients who received cardioprotective therapy, but did not undergo cholecystectomy.

Results and discussion. As a result of the study, the prevalence of patients with arterial hypertension (HTN) in the cohort was revealed. 72% of in-patients had elevated blood pressure (BP) on admission to the surgical department. Despite the positive results on the HTN control at the inpatient stage, the second follow-up revealed hypertensive BP profiles in most patients in the late postoperative period. The analysis of hospitalizations for acute coronary syndrome (ACS) in the late postoperative period also revealed the predominance of hypertensive blood pressure profiles in patients in all study groups.

Conclusion. Development of ACS emerged in circumstances of poor HTN control.

Введение

В мире около 234 млн. человек переносят некардиальные хирургические вмешательства ежегодно, что соответствует по 1 вмешательству на 25 человек. В развитых странах частота периоперационной летальности и значимых осложнений при выполнении хирургических вмешательств в условиях стационара достигает 0,4–0,5% и 3%–16%, соответственно. До 42% данных неблагоприятных событий связаны с сердечно-сосудистыми осложнениями. Примерно половина из них, согласно исследованиям, могли быть предотвращены при проведении предоперационной корректной оценки кардиоваскулярного риска [1, 2]. С другой стороны, в некоторых случаях некардиальному хирургическому вмешательству может предшествовать длительная подготовка, которая может включать обширное предоперационное кардиологическое обследование, например, у пациентов с ишемической болезнью сердца. В тоже время углубленное предоперационное кардиологическое обследование не всегда приводит к достоверному улучшению результатов хирургического лечения [3, 4]. Неизбирательное обширное предоперационное кардиологическое обследование является в некоторых ситуациях неэффективным способом использования медицинских средств и может привести к выполнению необоснованных и рискованных процедур [3]. В дополнение к нецелевой трате ресурсов, ненужные тестирования может нанести вред пациенту, задерживая хирургическое вмешательство. Для того чтобы предоперационное кардиологическое обследование могло бы быть признано эффективным, оно должно достоверно повлиять на исход заболевания и иметь благоприятное соотношение польза / риск [4, 5]. Поэтому очень важно для практикующего специалиста хирургического и терапевтического профиля, иметь в арсенале такой диагностический скрининговый инструмент, который бы помог обозначить именно ту категорию пациентов, которые получат наибольшую пользу от углубленного предоперационного кардиологического обследования, например, в случае экстренной абдоминальной хирургии. В отдельных случаях предоперационная оценка риска должна рассматриваться как возможность для тщательного медицинского обследования у пациентов, которые ранее, возможно, пренебрегали контактами с системой здравоохранения [3, 6, 7].

Цель

Оценка показателей артериального давления у пациентов с острым калькулёзным холециститом.

Материал и методы

В наше исследование были включены пациенты с острым калькулёзным холециститом, имевших средний, высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск и которым была показана холецистэктомия. В основную группу пациентов (группа ОКТ) входили лица, имевшие острый калькулёзный холецистит, который разрешался хирургическим методом с назначением кардиопротективной терапии (ацетилсалициловая кислота и аторвастатин). В первую группу сравнения вошли пациенты с острым калькулёзным холециститом, хирургическим методом лечения, но без кардиопротективной терапии (группа ОК). Вторая группа сравнения была сформирована из числа пациентов, страдающих острым калькулёзным холециститом без хирургического лечения, но с назначением кардиопротективной терапии (группа КТ). Нами проводился анализ результатов исходно и в течение 40–45 суток после холецистэктомии, либо в течение 30–35 суток после выписки из стационара в случае консервативного ведения. Оценка показателей артериального давления проводилась с помощью ручного тонометра по методу Короткова в кабинете врача.

Обработка полученных данных производилась с использованием статистических пакетов Excel, Statistica (версия 10.0, Stat Soft, Inc., USA). Для описания количественного признака с распределением в выборке, отличным от нормального, использовалась Медиана (Me) с указанием интерквартильного интервала (значения 25-го и 75-го перцентилей). При сравнении признака в двух независимых группах расчеты проводились с помощью непараметрического теста Манна-Уитни, в зависимых группах критерий Вилкоксона. Различия в группах считали, как значимые, при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ($p < 0,05$). При сопоставлении трех независимых групп с распределением признака, отличным от нормального, достоверность различий рассчитывалась методом рангового анализа вариаций по Краскелу-Уолису, при отклонении нулевой гипотезы ($p < 0,05$) проводилось попарно сравнение групп методом Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Анализ показателей артериального давления продемонстрировал достоверное снижение как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) артериального давления (АД) во всех исследуемых группах на 4–6 сутки пребывания в стационаре по сравнению с исходными показателями. Установлено достоверное снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в группах пациентов, у которых выполнялась холецистэктомия, к концу наблюдения. Показатели артериаль-

Артериальное давление у пациентов с острым холециститом (n = 164)

Blood pressure in patients with acute cholecystitis (n = 164)

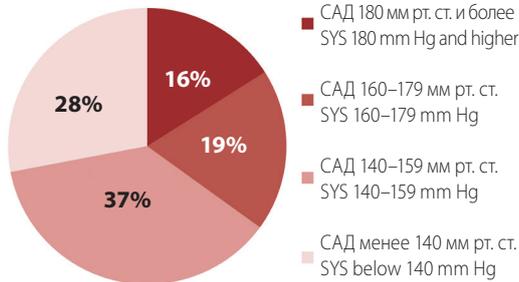


Рисунок 1. Распределение пациентов по уровням САД в 1 сутки госпитализации

Fig.1. Shares by systolic blood pressure on the first inpatient day

ного давления пациентов при поступлении в стационар и динамическом наблюдении представлены в таблице 1.

Медианы основных показателей артериального давления не различались в группах пациентов при поступлении, также, как и распространенность различных вариантов степени повышения артериального давления. Наблюдалась тенденция к преобладанию преимущественно более тяжелых форм артериальной гипертензии (АГ) (2 и 3 степени) среди исследуемых пациентов. Распределение пациентов по степени повышения систолического артериального давления (САД) представлено на рисунке 1.

В последующем мы проводили статистический анализ показателей артериального давления на втором визите после амбулаторного этапа спустя 30–35 суток после выписки из стационара или 40–45 суток после хирургического вмешательства. Пациентам измерялось артериальное давление в кабинете врача. В последующем мы сравнили полученные результаты с данными стационарного этапа раннего послеоперационного периода. Полученные данные представлены в таблице 2.

Как видно из представленных результатов, показатели АД у пациентов основной и 1-й группы сравнения в большинстве своем находились вне пределов нормальных значений и оказались достоверно выше к моменту второго визита по сравнению с ранним послеоперационным периодом.

Данное обстоятельство свидетельствует о плохом контроле АД у пациентов на амбулаторном этапе, что могло явиться провоцирующим фактором обострения сердечно-сосудистых заболеваний у некоторых из них.

Далее мы провели анализ обращаемости пациентов за медицинской помощью через 30–35 суток после выписки из стационара в случае консервативного ведения или

Таблица 1. Показатели артериального давления на стационарном этапе

Значение (Ме (25-й; 75-й процентиля))	Точки наблюдения	Группа ОКТ (n = 63)	Группа ОК (n = 59)	Группа КТ (n = 20)
ЧСС (в мин)	1 сутки	78 (72; 88)	76 (72; 84)	80 (72; 86,25)
	2 (3)° сутки	72,5 (68; 79,5)	74,5 (68; 78,75)	70 (66; 76)
	4 (6)° сутки	72 (64; 76)*	73 (65; 77)*	70 (64; 72,25)
Систолическое АД (мм рт.ст.)	1 сутки	140 (130; 160)	140 (130; 160)	155 (140; 168,8)
	2 (3)° сутки	130 (121,2; 140)	140 (120; 145)	132,5 (121,2; 147,5)
	4 (6)° сутки	130 (120; 140)*	130 (120; 140)*	132,5 (123,8; 140)*
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	1 сутки	90 (80; 100)	85 (80; 90)	90 (80; 100)
	2 (3)° сутки	80 (80; 90)	80 (75,75; 90)	80 (80; 87,5)
	4 (6)° сутки	80 (80; 85)*	80 (76,25; 89)*	80 (80; 82,5)*

Примечание: * – достоверность различий между показателями в 1 и 4 (6) сутки наблюдения в каждой группе (* – $p < 0,05$), ° – в скобках указаны сроки исследования для пациентов группы КТ.

Table 1. Inpatient parameters of central hemodynamics

Parameter (Me (25th; 75th percentile))	Days of management	ACT Group (n = 63)	AC Group (n = 59)	CT Group (n = 20)
HR (bpm)	day 1	78 (72; 88)	76 (72; 84)	80 (72; 86.25)
	day 2 (3)°	72.5 (68; 79.5)	74.5 (68; 78.75)	70 (66; 76)
	day 4 (6)°	72 (64; 76)*	73 (65; 77)*	70 (64; 72.25)
Systolic BP (mm Hg)	day 1	140 (130; 160)	140 (130; 160)	155 (140; 168.8)
	day 2 (3)°	130 (121.2; 140)	140 (120; 145)	132.5 (121.2; 147.5)
	day 4 (6)°	130 (120; 140)*	130 (120; 140)*	132.5 (123.8; 140)*
Diastolic BP (mm Hg)	day 1	90 (80; 100)	85 (80; 90)	90 (80; 100)
	day 2 (3)°	80 (80; 90)	80 (75.75; 90)	80 (80; 87.5)
	day 4 (6)°	80 (80; 85)*	80 (76.25; 89)*	80 (80; 82.5)*

Note: * – the significance of the differences between the indicators on the 1st and 4th (6th) days of management in each group (* – $p < 0.05$), ° – the examination days for CT patients are indicated in parentheses.

Таблица 2. Показатели артериального давления на амбулаторном этапе

Значение (Ме (25-й; 75-й процентиля))	Точки наблюдения	Группа ОКТ (n = 63)	Группа ОК (n = 59)	Группа КТ (n = 20)
ЧСС (в мин)	4 (6)° сутки	72 (64; 76)	73 (65; 77)	70 (64; 72,25)
	40–45 сутки	73 (69; 80)	72 (66; 78)	67 (60; 88)
Систолическое АД (мм рт.ст.)	4 (6)° сутки	130 (120; 140)	130 (120; 140)	132,5 (123,8; 140)
	40–45 сутки	150 (130; 160)*	140 (130; 160)*	155 (140; 168,8)
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	4 (6)° сутки	80 (80; 85)	80 (76,25; 89)	80 (80; 82,5)
	40–45 сутки	90 (85; 95)*	90 (80; 90)*	85 (80; 100)

Примечание: * – достоверность различий между показателями в 1 и 4 (6) сутки наблюдения в каждой группе (* – $p < 0,05$), ° – в скобках указаны сроки исследования для пациентов группы КТ.

Table 2. Outpatient parameters of blood pressure

Parameter (Me (25th; 75th percentile))	Days of management	ACT Group (n = 63)	AC Group (n = 59)	CT Group (n = 20)
HR (bpm)	day 4 (6)	72 (64; 76)	73 (65; 77)	70 (64; 72.25)
	days 40–45	73 (69; 80)	72 (66; 78)	67 (60; 88)
Systolic BP (mm mercury)	day 4 (6)	130 (120; 140)	130 (120; 140)	132.5 (123.8; 140)
	days 40–45	150 (130; 160)*	140 (130; 160)*	155 (140; 168.8)
Diastolic BP (mm mercury)	day 4 (6)	80 (80; 85)	80 (76.25; 89)	80 (80; 82.5)
	days 40–45	90 (85; 95)*	90 (80; 90)*	85 (80; 100)

Note: * – the significance of the differences between the indicators on the 1st and 4th (6th) days of management in each group (* – $p < 0.05$), ° – the examination days for CT patients are indicated in parentheses.

40–45 суток после хирургического вмешательства (табл. 3).

Частота госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) стремилась к более высокому показателю среди пациентов, перенесших холецистэктомию, но

Таблица 3.
Частота обращения за медицинской помощью амбулаторно

Признак, %	Группа ОКТ (n = 63)	Группа ОК (n = 59)	Группа КТ (n = 20)
По поводу ОКС	9,52 (n = 6)	20,34 (n = 12)	10,00 (n = 2)
По поводу АГ	11,12 (n = 7)	16,94 (n = 10)	20,00 (n = 4)
По поводу ХСН	0	0	0
По другим причинам	6,35 (n = 4)	8,47 (n = 5)	0

Table 3.
The incidence of outpatient care

Parameter, %	ACT Group (n = 63)	AC Group (n = 59)	CT Group (n = 20)
For ACS	9.52 (n = 6)	20.34 (n = 12)	10.00 (n = 2)
For HTN	11.12 (n = 7)	16.94 (n = 10)	20.00 (n = 4)
For CHF	0	0	0
For other causes	6.35 (n = 4)	8.47 (n = 5)	0

Таблица 4.
Варианты ОКС без подъема ST у пациентов, госпитализированных на амбулаторном этапе

Признак, %	Группа ОКТ (n = 63)	Группа ОК (n = 59)	Группа КТ (n = 20)
Нестабильная стенокардия	7,93 (n = 5)	18,64 (n = 11)	10,00 (n = 2)
Субэндокардиальный инфаркт миокарда	1,58 (n = 1)	1,69 (n = 1)	0

Таблица 4.
Forms of non ST elevated ACS in the patients hospitalized during outpatient follow-up

Parameter, %	ACT Group (n = 63)	AC Group (n = 59)	CT Group (n = 20)
Unstable angina	7.93 (n = 5)	18.64 (n = 11)	10.00 (n = 2)
NSTEMI	1.58 (n = 1)	1.69 (n = 1)	0

Таблица 5. Показатели ЧСС и артериального давления у пациентов с ОКС

Значение (Me (25-й; 75-й процентиля))	Группа ОКТ (n = 6)	Группа ОК (n = 12)	Группа КТ (n = 2)
ЧСС (в мин)	72 (71; 74)	71 (67; 78)	78 (60; 96)
Систолическое АД (мм рт.ст.)	155 (150; 165)	145 (130; 160)	180 (140; 220)
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	90 (85; 90)	90 (82; 90)	100 (80; 120)

Table 5. Heart rate and blood pressure indices in patients with ACS

Parameter (Me (25th; 75th percentile))	ACT Group (n = 6)	AC Group (n = 12)	CT Group (n = 2)
HR (bpm)	72 (71; 74)	71 (67; 78)	78 (60; 96)
Systolic BP (mm Hg)	155 (150; 165)	145 (130; 160)	180 (140; 220)
Diastolic BP (mm Hg)	90 (85; 90)	90 (82; 90)	100 (80; 120)

не получавших кардиопротективной терапии, но не достигла статистически значимой разницы.

Структура диагнозов у пациентов, перенесших госпитализацию по поводу ОКС, была следующей (табл. 4).

Большинство пациентов, госпитализированных по поводу ОКС без подъема ST имели диагноз нестабильной стенокардии и лишь 2 пациента были госпитализированы

по поводу субэндокардиального инфаркта миокарда. Статистически значимых различий по распространенности разных форм ОКС без подъема ST в группах пациентов выявлено не было.

В последующем мы оценивали параметры артериального давления при госпитализации пациентов по поводу ОКС. Результаты представлены в таблице 5.

В результате анализа показателей артериального давления у пациентов, госпитализированных по поводу ОКС на амбулаторном этапе наблюдения, было установлено, что подавляющее большинство пациентов имело высокие уровни артериального давления.

Заключение

1. Как показали результаты исследования, только 28% пациентов имели нормальные цифры артериального давления в первые сутки госпитализации по поводу острого калькулёзного холецистита. За время госпитализации удалось достичь удовлетворительного контроля у АГ у большинства пациентов, в результате было достигнуто достоверное снижение показателей АД во всех исследуемых группах при динамическом контроле.

2. Анализ показателей артериального давления после месячного амбулаторного этапа продемонстрировал неудовлетворительный контроль АГ пациентами, о чем свидетельствовали более высокие цифры АД на втором визите по сравнению с показателями второй половины стационарного этапа.

3. Обострение сердечно-сосудистых заболеваний происходило на фоне недостаточного контроля АГ на амбулаторном этапе. Так, в результате анализа амбулаторных данных, было установлено, что во время госпитализации пациентов по поводу ОКС фиксировались высокие цифры АД во всех исследуемых группах.

Источник финансирования: работа выполнялась в рамках инновационного проекта по созданию новых технологий, приборов, материалов и социальным проблемам «Разработать и внедрить метод профилактики кардиоваскулярных осложнений у пациентов с острой патологией гепатобилиарной системы». № гос. регистрации: 20151649 от 22.10.2015.

Конфликт интересов: отсутствует.

REFERENCES

- Chaudhry W., Mylan C. Cohen Cardiac Screening in the Noncardiac Surgery Patient. *Surgical Clinics of North America*, 2017, vol. 97, no. 4, pp. 717–732.
- Weiser T.G., Regenbogen S.E., Thompson K.D., Haynes A.B., Lipsitz S.R., Berry W.R., Gawande A.A. An estimation of the global volume of surgery: a modeling strategy based on available data. *Lancet*, 2008, vol. 372, pp. 139–144.
- Kritcharides L. Preoperative assessment: a cardiologist's perspective. *Aust Prescr*, 2014, vol. 37, pp. 188–191.
- Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.-T., Corrà U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S. et al. Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed

with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2016, vol. 37, no. 29, pp. 2315–2381.

- Devereaux P.J., Sessler D.I. Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery. *N Engl J Med*, 2015, vol. 373, pp. 2258–2269.
- The Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. *JAMA*, 2019, vol. 321(30), pp. E830–E837.
- International Surgical Outcomes Study group. Global patient outcomes after elective surgery; prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br J Anaesth*, 2016, vol. 117(5), pp. 601–609.

Поступила 11.07.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1615>

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ НЕКОМПАКТНОЙ И ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

С.М. Комиссарова, Н.М. Ринейская, Т.В. Севрук, А.А. Ефимова

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», 220036, ул. Розы Люксембург, д. 110Б, Минск, Республика Беларусь

УДК 616.127-091.8-06:616.1

Ключевые слова: *некомпактная кардиомиопатия; дилатационная кардиомиопатия; прогрессирующая сердечная недостаточность; желудочковые тахикардии; тромбэмболические события; факторы риска развития кардиоваскулярных событий.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. С.М. Комиссарова, Н.М. Ринейская, Т.В. Севрук, А.А. Ефимова. Факторы риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с сочетанием некомпактной и дилатационной кардиомиопатии. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 2, С. 1615–1624.

Цель – выявить факторы, ассоциированные с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями в когорте пациентов с сочетанием некомпактной (НКМП) и дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) для идентификации пациентов высокого риска.

Материалы и методы. Обследовано 104 пациентов с сочетанием НКМП и ДКМП в возрасте от 31 до 52 лет (медиана возраста 41 года; мужчин – 81; женщин – 23), которым помимо традиционных клинических методов исследования, выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием гадолинием. Конечные точки исследования включали прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) до III функционального класса (ФК) NYHA, требующее госпитализации, желудочковые тахикардии и эмболические события.

Результаты. За период наблюдения 24 (от 7 до 183) месяца зарегистрированы неблагоприятные сердечно-сосудистые события у 84 (80,7%) пациентов, из них прогрессирование ХСН до ФК III NYHA – у 47 (45,2%). Однофакторный анализ показал, что независимыми факторами риска прогрессирования ХСН являлись следующие характеристики: симптомы ХСН II ФК при исходном обследовании (ОР 15,4; 95% ДИ 1,9–125,3, $p = 0,0002$), мужской пол (ОР 4,6; 95% ДИ 1,3–16,1, $p = 0,01$), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $< 40\%$ (ОР 1,3; 95% ДИ 1,1–1,4, $p = 0,0004$), увеличение индекса конечно-диастолического объема (ИКДО) (ОР 1,02; 95% ДИ 1,01–1,04, $p = 0,0262$), увеличение индекса конечно-систолического объема (ИКСО)

(ОР 1,04; 95% ДИ 1,01–1,06, $p = 0,0080$), фракция изменения площади правого желудочка (ФИП ПЖ) (ОР 0,9; 95% ДИ 0,8–1,0, $p = 0,0478$) по данным трансторакальной эхокардиографии (ТТЭ), снижение уровня глобальной продольной деформации (GLS) $\leq 11\%$ (ОР 4,7; 95% ДИ 1,2–17,4, $p = 0,0207$) по данным 2D Strain и масса фиброза миокарда по данным МРТ сердца с отсроченным контрастированием (ОР 0,94; 95% ДИ 0,9–1,0, $p = 0,0329$).

У 26 (25,0%) пациентов развились желудочковые тахикардии, факторами риска которых были: наличие желудочковой экстрасистолы (ЖЭС) > 500 уд/мин (ОР 45; 95% ДИ 7,5–751,2, $p = 0,0005$) при суточном мониторировании (СМ) ЭКГ, снижение уровня GLS $\leq 11\%$ (ОР 5,3; 95% ДИ 1,03–27,4, $p = 0,0282$) по данным 2D Strain.

У 11 (10,6%) развились эмболические события, предикторами которых были: фибрилляция/трепетание предсердий (ОР 24; 95% ДИ 3,0–188,2, $p = 0,0037$), индекс объема левого предсердия (иОЛП) (ОР 32,2; 95% ДИ 1,2–956, $p = 0,0352$) и ФВ ЛЖ $< 40\%$ по данным МРТ сердца (ОР 1,33; 95% ДИ 1,03–1,7, $p = 0,0269$).

Заключение. Факторами, ассоциированными с риском развития неблагоприятных событий являются наличие при исходном обследовании симптомов ФК СН II NYHA, мужской пол, ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, увеличение иОЛП ≥ 57 мл/м², снижение GLS $\leq 11\%$, наличие фиброза миокарда по данным МРТ сердца, ЖЭС > 500 уд/мин по данным СМ ЭКГ, которые могут быть применены для идентификации пациентов с высоким риском развития неблагоприятных событий.

RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH A COMBINATION OF NON-COMPACTION AND DILATED CARDIOMYOPATHY

S. Komissarova, N. Rineiska, T. Sevruk, A. Efimova

State Institution Republican Scientific and Practical Centre of Cardiology, 220036, R. Luxemburg 110, Minsk, Belarus
nadya.rin@gmail.com

Key words: *non-compaction cardiomyopathy; dilated cardiomyopathy; progressive heart failure; ventricular tachyarrhythmias; thromboembolic events; risk factors for the development of cardiovascular events.*

FOR REFERENCES. V.A. Sujayeva, S. Komissarova, N. Rineiska, T. Sevruk, A. Efimova. Risk factors for the development of adverse cardiovascular events in patients with a combination of non-compaction and dilated cardiomyopathy. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1615–1624.

The objective is to identify factors associated with adverse cardiovascular events in a cohort of patients with a combination of non-compaction (NCCM) and dilated cardiomyopathy (DCM) in order to reveal high-risk patients.

Materials and methods. 104 patients with a combination of NCCM and DCM aged 31 to 52 years (median age 41 years; 81 men; 23 women) were examined, who, in addition to traditional clinical research methods, underwent cardiac magnetic resonance (CMR) imaging with late gadolinium enhancement. The endpoints of the study included progression of chronic heart failure (CHF) to functional class (FC) III NYHA requiring hospitalization, ventricular tachyarrhythmias and thromboembolic events.

Results. During the 24-month follow-up period (from 7 to 183) adverse cardiovascular events were registered in 84 (80.7%) patients, of which progression of CHF to FC III NYHA – in 47 (45.2%). Univariate analysis showed that the following characteristics were independent risk factors for the progression of CHF: symptoms of CHF II FC at the initial examination (HR 15.4; 95% CI 1.9-125.3, $p = 0.0002$), male gender (HR 4.6; 95% CI 1.3-16.1, $p = 0.01$), LVEF < 40% (HR 1.3; 95% CI 1.1-1.4, $p = 0.0004$), an increase in left ventricular end-diastolic volume index (LV EDVI) (HR 1.02; 95% CI 1.01-1.04, $p = 0.0262$), an increase in left ventricular end-systolic volume index (LV ESVI) (HR 1.04; 95% CI 1.01-1.06, $p = 0.0080$), right ventricular

fractional area change (RV FAC) (HR 0.9; 95% CI 0.8-1.0, $p = 0.0478$) according to transthoracic echocardiogram (TTE) data, a decrease in global longitudinal strain (GLS) level $\leq 11\%$ (HR 4.7; 95% CI 1.2-17.4, $p = 0.0207$) according to 2D Strain and percentage of myocardial fibrosis according to CMR imaging with late gadolinium enhancement (HR 0.94; 95% CI 0.9-1.0, $p = 0.0329$).

26 (25.0%) patients developed ventricular tachyarrhythmias, associated with the following risk factors: premature ventricular contractions (PVCs) > 500 bpm (HR 45; 95% CI 7.5-751.2, $p = 0.0005$), a decrease in the GLS level $\leq 11\%$ (HR 5.3; 95% CI 1.03-27.4, $p = 0.0282$) according to 2D Strain data.

11 (10.6%) developed embolic events, the predictors of which were: atrial fibrillation/flutter (HR 24; 95% CI 3.0-188.2, $p = 0.0037$), left atrium volume index (LAVI) (HR 32.2; 95% CI 1.2-956, $p = 0.0352$) and LVEF < 40% according to CMR (HR 1.33; 95% CI 1.03-1.7, $p = 0.0269$).

Conclusion. Factors associated with the risk of adverse events are the presence at the initial examination of symptoms of FC II CH by NYHA, male gender, LVEF $\leq 40\%$, an increase in LAVI ≥ 57 ml/m², a decrease in GLS $\leq 11\%$, the presence of myocardial fibrosis according to CMR imaging with late gadolinium enhancement, PVCs > 500 bpm according to 24-hour ECG monitoring, which can be used to identify patients at high risk of adverse cardiovascular events.

Введение

Некомпактная кардиомиопатия (НКМП) описывается как отдельное заболевание, характеризующееся наличием двуслойного миокарда: тонкий уплотненный эпикардальный слой и более толстый трабекулярный эндокардиальный слой [1]. Американская кардиологическая ассоциация считает НКМП генетической кардиомиопатией [2]. В то время как Европейское общество кардиологов считает НКМП неклассифицируемой кардиомиопатией [3]. Прогностическое значение НКМП остается неясным, так как многие пациенты имеют доброкачественное течение заболевания. Однако в отдельных случаях, особенно при сочетании НКМП с другими кардиомиопатиями, прогноз неблагоприятный. Сочетание НКМП с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) является наиболее частым клиническим вариантом НКМП и ассоциировано с наиболее тяжелыми его клиническими проявлениями, такими как развитие прогрессирующей сердечной недостаточности (СН), злокачественных аритмий, системных тромбоэмболических осложнений и внезапной сердечной смерти (ВСС) [4].

ДКМП и НКМП со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) являются генетически и морфологически перекрывающимися состояниями, поскольку в обоих случаях может наблюдаться расширенная трабекулярная сеть [5–7]. Гипертрабекулярность левого желудочка может быть вызвана перегрузкой объемом, генетически факторами или и тем, и другим [7, 8].

Недавние исследования показали, что у пациентов с НКМП хуже прогноз по сравнению с контрольной группой пациентов с ДКМП [9]. Однако степень гипертрабеку-

лярности не была связана ни с ремоделированием ЛЖ, ни с исходами [10–12], при этом ФВ ЛЖ и позднее усиление гадолинием (LGE) по данным МРТ сердца являются двумя основными прогностическими факторами неблагоприятных событий и исходов, описанными до сих пор [12, 13]. Кроме того, стратификация рисков при НКМП является особенно сложной задачей, и конкретные рекомендации отсутствуют. Поэтому мы стремились разработать модель индивидуального прогнозирования сердечно-сосудистых событий у пациентов с НКМП в сочетании с ДКМП, чтобы улучшить прогностическую стратификацию и стратегию клинического ведения данной патологии.

Цель – выявить факторы, ассоциированные с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями в когорте пациентов с сочетанием НКМП с ДКМП для идентификации пациентов высокого риска.

Материалы и методы

В РНПЦ «Кардиология» в течение 3-х лет проспективно наблюдаются 211 пациентов с НКМП (медиана возраста 39 [18; 72] лет), из них: у 94 (44,5%) диагностирован изолированный фенотип и у 117 (55,5%) – сочетание с другими кардиомиопатиями, в том числе у 104 (49,2%) пациентов – сочетание с ДКМП; у 14 (6,6%) – с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). Все участники дали добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В данное исследование были включены только пациенты с сочетанием НКМП и ДКМП (104 из 211 пациентов – 49,2%) в возрасте от 31 до 52 лет (медиана возраста 41 лет; мужчин – 81, женщин – 23).

Критериями включения в исследование были следующие характеристики: наличие критериев некомпактного миокарда по данным двух методов визуализации: ЭхоКГ-критериев Jenni и соавт. [14], включающих соотношение некомпактного (NC) и компактного (C) слоев $NC/C > 2.0$ в конце систолы; многочисленных чрезмерно выдающихся трабекул и глубоких межтрабекулярных углублений; наличия > 2 трабекулярных углублений, снабжаемых внутрижелудочковой кровью по данным цветного доплеровского анализа; МРТ-критериев (S. Petersen) при конечно-диастолическом соотношении $NC/C \geq 2,3$ в одном из сегментов ЛЖ по длинным осям МРТ-изображения [15] и доли некомпактного миокарда $> 20\%$, согласно критериям A. Jaquier [16].

Сочетание НКМП с ДКМП определялось на основании следующих критериев: 1) снижение глобальной функции левого желудочка (ЛЖ) с ФВ ЛЖ $\leq 45\%$; 2) дилатация ЛЖ с индексом конечно-диастолического объема ЛЖ (ИКДО) ≥ 97 мл/м².

Пациентов не включали в исследование, если они: 1) были в возрасте младше 17 лет на момент включения в исследование; 2) прошло менее 6 месяцев от момента вступления в исследование; 3) были имплантированы ИКД/CRT-D до включения в исследование; 4) пациенты с вторичной этиологией НКМП, такие как легочные заболевания, иммунологические заболевания, кардиотоксические воздействия, системная гипертензия.

Клинико-инструментальное обследование помимо стандартных методов обследования (осмотр, сбор индивидуального и семейного анамнеза, электрокардиография, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру) выполняли трансторакальную эхокардиографию (ТТЭ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) с отсроченным контрастированием. Эхокардиографическое исследование проводилось на сканере экспертного класса IE-33 фирмы PHILIPS и Vivid 7 фирмы General Electric в соответствии с объединенными рекомендациями Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации эхокардиографии по количественной оценке структуры и функции камер сердца [17].

Помимо традиционно измеряемых показателей оценивали функцию ПЖ по систолической экскурсии в плоскости трикуспидального кольца (TAPSE) и проценту изменения фракционной площади (ФИП).

МРТ проводили на магнитно-резонансном томографе Magnetom Aera 1,5 T (Siemens, Германия) с использованием катушек Body 18 и электрокардиографической синхронизацией. Протокол МР-сканирования включал градиент-эхо последовательности с яркой кровью в кино-режиме (True Fast Imaging with Steady-state Precession) для морфологиче-

ской и функциональной оценки, градиент-эхо последовательности инверсия-восстановление (Phase-Sensitive Inversion Recovery) с отсроченным контрастированием через 10 минут. При контрастировании внутривенно вводили парамагнитное контрастное средство на основе гадолиния Gd DTPA-BMA (омнискан, GE Healthcare Nycomed) в расчете 0,1 ммоль/кг. Изображения анализировали на удаленной рабочей станции с использованием оригинального программного обеспечения для МРТ-исследования сердца (Syngo.via – Siemens, Германия).

Пациенты получали медикаментозное лечение в соответствии с рекомендациями ESC по лечению ХСН [18]: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) (52,9%), сакубитрил/валсартан (44,2%), бета-адреноблокаторы (98,0%), петлевые диуретики (47,1%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (88,5%), дигоксин (6,7%), непрямые антикоагулянты (37,5%) и варфарин (2,8%).

Хирургические и интервенционные вмешательства на собственном сердце включали имплантацию различных устройств: ЭКС – 1,9% пациентам, CRT-P – 4,8%, CRT-D – 2,9%, ИКД – 4,8%; радиочастотную абляцию (РЧА) по поводу различных аритмий – 5,8%, пластику/протезирование митрального/аортального клапанов – 3,8%, имплантацию MitraClip – 2,9%, ОТС – 12,5%.

Степень выраженности ХСН была диагностирована на основании клинических данных, а также лабораторным маркером ХСН – уровнем Nt-proBNP. ВСС определялась как неожиданная смерть, наступившая менее чем через 1 час после начала симптомов сердечного приступа.

Конечные точки исследования включали:

1. прогрессирование ХСН от ФК I – II до III NYHA, требующее госпитализации;
2. устойчивые желудочковые тахикардии и фибрилляция желудочков (ЖТ/ФЖ), требующие имплантации устройств (ИКД/CRT-D), внезапная сердечная смерть (ВСС) с успешной реанимацией;
3. эмболические события (эмболический инсульт или транзиторная ишемическая атака, эмболический инфаркт миокарда, эмболия периферических артерий).

Статистический анализ

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 12». На первоначальном этапе проводился анализ соответствия вида распределения количественных показателей закону нормального распределения, который выполнялся с использованием критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от соответствия /несоответствия вида распределения анализируемых признаков закону нормального распределе-

ния в расчетах использованы параметрические и непараметрические методы описательной статистики.

Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me [Q25; Q75], в случае нормального распределения – средним и стандартным отклонением в виде $m \pm SD$. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Манна-Уитни для показателей, которые не подчинялись закону нормального распределения. Для нормально распределенных величин использовался критерий Стьюдента или Уэлча (для неравных дисперсий).

Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. При исследовании таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат, в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, использовался точный критерий Фишера.

Для оценки влияния показателей, связанных с различными исходами, использо-

ван подход на базе конкурирующих рисков с использованием критерия Mantel-Cox.

Для установления уровней показателей, связанных с неблагоприятными исходами, использовался алгоритм максимального ранга [19].

Оценка кумулятивной инцидентности осуществлялась по J. Kalbfleisch et al. [20].

Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходные клинико-инструментальные характеристики пациентов с сочетанием НКМП и ДКМП представлены в таблице 1. Медиана возраста установления диагноза составила 40 (31; 52) лет, 81 (77,9) были мужчины, средняя ФВ ЛЖ по данным ТТЭ составляла $31,4 \pm 7,9\%$, у 74 (71,2)% она была $\leq 35\%$; по данным МРТ с отсроченным контрастированием средняя ФВ ЛЖ была $28,9 \pm 9,7$, у 81 (77,9%) она была $\leq 35\%$; у 56 (53,8%) пациентов был обнаружен фиброз миокарда.

Таблица 1.
Исходные клинико-инструментальные показатели в зависимости от наличия/отсутствия неблагоприятных событий у пациентов с сочетанием НКМП и ДКМП

Исходные параметры	Все пациенты с сочетанием НКМП и ДКМП	Группа без неблагоприятных событий	Группа с событиями	P Группа без/ с событиями
Клинические характеристики				
Возраст установления диагноза, лет	41 (31; 52)	34 (26; 48)	43 (34; 53)	0,1441
Пол, n (%)				
ж	23 (22,1)	8 (40) *	15 (17,9) *	0,0328
м	81 (77,9)	12 (60)	69 (82,1)	
ФК СН, n (%)				
I	6 (5,8)	4 (20) *	2 (2,4) *	0,0377
II	85 (81,7)	16 (80)	69 (82,1)	
III	13 (12,5)	–	13 (15,5)	
Наличие ПБЛНПГ, n (%)	33 (31,7)	4 (20)	29 (34,5)	0,2116
ЖЭС > 500/сутки, n (%)	56 (53,8)	5 (25)	51 (60,7)	0,0106
Наличие ФП/ТП, n (%)	35 (33,7)	2 (10)	33 (39,3)	0,0424
Nt-proBNP, пг/мл, Me (Q25; Q75)	1280 (879,3; 3195)	1003 (671; 2100)	1280 (877; 3578)	0,1539
Показатели ЭхоКГ				
иОЛП, мл/м ² , Me (Q25; Q75)	54,6 (40,5; 71,0)	47,0 (31,7; 55,4)	55,8 (43,3; 71,9)	0,0377
ФВ ЛЖ, %, $m \pm SD$	$31,4 \pm 7,9$	$37,4 \pm 5,9$	$30,1 \pm 7,7$	0,0000
Число пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, n (%)	87 (83,7)	14 (70)	73 (86,9)	0,0077
иКДО ЛЖ, мл/м ² , $m \pm SD$	$122,8 \pm 41,1$	$108,3 \pm 25,5$	$124,1 \pm 42,9$	0,0576
иКСО ЛЖ, мл/м ² , $m \pm SD$	$85,4 \pm 36,2$	$68,7 \pm 21,5$	$88 \pm 37,2$	0,0286
ФИП ПЖ, %, $m \pm SD$	$34,9 \pm 10$	$40,1 \pm 11,1$	$28,8 \pm 7$	0,0446
TAPSE, мм, $m \pm SD$	$15,6 \pm 4,7$	$17,4 \pm 5$	$15,2 \pm 4,6$	0,2253
СДЛА, мм рт.ст., $m \pm SD$	$35,2 \pm 11,6$	$33,2 \pm 10,2$	$35,5 \pm 11,9$	0,5105
GLS, %, $m \pm SD$	$9,2 \pm 2,6$	$11,3 \pm 3,6$	$8,7 \pm 2,1$	0,0081
Показатели МРТ сердца				
ФВ ЛЖ, %, $m \pm SD$	$28,9 \pm 9,7$	$35,3 \pm 10,2$	$27,5 \pm 9,1$	0,0017
иКДО ЛЖ, мл/м ² , $m \pm SD$	$168,3 \pm 55,5$	$156,6 \pm 34,1$	$171,8 \pm 60,4$	0,3345
иКСО ЛЖ, мл/м ² , $m \pm SD$	$127,5 \pm 49,9$	$103,8 \pm 37,4$	$134,7 \pm 51,2$	0,0546
ФВ ПЖ, %, $m \pm SD$	$28,3 \pm 6,9$	$43,6 \pm 10,2$	$40,2 \pm 12,3$	0,2602
ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, n (%)	90 (86,5)	15 (75)	76 (90)	0,2160
Наличие фиброза, n (%)	56 (53,8)	9 (45)	47 (55,9)	0,5602
% массы фиброза миокарда, Me (Q25; Q75)	25 (7,9; 25)	6 (3,2; 25)	25 (12,3; 26,2)	0,0216
Число сегментов с NC, Me (Q25; Q75)	4 (3; 6)	5 (3,5; 7)	4 (3; 6)	0,4256
Соотношение NC/C, $m \pm SD$	$2,5 \pm 0,5$	$2,6 \pm 0,8$	$2,4 \pm 0,4$	0,5247

Примечания: НКМП – некомпактная кардиомиопатия; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; n – количество пациентов; Me, (Q25; Q75) – медиана; межквартильный диапазон; ФК СН – функциональный класс сердечной недостаточности; ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса; ЖЭС – желудочковая; ФП/ТП – фибрилляция/трепетание предсердий; Nt-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натриуретического гормона (B-типа); иОЛП – индекс объема левого предсердия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; иКДО ЛЖ – индекс конечно-диастолического объема левого желудочка; иКСО ЛЖ – индекс конечно-систолического объема левого желудочка; ФИП ПЖ – фракция изменения площади правого желудочка; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion (систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; GLS – глобальная продольная деформация ЛЖ; ФВ ПЖ – фракция выброса правого желудочка; NC – некомпактный слой миокарда.

Baseline parameters	All patients with a combination of NCCM and DCM, n = 104	Group without adverse events, n = 20	Group with events, n = 84	p Group with/without events
Clinical parameters				
Age of diagnosis, years, Me (Q25; Q75)	41 (31; 52)	34 (26; 48)	43 (34; 53)	0.1441
Gender, n (%)				
female	23 (22.1)	8 (40) *	15 (17.9) *	0.0328
male	81 (77.9)	12 (60)	69 (82.1)	
HF FC NYHA, n (%)				
I	6 (5.8)	4 (20) *	2 (2.4) *	0.0377
II	85 (81.7)	16 (80)	69 (82.1)	
III	13 (12.5)	-	13 (15.5)	
Presence of LBBB, n (%)	33 (31.7)	4 (20)	29 (34.5)	0.2116
PVCs > 500 bpm, n (%)	56 (53.8)	5 (25)	51 (60.7)	0.0106
Presence of AF/flutter, n (%)	35 (33.7)	2 (10)	33 (39.3)	0.0424
Nt-proBNP, pg/ml, Me (Q25; Q75)	1280 (879.3; 3195)	1003 (671; 2100)	1280 (877; 3578)	0.1539
Echo parameters				
LAVI, ml/m ² , Me (Q25; Q75)	54.6 (40.5; 71.0)	47.0 (31.7; 55.4)	55.8 (43.3; 71.9)	0.0377
LVEF, %, m ± SD	31.4 ± 7.9	37.4 ± 5.9	30.1 ± 7.7	0.0000
The number of patients with LVEF ≤ 40%, n (%)	87 (83.7)	14 (70)	73 (86.9)	0.0077
LV EDVI, ml/m ² , m ± SD	122.8 ± 41.1	108.3 ± 25.5	124.1 ± 42.9	0.0576
LV ESVI, ml/m ² , m ± SD	85.4 ± 36.2	68.7 ± 21.5	88 ± 37.2	0.0286
RV FAC, %, m ± SD	34.9 ± 10	40.1 ± 11.1	28.8 ± 7	0.0446
TAPSE, mm, m ± SD	15.6 ± 4.7	17.4 ± 5	15.2 ± 4.6	0.2253
sPAP, mm Hg, m ± SD	35.2 ± 11.6	33.2 ± 10.2	35.5 ± 11.9	0.5105
GLS, %, m ± SD	9.2 ± 2.6	11.3 ± 3.6	8.7 ± 2.1	0.0081
CMR parameters				
LVEF, %, m ± SD	28.9 ± 9.7	35.3 ± 10.2	27.5 ± 9.1	0.0017
LV EDVI, ml/m ² , m ± SD	168.3 ± 55.5	156.6 ± 34.1	171.8 ± 60.4	0.3345
LV ESVI, ml/m ² , m ± SD	127.5 ± 49.9	103.8 ± 37.4	134.7 ± 51.2	0.0546
RVEF, %, m ± SD	28.3 ± 6.9	43.6 ± 10.2	40.2 ± 12.3	0.2602
LV EF ≤ 40%, n (%)	90 (86.5)	15 (75)	76 (90)	0.2160
Presence of fibrosis, n (%)	56 (53.8)	9 (45)	47 (55.9)	0.5602
% of fibrosis mass, Me (Q25; Q75)	25 (7.9; 25)	6 (3.2; 25)	25 (12.3; 26.2)	0.0216
Number of segments with NC, Me (Q25; Q75)	4 (3; 6)	5 (3.5; 7)	4 (3; 6)	0.4256
NC/C ratio, m ± SD	2.5 ± 0.5	2.6 ± 0.8	2.4 ± 0.4	0.5247

Notes: NCCM – non-compaction cardiomyopathy; DCM – dilated cardiomyopathy; n – number of patients; Me, (Q25; Q75) – median, interquartile range; HF FC – heart failure functional class; LBBB – left bundle branch block; PVCs – premature ventricular contractions; AF – atrial fibrillation; Nt-proBNP – N-terminal fragment of the cerebral natriuretic hormone (B-type); LAVI – left atrium volume index; LVEF – left ventricular ejection fraction; LV EDVI – left ventricular end-diastolic volume index; LV ESVI – left ventricular end-systolic volume index; RV FAC – right ventricle fractional area change; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion; sPAP – systolic pulmonary artery pressure; GLS – global longitudinal strain; RVEF – right ventricular ejection fraction; NC – non-compact myocardial layer.

За период наблюдения 24 (от 7 до 183) месяцев зарегистрированы неблагоприятные сердечно-сосудистые события у 84 (80,7%), из них прогрессирование ХСН до ФК III NYHA – у 47 (45,2%), желудочковые тахикардии – у 26 (25%), эмболические события – у 11 (10,6%) пациентов (табл. 2).

Для анализа факторов, ассоциированных с неблагоприятными событиями, такими как прогрессирование ХСН, развитие желудочковых тахикардий и тромбоз эмболических событий были проанализированы клинические и структурно-функциональные показатели, определяемые при исходном обследовании (табл. 3).

Клинические конечные точки	Число пациентов
I Прогрессирование СН до ФК III ОТС	47 13
II Желудочковые аритмии	26
Устойчивая ЖТ	6
Неустойчивая ЖТ	26
Имплантиция ИКД	4
III Эмболические события	11
Эмболический инсульт	3
Внутрисердечный тромбоз	7
Периферические артериальные эмболии	3
Все события	84

Примечания: СН – сердечная недостаточность; ОТС – ортотопическая трансплантация сердца; ФК – функциональный класс; ЖТ – желудочковая тахикардия; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

Table 1. Baseline clinical and instrumental parameters depending on the presence/absence of adverse events in patients with a combination of NCCM and DCM

Таблица 2. Частота клинических конечных точек у пациентов с сочетанием НКМП и ДКМП

Table 2.
Frequency of clinical endpoints in patients with a combination of NCCM and DCM

Clinical endpoints	Number of patients
I Progression of HF to FC III ОНТ	47
II Ventricular arrhythmias Sustained VT Nonsustained VT ICD implantation	26
III Embolic events Embolic stroke Intracardiac thrombosis Peripheral arterial embolism	11
All events	84

Notes: CH – heart failure; ОНТ – orthotopic heart transplantation; FC – functional class; VT – ventricular tachycardia; ICD – implantable cardioverter-defibrillator.

Однофакторный анализ показал, что такие характеристики, как наличие при исходном обследовании ФК СН II NYHA (ОР 15,4; 95% ДИ 1,9-125,3, $p = 0,0002$), мужской пол (ОР 4,6; 95% ДИ 1,3-16,1, $p = 0,01$), ФВ ЛЖ < 40% (ОР 1,3; 95% ДИ 1,1-1,4, $p = 0,0004$), увеличение иКДО (ОР 1,02; 95% ДИ 1,01-1,04, $p = 0,0262$), увеличение иКСО (ОР 1,04; 95% ДИ 1,01-1,06, $p = 0,0080$), ФИП ПЖ (ОР 0,9; 95% ДИ 0,8-1,0, $p = 0,0478$) по данным ТТЭ, снижение уровня GLS $\leq 11\%$ (ОР 4,7; 95% ДИ 1,2-17,4, $p = 0,0207$) по данным 2D Strain и % фиброза миокарда по данным МРТ сердца с отсроченным контрастированием (ОР 0,94; 95% ДИ 0,9-1,0, $p = 0,0329$) были ассоциированы с прогрессированием хронической сердечной недостаточности, требующей госпитализации.

Таблица 3.
Клинические характеристики пациентов с учетом конечных точек

Исходные параметры	Пациенты с СН (n = 47)			Пациенты с ЖТ (n = 26)			Пациенты с эмболическими событиями (n = 11)		
	Характеристика	ОР (95% ДИ)	p	Характеристика	ОР (95% ДИ)	p	Характеристика	ОР (95% ДИ)	p
Клинические характеристики									
Возраст установки диагноза, лет, Me (Q25; Q75)	40 (33; 54)	-	0,2658	43 (32; 52)	-	0,1949	43 (37; 49)	-	0,1584
Пол, n (%)									
ж	6 (12,8)	4,6 (1,3; 16,1)	0,0155	7 (26,9)	-	0,3492	2 (18,2)	-	0,2011
м	41 (87,2)			19 (73,1)			9 (81,8)		
ФК СН NYHA, n (%)									
I	1 (2,1)	15,4 (1,9; 125,3)	0,0002	-	-	0,0074	1 (9,1)	-	0,4118
II	33 (70,2)			26 (100)			10 (90,9)		
III	13 (27,7)			-			-		
Наличие ПБЛНПГ, n (%)	18 (38,3)	-	0,1271	9 (34,6)	-	0,1562	2 (18,2)	-	0,9444
ЖЭС > 500/сутки, n (%)	22 (46,8)	-	0,1067	25 (96,2)	75 (7,5; 751,2)	0,0005	5 (45,5)	-	0,2590
ФП/ТП, n (%)	15 (31,9)	4,2 (0,8; 21,2)	0,0796	10 (38,5)	5,6 (1,0; 31,0)	0,0476	8 (72,7)	24 (3,0; 188,2)	0,0037
Параметры ЭхоКГ									
иОЛП, мл/м ² , Me (Q25; Q75)	55,8 (45; 74)	-	0,0597	51,1 (33,5; 58,8)	-	0,7532	68,4 (47; 111,7)	32,2 (1,2; 956,3)	0,0352
ФВ ЛЖ, %, Me (Q25; Q75)	29 (23; 34)	1,3 (1,1; 1,4)	0,0004	33 (27; 38)	-	0,0519	27 (25; 34)	1,2 (1,0; 1,3)	0,0267
Число пациентов с ФВ ЛЖ < 40, n (%)	45 (95,7)	24,2 (2,6; 224,6)	0,0057	20 (76,9)	-	0,3807	9 (81,8)	-	0,3396
иКДО ЛЖ, мл, Me (Q25; Q75)	123,8 (109,1; 155,6)	1,02 (1,01; 1,04)	0,0262	106,5 (89,4; 126,8)	-	0,7099	98,9 (82,4; 155,1)	-	0,4593
иКСО ЛЖ, мл, Me (Q25; Q75)	91,9 (75,9; 118,2)	1,04 (1,01; 1,06)	0,0080	69,5 (50,9; 99,3)	-	0,3418	61,9 (43; 113,3)	-	0,2435
GLS, %, Me (Q25; Q75)	8,9 (7,8; 9,8)	4,7 (1,2; 17,4)	0,0207	8,4 (6,7; 10,8)	5,3 (1,0; 27,4)	0,0282	8,8 (7,9; 9,4)	-	0,1032
ФИП ПЖ, %, Me (Q25; Q75)	31 (26; 39)	0,9 (0,8; 1,0)	0,0478	35 (28; 40)	-	0,2833	36 (20; 38)	-	0,1544
TAPSE, мм, Me (Q25; Q75)	14 (11; 17)	-	0,1609	15,5 (14; 19)	-	0,4128	16 (15; 18)	-	0,7474
СДЛА, мм рт.ст., Me (Q25; Q75)	35 (26; 46)	-	0,2811	31,5 (26; 39)	-	0,6853	38 (28; 45)	-	0,3696
Параметры МРТ сердца									
ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, n (%)	43 (91,5)	-	0,0872	24 (92,3)	4 (0,7; 24,5)	0,1303	11 (100)	1,33 (1,03; 1,7)	0,0269
Наличие фиброза, n (%)	29 (61,7)	-	0,2927	13 (50)	-	0,8623	5 (45,5)	-	0,9200
% массы фиброза миокарда, Me (Q25; Q75)	7,9 (0; 25)	0,94 (0,9; 1,0)	0,0329	1,6 (0; 25)	-	0,1135	3,5 (0; 25)	-	0,4622

* ОР приведено в расчете на единицу измерения

Примечания: СН – сердечная недостаточность; ЖТ – желудочковая тахикардия; n – количество пациентов; Me, (Q25; Q75) – медиана, межквартильный диапазон; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ФК СН – функциональный класс сердечной недостаточности; ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса; ЖЭС – желудочковая; ФП/ТП – фибрилляция/трепетание предсердий; иОЛП – индекс объема левого предсердия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; иКДО ЛЖ – индекс конечно-диастолического объема левого желудочка; иКСО ЛЖ – конечно-систолического объема левого желудочка; GLS – глобальная продольная деформация; ФИП ПЖ – фракция изменения площади правого желудочка; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion (систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Table 3.
Clinical parameters
of patients with regard
to endpoints

Initial parameters	Patients with HF (n = 47)			Patients with VT (n = 26)			Patients with embolic events (n = 11)		
	Parameter	HR (95% CI)	P	Parameter	HR (95% CI)	P	Parameter	HR (95% CI)	P
Clinical parameters									
Age of diagnosis, years, Me (Q25; Q75)	40 (33; 54)	–	0.2658	43 (32; 52)	–	0.1949	43 (37; 49)	–	0.1584
Gender, n (%)									
female	6 (12.8)	4.6 (1.3; 16.1)	0.0155	7 (26.9)	–	0.3492	2 (18.2)	–	0.2011
male	41 (87.2)			19 (73.1)			9 (81.8)		
HF FC									
NYHA, n (%)									
I	1 (2.1)	15.4 (1.9; 125.3)	0.0002	–	–	–	1 (9.1)	–	0.4118
II	33 (70.2)			26 (100)	–	0.0074	10 (90.9)	–	
III	13 (27.7)			–			–		
Presence of LBBB, n (%)	18 (38.3)	–	0.1271	9 (34.6)	–	0.1562	2 (18.2)	–	0.9444
PVCs > 500 bpm, n (%)	22 (46.8)	–	0.1067	25 (96.2)	75 (7.5; 751.2)	0.0005	5 (45.5)	–	0.2590
AF/flutter, n (%)	15 (31.9)	4.2 (0.8; 21.2)	0.0796	10 (38.5)	5.6 (1.0; 31.0)	0.0476	8 (72.7)	24 (3.0; 188.2)	0.0037
Echo parameters									
LAVI, ml/m ² , Me (Q25; Q75)	55.8 (45; 74)	–	0.0597	51.1 (33.5; 58.8)	–	0.7532	68.4 (47; 111.7)	32.2 (1.2; 956.3)	0.0352
LVEF, %, Me (Q25; Q75)	29 (23; 34)	1.3 (1.1; 1.4)	0.0004	33 (27; 38)	–	0.0519	27 (25; 34)	1.2 (1.0; 1.3)	0.0267
Number of patients with LVEF < 40 %, n (%)	45 (95.7)	24.2 (2.6; 224.6)	0.0057	20 (76.9)	–	0.3807	9 (81.8)	–	0.3396
LV EDVI, ml, Me (Q25; Q75)	123.8 (109.1; 155.6)	1.02 (1.01; 1.04)	0.0262	106.5 (89.4; 126.8)	–	0.7099	98.9 (82.4; 155.1)	–	0.4593
LV ESVI, ml, Me (Q25; Q75)	91.9 (75.9; 118.2)	1.04 (1.01; 1.06)	0.0080	69.5 (50.9; 99.3)	–	0.3418	61.9 (43; 113.3)	–	0.2435
GLS, %, Me (Q25; Q75)	8.9 (7.8; 9.8)	4.7 (1.2; 17.4)	0.0207	8.4 (6.7; 10.8)	5.3 (1.0; 27.4)	0.0282	8.8 (7.9; 9.4)	–	0.1032
RV FAC, %, Me (Q25; Q75)	31 (26; 39)	0.9 (0.8; 1.0)	0.0478	35 (28; 40)	–	0.2833	36 (20; 38)	–	0.1544
TAPSE, mm, Me (Q25; Q75)	14 (11; 17)	–	0.1609	15.5 (14; 19)	–	0.4128	16 (15; 18)	–	0.7474
sPAP, mm Hg Me (Q25; Q75)	35 (26; 46)	–	0.2811	31.5 (26; 39)	–	0.6853	38 (28; 45)	–	0.3696
CMR parameters									
LVEF ≤ 40 %, n (%)	43 (91.5)	–	0.0872	24 (92.3)	4 (0.7; 24.5)	0.1303	11 (100)	1.33 (1.03; 1.7)	0.0269
Presence of fibrosis, n (%)	29 (61.7)	–	0.2927	13 (50)	–	0.8623	5 (45.5)	–	0.9200
% of myocardial fibrosis mass, Me (Q25; Q75)	7.9 (0; 25)	0.94 (0.9; 1.0)	0.0329	1.6 (0; 25)	–	0.1135	3.5 (0; 25)	–	0.4622

* HR is given per unit of measurement

Notes: HF – heart failure; HR – hazard ratio; VT – ventricular tachycardia; n – number of patients; Me, (Q25; Q75) – median, interquartile range; HF FC – heart failure functional class; LBBB – left bundle branch block; PVCs – premature ventricular contractions; AF – atrial fibrillation; LAVI – left atrium volume index; LVEF – left ventricular ejection fraction; LV EDVI – left ventricular end-diastolic volume index; LV ESVI – left ventricular end-systolic volume index; GLS – global longitudinal strain; RV FAC – right ventricular fraction area change; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion; SPAP – systolic pulmonary artery pressure.

На кривой кумулятивной инцидентности в течение первых 5 лет наблюдения представлена частота развития прогрессирования ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ (рис. 1) и от уровня глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS) (рис. 2).

Однофакторный анализ показал, что такие характеристики, как частота ЖЭС > 500 уд/мин (ОР 45; 95% ДИ 7,5-751,2, $p = 0,0005$),

снижение уровня $GLS \leq 11\%$ (ОР 5,3; 95% ДИ 1,03–27,4, $p = 0,0282$) по данным 2D Strain были ассоциированы с желудочковыми тахикардиями.

На кривой кумулятивной инцидентности в течение первых 5 лет наблюдения представлена частота развития желудочковой тахикардии в зависимости от величины ФВ ЛЖ (МРТ) (рис. 3) и уровня GLS (рис. 4).

Рисунок 1.
Кумулятивная инцидентность ХСН для пациентов с различным уровнем ФВ ЛЖ (Критерий Mantel-Cox $p < 0,0001$)

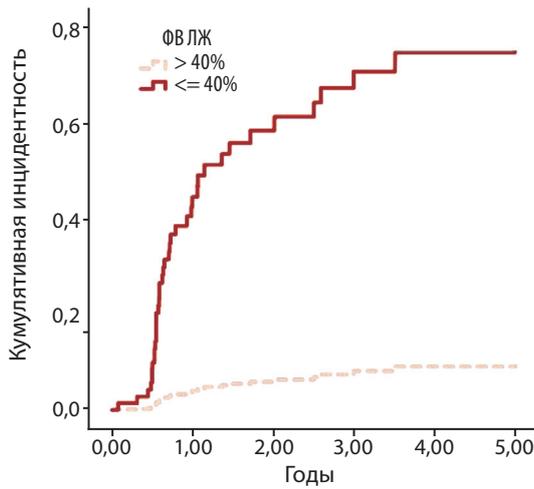


Figure 1.
Cumulative incidence of CHF for patients with different LVEF levels (Mantel-Cox criterion $p < 0.0001$)

Рисунок 2.
Кумулятивная инцидентность ХСН для пациентов с различным уровнем GLS (Критерий Mantel-Cox $p < 0,0541$)

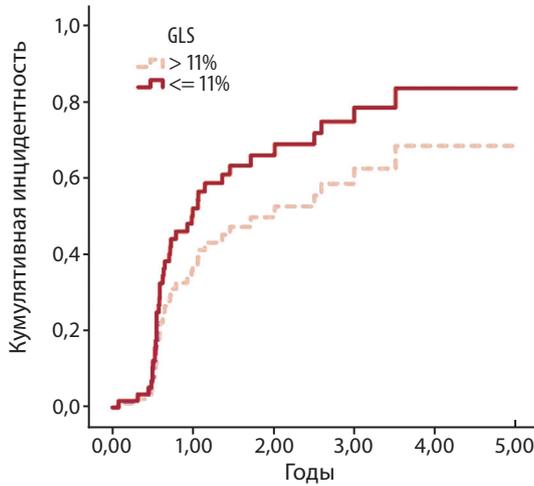


Figure 2.
Cumulative incidence of CHF for patients with different levels of GLS (Mantel-Cox criterion $p < 0.0541$)

Рисунок 3.
Кумулятивная инцидентность ЖТ для пациентов с различным уровнем ФВ ЛЖ (МРТ) (Критерий Mantel-Cox $p < 0,2190$)

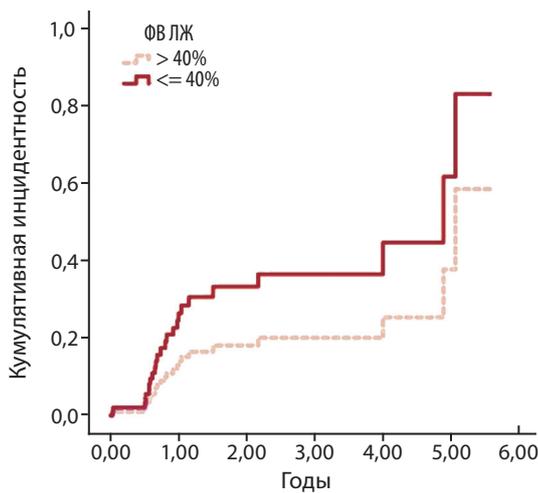


Figure 3.
Cumulative incidence of VT for patients with different levels of LVEF (CMR) (Mantel-Cox criterion $p < 0.2190$)

Однофакторный анализ показал, что такие характеристики, как фибрилляция/трепетание предсердий (ОР 24; 95% ДИ 3,0-188,2, $p = 0,0037$), иОЛП (ОР 32,2; 95% ДИ 1,2-956, $p = 0,0352$) и ФВ ЛЖ $< 40\%$ по данным МРТ сердца (ОР 1,33; 95% ДИ 1,03-1,7, $p = 0,0269$) были ассоциированы с эмболическими событиями.

На рисунке 5 представлена кривая кумулятивной инцидентности частоты развития эмболических событий в зависимости от величины иОЛП в течение первых 5 лет наблюдения.

Обсуждение

В исследуемой когорте из 104 пациентов с сочетанием НКМП и ДКМП за период наблюдения неблагоприятные события встречались у 84 (80,7%) пациентов, в том числе прогрессирование ХСН до III ФК у 47 (45,2%) пациентов; желудочковые тахикардии – у 26 (25,0%), тромбоэмболические события – у 11 (10,6%) пациентов.

По данным однофакторного анализа факторами, ассоциированными с прогрессированием ХСН до III ФК являлись: наличие при исходном обследовании ФК СН II NYHA (ОР 15,4; 95% ДИ 1,9-125,3, $p = 0,0002$), мужской пол (ОР 4,6; 95% ДИ 1,3-16,1, $p = 0,01$), ФВ ЛЖ $< 40\%$ (ОР 1,3; 95% ДИ 1,1-1,4, $p = 0,0004$), увеличение иКДО (ОР 1,02; 95% ДИ 1,01-1,04, $p = 0,0262$), иКСО (ОР 1,04; 95% ДИ 1,01-1,06, $p = 0,0080$), ФИП ПЖ (ОР 0,9; 95% ДИ 0,8-1,0, $p = 0,0478$) по данным ТТЭ, снижение уровня GLS $\leq 11\%$ (ОР 4,7; 95% ДИ 1,2-17,4, $p = 0,0207$) по данным 2D Strain и масса фиброза миокарда по данным МРТ сердца с отсроченным контрастированием (ОР 0,94; 95% ДИ 0,9-1,0, $p = 0,0329$). Результаты данного исследования согласуются с данными последнего метаанализа, включавшего 12 исследований и 1028 пациентов с медианой наблюдения 2,5 [2,1-2,9] года, в котором сообщалось о частоте госпитализаций по поводу ХСН у пациентов с НКМП, составляющей 3,53 (95% ДИ; 2,5-4,11) на 100 человеко-лет. Регрессионный анализ выявил положительную связь между долей ФК II ХСН NYHA на исходном уровне и частотой госпитализаций при последующем наблюдении (коэффициент регрессии 0,04 на 1% увеличения доли ФК СН II NYHA, $p = 0,049$ [21]. Регрессионный анализ показал также, что ФВ ЛЖ, а не степень трабекулярности ЛЖ была независимым предиктором неблагоприятных событий и исходов у пациентов с НКМП. Наличие фиброза миокарда по данным МРТ было также ассоциировано с плохим исходом у пациентов с НКМП вне зависимости от дилатации ЛЖ [12] или ФВ ЛЖ [13]. В данной когорте пациентов с сочетанием НКМП и ДКМП такие факторы, как ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, GLS $< 11\%$ и ФИП ПЖ $< 35,5\%$ по результатам ТТЭ были независимым предиктором прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

В ряде исследований показало, что наличие фиброза миокарда всегда ассоциируется с жизнеугрожающими аритмиями и ВСС при других кардиомиопатиях, таких как

ДКМП, ГКМП, даже при отсутствии систолической дисфункции [22, 23]. Однако в наблюдаемой когорте пациентов с сочетанием НКМП и ДКМП фиброз миокарда не стал фактором, ассоциированным с прогрессированием ХСН и развитием желудочковых тахикардий. В данном исследовании мы доказали роль показателя глобальной продольной деформации GLS по данным 2D Strain в прогнозировании желудочковых тахикардий с пороговым уровнем значения $\leq 11\%$ (ОР 5,3; 95% ДИ 1,03-27,4, $p = 0,0282$). До настоящего времени проведено небольшое количество исследований о прогностической ценности показателя глобальной продольной деформации у пациентов с НКМП, при этом анализировались небольшие выборки пациентов и обсуждались различные пороговые значения этого показателя для прогнозирования исходов заболевания [24, 25].

В качестве предикторов возникновения тромбоемболических событий в данном исследовании были определены следующие факторы: фибрилляция/трепетание предсердий (ОР 24; 95% ДИ 3,0-188,2, $p = 0,0037$), иОЛП (ОР 32,2; 95% ДИ 1,2-956, $p = 0,0352$) и ФВ ЛЖ $< 40\%$ по данным МРТ сердца (ОР 1,33; 95% ДИ 1,03-1,7, $p = 0,0269$).

Таким образом, выявленные предикторы позволяют выделять группы высокого риска и прогнозировать развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с НКМП в сочетании с ДКМП.

Конфликт интересов не заявляется.

REFERENCES

- Arbustini E, Weidemann F, Hall J. Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? *J Am Coll Cardiol*, 2014, vol. 64, pp. 1840-1850. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.030.
- Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G., Antzelevitch C., Corrado D., Arnett D., Moss A.J., Seidman C.E., Young J.B. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 2006, vol. 113(14), pp. 1807-1816. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.
- Elliott P., Andersson B., Arbustini E., Bilinska Z., Cecchi F., Charron P., Dubourg O., Kühl U., Maisch B., McKenna W.J., Monserrat L., Pankuweit S., Rapezzi C., Seferovic P., Tavazzi L., Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*, 2007, vol. 29(2), pp. 270-276. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342.
- Arbustini E., Favalli V., Narula N., Serio A., Grasso M. Left Ventricular Noncompaction: A Distinct Genetic Cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol*, 2016, vol. 68(9), pp. 949-966. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.096.
- van Waning J.I., Caliskan K., Michels M., Schinkel A.F.L., Hirsch A., Dalinghaus M., Hoedemaekers Y.M., Wessels M.W., IJpma A.S., Hofstra R.M.W., van Slegtenhorst M.A., Majoor-Krakauer D. Cardiac Phenotypes, Genetics, and Risks in Familial Noncompaction Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2019, vol. 73(13), pp. 1601-1611. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.085.
- Aras D., Tufekcioglu O., Ergun K., Ozeke O., Yildiz A., Topaloglu S., Deveci B., Sahin O., Kisacik H.L., Korkmaz S. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. *J Card Fail*, 2006, vol. 12(9), pp. 726-733. DOI: 10.1016/j.cardfail.2006.08.002.
- Hänselmann A., Veltmann C., Bauersachs J., Berliner D. Dilated cardiomyopathies and non-compaction cardiomyopathy. *Herz*, 2020, vol. 45(3), pp. 212-220. DOI: 10.1007/s00059-020-04903-5.
- Amzulescu M.S., Rousseau M.F., Ahn S.A., Boileau L., de Meester de Ravenstein C., Vancraeynest D., Pasquet A., Vanoverschelde J.L., Pouleur A.C., Gerber B.L. Prognostic Impact of Hypertrabeculation and Noncompaction Phenotype in Dilated Cardiomyopathy: A CMR Study. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015, vol. 8(8), pp. 934-946. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.04.015.
- Sedaghat-Hamedani F., Haas J., Zhu F., Geier C., Kayvanpour E., Liss M., Lai A., Frese K., Pribe-Wolferts R., Amr A., Li D.T., Samani O.S., Carstensen A., Bordalo D.M., Müller M., Fischer C., Shao J., Wang J., Nie M., Yuan L., Haßfeld S., Schwartz C., Zhou M., Zhou Z., Shu Y., Wang M., Huang K., Zeng Q., Cheng L., Fehlmann T., Ehlermann P., Keller A., Dieterich C., Streckfuß-Bömeke K., Liao Y., Gotthardt M., Katus H.A., Meder B. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2017, vol. 38(46), pp. 3449-3460. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx545.
- Ivanov A., Dabiesingh D.S., Bhumireddy G.P., Mohamed A., Asfour A., Briggs W.M., Ho J., Khan S.A., Grossman A., Klem I., Sacchi T.J., Heitner J.F. Prevalence and Prognostic

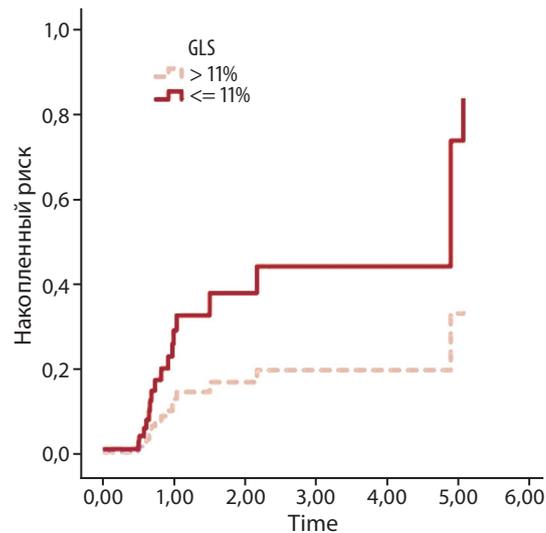


Рисунок 4. Кумулятивная инцидентность ЖТ для пациентов с различным уровнем GLS (Критерий Mantel-Cox $p < 0,2080$)

Figure 4. Cumulative incidence of VT for patients with different levels of GLS (Mantel-Cox criterion $p < 0.2080$)

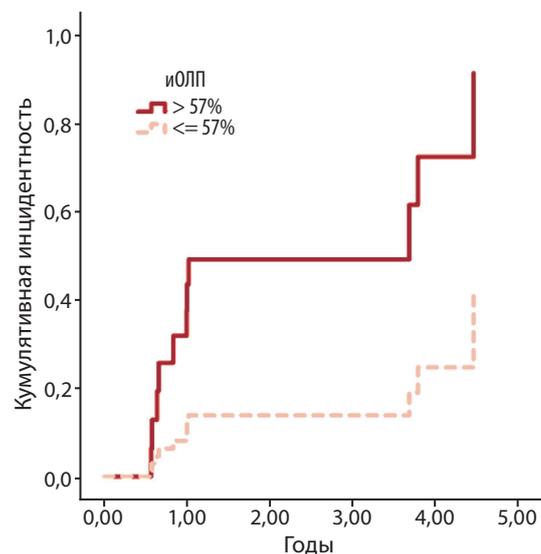


Рисунок 5. Кумулятивная инцидентность ЭС для пациентов с различным уровнем иОЛП (Критерий Mantel-Cox $p < 0,01445$)

Figure 5. Cumulative incidence of embolic events for patients with different levels of LAVI (Mantel-Cox criterion $p < 0.01445$)

- Significance of Left Ventricular Noncompaction in Patients Referred for Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017, vol. 10(9), pp. e006174. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006174.
11. Zemrak F., Ahlman M.A., Captur G., Mohiddin S.A., Kawel-Boehm N., Prince M.R., Moon J.C., Hundley W.G., Lima J.A., Bluemke D.A., Petersen S.E. The relationship of left ventricular trabeculation to ventricular function and structure over a 9.5-year follow-up: the MESA study. *J Am Coll Cardiol*, 2014, vol. 64(19), pp. 1971-1980. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.035.
 12. Andreini D., Pontone G., Bogaert J., Roghi A., Barison A., Schwitler J., Mushtaq S., Vovas G., Sormani P., Aquaro G.D., Monney P., Segurini C., Guglielmo M., Conte E., Fusini L., Dello Russo A., Lombardi M., Gripari P., Baggiano A., Fiorentini C., Lombardi F., Bartorelli A.L., Pepi M., Masci P.G. Long-Term Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance in Left Ventricle Noncompaction: A Prospective Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*, 2016, vol. 68(20), pp. 2166-2181. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.08.053.
 13. Grigoratos C., Barison A., Ivanov A., Andreini D., Amzulescu M.S., Mazurkiewicz L., De Luca A., Grzybowski J., Masci P.G., Marczak M., Heitner J.F., Schwitler J., Gerber B.L., Ermdin M., Aquaro G.D. Meta-Analysis of the Prognostic Role of Late Gadolinium Enhancement and Global Systolic Impairment in Left Ventricular Noncompaction. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, vol. 12(11 Pt 1), pp. 2141-2151. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.12.029.
 14. Jenni R., Oechslin E., Schneider J., Attenhofer Jost C., Kaufmann P.A. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society)*, 2001, vol. 86(6), pp. 666-671. PMID: 11711464.
 15. Petersen S.E., Selvanayagam J.B., Wiesmann F., Robson M.D., Francis J.M., Anderson R.H., Watkins H., Neubauer S. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 2005, vol. 46(1), pp. 101-105. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.045.
 16. Jacquier A., Thuny F., Jop B., Giorgi R., Cohen F., Gaubert J.Y., Vidal V., Bartoli J.M., Habib G., Moulin G. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J*, 2010, vol. 31(9), pp. 1098-1104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp595.
 17. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A., Picard M.H., Roman M.J., Seward J., Shanewise J., Solomon S., Spencer K.T., St John Sutton M., Stewart W. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*, 2006, vol. 7(2), pp. 79-108. DOI: 10.1016/j.euje.2005.12.014.
 18. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Francesco Piepoli M., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Kathrine Skibelund A. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2021, vol. 42(36), pp. 3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
 19. Lausen B., Hothorn T., Bretz F., Schumacher M. Assessment of Optimal Selected Prognostic Factors. *Biometrical Journal*, 2004, vol. 46(3), pp. 364-374. DOI: 10.1002/bimj.200310030.
 20. Kalbfleisch J.D., Prentice R.L. *The statistical analysis of failure time data*. John Wiley & Sons, 2011. DOI: 10.1002/9781118032985.
 21. Aung N., Dolmo S., Ricci F., Sanghvi M.M., Pedrosa C., Woodbridge S.P., Al-Balah A., Zemrak F., Khanji M.Y., Munroe P.B., Naci H., Petersen S.E. Prognostic Significance of Left Ventricular Noncompaction: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020, vol. 13(1), pp. e009712. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009712.
 22. Di Marco A., Anguera I., Schmitt M., Klem I., Neilan T.G., White J.A., Sramko M., Masci P.G., Barison A., McKenna P., Mordi I., Haugaa K.H., Leyva F., Rodriguez Capitán J., Satoh H., Nabeta T., Dallaglio P.D., Campbell N.G., Sabaté X., Cequier Á. Late gadolinium enhancement and the risk for ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*, 2017, vol. 5(1), pp. 28-38. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.09.017.
 23. Halliday B.P., Gulati A., Ali A., Guha K., Newsome S., Arzanauskaitė M., Vassiliou V.S., Lota A., Izgi C., Tayal U., Khaliq Z., Stirrat C., Auger D., Pareek N., Ismail T.F., Rosen S.D., Vazir A., Alpendurada F., Gregson J., Frenneaux M.P., Cowie M.R., Cleland J.G.F., Cook S.A., Pennell D.J., Prasad S.K. Association between midwall late gadolinium enhancement and sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy and mild and moderate left ventricular systolic dysfunction. *Circulation*, 2017, vol. 135(22), pp. 2106-2115. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026910.
 24. Arunamata A., Stringer J., Balasubramanian S., Tacy T.A., Silverman N.H., Punn R. Cardiac Segmental Strain Analysis in Pediatric Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*, 2019, vol. 32(6), pp. 763-773.e1. DOI: 10.1016/j.echo.2019.01.014.
 25. Huttin O., Venner C., Frikha Z., Voilliot D., Marie P.Y., Aliot E., Sadoul N., Juillière Y., Brembilla-Perrot B., Selton-Suty C. Myocardial deformation pattern in left ventricular non-compaction: Comparison with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2014, vol. 5, pp. 9-14. DOI: 10.1016/j.ijcha.2014.11.001.

Послупила 02.08.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1625>

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ КАРДИОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.Б. Конончук^{1,2}, Е.Б. Петрова^{1,3}, Е.М. Балыш¹, С.Н. Конончук⁴, М.С. Абрамович⁵,
С.Ю. Смирнов⁶, Е.А. Гудковская⁶, Н.П. Митьковская^{1,3}

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь¹

Учреждение здравоохранения «Городская больница скорой медицинской помощи», г. Минск, Республика Беларусь²

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь³

Государственное учреждение «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь⁴

Учреждение Белорусского государственного университета «Научно-исследовательский институт прикладных проблем математики информатики», г. Минск, Республика Беларусь⁵

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова», г. Минск, Республика Беларусь⁶

УДК 618.19-006.6-085.27-084:615.322:615.224

Ключевые слова: кардиотоксичность, полихимиотерапия, рак молочной железы, фракция выброса.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Н.Б. Конончук, Е.Б. Петрова, Е.М. Балыш, С.Н. Конончук, М.С. Абрамович, С.Ю. Смирнов, Е.А. Гудковская, Н.П. Митьковская. Современные подходы к медицинской профилактике кардиотоксических эффектов комплексного лечения рака молочной железы. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 2, С. 1625–1636.

Цель. Изучить влияние комплексного лечения рака молочной железы (РМЖ) на показатели структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС), разработать модель прогноза фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по Симпсону после окончания противоопухолевой терапии на основании лабораторно-инструментальных данных, полученных до начала лечения РМЖ.

Методы. Проведено обследование ССС 100 женщин, получивших комплексное лечение РМЖ: оперативное вмешательство, полихимиотерапию (ПХТ) с доксорубицином, лучевую терапию (ЛТ). В зависимости от наличия артериальной гипертензии (АГ) и назначения кардиотропной терапии (КТТ), комбинации валсартана и карведилола, пациенты разделены на группы: группа РМЖ, группа РМЖ+КТТ, группа РМЖ+АГ+КТТ.

Результаты. У пациентов после окончания комбинированного лечения РМЖ установлено: снижение ФВт с 72,0 (69,0; 76,0) до 68,0 (64,0; 73,0) % ($p < 0,05$); ФВс с 66,0 (62,0; 71,0) до 60,0 (57,0; 66,0) % ($p < 0,05$); увеличение КСд с 27,0 (24,0–29,0) до 27,0 (25,0–31,0) мм, ($p < 0,05$); КСОт с 27,0 (22,0; 32,0) до 28,0 (24,0; 37,0) мл, ($p < 0,05$); снижение показателей, отвечающих за диастолическую функцию ЛЖ: Е/А мк с 1,4 (1,1; 1,8) по 1,2 (1,1; 1,5), ($p < 0,05$); Ет/Ат мк с 1,4 (1,2; 1,7) по 1,2 (1,0; 1,6), ($p < 0,05$); Ет/Ат тк с 1,4 (1,2; 1,7) по 1,0 (0,8; 1,1), ($p < 0,05$); снижение прироста диаметра плечевой артерии (d)

при выполнении постокклюзионной пробы с 12,5 (11,0; 16,0) до 9,0 (6,0; 12,0) %, ($p < 0,05$); снижение показателей variability сердечного ритма (BCP) SDNN с 57,7 (44,9; 72,9) до 54,1 (44,0; 63,3) мс, ($p < 0,05$); RMSSD с 29,6 (17,5; 43,3) до 20,0 (15,2; 28,0) мс, ($p < 0,05$); TP с 1326,3 (996,4; 2061,7) до 1132,4 (824,3; 1649,8) мс²/Гц, ($p < 0,05$); HF с 647,3 (416,8; 921,4) до 443,7 (315,9; 669,0) мс²/Гц, ($p < 0,05$); а также прирост LF/HF с 0,8 (0,7; 1,0) до 1,05 (0,8; 1,2), ($p < 0,05$). Разработана модель прогноза ФВ по Симпсону после окончания лечения РМЖ, включившую суммарную дозу доксорубицина, рассчитанную на площадь поверхности тела, раннюю диастолическую скорость трансстрикуспидального кровотока, диаметр ствола легочной артерии, скорость циркулярного укорочения волокон миокарда, толщину комплекса интима-медиа сонных артерий слева, HF, % прироста d плечевой артерии. Анализ разработанной модели показал ее высокую прогностическую способность.

Заключение. Противоопухолевые методы лечения РМЖ отрицательно влияют на структурно-функциональное состояние ССС. Назначение комбинации валсартана и карведилола препятствует развитию данных изменений. Разработанная модель прогноза ФВ позволит выявить пациентов с неблагоприятным прогнозом относительно снижения фракции выброса ЛЖ на фоне лечения РМЖ с целью превентивного назначения им КТТ.

MODERN APPROACHES TO PREDICTION AND PREVENTION OF CARDIOTOXIC EFFECTS OF COMPLEX TREATMENT OF BREAST CANCER

N. Kananchuk^{1,2}, E. Petrova^{1,3}, E. Balysh¹, S. Kananchuk⁴, M. Abramovich⁵, S. Smirnov⁶, E. Gutkovskaya⁶, N. Mitkovskaya^{1,3}

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus¹

Minsk City Emergency Hospital, Minsk, Republic of Belarus²

Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Republic of Belarus³

State Institution "Republican Clinical Medical Center", Minsk, Republic of Belarus⁴

Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus⁵

State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus", Minsk, Republic of Belarus⁶

Key words: cardiotoxicity, polychemotherapy, breast cancer, ejection fraction.

FOR REFERENCES. N. Kananchuk, E. Petrova, E. Balysh, S. Kananchuk, M. Abramovich, S. Smirnov, E. Gutkovskaya, N. Mitkovskaya. Modern approaches to prediction and prevention of cardiotoxic effects of complex treatment of breast cancer. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1625–1636.

Objectives. To study the effect of complex treatment of breast cancer (BC) on the parameters of the structural and functional state of the cardiovascular system. To develop a model for predicting the ejection fraction (EF) of the left ventricle (LV) measured by the Simpson method after the end of antitumor therapy on the basis of initial laboratory and instrumental data.

Methods. The cardiovascular system was examined in 100 women who received complex treatment of BC. The groups were formed depending on the presence of arterial hypertension (AH) and on the cardiotropic therapy (CT) received: the BC group, the BC+ CT group, the BC+ AH+CT group.

Results. The research showed a decrease in LVEF measured by the Simpson method from 66,0 (62,0; 71,0)% to 60,0 (57,0–66,0)%, an increase in LV end systolic diameter from 27,0 (24,0–29,0) mm to 27,0 (25,0–31,0) mm, LV end systolic volume from 27,0 (22,0; 32,0) ml to 28,0 (24,0; 37,0) ml; a decrease in the mitral ratio of peaks early to late diastolic filling velocity from 1,4 (1,1; 1,8) to 1,2 (1,1; 1,5), in the ratio of early to late diastolic mitral annular velocity from 1,4 (1,2; 1,7) to 1,2 (1,0; 1,6); in the of early to late diastolic tricuspid annular velocity from 1,4 (1,2; 1,7) to 1,0 (0,8; 1,1), reduction of the increase in the diameter (d) of the brachial artery (BA) after performing a post-occlusion test from 12,5 (11,0; 16,0)%

to 9,0 (6,0; 12,0)%, the reduction of heart rate variability: standard deviation of NN intervals from 57,7 (44,9; 72,9) ms to 54,1 (44,0; 63,3) ms, root mean square of successive RR interval differences from 29,6 (17,5; 43,3) ms to 20,0 (15,2; 28,0) ms, total power of the spectrum from 1326,3 (996,4; 2061,7) to 1132,4 (824,3; 1649,8) ms²/ Hz; power of the high-frequency (HF) from 647,3 (416,8; 921,4) to 443,7 (315,9; 669,0) ms²/ Hz; an increase in ratio of low-frequency to HF from 0,8 (0,7; 1,0) to 1,05 (0,8; 1,2). A Simpson-based EF prognostic model after the end of BC treatment has been developed. It includes the total dose of doxorubicin calculated for the body surface area, the peak early diastolic filling velocity of transtricuspid flow, the diameter of the pulmonary artery, the velocity of circumferential fiber shortening, the intima-medial thickness of the left common carotid artery, HF, % increase of the d of the BA. The developed model has a high prognostic ability.

Conclusions. Breast cancer treatment negatively affects the structural and functional state of the cardiovascular system. The administration of a combination of valsartan and carvedilol prevents the development of adverse changes. The developed EF prognostic model allows to identify patients for the preventive administration of cardiotropic therapy.

Введение

Злокачественные новообразования женской репродуктивной системы во многих странах мира, включая Республику Беларусь (РБ), на протяжении многих лет стойко занимают лидирующее место среди онкологических заболеваний [1, 2]. По данным Международного агентства по изучению рака на долю рака молочной железы (РМЖ) в 2020 г пришелся каждый четвертый новый случай среди онкопатологии у женщин [3].

В РБ протоколы лечения РМЖ включают оперативное вмешательство, лучевую терапию (ЛТ), системное назначение цитостатиков, эндокринной и биотерапии. Такой мультимодальный подход приводит к улучшению выживаемости. Однако методы лечения, такие как ЛТ, полихимиотерапия (ПХТ), вклю-

чающая антрациклины и анти-HER2/neu препараты, связаны с развитием кардиотоксичности (КТ) [4–12].

В зависимости от формы рака и типа выбранного противоопухолевого лечения показатели КТ у пациентов могут варьировать от 0% до 48% с преобладанием в клинической картине признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2, 13]. Это нередко становится причиной прерывания эффективного противоопухолевого лечения, препятствуя его завершению и влияя на прогноз выживаемости от злокачественного новообразования [11]. В тоже время, патология сердечно-сосудистой системы (ССС) с прогрессированием ХСН снижает качество жизни пациентов, увеличивает длительность и экономическую стоимость стационарного лечения [13].

В связи с этим текущая онкологическая практика указывает на необходимость еще на этапе планирования противоопухолевого лечения провести оценку кардиоваскулярного риска и разработать комплекс мероприятий, направленных на первичную профилактику КТ [8, 9].

Кардиоонкологической исследовательской группой Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов предложены критерии оценки базового сердечно-сосудистого риска для различных классов цитостатических лекарственных препаратов, вызывающих ряд сердечно-сосудистых токсических эффектов, включая дисфункцию левого желудочка и сердечную недостаточность [8]. Наиболее важными ФР КТ являются [6–9, 11]: женский пол; ранее выявленные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ); наличие многочисленных кардиоваскулярных ФР (артериальной гипертензия (АГ), ожирение и др.); наличие сопутствующей патологии (почечная недостаточность, электролитные нарушения); возраст (для ЛТ – менее 50 лет; для химиотерапии – старше 65 лет и менее 18 лет); генетические факторы; предшествующее применение ЛТ и/или ПХТ; одновременное применение нескольких химиотерапевтических препаратов или ЛТ на область средостения; для разных классов цитостатиков – разовая и кумулятивная доза препарата; для ЛТ – разовая доза на область средостения более 2 Гр и/или суммарная более 30 Гр.

Некоторые ФР развития КТ специфичны для определенного типа противоопухолевой терапии, однако большая часть может быть экстраполирована на всех пациентов, получающих специальное лечение рака [9].

Одним из ключевых моментов в оценке риска КТ, раннем ее выявлении и мониторинге, является обязательное проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) до инициации лечения рака и с определенной периодичностью на протяжении получения противоопухолевой терапии. Согласно позиционному документу Европейского общества кардиологов по лечению рака и сердечно-сосудистой токсичности (2016 г.), базовая ЭхоКГ должна выполняться всем пациентам, проходящим потенциально кардиотоксические методы лечения [7, 9]. Американское общество эхокардиографии и Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации пришли к единому мнению, определяя дисфункцию миокарда, связанную с лечением рака, как снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) более чем на 10% до значения менее 53%, определенную методом двумерной ЭхоКГ [10, 14]. При выявлении признаков КТ данное исследование следует повторить через 2–3 недели после исходного обследо-

вания для подтверждения первоначальных результатов. Далее выявленная дисфункция классифицируется как обратимая, частично обратимая и необратимая в зависимости от степени восстановления ФВ ЛЖ [14, 15].

Кроме оценки базового риска развития КТ, первичная профилактика включает также применение немедикаментозных и фармакологических вмешательств.

Поскольку между риском развития злокачественных новообразований и ФР ССЗ существует тесная связь, ключевую роль в профилактике кардиоваскулярных осложнений терапии рака имеет модификация образа жизни: исключение курения, отказ от злоупотребления алкоголем, ежедневная физическая активность [14].

К превентивным мерам кардиотоксического эффекта терапии РМЖ также относят: ограничение максимальной дозы химиотерапевтических агентов, применение препаратов с наименьшим кардиотоксическим эффектом, коррекция кратности, длительности и выбор пути их введения [14].

Использование кардиотропных лекарственных средств для снижения прямого кардиотоксического эффекта цитостатиков является потенциальной альтернативой модификации лечения злокачественных новообразований, ограничениям дозы или перерывам в лечении рака [14].

В литературе представлена роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии электролитного дисбаланса в кардиомиоцитах, процессах воспаления и апоптоза миокарда [16]. В связи с этим перспективным направлением в профилактике КТ является применение лекарственных средств, направленных на блокаду данной системы.

Ряд исследований показал эффективность β -адреноблокаторов (БАБ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в качестве первичной профилактики развития КТ при применении антрациклинов и анти-HER2/neu препаратов [14].

Остается нерешенным вопрос о стратификации групп риска по снижению ФВ ЛЖ у пациентов после комплексного лечения РМЖ и сроках назначения фармакологической профилактики КТ.

Цель исследования

Изучить влияние противоопухолевых методов лечения РМЖ на показатели структурно-функционального состояния ССС, разработать модель прогноза ФВ ЛЖ по Симпсону после окончания терапии онкологического заболевания на основании лабораторно-инструментальных данных, полученных до начала лечения РМЖ.

Материалы и методы

На базе онкологического маммологического отделения РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова с 2013 по 2020 год проведено обследование, включившее 100 женщин, страдающих РМЖ, получивших комплексное лечение: оперативное вмешательство, антрациклин-содержащие схемы ПХТ, по показаниям ЛТ.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов 18–65 лет;
- установленный диагноз РМЖ, требующий проведения комплексного лечения с включением антрациклин-содержащих схем ПХТ;
- подписанное письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения/исключения из исследования:

- перенесенная острая коронарная патология, наличие подтвержденной ИБС, АГ выше 2 ст., клапанная патология сердца, кардиомиопатии различного генеза с клиническими проявлениями ХСН;
- сахарный диабет и другая патология эндокринных желез с нарушением функции на момент включения в исследование;
- патология печени и почек с выраженным нарушением их функций;
- применение до включения в исследование лекарственных средств и манипуляций с доказанным кардиотоксическим эффектом;
- предшествовавшее использование ПХТ и/или ЛТ по поводу онкопатологии в анамнезе;
- отказ пациента от продолжения участия в исследовании.

Все пациенты перед включением в исследование проходили комплексное обследование: сбор жалоб, анамнеза, оценка ФР ССЗ и КТ, объективный осмотр, лабораторное обследование (общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), биохимический анализ крови (БАК) с определением липидограммы, уровня гликемии, электролитов показателей почечной и печеночной функций).

Инструментальная диагностика включала проведение электрокардиограммы (ЭКГ), вариабельности сердечного ритма (ВСР) при помощи программного обеспечения «Бриз» (РНПЦ «Кардиология»), ЭхоКГ, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (УЗИ БЦА) общей сонной артерии (ОСА) с исследованием толщины комплекса интимамедиа (КИМ), определение эндотелий зависимой дилатации плечевой артерии, определяемое как процент изменения диаметра плечевой артерии (d,%).

ЭхоКГ выполняли на аппарате Accuvix XG – RUS (Samsung Medison, Корея) с использованием секторального ультразвукового датчика 3,5 МГц. Исследование проводили в М-, В-модальном, импульсно-волновом, постоянно-волновом, тканевом, цветном доплеровском режимах. У всех женщин

на разных этапах комплексного лечения РМЖ в динамике определяли показатели структурно-функционального состояния ЛЖ: толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (ЗСд), в систолу (ЗСс), толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд), в систолу (МЖПс), конечно-диастолический диаметр ЛЖ (КДд), конечно-систолический диаметр (КСД), конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем КСО, ударный объем (УО), фракция укорочения (ФУ), ФВ по методу Тейнхольца (ФВт), КДО по методу Симпсона (КДОс), КСО по методу Симпсона (КСОс), УО по методу Симпсона (УОс), ФВ по методу Симпсона ФВс; скорость циркулярного укорочения волокон миокарда (Vcf), систолическая скорость движения митрального кольца (Sm). Для оценки диастолической функции обоих желудочков использовались следующие ЭхоКГ-показатели: скорости трансмитрального и транстрикуспидального кровотоков и их соотношение (пик Емк, пик Амк, Е/Амк; пик Етк, пик Атк, Е/Атк) при помощи постоянно-волнового доплера; скорости движения фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов и их соотношение (пик Ем мк, пик Ам мк, Ем/Ам мк; пик Ет мк, пик Ат мк, Ем/Ат мк;) с использованием тканевого доплера; соотношение скорости раннего диастолического наполнения на митральном клапане к скорости движения митрального фиброзного кольца в раннюю диастолу (Е/Ем мк).

Ультразвуковое исследование сосудов осуществляли на аппарате Accuvix XG – RUS (Samsung Medison, Корея) с использованием линейного ультразвукового датчика 7,5 МГц. Проба постокклюзионной гиперемии и исследование КИМ проводили по стандартным методикам.

Статистическая обработка материала осуществлялась при помощи пакета прикладных программ Statistica 10.0, Microsoft Excel for Windows 8,1. Для описания количественных переменных использовали методы непараметрической статистики, данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25; 75 перцентилей), для качественных – частота встречаемости признака, выраженное в %. Достоверность межгрупповых различий между двумя выборками парных измерений оценивали по критерию Уилкоксона, между двумя независимыми выборками использовался критерий Манн-Уитни. Для определения сопоставимости двух независимых групп по качественному признаку применялся критерий χ^2 с поправкой Йетса. Для выявления связи между признаками применяли корреляционный анализ. Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$. Для прогнозирования ФВс после окончания лечения рака применяли множественную линейную регрессию. Отбор информативных признаков проводили с использованием

пошагового регрессионного анализа. Проверка адекватности модели включала проверку нормальности остатков, некоррелированность остатков, постоянство дисперсий остатков и равенство нулю среднего значения остатков.

При соответствии критериям включения пациенты проходили обследования перед каждым курсом ПХТ и началом ЛТ для своевременного выявления признаков развития острой КТ. Временные точки в исследовании для оценки структурно-функционального состояния ССС являлись: до начала ПХТ и после окончания специального лечения.

Формирование групп исследования

Исходно предполагалось распределить пациентов, страдающих РМЖ, на две группы: одна группа – с назначением профилактической кардиотропной терапии (КТТ) в виде приема комбинации препаратов (валсартан в дозе 40 мг в сутки, разделенной на 2 приема, и карведилол в дозе 6,25 мг в сутки, разделенной на два приема), вторая группа – без назначения профилактической КТТ. Рандомизация пациентов на группы по назначению КТТ осуществлялась с применением программы Microsoft Excel Windows 8.1 методом «компьютерной генерации случайных чисел».

Однако при обследовании у части женщин (n = 20) была выявлена АГ, требующая исходно назначения лечебных доз кардио-

тропных препаратов. Эти пациентки вошли в состав отдельной группы с назначением им комбинации валсартана по 40 мг два раза в сутки и карведилола по 6,25 мг два раза в сутки. 15 женщин, которые должны были получать профилактическую комбинацию, отказались от приема КТТ и предпочли проводить динамическое наблюдение. Таким образом, включенные в исследование женщины (n = 100) в зависимости от наличия АГ и назначения КТТ были разделены на следующие группы:

– группа РМЖ (n = 55) – пациенты не получали КТТ;

– группа РМЖ+КТТ (n = 25) – не страдали АГ, получали профилактическую КТТ;

– группа РМЖ+АГ+КТТ (n = 20) – страдали исходно АГ и получали комбинацию лечебных доз валсартана и карведилола.

Клиническая характеристика пациентов

В таблице 1 приведены исходные показатели пациентов в сформированных группах на этапе включения в исследование до начала терапии РМЖ.

Пациентам по показаниям назначалась неадекватная (предоперационная) ПХТ (НПХТ) (25%, 25 человек), адекватная (постоперационная) ПХТ (АПХТ) (84%, 84 человека) или 2 типа – НПХТ и АПХТ (9%, 9 человек), ЛТ 46% (46 человек).

Показатель	Группа РМЖ (n = 55)	Группа РМЖ+КТТ (n = 25)	Группа РМЖ+АГ+КТТ (n = 20)
Возраст, лет	44 (39; 46)	43,0 (39,0; 49,0)	51,0 (48,0 53,5)
Курение, %	10,9 (6 человек)	8 (2 человека)	5 (1 человек)
ИМТ, кг/м ²	26,0 (22,3; 28,3)	24,0 (20,8; 29,5)	32,85 (27,7; 35,05)
Объем талии, см	87,0 (82,0; 90,0)	82,0 (75,0; 92,0)	98,0 (92,5; 108,0)
Объем талии / Объем бедер	0,82 (0,80; 0,82)	0,8 (0,75; 0,83)	0,86 (0,81; 0,9)
Общий холестерин, ммоль/л	5,57 (4,9; 6,20)	5,63 (4,96; 6,29)	5,8 (5,57; 6,39)
Глюкоза, ммоль/л	5,42 (5,2; 5,9)	5,3 (5,0; 5,5)	5,6 (5,2; 6,05)
Креатинин, ммоль/л	75,0 (71,0; 78,5)	74,0 (70,0; 77,0)	81,5 (69,0; 87,0)

Примечание: *p < 0,05 – отличие от группы РМЖ

Группа РМЖ – пациенты не получали КТТ; Группа РМЖ+КТТ – пациенты не страдали АГ, получали профилактическую КТТ; Группа РМЖ+АГ+КТТ – страдали исходно АГ и получали комбинацию лечебных доз валсартана и карведилола; ИМТ – индекс массы тела, кг/м²

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

Parameter	BC group (n = 55)	BC+CTT group (n = 25)	BC+AH+CTT group (n = 20)
Age, years	44 (39; 46)	43.0 (39.0; 49.0)	51.0 (48.0 53.5)
Smoking, %	10.9 (6 persons)	8 (2 persons)	5 (1 person)
BMI, kg/m ²	26.0 (22.3; 28.3)	24.0 (20.8; 29.5)	32.85 (27.7; 35.05)
Waist circumference, cm	87.0 (82.0; 90.0)	82.0 (75.0; 92.0)	98.0 (92.5; 108.0)
Waist circumference / hip circumference	0.82 (0.80; 0.82)	0.8 (0.75; 0.83)	0.86 (0.81; 0.9)
Total cholesterol, mmol/l	5.57 (4.9; 6.20)	5.63 (4.96; 6.29)	5.8 (5.57; 6.39)
Glucose, mmol/l	5.42 (5.2; 5.9)	5.3 (5.0; 5.5)	5.6 (5.2; 6.05)
Creatinine, mmol/l	75.0 (71.0; 78.5)	74.0 (70.0; 77.0)	81.5 (69.0; 87.0)

Note: * p < 0.05 – difference from the BC group

BC group – patients who did not receive cardiotropic therapy (CTT); BC+CTT group – patients who did not suffer from hypertension, received preventive CTT;

BC+AH+CTT group – patients who initially had hypertension and received a combination of therapeutic doses of valsartan and carvedilol; BMI, body mass index, kg/m²

Table 1. Characteristics of patient groups

Таблица 2. Особенности проводимой противоопухолевой терапии в группах

Показатель	Группа РМЖ (n = 55)	Группа РМЖ+КТТТ (n = 25)	Группа РМЖ+АГ+КТТ (n = 20)
НПХТ, % (чел.)	29 (16 чел.)	25 (8 чел.)	5 (1 чел.)
АПХТ, % (чел.)	80 (44 чел.)	84 (21 чел.)	95 (19 чел.)
ЛТ, % (чел.)	45 (25 чел.)	48 (12 чел.)	45 (9 чел.)

Примечание: *p < 0,05 – отличие от группы РМЖ.
 НПХТ – неадъювантная полихимиотерапия
 АПХТ – адъювантная полихимиотерапия
 ЛТ – лучевая терапия

Table 2. Peculiarities of antitumor therapy in the groups

Parameter	BS group (n = 55)	BS+CTT group (n = 25)	BS+AH+CTT group (n = 20)
NPChT, % (n)	29 (16 persons)	25 (8 persons)	5 (1 person)
AChT, % (n)	80 (44 persons)	84 (21 persons)	95 (19 persons)
RT, % (n)	45 (25 persons)	48 (12 persons)	45 (9 persons)

Note: *p < 0,05 – difference from the group BC
 NPChT, neoadjuvant polychemotherapy
 AChT, adjuvant polychemotherapy
 RT, radiation therapy

Пациенты групп получили от 2 до 8 курсов ПХТ. Схемы ПХТ отражены на рисунке 1.

В процессе формирования групп перед исследователями встал ряд вопросов о сопоставимости групп по проведенному противоопухолевому лечению. Связано это было с несколькими факторами:

- множеством эффективных схем и индивидуального подхода онкологов к каждому виду опухоли и стадии рака;
- при проведении НПХТ исходно неопределенно количество курсов ПХТ (критерии

эффективности – максимальное уменьшение опухоли), которое могло варьировать от 2 до 8 курсов, с последующим продолжением АПХТ у некоторых пациентов;

– после оперативного лечения и получения морфологии опухоли – производилось изменение схем лечения, замена одного компонента схемы на другой в пределах группы цитостатического препарата.

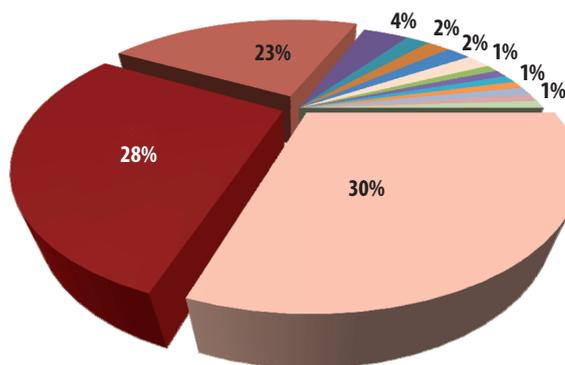
По литературным данным наибольшим кардиотоксическим эффектом обладают антирацикины и анти-HER2/neu препараты. В связи с этим сопоставимость групп оценивали по суммарной дозе полученного доксорубина (таблица 3) и по частоте встречаемости назначения трастузумаба.

Трастузумаб вводили по стандартной методике [4]: 8 мг/кг внутривенно (первое введение), 6 мг/кг внутривенно каждые 3 недели 6 месяцев, затем 600 мг подкожно до года. В группе РМЖ анти-HER2/neu терапию проводили у 3,6% (2 человека), в группе РМЖ+КТТ – 8% (2 человека), в группе РМЖ+КТТ+АГ – 5% (1 человек). Все группы по частоте встречаемости назначения трастузумаба, а также по дозе введенного доксорубина были сопоставимы.

По показаниям у части женщин была проведена послеоперационная дистанционная ЛТ на область грудной клетки и зону регионарных лимфоузлов на стороне поражения. В этих группах пациентов проводили анализ показателей состояния ССС по окончании ПХТ перед ЛТ и после ЛТ. У тех, кто получил ЛТ, достоверных отличий в исследуемых показателях до и после данного вида лечения не было выявлено. В свя-

Рисунок 1. Схемы полихимиотерапии в группах

Figure 1. Schemes of polychemotherapy in groups



- CAF (циклофосфамид+доксорубин+фторурацил) / CAF (fluorouracil+doxorubicin+cyclophosphamide)
- AC (доксорубин+циклофосфамид) / AC (doxorubicin+cyclophosphamide)
- AC, затем таксаны / AC, then taxanes
- AT (доксорубин+доцетаксел) / AT (doxorubicin + docetaxel)
- AC, затем TC (доцетаксел+циклофосфамид) / AC, then TC (docetaxel+cyclophosphamide)
- TAC (доцетаксел+доксорубин+циклофосфамид) / TAC (docetaxel+doxorubicin+cyclophosphamide)
- CAF, затем таксаны / CAF, then taxanes
- AC, затем таксаны, трансузумаб / AC, then taxanes, trastuzumab
- AC, затем паклитаксел+карбоплатин / AC, then paclitaxel+carboplatin
- AC, затем AT+карбоплатин / AC, then AT+carboplatin
- CAF, затем паклитаксел+карбоплатин / CAF, then paclitaxel+carboplatin
- AC, затем паклитаксел+капецитабин / AC, then paclitaxel+capecitabine
- TAC, затем паклитаксел+карбоплатин / TAC, then paclitaxel+carboplatin
- AC, затем трансузумаб / AC, then trastuzumab
- CAF, затем AT / CAF, then AT

Доза доксорубина	Группа РМЖ (n = 55)	Группа РМЖ+КТТ (n = 25)	Группа РМЖ+АГ+КТТ (n = 20)
Разовая, мг	100,0 (80,0; 100,0)	100,0 (85,0; 100,0)	100,0 (92,5; 105,0)
Суммарная, мг	405,0 (360,0; 520,0)	440,0 (400,0; 540,0)	480,0 (400,0; 600,0)
Суммарная / ППТ, мг/м ²	240,3 (216,2; 291,4)	248,4 (229,7; 318,8)	232,68 (203,1; 286,2)

Примечание: *p < 0,05 – отличие от группы РМЖ
ППТ – площадь поверхности тела

Dose of doxorubicin	BS group (n = 55)	BS+CTT group (n = 25)	BS+AH+CTT group (n = 20)
Singe, mg	100.0 (80.0; 100.0)	100.0 (85.0; 100.0)	100.0 (92.5; 105.0)
Total, mg	405.0 (360.0; 520.0)	440.0 (400.0; 540.0)	480.0 (400.0; 600.0)
Total / BSA, mg/m ²	240.3 (216.2; 291.4)	248.4 (229.7; 318.8)	232.68 (203.1; 286.2)

Note: * p < 0.05 – difference from the BC group
BSA – body surface area

Таблица 3.
Сравнительная характеристика групп по полученной пациентами доз доксорубина

Table 3.
Comparative characteristics of groups according to the doses of doxorubicin received by patients

зи с этим конечной точкой у этой категории пациентов являлось исследование ССС после окончания ЛТ.

Результаты и обсуждение

В таблице 4 представлены ЭхоКГ-показатели, отражающие состояние систолической и диастолической функции ЛЖ исходно и после окончания противоопухолевой терапии.

В результате проведенного исследования в группе РМЖ после окончания противоопухолевой терапии выявлено достоверное снижение ряда показателей, отражающих систолическую функцию ЛЖ – ФУ, ФВт, ФВс, а также изменение параметров, указывающих на нарушение релаксации обоих желудочков – Е/А мк, Em/Am мк, Em/Am тк. В группах пациентов, где назначалась КТТ, значимых изменений соответствующих показателей выявлено не было.

Показатель	Группа РМЖ (n = 55)		Группа РМЖ+КТТ (n = 25)		Группа РМЖ+АГ+КТТ (n = 20)	
ЗСд, мм	8,0 (7,0; 10,0)	8,0 (7,0; 9,0)	8,0 (7,0; 9,0)	8,0 (7,0; 9,0)	10,0 (9,0; 11,0)	9,0 (8,5; 10,0)*
ЗСс, мм	13,0 (13,0; 15,0)	14,0 (12,0; 15,0)	13,0 (12,0; 16,0)	14,0 (12,0; 15,0)	15,0 (15,0; 17,0)	15,0 (12,5; 17,0)
МЖПд, мм	8,0 (7,0; 9,0)	8,0 (7,0; 9,0)	8,0 (7,0; 9,0)	8,0 (8,0; 9,0)	9,0 (8,0; 10,5)	9,0 (8,0; 10,0)
МЖПс, мм	13,0 (12,0; 15,0)	14,0 (12,0; 15,0)	14,0 (12,0; 15,0)	15,0 (14,0; 16,0)	16,0 (15,0; 17,0)	17,0 (15,0; 19,5)
КДд, мм	45,0 (43,0; 49,0)	45,0 (43,0; 49,0)	48,0 (42,0; 50,0)	46,0 (43,0; 47,0)	50,5 (47,0; 55,0)	49,0 (47,0; 53,5)
КСд, мм	27,0 (24,0; 29,0)	27,0 (25,0; 31,0)*	25,0 (24,0; 30,0)	26,0 (25,0; 28,0)	32,0 (27,5; 33,0)	29,0 (26,5; 31,5)
КДОт, мл	92,0 (82,0; 114,0)	94,0 (85,0; 13,0)	107,0 (79,0; 118,0)	91,0 (83,0; 102,0)	121,0 (89,5; 147,0)	113,0 (101,5; 137,5)
КСОт, мл	27,0 (22,0; 32,0)	28,0 (24,0; 37,0)*	28,0 (20,0; 35,0)	24,0 (22,0; 29,0)	41,5 (27,0; 46,0)	33,0 (27,0; 40,0)
КДОс, мл	87,0 (74,0; 105,0)	77,0 (67,0; 94,0)*	86,0 (67,0; 113,0)	75,0 (65,0; 92,0)*	94,0 (81,5; 114,5)	99,5 (79,0; 111,5)
КСОс, мл	29,0 (25,0; 35,0)	29,0 (26,0; 37,0)	30,0 (21,0; 46,0)	29,0 (20,0; 36,0)	34,5 (31,0; 48,0)	31,5 (27,5; 40,0)
ФУ, %	41,0 (38,0; 45,0)	38,0 (35,0; 43,0)*	41,0 (39,0; 45,0)	43,0 (41,0; 45,0)	40,0 (34,5; 43,5)	42,0 (38,0; 44,0)
ФВт, %	72,0 (69,0; 76,0)	68,0 (64,0; 73,0)*	72,0 (69,0; 74,0)	75,0 (72,0; 77,0)	69,5 (62,5; 75,0)	72,0 (68,0; 75,0)
ФВс, %	66,0 (62,0; 71,0)	60,0 (57,0; 66,0)*	66,0 (60,0; 68,0)	65,0 (61,0; 71,0)	63,0 (58,0; 65,5)	64,0 (62,5; 67,5)
Vcf	1,5 (1,4; 1,7)	1,5 (1,3; 1,7)	1,5 (1,3; 1,9)	1,7 (1,5; 1,9)	1,5 (1,2; 1,6)	1,5 (1,2; 1,6)
Emк, м/с	0,8 (0,7; 0,9)	0,8 (0,6; 0,8)*	0,7 (0,7; 0,9)	0,7 (0,6; 0,9)	0,8 (0,7; 0,8)	0,7 (0,5; 0,8) *
Amк, м/с	0,6 (0,5; 0,7)	0,6 (0,5; 0,7)	0,5 (0,4; 0,6)	0,5 (0,5; 0,6)	0,7 (0,6; 0,7)	0,5 (0,5; 0,7) *
Е/А мк	1,4 (1,1; 1,8)	1,2 (1,1; 1,5)*	1,5 (1,4; 1,7)	1,3 (1,2; 1,5)	1,2 (1,0; 1,4)	1,2 (0,9; 1,3)
Smк, см/с	11,0 (10,0; 13,0)	11,0 (10,0; 13,0)	10,0 (9,0; 12,0)	11,0 (10,0; 13,0)*	10,0 (9,9; 11,0)	11,0 (10,0; 12,5)
Em мк, см/с	15,0 (12,6; 18,0)	14,0 (12,0; 17,0)	14,0 (12,5; 17,0)	16,0 (14,0; 17,0)	14,0 (9,9; 15,0)	13,0 (11,0; 14,0)
Am мк, см/с	10,0 (8,5; 12,0)	12,0 (10,0; 14,0)*	10,7 (9,0; 12,0)	10,0 (9,0; 12,0)	11,5 (9,2; 14,2)	12,0 (11,0; 14,0)
Em/Am мк	1,4 (1,2; 1,7)	1,2 (1,0; 1,6) *	1,3 (1,2; 1,6)	1,4 (1,3; 1,8)	1,1 (0,8; 1,2)	1,0 (0,8; 1,3)
Е/Em мк	5,3 (4,4; 6,4)	5,3 (4,3; 6,4)	5,0 (4,4; 6,4)	4,8 (4,0; 5,3)	5,5 (4,9; 8,1)	5,5 (4,2; 4,6)*
Etк, м/с	0,5 (0,5; 0,6)	0,5 (0,4; 0,6)*	0,5 (0,5; 0,7)	0,5 (0,5; 0,6)	0,5 (0,4; 0,5)	0,5 (0,4; 0,6)
Atк, м/с	0,3 (0,3; 0,4)	0,3 (0,3; 0,4)	0,4 (0,3; 0,4)	0,4 (0,3; 0,5)	0,4 (0,3; 0,5)	0,4 (0,3; 0,5)
Е/А тк	1,5 (1,2; 1,8)	1,0 (0,8; 1,1)	1,5 (1,3; 1,7)	1,4 (1,3; 1,6)	1,3 (1,1; 1,4)	1,3 (1,1; 1,3)
Stк, см/с	13,2 (13,0; 15,0)	13,0 (12,0; 14,0)	13,2 (13,0; 15,0)	11,0 (10,0; 13,0)	13,2 (11,35; 14,0)	14,0 (12,5; 15,4)

Таблица 4.
Динамика эхокардиографических показателей левого желудочка на разных этапах лечения рака молочной железы (РМЖ)

Показатель	Группа РМЖ (n = 55)		Группа РМЖ+КТТТ (n = 25)		Группа РМЖ+АГ+КТТ (n = 20)	
Em тк, см/с	15,0 (14,0; 16,0)	12,5 (11,0;15,0)*	14,0 (13,5; 15,0)	14,0 (12,0; 17,0)	13,0 (12,0; 14,0)	12,6 (12,0; 15,0)
Am тк, см/с	10,0 (8,5; 12,0)	14,0 (12,5; 16,0)	13,3 (12,5; 17,5)	14,0 (10,0; 16,0)	14,0 (12,0; 16,0)	14,0 (13,0; 17,0)
Em/Am тк	1,4 (1,2; 1,7)	1,0 (0,8; 1,1)*	1,1 (1,0; 1,7)	1,1 (0,8; 1,3)	0,9 (0,7; 1,2)	0,9 (0,8; 1,0)
E/Em тк	3,5 (3,1; 4,3)	4,0 (2,9; 4,8)	4,0 (3,4; 4,7)	3,8 (3,2; 4,2)	3,9 (2,9; 5,2)	3,3 (2,8; 4,6)

Примечание: *p<0,05 – отличие от исходных данных

ЗСд – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, ЗСс – толщина задней стенки ЛЖ в систолу, МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; МЖПс – толщина межжелудочковой перегородки в систолу; КДд – конечно-диастолический диаметр ЛЖ; КСд – конечно-систолический диаметр ЛЖ; КДОд – конечно-диастолический объем ЛЖ по Тейнхольтцу; КСОд – конечно-систолический объем ЛЖ по Тейнхольтцу; КДОс – конечно-диастолический объем ЛЖ по Симпсону КСОс – конечно-систолический объем ЛЖ по Симпсону; ФУ – фракция укорочения ЛЖ; ФВт – фракция выброса ЛЖ по Тейнхольтцу; ФВс – фракция выброса ЛЖ по Симпсону; Vcf – скорость циркулярного укорочения волокон миокарда; Emк – скорость трансмитрального потока в раннюю диастолу; Amк – скорость трансмитрального потока в позднюю диастолу; E/A мк – отношение скоростей на митральном клапане в диастолу; Smк – систолическая скорость движения митрального кольца; Em мк – ранняя диастолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана; Am мк – поздняя диастолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана; Em/Am мк – отношение скоростей движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана; E/Em мк – отношение скорости трансмитрального потока в раннюю диастолу к ранняя диастолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана; Eтк, м/с – скорость транстрикуспидального потока в раннюю диастолу; Атк, м/с – скорость трансмитрального потока в позднюю диастолу; E/A тк – отношение скоростей на трикуспидальном клапане в диастолу; S тк – систолическая скорость движения трикуспидального кольца; Em тк – ранняя диастолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана; Am тк – поздняя диастолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана; Em/Am тк – отношение скоростей движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана; E/Em тк – отношение скорости трансмитрального потока в раннюю диастолу к ранняя диастолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана.

Table 4. Dynamics of Echo parameters of the left ventricle at different stages of breast cancer treatment in groups

Parameter	BS group (n = 55)		BS+CTT group (n = 25)		BS+AH+CTT group (n = 20)	
PWTd, mm	8.0 (7.0;10.0)	8.0 (7.0;9.0)	8.0 (7.0; 9.0)	8.0 (7.0; 9.0)	10.0 (9.0; 11.0)	9.0 (8.5; 10.0)*
PWTs, mm	13.0 (13.0;15.0)	14.0 (12.0;15.0)	13.0 (12.0;16.0)	14.0 (12.0; 15.0)	15.0 (15.0; 17.0)	15.0 (12.5; 17.0)
IVTd, mm	8.0 (7.0; 9.0)	8.0 (7.0; 9.0)	8.0 (7.0; 9.0)	8.0 (8.0; 9.0)	9.0 (8.0; 10.5)	9.0 (8.0; 10.0)
IVTs, mm	13.0 (12.0;15.0)	14.0 (12.0;15.0)	14.0 (12.0; 15.0)	15.0 (14.0; 16.0)	16.0 (15.0; 17.0)	17.0 (15.0; 19.5)
EDD, mm	45.0 (43.0;49.0)	45.0 (43.0;49.0)	48.0 (42.0; 50.0)	46.0 (43.0; 47.0)	50.5 (47.0; 55.0)	49.0 (47.0; 53.5)
ESD, mm	27.0 (24.0;29.0)	27.0 (25.0;31.0)*	25.0 (24.0; 30.0)	26.0 (25.0; 28.0)	32.0 (27.5; 33.0)	29.0 (26.5; 31.5)
EDOt, ml	92.0 (82.0;114.0)	94.0 (85.0; 13.0)	107.0 (79.0;118.0)	91.0 (83.0;102.0)	121.0 (89.5;147.0)	113.0 (101.5;137.5)
EDSt, ml	27.0 (22.0; 32.0)	28.0 (24.0;37.0)*	28.0 (20.0; 35.0)	24.0 (22.0; 29.0)	41.5 (27.0; 46.0)	33.0 (27.0; 40.0)
EDOs, ml	87.0 (74.0;105.0)	77.0 (67.0;94.0)*	86.0 (67.0;113.0)	75.0 (65.0;92.0)*	94.0 (81.5; 114.5)	99.5 (79.0; 111.5)
EDSs, ml	29.0 (25.0; 35.0)	29.0 (26.0; 37.0)	30.0 (21.0; 46.0)	29.0 (20.0; 36.0)	34.5 (31.0; 48.0)	31.5 (27.5; 40.0)
FS, %	41.0 (38.0; 45.0)	38.0 (35.0;43.0)*	41.0 (39.0; 45.0)	43.0 (41.0; 45.0)	40.0 (34.5; 43.5)	42.0 (38.0; 44.0)
Eft, %	72.0 (69.0; 76.0)	68.0 (64.0;73.0)*	72.0 (69.0; 74.0)	75.0 (72.0; 77.0)	69.5 (62.5; 75.0)	72.0 (68.0; 75.0)
EFs, %	66.0 (62.0; 71.0)	60.0 (57.0;66.0)*	66.0 (60.0; 68.0)	65.0 (61.0; 71.0)	63.0 (58.0; 65.5)	64.0 (62.5; 67.5)
Vcf	1.5 (1.4; 1.7)	1.5 (1.3; 1.7)	1.5 (1.3; 1.9)	1.7 (1.5; 1.9)	1.5 (1.2; 1.6)	1.5 (1.2; 1.6)
E mv, m/s	0.8 (0.7; 0.9)	0.8 (0.6; 0.8)*	0.7 (0.7; 0.9)	0.7 (0.6; 0.9)	0.8 (0.7; 0.8)	0.7 (0.5; 0.8) *
A mv, m/s	0.6 (0.5; 0.7)	0.6 (0.5; 0.7)	0.5 (0.4; 0.6)	0.5 (0.5; 0.6)	0.7 (0.6; 0.7)	0.5 (0.5; 0.7) *
E/A mv	1.4 (1.1; 1.8)	1.2 (1.1; 1.5)*	1.5 (1.4; 1.7)	1.3 (1.2; 1.5)	1.2 (1.0; 1.4)	1.2 (0.9; 1.3)
S mv, sm/s	11.0 (10.0; 13.0)	11.0 (10.0; 13.0)	10.0 (9.0; 12.0)	11.0 (10.0;13.0)*	10.0 (9.9; 11.0)	11.0 (10.0; 12.5)
Em mv, sm/s	15.0 (12.6; 18.0)	14.0 (12.0; 17.0)	14.0 (12.5; 17.0)	16.0 (14.0; 17.0)	14.0 (9.9; 15.0)	13.0 (11.0; 14.0)
Am mv, sm/s	10.0 (8.5; 12.0)	12.0 (10.0;14.0)*	10.7 (9.0; 12.0)	10.0 (9.0; 12.0)	11.5 (9.2; 14.2)	12.0 (11.0; 14.0)
Em/Am mv	1.4 (1.2; 1.7)	1.2 (1.0; 1.6) *	1.3 (1.2; 1.6)	1.4 (1.3; 1.8)	1.1 (0.8; 1.2)	1.0 (0.8; 1.3)
E/Em mv	5.3 (4.4; 6.4)	5.3 (4.3; 6.4)	5.0 (4.4; 6.4)	4.8 (4.0; 5.3)	5.5 (4.9; 8.1)	5.5 (4.2; 4.6)*
E tv, m/s	0.5 (0.5; 0.6)	0.5 (0.4; 0.6)*	0.5 (0.5; 0.7)	0.5 (0.5; 0.6)	0.5 (0.4; 0.5)	0.5 (0.4; 0.6)
A tv, m/s	0.3 (0.3; 0.4)	0.3 (0.3; 0.4)	0.4 (0.3; 0.4)	0.4 (0.3; 0.5)	0.4 (0.3; 0.5)	0.4 (0.3; 0.5)
E/A tv	1.5 (1.2; 1.8)	1.0 (0.8; 1.1)	1.5 (1.3; 1.7)	1.4 (1.3; 1.6)	1.3 (1.1; 1.4)	1.3 (1.1; 1.3)
S tv, sm/s	13.2 (13.0; 15.0)	13.0 (12.0; 14.0)	13.2 (13.0; 15.0)	11.0 (10.0; 13.0)	13.2 (11.35; 14.0)	14.0 (12.5; 15.4)
Em tv, sm/s	15.0 (14.0; 16.0)	12.5 (11.0;15.0)*	14.0 (13.5; 15.0)	14.0 (12.0; 17.0)	13.0 (12.0; 14.0)	12.6 (12.0; 15.0)
Am tv sm/s	10.0 (8.5; 12.0)	14.0 (12.5; 16.0)	13.3 (12.5; 17.5)	14.0 (10.0; 16.0)	14.0 (12.0; 16.0)	14.0 (13.0; 17.0)
Em/Am tv	1.4 (1.2; 1.7)	1.0 (0.8; 1.1)*	1.1 (1.0; 1.7)	1.1 (0.8; 1.3)	0.9 (0.7; 1.2)	0.9 (0.8; 1.0)
E/Em tv	3,5 (3,1; 4,3)	4,0 (2,9; 4,8)	4,0 (3,4; 4,7)	3,8 (3,2; 4,2)	3,9 (2,9; 5,2)	3,3 (2,8; 4,6)

Note: * p < 0.05 – difference from the BC group

PWTd, posterior wall thickness in diastole; PWTs, posterior wall thickness in systole; IVTd, interventricular septum thickness in diastole; IVTs, interventricular septum thickness in systole; EDD, end-diastolic dimension; ESD, end-systolic dimension; ED0t, end-diastolic volume calculated by the Teichholz's formula; EDSt, end-systolic volume calculated by Teichholz's formula; ED0s, end-diastolic volume calculated by the Simpson method; EDSs, end-systolic volume calculated by the Simpson method; FS, shortening fraction; Eft, ejection fraction calculated by Teichholz's formula; EFs, ejection fraction calculated by the Simpson method; Vcf, the velocity of circumferential fiber shortening; E mv, mitral early-diastolic inflow peak velocity; A mv, mitral late-diastolic inflow peak velocity; E/A mv, mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity; S mv, systolic mitral annular velocity; Em mv, early mitral annular velocity; Am mv, late mitral annular velocity; Em/Am mv, mitral ratio of early to late annular velocity; E/Em mv, ratio of early transmitral flow velocity (E) to early mitral annular velocity; E tv, tricuspid early-diastolic inflow peak velocity; A tv, tricuspid late-diastolic inflow peak velocity; E/A tv, tricuspid ratio of peak early to late diastolic filling velocity; S tv, systolic tricuspid annular velocity; Em tv, early tricuspid annular velocity; Am tv, late tricuspid annular velocity; Em/Am tv, tricuspid ratio of early to late annular velocity.

Известно, что противоопухолевые методы лечения вызывают преждевременное развитие атеросклероза [7]. В патогенезе данной патологии лежит дисфункция эндотелия как результат негативного влияния на эндотелиоциты. В связи с этим для уточнения наличия признаков атеросклеротического поражения сосудов и функционального состояния эндотелия в качестве скрининга перед включением в исследование проведено УЗИ БЦА с исследованием толщины КИМ и проба с эндотелий зависимой вазодилатацией плечевой артерии. Динамика данных показате-

лей в группах на этапах исследования приведены в таблице 5.

В результате исследования существенной динамики толщины КИМ ОСА с двух сторон выявлено не было. Однако в группе РМЖ отмечалось значимое снижение диаметра плечевой артерии при проведении пробы с эндотелий зависимой вазодилатацией плечевой артерии.

С целью уточнения влияния комплексного лечения РМЖ на функциональное состояние ССС проводилось исследование ВСР в динамике (таблица 6).

Показатель	Группа РМЖ (n = 55)		Группа РМЖ+КТТТ (n = 25)		Группа РМЖ+АГ+КТТ (n = 20)	
КИМ ОСА справа, мм	0,6 (0,5; 0,6)	0,6 (0,5; 0,7)	0,6 (0,5; 0,6)	0,6 (0,5; 0,6)	0,6 (0,6; 0,8)	0,7 (0,6; 0,8)
КИМ ОСА слева, мм	0,6 (0,5; 0,6)	0,6 (0,5; 0,6)	0,6 (0,6; 0,6)	0,6 (0,5; 0,7)	0,7 (0,6; 0,7)	0,7 (0,6; 0,7)
d, %	12,5 (11,0;16,0)	9,0 (6,0;12,0)*	12,0 (9,0; 16,0)	12,0 (10,0;18,0)	11,0 (5,5; 12,0)	11,0 (3,0; 16,0)

Примечание: * p < 0,05 – отличие от исходных данных

КИМ ОСА справа – комплекс интима медиа справа, КИМ ОСА слева – комплекс интима медиа слева, d, % – процент изменения диаметра плечевой артерии.

Parameter	BS group (n = 55)		BS+CTT group (n = 25)		BS+AH+CTT group (n = 20)	
IMT of the right CCA, mm	0.6 (0.5; 0.6)	0.6 (0.5; 0.7)	0.6 (0.5; 0.6)	0.6 (0.5; 0.6)	0.6 (0.6; 0.8)	0.7 (0.6; 0.8)
IMT of the left CCA, mm	0.6 (0.5; 0.6)	0.6 (0.5; 0.6)	0.6 (0.6; 0.6)	0.6 (0.5; 0.7)	0.7 (0.6; 0.7)	0.7 (0.6; 0.7)
d, %	12.5 (11.0;16.0)	9.0 (6.0;12.0)*	12.0 (9.0; 16.0)	12.0 (10.0;18.0)	11.0 (5.5; 12.0)	11.0 (3.0; 16.0)

Note: * p < 0,05 – difference from the group BC

IMT of the right CCA, intima-media thickness of the right common carotid artery; IMT of the left CCA, intima-media thickness of the left common carotid artery; d, %, percentage of change in brachial artery diameter.

Параметр	Группа РМЖ (n = 55)		Группа РМЖ+КТТТ (n = 25)		Группа РМЖ+АГ+КТТ (n = 20)	
ЧСС, уд/мин	71,0 (69,0;79,0)	72,0 (65,0; 78,0)	70,0 (67,0;77,0)	69,0 (65,0;76,0)	70,5 (64,5;76,0)	67,5 (65,0;74,5)
SDNN, мс	57,7 (44,9;72,9)	54,1 (44,0;63,3)*	55,0 (47,0;62,5)	54,3 (48,0;62,6)	50,5 (42,3; 60,0)	48,7 (38,9; 66,3)
RMSSD, мс	29,6 (17,5; 43,3)	20,0 (15,2;28,0)*	23,4 (17,5;34,7)	21,4 (17,9;36,7)	18,3 (13,1;29,4)	19,2 (10,8; 26,4)
TP, мс ² /Гц	1326,3 (996,4; 2061,7)	1132,4 (824,3; 1649,8)*	1152,7 (998,5; 1415,0)	1103,8 (934,6; 1498,2)	833,6 (660,5; 1263,0)	914,9 (595,9; 1090,2)
LF, мс ² /Гц	485,4 (402,8; 788,9)	469,0 (349,1; 710,5)	443,2 (387,6; 539,5)	460,7 (342,2; 655,8)	340,3 (231,1; 483,7)	332,7 (227,0; 468,1)
HF, мс ² /Гц	647,3 (416,8; 921,4)	443,7 (315,9;669,0)*	496,4 (377,5; 663,2)	480,5 (388,1; 794,2)	310,7 (271,2; 487,1)	350,4 (225,1; 498,8)
LF/HF	0,8 (0,7; 1,0)	1,05 (0,8;1,2)*	0,8 (0,7; 1,1)	1,0 (0,6; 1,1)	1,0 (0,9; 1,2)	1,0 (0,7; 1,3)

Примечание: * p < 0,05 – отличие от исходных данных

ЧСС – частота сердечных сокращений; SDNN – стандартное отклонение NN интервалов; RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов NN; TP – общий спектр; LF – низкочастотный компонент; HF – высокочастотный компонент; LF/HF – отношение низкочастотного и высокочастотного компонентов (индекс вагосимпатического взаимодействия)

Parameter	BS group (n = 55)		BS+CTT group (n = 25)		BS+AH+CTT group (n = 20)	
HR, b/min	71.0 (69.0;79.0)	72.0 (65.0; 78.0)	70.0 (67.0;77.0)	69.0 (65.0;76.0)	70.5 (64.5;76.0)	67.5 (65.0;74.5)
SDNN, ms	57.7 (44.9;72.9)	54.1 (44.0;63.3)*	55.0 (47.0;62.5)	54.3 (48.0;62.6)	50.5 (42.3; 60.0)	48.7 (38.9; 66.3)
RMSSD, ms	29.6 (17.5; 43.3)	20.0 (15.2;28.0)*	23.4 (17.5;34.7)	21.4 (17.9;36.7)	18.3 (13.1;29.4)	19.2 (10.8; 26.4)
TP, ms ² /Hz	1326.3 (996.4; 2061.7)	1132.4 (824.3; 1649.8)*	1152.7 (998.5; 1415.0)	1103.8 (934.6; 1498.2)	833.6 (660.5; 1263.0)	914.9 (595.9; 1090.2)
LF, ms ² /Hz	485.4 (402.8; 788.9)	469.0 (349.1; 710.5)	443.2 (387.6; 539.5)	460.7 (342.2; 655.8)	340.3 (231.1; 483.7)	332.7 (227.0; 468.1)
HF, ms ² /Hz	647.3 (416.8; 921.4)	443.7 (315.9; 669.0)*	496.4 (377.5; 663.2)	480.5 (388.1; 794.2)	310.7 (271.2; 487.1)	350.4 (225.1; 498.8)
LF/HF	0.8 (0.7; 1.0)	1.05 (0.8;1.2)*	0.8 (0.7; 1.1)	1.0 (0.6; 1.1)	1.0 (0.9; 1.2)	1.0 (0.7; 1.3)

Note: * p < 0,05 – difference from the BC group

HR, heart rate; SDNN, standard deviation of all NN intervals; RMSSD, the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals; TP, total power; LF, low-frequency power; HF, high-frequency power; LF/HF, Ratio of LF-to-HF power.

Таблица 5.
Динамика толщины КИМ и изменения степени сужения плечевой артерии при проведении пробы вазодилатации плечевой артерии на этапах исследования

Table 5.
Dynamics of intima-media complex (IMC) thickness and changes in the degree of narrowing of the brachial artery during the test of brachial artery vasodilation at the stages of the study

Таблица 6.
Динамика показателей variability сердечного ритма в группах на этапах противоопухолевого лечения

Table 6.
Dynamics of heart rate variability in groups at the stages of antitumor treatment

Таблица 7.
Признаки, включенные в прогностическую модель

Показатель	Стандартизованный коэффициент регрессии	Коэффициент регрессии	p-value
Свободный член		93,7829	<0,01
Сумм.д/ППТ	-0,431783	-0,0332	<0,01
Е тк	0,330797	14,9758	<0,01
КИМ ОСА слева	-0,488241	-17,5121	<0,01
Vcf	-0,424567	-7,8762	<0,01
LF	-0,436643	-0,0090	<0,01
d, %	0,413164	0,4248	<0,01
d ЛА	-0,212638	-0,5025	<0,01

Пр и м е ч а н и е: Сумм.д/ППТ – суммарная доза доxorубина, рассчитанная на площадь поверхности тела; Е тк – скорость транстрикуспидального потока в раннюю диастолу; КИМ ОСА слева – комплекс интима медиа слева; Vcf – скорость циркулярного укорочения волокон миокарда; LF – низкочастотный компонент; d, % – процент изменения диаметра плечевой артерии; d ЛА – диаметр легочной артерии.

Table 7.
Parameters included in the predictive model

Parameter	Standardized regression coefficient	Regression coefficient	p-value
Free member		93,7829	<0,01
Total.d/BSA	-0.431783	-0.0332	<0.01
E tv	0.330797	14.9758	<0.01
IMT of the left CCA	-0.488241	-17.5121	<0.01
Vcf	-0.424567	-7.8762	<0.01
LF	-0.436643	-0.0090	<0.01
d, %	0.413164	0.4248	<0.01
d PA	-0.212638	-0.5025	<0.01

Not e: Total.d/BSA, the total dose of doxorubicin calculated on the surface area of the body; E tv, tricuspid early-diastolic inflow peak velocity; IMT of the left CCA, intima-media thickness of the left common carotid artery; Vcf, velocity of circumferential fiber shortening; LF, low-frequency power; d, %, percentage change of the brachial artery diameter; d PA, diameter of the pulmonary artery.

Анализ полученных данных свидетельствует об активации симпатической нервной системы в группе РМЖ на основании достоверного изменения ряда показателей ВСР. В группах, где назначалась кардиотропная терапия значимых изменений не выявлено.

Таким образом, полученные результаты исследования указывают на кардиотоксиче-

ский эффект противоопухолевых методов лечения и положительное влияние на структурно-функциональное состояние ССС своевременного назначения КТТ. В связи с тем, что часть женщин отказалась от предложенной терапии сопровождения комплексного лечения РМЖ с последующим ухудшением показателей ССС, перед исследователями была поставлена задача выявить категорию пациентов, которым необходимо проведение обязательной фармакологической профилактики КТ.

Согласно международным рекомендациям (2016) Европейского общества кардиологов развитие КТ оценивают по снижению систолической функции ЛЖ [7]. С целью своевременного выявления пациентов, предрасположенных к изменению данного показателя, разработана прогностическую модель, позволяющая на основании исходных данных у лиц без АГ и назначения КТТ рассчитать предлагаемую ФВс по окончании лечения РМЖ.

При помощи пошагового регрессионного анализа было отобрано 7 наиболее информативных признаков: суммарная доза доxorубина, рассчитанная на ППТ (Сумм.д/ППТ), исходные показатели Е тк, КИМ ОСА слева, Vcf, LF, d,%; ствол КЛА. В таблице 7 приведены включенные в модель признаки, их коэффициенты регрессии, стандартизованные коэффициенты регрессии и уровень значимости.

Как следует из данных таблицы 7, все отобранные признаки являются статистически значимыми.

Чтобы избежать мультиколлинеарность факторов, затрудняющую интерпретацию общего результата регрессионной модели, при помощи корреляционного анализа оценили взаимосвязь между включенными показателями. Корреляционная матрица представлена в таблице 8.

Таблица 8.
Корреляционная матрица признаков, включенных в модель

Признак	Сумм.д/ППТ	Е тк	КИМ ОСА слева	Vcf	LF	%d	ствол КЛА
Сумм.д/ППТ	1,000	0,047	-0,069	0,093	0,051	-0,055	-0,289
Е тк	0,047	1,000	-0,022	0,063	0,027	-0,324	0,063
КИМ ОСА слева	-0,069	-0,021	1,000	-0,030	-0,221	0,089	-0,018
Vcf	0,093	0,063	-0,030	1,000	-0,020	-0,189	0,245
LF	0,051	0,028	-0,221	-0,020	1,000	-0,007	0,306
%d	-0,055	-0,324	0,089	-0,189	-0,007	1,000	-0,064
d ЛА	-0,289	0,063	-0,018	0,245	0,306	-0,064	1,000

Пр и м е ч а н и е: Сумм.д/ППТ – суммарная доза доxorубина, рассчитанная на площадь поверхности тела; Е тк – скорость транстрикуспидального потока в раннюю диастолу; КИМ ОСА слева – комплекс интима медиа слева; Vcf – скорость циркулярного укорочения волокон миокарда; LF – низкочастотный компонент; d, % – процент изменения диаметра плечевой артерии; d ЛА – диаметр легочной артерии.

Table 8.
Correlation matrix of the parameters included in the model

Parameter	Total.d/BSA	E tv	IMT of the left CCA	Vcf	LF	%d	PV
Total.d/BSA	1.000	0.047	-0.069	0.093	0.051	-0.055	-0.289
E tv	0.047	1.000	-0.022	0.063	0.027	-0.324	0.063
IMC TCA in left	-0.069	-0.021	1.000	-0.030	-0.221	0.089	-0.018
Vcf	0.093	0.063	-0.030	1.000	-0.020	-0.189	0.245
LF	0.051	0.028	-0.221	-0.020	1.000	-0.007	0.306
%d	-0.055	-0.324	0.089	-0.189	-0.007	1.000	-0.064
d PA	-0.289	0.063	-0.018	0.245	0.306	-0.064	1.000

Not e: Total.d/BSA, total dose of doxorubicin calculated on the surface area of the body; E tv, tricuspid early-diastolic inflow peak velocity; IMT of the left CCA, intima-media thickness of the left common carotid artery; Vcf, velocity of circumferential fiber shortening; LF, low-frequency power; d, %, percentage change of the brachial artery diameter; d PA, diameter of the pulmonary artery.

Таким образом, стандартизованное уравнение регрессии может быть представлено в следующем виде:

$$Y = b_0 - b_1X_1 + b_2X_2 - b_3X_3 - b_4X_4 - b_5X_5 + b_6X_6 - b_7X_7$$

где $b_0 = 93,7829$; $b_1 = -0,431783$; $b_2 = 0,330797$; $b_3 = -0,488241$; $b_4 = -0,424567$; $b_5 = -0,436643$; $b_6 = 0,413164$; $b_7 = -0,212638$; Y – ФВс после лечения; X_1 – Сумм.д/ПП; X_2 – Е тк; X_3 – КИМ ОСА слева; X_4 – Vcf; X_5 – LF; X_6 – %d; X_7 – d ЛА

Наиболее сильное положительное влияние на ФВс после окончания лечения оказывает исходный d,% (стандартизованный коэффициент регрессии равен 0,413164), а наиболее выраженное отрицательное – КИМ ОСА слева (стандартизованный коэффициент регрессии равен -0,488241).

Оценка адекватности регрессионной модели

Построенная модель обладает высокой прогностической способностью, о чем свидетельствует полученный коэффициент множественной детерминации, равный 0,90, а стандартная ошибка оценки – 3,02.

На рисунке 2 представлена диаграмма рассеивания наблюдаемых значений ФВс после лечения РМЖ и рассчитанных по регрессионной модели.

Важным этапом тестирования модели множественной линейной регрессии является оценка остатков.

В таблице 9 приведены минимальное, максимальное, среднее значение и медиана остатков.

Как следует из данных таблицы 9, среднее значение остатков стремится к 0, что указывает на адекватность полученного уравнения.

На рисунке 3 представлен график нормальности распределения остатков, из которого следует, что остатки имеют распределение близкое к нормальному и отсутствие систематических отклонений фактических данных от теоретически нормальной.

Следующий этап для подтверждения работоспособности модели является проверка некоррелированности остатков. В таблице 10 представлены данные статистических показателей по полученному уравнению регрессии.

При анализе данных использовали критерий Дарбина-Уотсона, стремящийся к 2, и сериальный коэффициент корреляции, приближающийся к 0.

На рисунке 4 представлен график зависимости предсказанных значений переменной ФВс после окончания лечения от остатков регрессии.

Как следует из рисунка 4, точки графика не имеют системности в своем расположении, располагаются хаотично по плотности диаграммы, что указывает на отсутствие за-

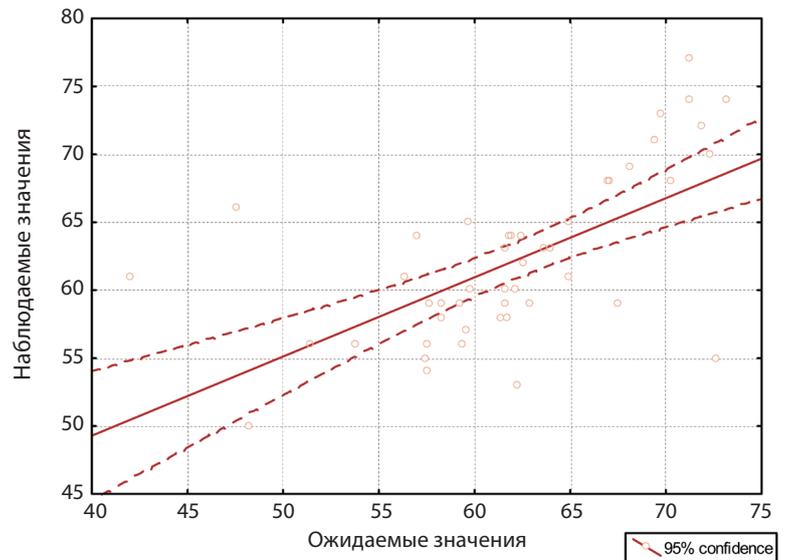


Рисунок 2. Диаграмма рассеивания наблюдаемых значений ФВс

Figure 2. Scatterplot of observed ejection fraction values during systole

Статистика	Значение
Минимальное значение	-17,811
Максимальное значение	18,798
Среднее значение	0,108
Медиана	-0,002

Таблица 9.
Дескриптивная статистика остатков

Statistics	Value
Minimum value	-17.811
Maximum value	18.798
Mean value	0.108
Median	-0.002

Table 9.
Descriptive statistics of residuals



Рисунок 3. График нормальности распределения остатков

Figure 3. Graph of the normal distribution of residuals

Показатель	Коэффициент
Статистика критерия Дарбина-Уотсона	2,192473
Сериальная корреляция остатков	-0,098240

Таблица 10.
Статистика критерия Дарбина-Уотсона и сериальная корреляция остатков

Table 10.
Durbin-Watson test statistics and serial correlation of residuals

Parameter	Value
Durbin-Watson test statistics	2.192473
Serial correlation of residuals	-0.098240

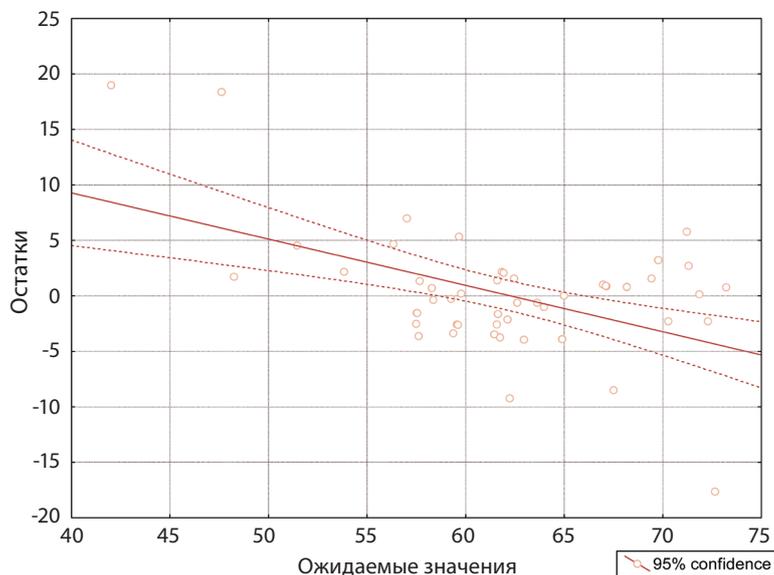


Рисунок 4.
График зависимости предсказанных значений переменной ФВс после окончания лечения от остатков регрессии

Figure 4.
Dependence of the predicted values of the ejection fraction during systole after the end of treatment on the residuals of the regression

в зависимости между остатками и предсказанными значениями. Кроме того, график представляет собой дезорганизованный разброс точек, напоминая облако. Это подтверждает постоянство дисперсий остатков.

Учитывая вышеизложенное, полученное уравнение имеет хорошую прогностическую способность.

REFERENCES

- Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F., Evmenenko A.A., Ipatij T.B., Sukonko O.G., pod red. O.G. Sukonko. *Rak v Belarusi: cifry i fakty. Analiz dannykh Belorusskogo kancer-registra za 2009–2018 gg.* [Cancer in Belarus: myths and facts. Analysis of the data of the Belarusian Unified State Register for 2009–2018]. Minsk: NBB, 2019, 422 s. (in Russian).
- Broberg A.M., Geisler J., Tuohinen S., Skytta T., Hrafnkelsdóttir Þ.J., Nielsen K.M., Hedayati E., Omland T., Offersen B.V., Lyon A.R., Gulati G. Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Patients Treated for Breast Cancer. *Curr. Heart Fail Rep*, 2020, vol. 17, no. 6, pp. 397–408.
- Onkologicheskie zabolevaniya v 2020 godu: 19,3 mln. novichok sluchaev i 10 mln. letal'nykh ishodov* [electronic resource] [Onkologicheskie zabolevaniya v 2020 godu: 19,3 mln. novych sluchaev i 10 mln. letal'nykh ishodov]. Available at: <https://news.un.org/ru/story/2020/12/1392562>. (accessed 28.06.2022). (in Russian).
- Algoritmy diagnostiki i lecheniya zlokachestvennykh novobrazovaniy (utverzhdyon postanovlenie Ministerstva zdoravookhraneniya Respubliki Belarus ot 06.07.2018 № 60) : klinicheskij protokol* [electronic resource] [Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms (utverzhdyon postanovlenie Ministerstva zdoravookhraneniya Respubliki Belarusian horse 06.07.2018 № 60) : klinicheskij protokol]. Available at: <http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/novobrazovaniya.php>. (accessed 28.06.2022). (in Russian).
- Sweeney M., Yiu A., Lyon A.R. Cardiac Atrophy and Heart Failure in Cancer. *Card. Fail Rev*, 2017, vol. 3, no. 1, pp. 62–65.
- Camara Planek M.I., Silver A.J., Volgman A.S., Okwuosa T.M. Exploratory Review of the Role of Statins, Colchicine, and Aspirin for the Prevention of Radiation Associated Cardiovascular Disease and Mortality. *J. Am. Heart Assoc*, 2020, vol. 9, no. 2, pp. e014668.
- Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J., Lip G.Y.H., Lyon A.R., Lopez Fernandez T., Mohty D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T.M. 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, vol. 37, no. 36, pp. 2768–2801.
- Lyon A.R., Dent S., Stanway S., Earl H., Brezden-Masley C., Cohen-Solal A., Tocchetti C.G., Moslehi J.J., Groarke J.D., Bergler-Klein J., Khoo V., Tan L.L., Anker M.S., von Haehling S., Maack C., Pudit R. [et al.] Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients

Закключение

В результате проведенного исследования установлено, что комплексное лечение РМЖ вызывает снижение показателей, отвечающих за систолическую и диастолическую функции левого желудочка, снижение вариабельности сердечного ритма, активацию симпатической нервной системы, эндотелиальную дисфункцию. У пациентов, получавших комбинацию валсартана и карведилола данных изменений, не было выявлено.

Разработана модель прогноза фракции выброса после окончания лечения РМЖ, измеренной по методу Симпсона, включающая следующие данные, полученные до начала противоопухолевой терапии: суммарная доза доксорубина, рассчитанная на площадь поверхности тела, ранняя диастолическая скорость транскуспидального кровотока, диаметр легочного ствола на уровне клапана, скорость циркулярного укорочения волокон миокарда, толщина комплекса интима-медиа сонных артерий слева, низкочастотная составляющая спектрального анализа вариабельности сердечного ритма, процент прироста диаметра плечевой артерии при проведении постокклюзионной пробы. Разработанная модель прогноза позволит вызвать пациентов с неблагоприятным прогнозом относительно снижения фракции выброса ЛЖ на фоне лечения РМЖ с целью превентивного назначения им комбинации валсартана и карведилола.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur. J. Heart Fail*, 2020, vol. 22, no. 11, pp. 1945–1960. doi: 10.1002/ehf.1920.
- Bohdan M., Kowalczyk A., Mickiewicz A., Gruchała M., Lewicka E. Cancer Therapy-Related Cardiovascular Complications in Clinical Practice: Current Perspectives. *J. Clin. Med*, 2021, vol. 10, no. 8, pp. 1647. doi: 10.3390/jcm10081647.
- Varghese S.S., Johnston W.J., Eekhoudt C.R., Keats M.R., Jassal D.S., Grandy S.A. Exercise to Reduce Anthracycline-Mediated Cardiovascular Complications in Breast Cancer Survivors. *Curr. Oncol*, 2021, vol. 28, no. 5, pp. 4139–4156.
- Montisci A., Palmieri V., Liu J.E., Vietri M.T., Cirri S., Donatelli F., Napoli C. Severe Cardiac Toxicity Induced by Cancer Therapies Requiring Intensive Care Unit Admission. *Front Cardiovasc. Med*, 2021, vol. 8, pp. 713694. doi: 10.3389/fcvm.2021.713694.
- Oдинаев F.I. Kardiotoxicheskoe vliyaniye polikhimioterapii u patsientov s ostrymi lejkozami [Cardiotoxic influence of polychemotherapy in patients with acute leukemia]. *Vestnik Avicenny*, 2015, vol. 17, no. 2, pp. 77–81. (in Russian).
- Anker M.S., Hadzibegovic S., Lena A., Belenkov Y., Bergler-Klein J., de Boer R.A., Farmakis D., von Haehling S., Iakobishvili Z., Maack C., Pudit R., Skouri H., Cohen-Solal A., Tocchetti C.G., Coats A.J.S., Seferovic P.M., Lyon A.R. Recent advances in cardio-oncology: a report from the Heart Failure Association 2019 and World Congress on Acute Heart Failure. *ESC Heart Fail*, 2021, vol. 6, no. 6, pp. 1140–1148.
- Cardinale D., Iacopo F., Cipolla C.M. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc. Med*, 2020, vol. 7, no. 26, pp. 1–14. doi: 10.3389/fcvm.2020.00026.
- Cardinale D., Ciceri F., Latini R., Franzosi M.G., Sandri M.T., Civelli M., Cucchi G., Menatti E., Mangiacavalli M., Cavina R., Barbieri E., Gori S., Colombo A., Curigliano G., Salvatici M., Rizzo A., Ghisoni F., Bianchi A. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International Cardio-Oncology Society-one trial. *Eur. J. Cancer*, 2018, vol. 94, pp. 126–137.
- Petrova E.B., Statkevich T.V., Ponomarenko I.N., Mit'kovskaya N.P. Postinfarktnoe remodelirovaniye levogo zheludochka: nekotorye patogeneticheskie aspekty [Postinfarction remodeling of the left ventricle: some pathogenetic aspects]. *Voennaya medicina*, 2015, no. 1, pp. 116–122. (in Russian).

Поступила 12.07.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1637>

УЛЬТРАФИОЛЕТОВАЯ ФОТОМОДИФИКАЦИЯ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST (Часть 1). ФОТОХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

О.В. Ласкина¹, Г.А. Залеская², Н.В. Мащар¹

Белорусский государственный медицинский университет¹

Институт физики им. Б.И. Степанова НАН Беларуси²

УДК 616.142-008.6:615.849.19:615.831

Ключевые слова: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ультрафиолетовая модификация крови, кислородный обмен.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. О.В. Ласкина, Г.А. Залеская, Н.В. Мащар. Ультрафиолетовая фотомодификация крови у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (Часть 1). Фотохимические реакции. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 2, С. 1637–1643.

Цель. Определение фотохимических реакций, происходящих в крови пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST), с последующим изучением механизмов преобразования ультрафиолетовой модификации крови (УФМК) в биологические реакции.

Методы. Изучено 90 образцов крови пациентов с ОКСбпST, в комплексное лечение которых включалась УФМК с забором крови из локтевой вены и воздействием излучения ртутной лампы (аппарат «Надежда»), курс лечения составил 5 процедур, проводимых ежедневно. Сопоставлялись спектры поглощения крови и эритроцитов, результаты оптической оксиметрии, спектрофотометрии, данные общего анализа крови до УФМК, непосредственно во время отдельных процедур и через 30 минут после окончания курса.

Результаты. Изучено действие УФМК на пациентов с ОКСбпST. На основании результатов спектральных и клинических исследований крови обнаружены закономерности ее фотомодификации при воздействии ультрафиолетово-

го (УФ) излучения. Оценены спектры поглощения крови, оксигенация крови у пациентов, которым наряду с традиционной медикаментозной терапией в комплексное лечение включалось проведение пяти курсов УФМК. Отмечено, что УФ излучение приводит к фотомодификации крови, изменению парциального давления газов крови, изменению уровня оксигемоглобина и степени насыщения гемоглобина кислородом. УФМК является одним из эффективных методов немедикаментозного лечения пациентов с ОКСбпST.

Заключение. УФМК, оказывая влияние на кислородный обмен в организме пациентов с ОКСбпST, повышает кислородную емкость крови, уменьшает потребность кислорода тканями. Фотоиндуцированные изменения степени насыщения гемоглобина кислородом определяются индивидуальной чувствительностью пациентов к УФ излучению и могут контролироваться насыщением венозной крови кислородом, как наилучшего способа индивидуализации терапии.

ULTRAVIOLET BLOOD PHOTOMODIFICATION IN PATIENTS WITH NON-ST ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME (Part 1). PHOTOCHEMICAL REACTIONS

O.V. Laskina¹, G.A. Zaleskaya², N.V. Mashchar¹

Belarusian State Medical University¹

Institute of Physics of the National Academy of Sciences of Belarus²

Key words: non-ST elevation acute coronary syndrome, ultraviolet blood modification, oxygen exchange.

FOR REFERENCES. O.V. Laskina, G.A. Zaleskaya, N.V. Mashchar. Ultraviolet blood photomodification in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (Part 1). Photochemical reactions. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1637–1643.

Objective. To specify photochemical reactions, occurring in the blood of patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS), followed by the study of the mechanisms of alterations of ultraviolet blood modification (UVBM) into biological reactions.

Methods. We studied 90 blood samples from patients with NSTEMI-ACS, receiving complex treatment that included UVBM by mercury lamp radiation with blood taken from the ulnar vein (device "Nadezhda"), the course of treatment consisted of 5 procedures conducted daily. We compared absorption spectra of blood and erythrocytes, results of optical oximetry, spectrophotometry, data of general blood analysis before UVBM, during individual procedures and 20–30 minutes after the end of the course.

Results. We have studied the effect of UVBM on patients with NSTEMI-ACS. Based on the results of spectral and clinical studies of blood, patterns of its

photomodification under the influence of ultraviolet (UV) radiation were found. The spectra of blood absorption and blood oxygenation were evaluated in patients whose complex treatment included five courses of UVBM along with traditional drug therapy. It is noted that UV radiation leads to photomodification of blood, changes in the partial pressure of blood gases, changes in the level of oxyhemoglobin and the degree of hemoglobin oxygen saturation. UVBM is proven as an effective method of non-drug treatment of patients with NSTEMI-ACS.

Conclusion. UVBM, influencing the oxygen metabolism in patients with NSTEMI-ACS, increases the oxygen capacity of the blood, reduces the oxygen demand by the tissues. Photoinduced changes in the degree of hemoglobin oxygen saturation are determined by the individual sensitivity of patients to UV radiation and can be controlled by venous blood oxygenation as the best way to individualize therapy.

Актуальность

В связи с ростом заболеваний сердечно-сосудистой системы и высокими показателями смертности от острой коронарной патологии актуальной задачей стало внедрение различных методов лечения пациентов с данной патологией. Использование метода экстракорпоральной ультрафиолетовой модификации крови (УФМК) и дальнейшее ее введение в организм пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) является перспективным, что позволяет использовать данный метод в кардиологической практике.

Один из ведущих и впервые использованный метод фототерапии, который был применен для лечения пациентов с инфекционными заболеваниями – ультрафиолетовая модификация крови (воздействие ультрафиолетом с использованием ртутной лампы) [1, 2]. Методика применения ультрафиолетового излучения (УФ) со временем претерпевала изменения и на настоящий момент получила широкое развитие для лечения сердечно-сосудистой патологии [3, 4].

Неоднократно проводилось попытки сопоставить, стандартизировать и определить механизмы воздействия УФ излучения на кровь пациентов. УФМК широко применялось для терапии пациентов с бронхиальной астмой и ревматоидным артритом [5]. На настоящий момент нет единого, общепризнанного механизма действия УФМК [6], а также научно-обоснованных критериев, используемых в качестве оценки успешности применения данного метода. Все также продолжается изучение и использование в терапевтической практике УФ излучения с длиной волны от 254 до 380 нм и светодиодов с длиной волны 365 нм, применяемых как для внутривенной УФМК, так и для поверхностного воздействия на кожные покровы пациента.

Исходя из литературных данных предположено, что фотодеструкция приводит к изменению примембранного внешнего слоя клеток крови во время воздействия УФМК, происходит изменение функционального состояния и свойств крови, выделение в организм биологически активных агентов.

При воздействии УФМК отмечена активация некоторых мононуклеарных клеток, включая гранулоциты и тромбоциты, протекают выраженные изменения в реологии крови и в защитных свойствах крови, отмечается снижение вязкости крови и положительные сдвиги в микроциркуляции [7, 8, 9].

Одним из показаний к применению УФМК являются нарушения микроциркуляции, что часто встречается у пациентов с острыми состояниями, коморбидными состояниями, хроническими воспалительными процессами. Так же метод себя зарекомендовал для использования у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) [10–13].

Изучение УФМК при ОКСбпST является актуальным в кардиологической практике как одного из методов воздействия некогерентных источников низоинтенсивного оптического излучения (НОИ) на кровь. Использование метода послужит дальнейшему созданию и развитию приборов оптического излучения для применения в клинической практике.

Цель исследования. Определение фотохимических реакций, происходящих в крови пациентов с ОКСбпST, с последующим изучением механизмов преобразования УФМК в биологические реакции.

Методы

Обследовано 50 пациентов с ОКСбпST (32 пациента с нестабильной стенокардией, 18 пациентов с острым субэндокардиальным инфарктом миокарда), которые были разделены на основную группу, составившую 30 пациентов и группу сравнения № 1 из 20 пациентов. Так же обследована группа сравнения № 2, которая включала в себя 10 доноров. Выполнено 90 заборов крови у пациентов основной группы, одним из компонентов лечения которых являлось УФМК. Для проведения УФМК использовался аппарат «Надежда» с длиной волны 254 нм, использованной дозой излучения ртутной лампы 0.07 Дж/см², при мощности 1.5 мВт/см². Курс лечения пациентов начинался через двое суток после поступления в стационар

и составил пять процедур, проводимых ежедневно. Выполнено 60 заборов крови в группе сравнения № 1 и 10 заборов крови доноров. Исследовались спектры поглощения крови и эритроцитов, данные оптической оксиметрии, данные спектрофотометрии, а также общий анализ крови. Заборы крови в основной группе осуществлялись до применения УФМК, во время всех процедур УФМК и через 30 минут после проведения пятой процедуры. В группе сравнения №1 заборы крови осуществлялись на вторые, третьи и восьмые сутки после поступления пациентов в стационар. Диапазоны поглощения крови в области от 200 до 1200 нм исследованы на спектрометре Cary 500. При помощи спектрометра Фурье исследованы области поглощения крови от 2 до 20 мкм. Эритроциты и жидкая кровь являлись образцами исследования. Для спектрометра Фурье были приготовлены пленки толщиной в несколько микрон, использованы подложки из кристаллов. Спектрофотометрия проведена на приборе AVL-800, при помощи которого определялась степень насыщения венозной крови кислородом (SvO_2) и содержание оксигемоглобина ($Fv_{(HbO_2)}$). При помощи пульсоксиметрии была оценена степень насыщения артериальной крови кислородом (SaO_2). Парциальное давление кислорода (p_vO_2) и углекислого газа (p_vCO_2) в венозной крови регистрировались при помощи газоанализатора. Статистическая обработка проводилась методом вариационной статистики (по t-критерию Стьюдента), корреляционного критерия Пирсона, программ Excel и Statistica 10.

Результаты

В изученной литературе описываются положительные клинические эффекты после применения метода УФМК для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), такие как исчезновение вазоспастической стенокардии, уменьшение количества приступов стенокардии, возникающей при физической нагрузке, повышение толерантности к физическим нагрузкам, уменьшения доз лекарственных средств. Улучшались реологические свойства крови, микроциркуляция, снижалась агрегация эритроцитов [3, 4].

Различные гипотезы воздействия УФ излучения обсуждаются и сейчас [4]. На основании одного механизма нельзя объяснить лечебное действие УФМК. Связь между поступлением в кровеносное русло биологически активных веществ и изменениями поверхности клеток крови использовалась как гипотеза механизма лечебного действия, однако ряд результатов не подтверждены имеющейся гипотезой. Изменения гемоглобина, альбумина, иммуноглобулина (структуры белков крови), активно влияют на их функцию, что приводит к изменениям на макроуровне [3, 4].

Изучение механизма лечебного действия УФМК актуально и в настоящее время. Отмечено, что при воздействии УФ излучения образуются продукты фотодиссоциации и происходит денатурация белков крови, приводящая к изменению их биологической активности, особенно при применении УФ излучения в дозах, превышающих терапевтические [7]. Ранее механизм действия УФ излучения объяснялся вторичными фотохимическими реакциями и не была ясна роль первичных биохимических процессов. К числу наиболее изученных первичных реакций относится перекисное окисление липидов (ПОЛ) [14, 15, 16].

Выраженный эффект от дозы УФ излучения был зарегистрирован для концентрации малонового альдегида [17]; тем самым определено положительное влияние малых доз УФ излучения и ингибирующее действие высоких доз излучения. Малоизученным остается вопрос о совместимости лекарственной терапии, проводимой у пациентов с ССЗ, при использовании УФМК. Также интересуют вопросы о природе эффектов, инициируемых в организме под воздействием УФМК.

При проведении спектральных измерений, зарегистрированных ранее [18–21], показано, что УФМК изменяет спектры поглощения крови и эритроцитов, особенно в диапазоне спектров, которые восприимчивы к оксигенации крови (полоса Core и дублет полос от 540 до 570 нм (рисунок 1) и от 650 до 950 нм). Проанализированные изменения спектров вызывались изменениями содержания оксигемоглобина и дезоксигемоглобина при фотодиссоциации комплексов гемоглобина (Hb) с лигандами, обратимые в присутствии кислорода (O_2). При проведении УФМК увеличивалось содержание оксигемоглобина. После окончания процедур увеличивался дезоксигемоглобин, что свидетельствует о том: гемоглобин – первичный фотоакцептор УФ излучения. Длины волны в диапазоне от 280 до 600 нм не влияют на фотодиссоциацию гемоглобина. Нами использовалось УФ излучение без светофильтра.

При сравнении УФМК электронных и инфракрасных (ИК) спектров поглощения крови и эритроцитов наблюдались конформационные перестройки в молекулах Hb. ИК спектроскопия позволяет контролировать структурные превращения белков. На полосе амид I ($\nu_{\max} = 1654 \text{ см}^{-1}$) зарегистрировано воздействие ультрафиолетовой модификации крови на ИК спектры. Амид I является интенсивной полосой, которая принадлежит валентным колебаниям C=O связей (рисунок 2).

Анализ полосы амид I применяется для изучения вторичной структуры макромолекул белков и имеет большую ширину в спектрах крови для исследуемых пациентов (от 60 до 85 см^{-1}). После завершения курса терапии

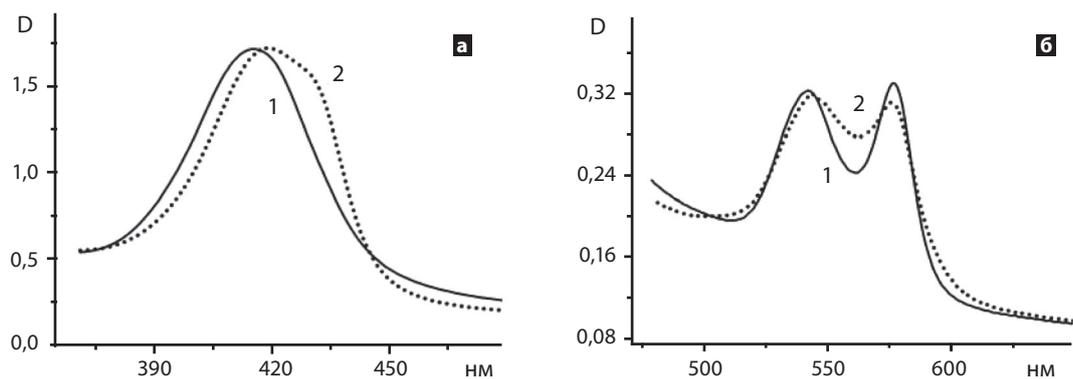


Рисунок 1. Спектры поглощения эритроцитов 1 – до, и 2 – после ультрафиолетовой модификации крови на полосе Соре (а) и дублете полос в 541 и 577 нм (б)

Figure 1. Red blood cell absorption spectra 1 – before, and 2 – after ultraviolet blood modification on the Soret band (a) and the doublet of the bands of 541 and 577 nm (b)

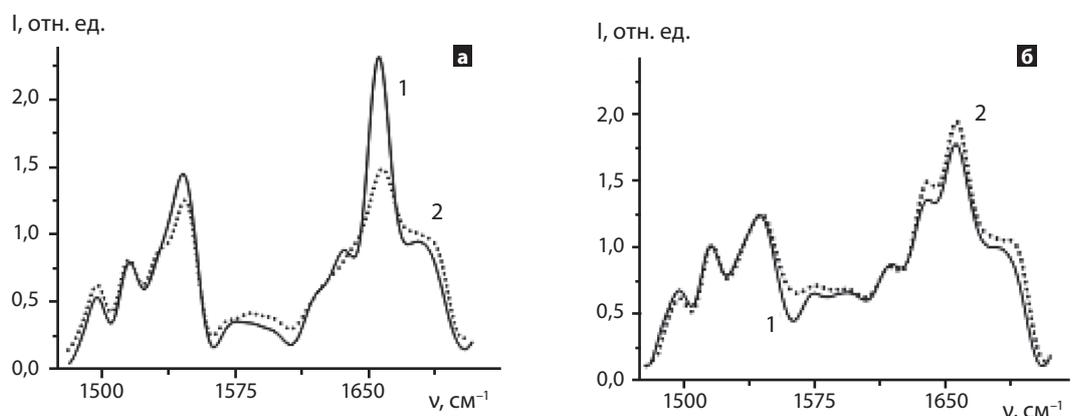


Рисунок 2. Диапазоны поглощения крови 2 пациентов: а – при увеличении количества дезоксигемоглобина, б – при увеличении количества оксигемоглобина: 1 до и 2 – после ультрафиолетовой модификации крови (Амид I и II)

Figure 2. Blood absorption ranges of 2 patients: a) with an increase in the amount of deoxyhemoglobin, b) with an increase in the amount of oxyhemoglobin: 1 before and 2 after ultraviolet blood modification (Amide I and II)

нами было выявлено уменьшение интенсивности центральной компоненты и увеличение интенсивности боковых компонент. Фотоиндуцированная перестройка ИК спектров явилась результатом трансформации вторичной структуры молекул Hb при его отделении от молекулы кислорода. По полосе амид II (1540 см^{-1}) выявлено воздействие на третичную структуру глобулярных белков. Можно отметить, что УФМК изменяет пространственную структуру белков крови.

Изменения спектров поглощения крови и эритроцитов связаны с изменениями S_VO_2 . Отмечаются изменения спектральных характеристик крови при воздействии УФ излучения во время самой процедуры и после ее окончания, которая носит разнонаправленный характер. В изученной литературе большие дозы излучения приводят к появлению новых полос в спектрах поглощения крови, что относится к метгемоглобину [6].

Фотопревращения гемоглобина происходят в эритроцитах крови (в мембранах

и во внутриэритроцитарной среде), что инициирует ускорение диффузии газов и ускорение транспортировки O_2 [3, 4, 22]. Также зарегистрировано положительное влияние на деформируемость эритроцитов и улучшение реологических свойства крови. По литературным данным большая доза УФ излучения приводит к патологическим изменениям формы эритроцитов и их гемолизу [3]. Во время исследования у наших пациентов среднее количество эритроцитов значительно не варьировало: $4.78 \pm 0.48 \cdot 10^{12}$ клеток/л до УФМК и $4.75 \pm 0.46 \cdot 10^{12}$ клеток/л после курса УФМК; не изменялось содержание гемоглобина 144.0 ± 14.3 г/л до и 143.5 ± 21.5 г/л после курса УФМК; и не выявлено повышение содержания метгемоглобина (оставался ниже предельного значения 1.5%).

В проводимых ранее исследованиях получены данные о том, что размеры и формы эритроцитов коррелируют с процессами оксигенации и деоксигенации Hb [3, 4, 22, 23]. При деоксигенации происходит выход O_2

из клетки и вхождение CO_2 , что приводит к увеличению содержания H_2O внутри клетки, приводящее к увеличению объема эритроцитов, что снижает его агрегационную способность. У пациентов с ОКСбпST отмечается снижение степени насыщения Hb кислородом, а также набухание эритроцитов и снижение их деформируемости. При окончании курса УФМК нормализовался средний объем эритроцитов и увеличивалась электрофоретическая подвижность эритроцитов (ЭФПЭ), которая первоначально была значительно снижена у пациентов с ОКСбпST (рисунок 3), включенных в наше исследование.

По нашим данным отмечено статистически достоверное увеличение поверхностного заряда эритроцитов, что предположительно является следствием изменения внутриэритроцитарной среды, а конкретно концентрации лигандов Hb (2,3-дифосфолицират, аденозинтрифосфат), содержание которых изменяется при УФМК. Лиганд 2,3-дифосфолицират оказывает специфическое влияние на структуру Hb [24]. Следует отметить, что описанные изменения выявлялись только в группе пациентов с применением УФМК, в группе сравнения № 1 и 2 достоверных изменений выявлено не было.

На основании ранее опубликованных исследований невозможно было предположить результаты воздействия УФМК для отдельных пациентов [3–5, 25, 26]. Нами в предыдущих публикациях показано, что фотодиссоциация комплексов Hb с лигандами под влиянием УФМК ответственна за фотоиндуцированные изменения характеристик оксигенации крови, в том числе степени насыщения Hb венозной крови кислородом (S_{vO_2}) и концентрации оксигемоглобина венозной крови (F_{vHbO_2}), а также парциального давления кислорода в венозной крови (p_{vO_2}), что подтверждает предположение высказанные ранее на основании спектральных данных [18–21, 27, 28].

Низкие дозы УФ излучения приводят к положительным и к отрицательным изменениям характеристик оксигенации крови, которые отличаются при стадиях воздействия УФ излучения [29]. На протяжении всего курса УФМК нами наблюдались осцилляции характеристик оксигенации крови. Был отмечен рост оксигенации во время процедур и снижение в конце процедур. Интервалы исходных значений (p_{vO_2} и S_{vO_2}) пациентов с ОКСбпST составили: $15 < p_{\text{vO}_2} < 30$ Торр, $15 < S_{\text{vO}_2} < 35\%$. Отмечено увеличение p_{vO_2} до 40 мм рт. ст., S_{vO_2} до 80% в момент проведения процедур (норма для венозной крови ($p_{\text{vO}_2} \approx 40$ мм рт.ст. и $S_{\text{vO}_2} \approx 65-70\%$)).

При анализе изменений (рисунок 4) значения S_{vO_2} в момент процедур повышались до типичных для артериальной крови. Нами сделан вывод о необходимости сопоставления полученных данных по отношению

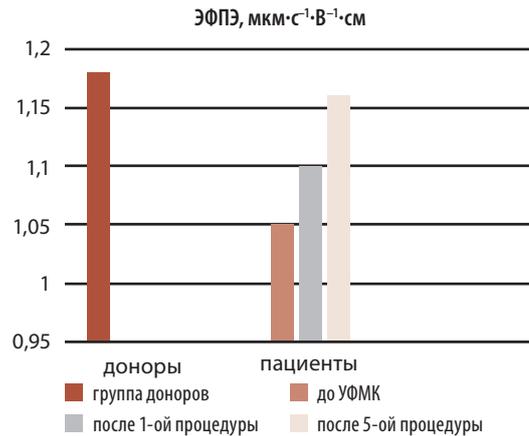


Рисунок 3. Электрофоретическая подвижность эритроцитов (ЭФПЭ) у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) до и после проведения ультрафиолетовой модификации крови (УФМК)

Figure 3. Red blood cell electrophoretic mobility (RBC EM) in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS) before and after ultraviolet blood modification (UVBM)

к началу процедуры для стандартизации получаемых результатов. Противоречивость результатов, полученных при измерении осцилляции по литературным данным, может быть связана с несоблюдением этого условия и отсутствием стандартизации по времени измерения [5].

Снижение кровотока у пациентов с ОКСбпST приводило к приспособительному увеличению экстракции кислорода из эритроцита. Кислород, который поглощался тканями из капиллярного русла был пересчитан с учетом коэффициента утилизации ($K_{\text{утил}}$):

$$K_{\text{утил}} = \frac{([\text{Hb}] \times 1,39 \times (S_{\text{A}}\text{O}_2/100) - [\text{Hb}] \times 1,39 \times (S_{\text{V}}\text{O}_2/100))}{[\text{Hb}] \times 1,39 \times (S_{\text{A}}\text{O}_2/100)}$$

где $[\text{Hb}] \times 1,39 \times (S_{\text{A}}\text{O}_2/100) - [\text{Hb}] \times 1,39 \times (S_{\text{V}}\text{O}_2/100) -$ концентрация извлекаемого кислорода для артериальной и венозной крови.

Для ряда пациентов курс УФМК вызвал отличавшиеся по величине изменения $K_{\text{утил}}$ (рисунок 5б). При применении оптимальных доз для исследуемых пациентов отмечен рост S_{vO_2} . Курс УФМК сокращал потребление кислорода, дефицит которого характерен для пациентов с ОКСбпST, а также приводил к увеличению содержания O_2 в венозной крови. Происходила нормализация утилизации кислорода тканями. Коэффициенты утилизации, изученные у пациентов, снижались до $22\% < K_{\text{утил}} < 32\%$, нивелировав разницу потребности тканей в кислороде и его доставкой. После проведения пяти курсов УФМК в нашем исследовании у 25%

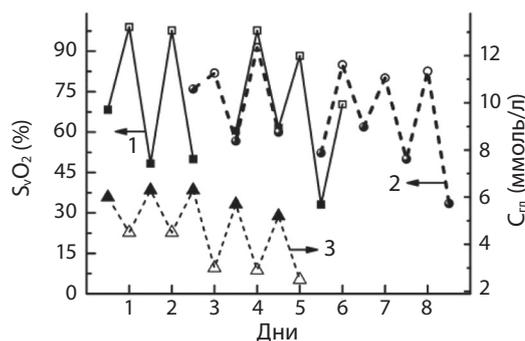


Рисунок 4. Степени насыщения гемоглобина кислородом в венозной крови для пациента №1 и пациента №2 (■ и ● – до, □ и ○ – во время процедуры) и концентрации глюкозы (3) (▲ – до, Δ – во время процедуры), вызываемые ультрафиолетовой модификацией крови

Figure 4. Degrees of hemoglobin oxygenation in venous blood of patient No. 1 and patient No. 2 (■ and ● – before, □ and ○ – during the procedure) and glucose concentrations (3) (▲ – before, Δ – during the procedure) caused by ultraviolet blood modification

Рисунок 5. Графики зависимостей коэффициента утилизации кислорода ($K_{утил}$) от значений степени насыщения венозной крови кислородом (S_vO_2) — а и от фотоиндуцированных изменений ΔS_vO_2 — б

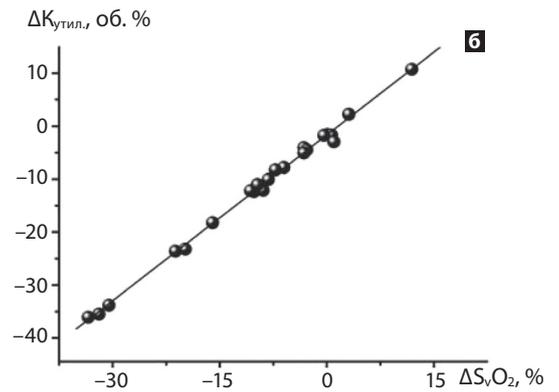
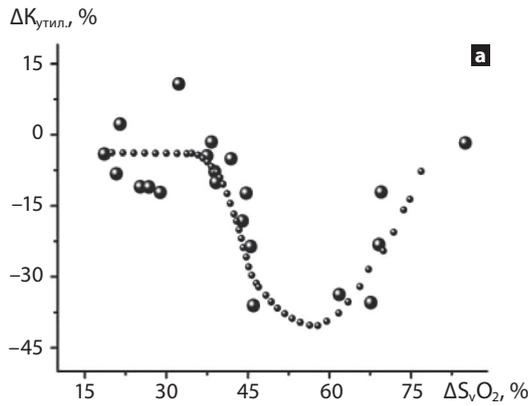


Рисунок 6. Изменение степени насыщения гемоглобина кислородом после проведения курса ультрафиолетовой модификации крови (УФМК) (■ — для подгруппы с исходным содержанием больше медианы, □ — меньше медианы)

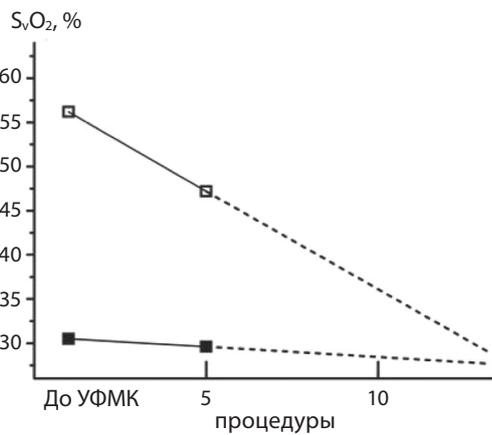


Figure 6. Change in the degree of hemoglobin oxygenation after a course of ultraviolet blood modification (UFBM) (■ — for the subgroup with a baseline greater than the median, □ — less than the median)

пациентов установлено улучшение параметров оксигенации.

Анализ индивидуальных результатов позволил сделать вывод, что УФМК индивидуально действует на оксигенацию крови. Нами выявлено регуляторное влияние курсов УФМК, проведенных у пациентов с ОКСбпСТ. Отмечалось нормализующее влияние УФМК для реологических свойств крови и микроциркуляции [3–5].

Влияние УФМК на параметры оксигенации в конце курса было изучено по двум подгруппам, разделенным нами по исходному значению параметров оксигенации (использован метод медианы). Отмечено снижение S_vO_2 и p_vO_2 в подгруппе с высоким исходным значением оксигенации (рисунок 6). Средние показатели степени насыщения гемоглобина кислородом двух подгрупп сближались к концу пятого курса УФМК, что подчеркивает регуляторное влияние метода.

Изменения ΔS_vO_2 , Δp_vO_2 после окончания курсов были индивидуальными и отличались для отдельных пациентов по данным предыдущих работ [29]. При проведении УФМК изменения Δp_vO_2 сильно отличались ($12\% < \Delta p_vO_2 / p_vO_2 < 22$). Показатели p_vO_2 коррелировались с первоначальной степенью насыщения венозной крови кислородом S_vO_2 и изменениями ΔS_vO_2 под влиянием УФМК (значения Δp_vO_2 увеличивались, а Δp_vCO_2 уменьшались с ростом ΔS_vO_2 (рисунок 7)).

Пример кислородного статуса венозной крови двух пациентов с ОКСбпСТ под влиянием УФМК представлены в таблице 1.

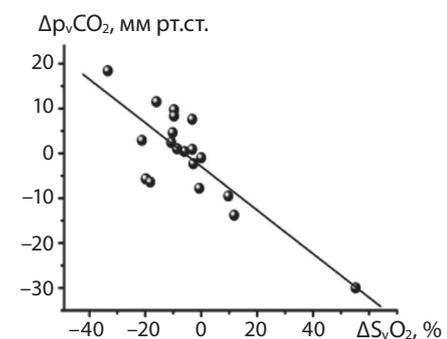
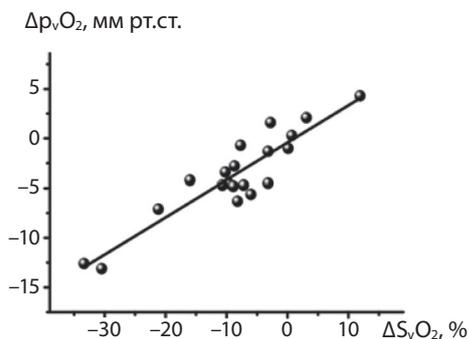


Рисунок 7. Зависимости изменений парциальных давлений кислорода Δp_vO_2 в венозной крови и парциальных давлений углекислого газа Δp_vCO_2 от изменений степени насыщения венозной крови кислородом ΔS_vO_2 под влиянием ультрафиолетовой модификации крови для пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST ($r = 0.81$, $p < 0.001$ для зависимости парциального давления кислорода Δp_vO_2 от ΔS_vO_2 и $r = -0.8$, $p < 0.004$ для зависимости Δp_vCO_2 от ΔS_vO_2)

Figure 7. Dependence of changes in partial oxygen pressure Δp_vO_2 in venous blood and partial carbon dioxide pressure Δp_vCO_2 on changes in the degree of venous blood oxygen saturation ΔS_vO_2 under the influence of ultraviolet blood modification for patients with non-ST elevation acute coronary syndrome ($r = 0.81$, $p < 0.001$ for dependence of partial oxygen pressure Δp_vO_2 on ΔS_vO_2 and $r = -0.8$, $p < 0.004$ for dependence of Δp_vCO_2 on ΔS_vO_2)

Заклучение

УФМК оказывая влияние на кислородный обмен в организме пациентов с ОКСбпСТ, повышает кислородную емкость крови, уменьшает потребность кислорода тканями. При проведении процедур наблюдались положительные изменения характеристик оксигенации, которые были наиболее выражены в момент проведения самой процедуры. УФМК обладало регуляторным воздействием на кислородзависимые процессы в организме. В конце курсов УФМК терапевтические дозы излучения приводили у разных пациентов к отличающимся по величине изменениям степени насыщения венозной крови кислородом, парциального давления кислорода, концентрациям извлекаемого кислорода, которые завесили от фотоиндуцированных изменений от средних значений ΔS_{vO_2} и исходной величины S_{vO_2} .

Фотоиндуцированные изменения степени насыщения гемоглобина кислородом определяются индивидуальной чувствитель-

Пациенты	pH	Hb, г/л	p _v O ₂ , мм рт.ст.	p _v CO ₂ , мм рт.ст.	S _v O ₂ , %	HbO ₂ , %	MetHb, %	ctO ₂ , мм/л
1	7,20	149,2	20,5	54,6	37,6	36,7	0,8	7,43
1	7,35	141,8	22,1	52,8	34,8	34,3	0,5	6,56
2	7,28	141,3	20,5	54,8	32,3	32,2	0,8	6,11
2	7,34	139,9	25,2	40,6	44,8	44,1	0,7	8,24

Примечание: pH – кислотность крови, Hb – гемоглобин, p_vO₂ – парциальное давление кислорода, p_vCO₂ – парциальное давление углекислого газа, S_vO₂ – степень насыщения венозной крови кислородом, HbO₂ – оксигемоглобин, MetHb – метгемоглобин, ctO₂ – концентрация кислорода.

Patient	pH	Hb, g/L	p _v O ₂ , mm Hg	p _v CO ₂ , mm Hg	S _v O ₂ , %	HbO ₂ , %	MetHb, %	ctO ₂ , mmol/L
1	7.20	149.2	20.5	54.6	37.6	36.7	0.8	7.43
1	7.35	141.8	22.1	52.8	34.8	34.3	0.5	6.56
2	7.28	141.3	20.5	54.8	32.3	32.2	0.8	6.11
2	7.34	139.9	25.2	40.6	44.8	44.1	0.7	8.24

Note: pH – blood acidity, Hb – hemoglobin, p_vO₂ – partial pressure of oxygen, p_vCO₂ – partial pressure of carbon dioxide, S_vO₂ – degree of saturation of venous blood with oxygen, HbO₂ – oxyhemoglobin, MetHb – methemoglobin, ctO₂ – oxygen concentration.

ностью пациентов к УФ излучению и могут контролироваться насыщением венозной крови кислородом, как наилучшего способа индивидуализации терапии.

REFERENCES

- Knott E.K., Hancock V.K. Irradiated blood transfusion in treatment of infections. *Northwest Med*, 1934, vol. 33, pp. 200–204.
- Knott E.K. Development of ultraviolet blood irradiation. *Am J Surgery*, 1948, vol. 76(2), pp. 165–171.
- Karandashov V.I., Petukhov E.B. *Ultrafioletovoje obluchenie krvi* [UV blood irradiation]. Moscow: Medicina, 1997. (in Russian).
- Ganelina I.E., Samojlova K.A. eds. *Mechanismy vlijaniya oblucheniya ultrafioletovymi luchami krvi na organizm cheloveka* [Mechanism of the influence of blood irradiated with UV rays on organisms of humans and animals] Collection of scientific papers. Leningrad: Nauka, 1986. (in Russian).
- Rowen R.J. Ultraviolet blood irradiation therapy (photo-oxidation). The cure that time forgot. *Int J Biosoc Med Res*, 1996, vol. 14(2), pp. 115–130.
- Moor F.B., Hoyt R.E., Levine M.G. An evaluation of hemoirradiative therapy. *Arch Physiol Med*, 1948, vol. 29, pp. 358–365.
- Timofeev K.V., Rylkov V.V., Shurygin A.L., Kholmogorov V.E. Spectral studies of photochemical reaction in blood. *Dokl AN SSSR*, 1980, vol. 255(3), pp.751–755.
- Hamblin M.R. Ultraviolet Irradiation of Blood: "The Cure That Time Forgot"? *Adv Exp Med Biol*, 2017, vol. 996, pp. 295–309. doi: 10.1007/978-3-319-56017-5_25.
- Wu X., Hu X., Hamblin M.R. Ultraviolet blood irradiation: Is it time to remember "the cure that time forgot"? *J Photochem Photobiol B*, 2016, vol. 157, pp. 89–96. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.02.007.
- Kuzmina N.M., Maksimov N.I. High-technological medical aid in acute coronary syndrome in the Udmurt Republic. *Avicenna Bull*, 2017, vol. 19, no. 1, pp. 37–41.
- Zalesckaya G.A., Laskina O.V. Reguljatornoe vliyanie nizkointensivnogo opticheskogo izlucheniya na oksigenaziju obluchaemoy krvi i metabolicheskie processy [Regulatory Effect of Low-Intensity Optical Radiation on Oxygenation of Blood Irradiated In Vivo and Metabolic Processes]. *Zhurnal prikladnoy spektroskopii*, 2016, vol. 83, no. 1, pp. 81–88. (in Russian).
- Mitkovskaya N.P., Laskina O.V., Tifi P. Nestabilnaya stenokardiya ili nestabilnye koronarnye sindromy? [Unstable angina pectoris or unstable coronary syndromes?] *Neotlazhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski*, 2020, vol. 4, no. 2, pp. 944–977. (in Russian).
- Laskina O.V., Zalesckaya G.A., Mitkovskaya N.P. Primenenie fotomodifikacii krvi nizkointensivnym opticheskim izlucheniem v kompleksnom lechenii pacientov s nestabil'noj stenokardiej [Application of photomodification of blood using low-intensity optical radiation in the combination treatment of patients with unstable angina]. *Neotlazhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski*, 2021, vol. 5, no. 1, pp. 1145–1150. (in Russian).
- Rostchupkin D.I., Murina M.A. The photobiological processes in biomembranes during the action of ultraviolet radiation. *Biophys*, 1993, vol. 38(6), pp.1053–1068.
- Petukhov E.B., Korneev A.A., Malutin I.G., Koshkin V.M. Snizhenie aktivnosti perekisnogo oksiseniya lipidov i trombotsitarnoy agregatsii u bo'nykh s khronicheskoy arterialnoy nedostatocnostyu konechnostey pri lechenii metodom infuzii UF-obluchennykh krvi [Decreased activity of lipid peroxidation and platelet aggregation in patients with chronic arterial insufficiency of limbs in the treatment method of infusion of UV-irradiated blood]. *Vestn Chirurгии*, 1989, no. 5, pp. 36–39. (in Russian).

Таблица 1.

Кислородный статус пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при применении ультрафиолетовой модификации крови (УФМК), верхняя строка до УФМК, нижняя – после УФМК

Table 1.

Oxygen status of patients with non-ST elevation acute coronary syndrome when using ultraviolet blood modification (UVBM), upper line – before UVBM, lower line – after UVBM

Поступила 20.07.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1644>

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Д.В. Лапицкий

Государственное учреждение «432 Главный военный клинический медицинский центр МО ВС Республики Беларусь»
lapitskiy1973@mail.ru

УДК [616.24-036.12+616.12-008.46]-036.12-079.4

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность, хроническая дыхательная недостаточность.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Д.В. Лапицкий. Дифференциальная диагностика хронической сердечной недостаточности и хронической дыхательной недостаточности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 2, С. 1644–1660.

Главной причиной смертности пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) традиционно считалась хроническая дыхательная недостаточность (ХДН). Однако современные эпидемиологические исследования показали, что ведущими причинами, уносящими жизни пациентов с ХОБЛ, являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

Цель: изучить распространенность ХДН и ХСН у пациентов с ХОБЛ, определить информативность клинических симптомов в их диагностике, разработать алгоритм дифференциальной диагностики ХСН и ХДН.

Методы: объект исследования – 100 мужчин с ХОБЛ. Медиана возраста – 67 лет. Проведено клинико-лабораторное обследование. Синдром ХСН диагностирован по результатам ЭхоКГ и NT-proBNP. Синдром ХДН устанавливался по результатам нагрузочного тестирования с одновременным измерением насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом.

Результаты: ХСН установлена у 45,0% пациентов, в 42,0% случаев диагностирована правожелудочковая недостаточность. Пациенты с ХСН и снижением фракции выброса (ФВ) левого желудочка, прогноз у которых способно улучшить разработанное на современном этапе с позиций доказательной медицины лечение, составили всего 12,0%. Показана взаимосвязь синдрома ХСН с синдромом ХДН и нарушениями насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом: с ХСН NYHA III ассоциирована степень ХДН IIIБ и любые нарушения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, с ХСН NYHA II и NYHA I ассоциированы степени ХДН IIIА и ХДН IIБ соответственно, а также снижение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом как при нагрузке, так и в покое. Проведена оценка информативности клинической симптоматики у пациентов с ХОБЛ в диагностике синдромов ХСН и ХДН: вероятность диагностики ХСН по клиническим симптомам составляет 79,0%, ХДН – 88,0%. Разработана шкала с оценкой симптомов в баллах и алгоритм диагностики ХСН и ХДН.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CHRONIC HEART FAILURE AND CHRONIC RESPIRATORY FAILURE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

D. Lapitski

Main Military Clinical Medical Center of the Ministry of Defense of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure, chronic respiratory failure.

FOR REFERENCES. D. Lapitski, A. Ryapolov, V. Pupkevich, I. Dvorakovski, T. Chirikova, A. Goncharik, G. Ibragimova, N. Mitkovskaya. Differential diagnosis of chronic heart failure and chronic respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1644–1660.

Chronic respiratory failure (CRF) has traditionally been considered to be the main cause of death in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However, modern epidemiological studies have shown that the leading causes of death in patients with COPD are CHD and chronic heart failure (CHF).

Aim: to study the prevalence of CRF and CHF in patients with COPD, to determine the informative value of clinical symptoms in their diagnosis, to work out an algorithm of differential diagnosis of CRF and CHF.

Methods: subjects – 100 men with COPD. The median age was 67 years. We performed clinical and laboratory examinations. COPD syndrome was diagnosed upon EchoCG and NT-proBNP results. CRF syndrome was diagnosed by the results of exercise testing with simultaneous measurement of arterial blood hemoglobin oxygen saturation.

Results: CHF was established in 45.0% of patients, and right ventricular failure was diagnosed in 42.0% of cases. Patients with CHF and decreased left ventricular ejection fraction (EF), whose prognosis could be improved by evidence-based treatment developed at the present stage, comprised only 12.0%. We revealed the correlation of CHF syndrome with CRF and with disorders of arterial blood hemoglobin oxygen saturation: CHF NYHA III is associated with CRF IIIB and any disorders of arterial blood hemoglobin oxygen saturation, while CHF NYHA II and NYHA I are respectively associated with CRF IIIA and CRF IIB as well as with a decrease in arterial blood hemoglobin oxygen saturation both on exertion and at rest. The informative value of clinical symptomatology was assessed in COPD patients for the diagnosis of CHF and CRF syndromes: the probability of CHF diagnosis based on clinical symptoms is 79.0% and for CRF – 88.0%. A symptom score scale and an algorithm for the diagnosis of CHF and CRF were developed.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) на современном этапе приобрела черты серьезной медико-социальной проблемы, являясь одной из ведущих причин не только снижения качества жизни, работоспособности, повышения инвалидизации, но и смертности населения в разных странах [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ХОБЛ является причиной смерти около 3,2 млн. человек ежегодно по всему миру [2]. До недавнего времени традиционно главной причиной смертности при ХОБЛ считалась хроническая дыхательная недостаточность (ХДН). Современные эпидемиологические исследования показали, что ведущими причинами, уносящими жизни пациентов с ХОБЛ, являются ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [3, 4].

В настоящее время ХСН рассматривается как конечная точка сердечно-сосудистого континуума (ССК) и является проблемой второй половины жизни человека [5]. Риск возникновения ХСН в возрасте 55 лет составляет 33% для мужчин и 28% для женщин. Среди людей старше 65 лет с впервые выявленной одышкой при физической нагрузке один из шести пациентов будет иметь нераспознанную ХСН [6]. Наиболее эффективным подходом, направленным на снижение смертности от сердечно-сосудистых причин, являются своевременное выявление и адекватная коррекция факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, диагностика и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы на ранних стадиях, чтобы замедлить движение патологического процесса по этапам ССК к развитию ХСН [1, 7].

Клинические проявления ХСН и ХДН весьма схожи. Такие симптомы как одышка, нехватка воздуха при физической нагрузке, стеснение в грудной клетке, цианоз являются общими проявлениями рассматриваемых синдромов. В современных условиях коморбидности ХДН выявляется у 15–25% пациентов с сердечно-сосудистой патологией, а ХСН

диагностируется у 50–80% пациентов с заболеваниями органов дыхания [8, 9]. Клинические проявления ХДН способны затруднить распознавание симптомов ХСН (ослабленное дыхание и сухие хрипы маскируют признаки застоя в малом круге кровообращения). Информативность клинических проявлений и функциональных методов диагностики ХДН может претерпеть изменения на фоне ХСН (функция внешнего дыхания теряет свою информативность в диагностике ХДН на фоне застойных явлений; диагностическая ценность эхокардиографии в оценке функции миокарда снижается при наличии у пациента эмфиземы легких) [10]. С учетом изложенного выше становится очевидной необходимость пересмотра диагностической тактики ХДН и ХСН для адекватного разграничения данных синдромов.

Цель: изучить распространенность ХДН и ХСН у пациентов с ХОБЛ, определить информативность клинических симптомов в их диагностике, выработать алгоритм дифференциальной диагностики ХСН и ХДН.

Материалы и методы

Объект исследования – 100 мужчин с ХОБЛ. Медиана возраста – 67 лет, нижний и верхний квартили соответственно – 64 и 69 лет. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании изучения жалоб, анамнеза воздействия поллютантов (курение) на органы дыхания, физикального осмотра, изучения функции внешнего дыхания после ингаляции короткодействующего бронхолитика на отечественном спирографе MAC-1 с определением таких показателей как жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ, максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 25% ФЖЕЛ (МОС25), максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 50% ФЖЕЛ (МОС50), максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 75% ФЖЕЛ (МОС75) [12]. Пациенты были распре-

делены по группам риска обострений ХОБЛ, которые в значительной степени отражают общее состояние здоровья (группа А – 1 чел. (1,0%), группа В – 44 чел. (44,0%), группа С – 1 чел. (1,0%), группа D – 54 чел. (54,0%)) и классам тяжести дыхательных нарушений (GOLD1 – 15 чел. (15,0%), GOLD2 – 37 чел. (37,0%), GOLD3 – 35 чел. (35,0%), GOLD4 – 13 чел. (13,0%)) [1]. Клиническое состояние пациентов было оценено с помощью опросника CAT (COPD assessment test) [13], одышка оценена по шкале mMRC (modified Medical Research Council) [14].

В исследование не включались пациенты в стадии обострения ХОБЛ и в срок менее трех месяцев после его завершения, с острыми (инфекционными и неинфекционными) заболеваниями легочной и другой локализации, с онкологической патологией, а также в сроки менее 1 года после завершения специфического лечения с положительным клиническим и лабораторным результатом (консультация онколога), с заболеваниями сердца неишемической природы, приведшими к декомпенсации сердечной деятельности, с установленными электрокардиостимуляторами, ресинхронизирующими устройствами, дефибрилляторами, с заболеваниями печени и почек в стадии декомпенсации, имеющими самостоятельную нозологическую природу, системными заболеваниями соединительной ткани.

Пациентам проведено исследование клинических анализов крови и мочи (в том числе определение белка в суточной моче), биохимического анализа крови с определением показателей обмена глюкозы (уровень глюкозы в плазме венозной крови, гликозилированный гемоглобин – HbA1c) и липидов. Выполнялись электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковая сонография брахиоцефальных артерий, холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование артериального давления.

Для диагностики ХДН использован способ, основанный на одновременном проведении нагрузочного тестирования и пульсоксиметрии [16]. Для нагрузочного тестирования использовались тест с 6-минутной ходьбой (6МТ) и/или велоэргометрическая проба (ВЭМ). 6МТ проводился по стандартному протоколу (R.L. Enright, D.L. Sherill, 1998). Должный показатель пройденного расстояния в метрах (Д6МТ) для мужчин рассчитывался по формуле:

$$\text{Д6МТ (метры)} = 7,57 \times \text{рост (см)} - 5,02 \times \text{возраст (годы)} - 1,76 \times \text{масса (кг)} - 309$$

Нижняя граница нормы (НГН) рассчитывалась по формуле:

$$\text{НГН (метры)} = \text{Д6МТ (метры)} - 139$$

Переносимость физической нагрузки относительно пройденного в 6МТ расстояния характеризовалась как: низкая (III) – пройденное расстояние менее НГН; средняя (II) – пройденное расстояние более НГН, но менее Д6МТ; высокая (I) – пройденное расстояние более Д6МТ.

ВЭМ проводилась по следующему протоколу (Д.М. Аронов, В.П. Лупанов, 2002): I ступень – 25–50 Вт, прирост нагрузки на каждой следующей ступени – 25 Вт. Длительность ступени – 2 минуты. Переносимость физической нагрузки относительно освоенной ступени характеризовалась как: низкая (III) – 25–50 Вт; средняя (II) – 75–100 Вт; высокая (I) – 125 Вт и более.

Изучение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO₂) у всех пациентов проводилось с помощью компьютерной пульсоксиметрической системы, которая позволяет оценить уровень SpO₂ как в покое, так и динамичу данного показателя во время нагрузки.

Стадия компенсации легочной функции устанавливалась, если SpO₂ в покое составлял более 90% и во время физической нагрузки данный показатель снижался $\geq 4\%$, но не ниже 90% (J. Trueman, C. Hacking, 2015). Стадия компенсации обозначалась буквой А.

Стадия декомпенсации легочной функции устанавливалась, если SpO₂ в покое составлял менее 90% (SpO₂покоя < 90%) или во время физической нагрузки данный показатель снижался менее 90%. Стадия декомпенсации обозначалась буквой Б.

Снижение SpO₂ $\geq 4\%$, но не ниже 90% при проведении физической нагрузки обозначалось как нагрузочная десатурация с SpO₂ > 90% (НД > 90%). Снижение SpO₂ ниже 90% при проведении физической нагрузки обозначалось как нагрузочная десатурация с SpO₂ < 90% (НД < 90%). Стадии SpO₂покоя < 90%, НД > 90%, НД < 90% объединены общим термином «нарушения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом» – НГАК.

В том случае, если критерии компенсации/декомпенсации не выполнялись, считалось, что у пациента нет ХДН при условии достижения им в ходе физической нагрузки субмаксимальной ЧСС как критерия адекватно выполненной физической нагрузки, достаточной для диагностики ХДН. Субмаксимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) рассчитывалась по формуле $0,75 \times (220 - \text{возраст})$.

При одновременном анализе переносимости физической нагрузки и динамики SpO₂ выделены следующие категории проб:

1. Неинформативная проба: критерии компенсации/декомпенсации не выявлены, субмаксимальная ЧСС не достигнута при любом пройденном расстоянии в 6МТ или

при любой нагрузке, которую смог освоить пациент на ВЭМ;

2. Хронической дыхательной недостаточности нет (ХДН 0): критерии компенсации/декомпенсации не выявлены, субмаксимальная ЧСС достигнута при любом пройденном расстоянии в 6МТ или при любой нагрузке, которую смог освоить пациент на ВЭМ;

3. Компенсированная хроническая дыхательная недостаточность I степени (ХДН IA): выполнен критерий компенсации при освоенной нагрузке в 125 Вт и выше на ВЭМ или в 6МТ пройдено расстояние более 6МТ;

4. Декомпенсированная хроническая дыхательная недостаточность I степени (ХДН IB): выполнен критерий декомпенсации при освоенной нагрузке в 125 Вт и выше на ВЭМ или в 6МТ пройдено расстояние более 6МТ;

5. Компенсированная хроническая дыхательная недостаточность II степени (ХДН IIA): выполнен критерий компенсации при освоенной нагрузке в 75–100 Вт на ВЭМ или в 6МТ пройдено расстояние более НГН, но менее 6МТ;

6. Декомпенсированная хроническая дыхательная недостаточность II степени (ХДН IIB): выполнен критерий декомпенсации при освоенной нагрузке в 75–100 Вт на ВЭМ или в 6МТ пройдено расстояние более НГН, но менее 6МТ;

7. Компенсированная хроническая дыхательная недостаточность III степени (ХДН IIIA): выполнен критерий компенсации при освоенной нагрузке в 25–50 Вт на ВЭМ или в 6МТ пройдено расстояние менее НГН;

8. Декомпенсированная хроническая дыхательная недостаточность III степени (ХДН IIIB): выполнен критерий декомпенсации в покое, при освоенной нагрузке в 25–50 Вт на ВЭМ или в 6МТ пройдено расстояние менее НГН.

В качестве критериев левожелудочковой ХСН использован подход, изложенный в рекомендациях рабочей группы по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского Общества кардиологов 2016 года (табл. 1) [7].

Миокардом желудочков синтезируются и выделяются в системный кровоток в ответ на увеличение напряжения их стенки мозговой натрийуретический пептид типа В (BNP) и N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP). Концентрация указанных миокардиальных маркеров является хорошим предиктором сердечной недостаточности у пациентов с одышкой. Нормальный сывороточный уровень BNP и NT-proBNP имеет высокую прогностическую ценность отрицательного результата для исключения диагноза сердечной недостаточности. NT-proBNP циркулирует в крови в более высоких концентрациях по сравнению с BNP в связи с большим молекулярным весом. Этот факт обеспечивает определение NT-proBNP на ранних стадиях нарушения функции миокарда [17, 18, 19]. Поэтому в качестве маркера дисфункции миокарда и сердечной недостаточности у пациентов исследуемой группы определялся N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида. Для статистического анализа использовалось

ХСН-нФВ	ХСН-пФВ	ХСН-сФВ
1. Симптомы ± признаки ^a	1. Симптомы ± признаки ^a	1. Симптомы ± признаки ^a
2. ФВ ЛЖ < 40%	2. ФВ ЛЖ 40–49%	2. ФВ ЛЖ ≥ 50%
	3. Повышение уровня BNP	3. Повышение уровня BNP
	4. Как минимум один из дополнительных критериев:	4. Как минимум один из дополнительных критериев:
	а) соответствующее структурное изменение (гипертрофия ЛЖ и/или расширение ЛП: ИММ ≥ 115 г/м ² , ЛП > 34 мл/м ²);	а) соответствующее структурное изменение (гипертрофия ЛЖ и/или расширение ЛП: ИММ ЛЖ ≥ 115 г/м ² , ЛП > 34 мл/м ²);
	б) диастолическая дисфункция (E/e' > 13; e' < 9 см/с)	б) диастолическая дисфункция (E/e' > 13; e' < 9 см/с)

^a – признаки могут не наблюдаться на ранних стадиях ХСН или у пациентов, леченных диуретиками.

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка. ХСН-нФВ – ХСН со сниженной ФВ. ХСН-пФВ – ХСН с промежуточной ФВ. ХСН-сФВ – ХСН с сохраненной фракцией выброса. BNP – мозговой натрийуретический пептид. ЛП – левое предсердие; ИММ – индекс массы миокарда левого желудочка. E – первый пик скорости движения крови через митральный клапан (PW-доплер). e' – среднее значение скоростей продольной экскурсии боковой стенки и межжелудочковой перегородки у основания митрального кольца (4-х камерная позиция, тканевой доплер).

HFrEF	HFmrEF	HFpEF
1. Symptoms ± signs ^a	1. Symptoms ± signs ^a	1. Symptoms ± signs ^a
2. LVEF < 40%	2. LVEF 40–49%	2. LVEF ≥ 50%
	3. Increased NP level	3. Increased NP level
	4. Minimum one of additional criteria:	4. Minimum one of additional criteria:
	а) characteristic structural change (LV hypertrophy and/or dilated LA: MMI ≥ 115 g/m ² , LA > 34 ml/m ²);	а) characteristic structural change (LV hypertrophy and/or dilated LA: LV MMI ≥ 115 g/m ² , LA > 34 ml/m ²);
	б) diastolic dysfunction (E/e' > 13; e' < 9 cm/s)	б) diastolic dysfunction (E/e' > 13; e' < 9 cm/s)

^a – signs may not be observed in the early stages of CHF or in patients treated with diuretics.

LVEF – left ventricular ejection fraction. HFrEF – CHF with reduced EF. HFmrEF – CHF with midrange EF. HFpEF – CHF with preserved EF. BNP – brain natriuretic peptide. LA – left atrium; MMI – left ventricular myocardial mass index. E – the first peak of the velocity of the blood flow through the mitral valve (PW-doppler). e' – the average value of the velocities of the longitudinal excursion of the lateral wall and interventricular septum at the base of the mitral ring (4-chamber view, tissue doppler).

Таблица 1. Критерии левожелудочковой ХСН, изложенные в рекомендациях рабочей группы по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов 2016 года

Table 1. Criteria for left ventricular CHF set out in the recommendations (2016) of the working group on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology

соотношение уровня NT-proBNP пациента к верхней границе возрастной нормы (ВГН) – NT-proBNP/ВГН.

Ввиду того, что в возрасте старше 60 лет пациенты без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии практически не встречаются, контрольная группа пациентов сформирована из 32 здоровых мужчин в возрасте 21,5 лет (нижний и верхний квартили соответственно 20 и 24,3 лет), у которых определялся NT-proBNP/ВГН.

Диагностика правожелудочковой ХСН представляет определенные трудности. Подход к диагностике недостаточности правых отделов сердца в рекомендациях рабочей группы по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского Общества кардиологов 2016 года не приведен [7]. Современные обзоры литературы предлагают подход к диагностике

правожелудочковой ХСН, который ориентирован на установление клинически выраженных проявлений правожелудочковой ХСН [9]. Поэтому для выявления ранней дисфункции миокарда правого желудочка в ходе исследования авторами данной работы разработан и применен в исследовании следующий подход (табл. 2) [20, 21, 22].

Пациенты с ХСН распределялись по функциональным классам (ФК) согласно классификации ХСН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), используя расстояние, пройденное ими в 6МТ: NYHA ФК0 – более 551 метров, NYHA ФКI – 426–550 метров, NYHA ФКII – 301–425 метров, NYHA ФКIII – 151–300 метров, NYHA ФКIV – менее 150 метров [23].

Полученные данные обрабатывались с использованием программ Statistica 10.0, SPSS 21.0. Возраст и значения NT-proBNP/ВГН представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей – Me(25%-75%). Для сравнения значений NT-proBNP/ВГН в исследуемых группах пациентов использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. С учетом того, что большинство изучаемых переменных представлены в номинальной шкале, для определения характера взаимосвязей изучаемых переменных использовался анализ таблиц сопряженности. Проведенное исследование соответствует критериям «случай-контроль», поэтому при анализе таблиц сопряженности проводился расчет отношения шансов, его доверительный интервал – ОШ (L-U), критерий χ^2 , критерий значимости p [24, 25]. Для оценки влияния ХДН на развитие ХСН, информативности клинических симптомов относительно диагностики синдромов ХСН и ХДН использовались метод бинарной логистической регрессии и ROC-анализ с расчетом площади под ROC-кривой (AUC) на графике в системе координат «1-специфичность» – «чувствительность», чувствительности (Se), специфичности (Sp), прогностической ценности положительного результата (+PV), прогностической ценности отрицательного результата (-PV). Выбор оптимальной точки отсечения основывался на индексе Юдена (максимальной сумме Se+Sp) [26, 27].

Таблица 2.
Критерии правожелудочковой ХСН, использовавшиеся в исследовании

Признаки	Критерии
1. Клинические:	Симптомы ± признаки ^а
2. Лабораторные ^б :	Повышение уровня NT-proBNP
3. ЭХО-кардиографические ^б :	Как минимум один из дополнительных критериев [21, 22]: а. Систолическая дисфункция ПЖ: – TAPSE < 17 мм – Фракция площади ПЖ < 35% б. Структурные изменения миокарда ПЖ: – RV EDA > 1260 мм ² /м ² – ПП > 32 мл/м ² в. Диастолическая дисфункция ПЖ: – E/e' > 6; e' < 7,8 см/с

^а – признаки могут не наблюдаться на ранних стадиях ХСН или у пациентов, леченных диуретиками.

^б – сочетание лабораторных и ЭХО-кардиографических признаков считалось обязательным; ПЖ – правый желудочек. TAPSE – продольная экскурсия трикуспидального кольца (4-х камерная позиция, М-режим). RV EDA – площадь правого желудочка в диастолу (4-х камерная позиция). ПП – правое предсердие. E – первый пик скорости движения крови через трикуспидальный клапан (PW-доплер). e' – скорость продольной экскурсии боковой стенки ПЖ у основания трикуспидального кольца (4-х камерная позиция, тканевой доплер).

Table 2.
Criteria of right ventricular CHF used in the research

Signs	Criteria
1. Clinical:	Symptoms ± signs ^a
2. Laboratory ^b :	Increased level of NT-proBNP
3. ECHO-cardiography ^b :	Minimum one of additional criteria [21, 22]: a. RV systolic dysfunction: – TAPSE < 17 mm – RV area fraction < 35% b. RV myocardial structural changes: – RV EDA > 1260 mm ² /m ² – RA > 32 ml/m ² c. RV diastolic dysfunction: – E/e' > 6; e' < 7,8 cm/s

^a – signs may not be observed in the early stages of CHF or in patients treated with diuretics.

^b – a combination of laboratory and ECHO-cardiographic signs was considered mandatory; RV – right ventricular. TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion (4-chamber view, M-mode). RVEDA – right ventricular end-diastolic area (4-chamber view). RA – right atrium. E – the first peak of the velocity of the blood flow through the tricuspid valve (PW-Doppler). e' – longitudinal excursion velocity of the RV lateral wall at the base of tricuspid ring (4-chamber view, tissue Doppler).

Результаты

У 70,0% пациентов (70 чел.) группы исследования диагностированы различные степени ХДН: IIIБ – у 32,0% (32 чел.), IIIА – у 2,0% (2 чел.), IIБ – у 15,0% (15 чел.), IIА – у 7,0% (7 чел.), IБ – у 9,0% (9 чел.), IA – у 5,0% (5 чел.), 0 – у 30,0% (30 чел.). У 10,0% (10 чел.) выявлена SpO₂ покоя < 90%, у 14,0% (14 чел.) установлена HD > 90% и у 46,0% (46 чел.) – HD < 90%. Повышение уровня NT-proBNP выше ВГН

отмечено у 45,0% пациентов (45 чел.) исследуемой группы. Значения NT-proBNP/ВГН у пациентов с ХОБЛ (0,8(0,4-1,5)) значимо ($p < 0,001$) выше по сравнению с контрольной группой (0,1(0,1-0,2)) и достоверно повышаются с увеличением степени ХДН (0,5(0,2-1,0) при ХДН0-ХДН2А, 1,4(0,9-2,1) при ХДН2Б-ХДН3Б, $p < 0,001$). Значения NT-proBNP/ВГН у пациентов с НГАК (1,1(0,6-1,9)) существенно ($p < 0,001$) выше по сравнению с пациентами без таковых нарушений (0,5(0,3-0,9)).

В таблице 3 представлены результаты диагностики ХСН у пациентов с ХОБЛ. ХСН с вовлечением левых отделов сердца (ХСН-ЛЖ) диагностирована у 39,0% пациентов (39 чел.). При этом у 5,0% (5 чел.) диагностирована ФВ ЛЖ менее 40%, у 7,0% (7 чел.) – ФВ ЛЖ 40–49%. ХСН с вовлечением правых отделов сердца (ХСН-ПЖ) установлена у 42,0% (42 чел.). У большинства пациентов присутствовала ХСН с вовлечением обоих желудочков (ХСН-ЛЖ/ПЖ) – 36,0% (36 чел.). ХСН с вовлечением изолированно левых отделов сердца выявлена у 3,0% (3 чел.), ХСН с вовлечением изолированно правых отделов сердца установлена у 6,0% (6 чел.). Пациентов с NYHA ФК I выявлено 8,0% (8 чел.), NYHA ФК II – у 23,0% (23 чел.), NYHA ФК III – у 14,0% (14 чел.). Пациентов с NYHA ФК IV в исследовании не было.

С помощью анализа таблиц сопряженности установлена взаимосвязь ХДН и ХСН: ХДН и ХСН (ОШ 6,7(2,7-16,3), $\chi^2 = 16,4$; $p < 0,001$), ХДН и ХСН-ЛЖ (ОШ 4,0(1,7-9,3), $\chi^2 = 9,9$; $p = 0,001$), ХДН и ХСН-ПЖ (ОШ 6,3(2,6-15,2), $\chi^2 = 15,5$; $p < 0,001$), ХДН и ХСН-ЛЖ/ПЖ (ОШ 3,8(1,6-8,8), $\chi^2 = 9,2$; $p = 0,002$). Для определения оптимальной точки отсечения, которая разделяет степени ХДН на две категории (ассоциированные с развитием ХСН и не ассоциированные с развитием ХСН), использован метод бинарной логистической регрессии и ROC-анализ с расчетом AUC, Se, Sp и индекса Юдена (рис. 1, табл. 4).

Итак, оптимальная точка отсечения, которая разделяет ХДН на две категории (ассоциированные с развитием ХСН и не ассоциированные с развитием ХСН), соответствует степени ХДН ИБ. Таким образом, к категории ассоциированных с развитием ХСН следует отнести такие степени ХДН как ИБ, IIIA и IIIB. Степени ХДН IA, IB, IIA не ассоциированы с развитием ХСН.

С помощью анализа таблиц сопряженности установлена взаимосвязь НГАК и ХСН: НГАК и ХСН (ОШ 7,0(2,8-17,6), $\chi^2 = 15,9$; $p < 0,001$), НГАК и ХСН-ЛЖ (ОШ 4,5(1,9-10,9), $\chi^2 = 10,6$; $p = 0,001$), НГАК и ХСН-ПЖ (ОШ 7,0(2,7-17,8), $\chi^2 = 15,7$; $p < 0,001$), НГАК и ХСН-ЛЖ/ПЖ (ОШ 4,5 (1,9-11,0), $\chi^2 = 10,6$; $p = 0,001$). Для определения оптимальной точки отсечения, которая разделяет выраженность НГАК на две категории (ассоциированные с развитием ХСН и не ассоциированные с развитием

Критерии	%
NT-proBNP выше ВГН	45,0
Левый желудочек:	
– ФВ < 40%	5,0
– ФВ 40–49%	7,0
– ФВ ≥ 50%	88,0
– ИММ ЛЖ ≥ 115 г/м ²	79,0
– ЛП ≥ 34 мл/м ²	48,0
– e' < 9 см/с	59,0
– E/e' > 13	7,0
ИТОГО:	
– ХСН-нФВ	5,0
– ХСН-пФВ	7,0
– ХСН-сФВ	27,0
– Всего ХСН-ЛЖ	39,0
Правый желудочек:	
– TAPSE < 17 мм	10,0
– Фракция площади ПЖ < 35%	17,0
– RV EDA > 1260 мм ² /м ²	18,0
– ПП > 32 мл/м ²	73,0
– e' < 7,8 см/с	15,0
– E/e' > 6	14,0
ИТОГО:	
– Всего ХСН-ПЖ	42,0
NYHA:	
ФК I	8,0
ФК II	23,0
ФК III	14,0
ВСЕГО:	
– ХСН изолированно ЛЖ	3,0
– ХСН изолированно ПЖ	6,0
– ХСН-ЛЖ/ПЖ	36,0
– ХСН	45,0

NT-proBNP – N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического пептида типа В. ВГН – верхняя граница нормы. ФВ – фракция выброса. ЛП – левое предсердие. ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка. E – первый пик скорости движения крови через митральный/трикуспидальный клапан (PW-доплер). e' – для левого желудочка: среднее значение скоростей продольной экскурсии боковой стенки и межжелудочковой перегородки у основания митрального кольца (4-х камерная позиция, тканевой доплер); для правого желудочка: скорость продольной экскурсии боковой стенки ПЖ у основания трикуспидального кольца (4-х камерная позиция, тканевой доплер). ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ХСН-нФВ – ХСН со сниженной ФВ. ХСН-пФВ – ХСН с промежуточной ФВ. ХСН-сФВ – ХСН с сохраненной фракцией выброса. ХСН-ЛЖ – хроническая сердечная недостаточность с вовлечением левых отделов сердца. ХСН-ПЖ – хроническая сердечная недостаточность с вовлечением правых отделов сердца. ХСН-ЛЖ/ПЖ – хроническая сердечная недостаточность с вовлечением обоих желудочков. TAPSE – продольная экскурсия трикуспидального кольца (4-х камерная позиция, М-режим). RV EDA – площадь правого желудочка в диастолу (4-х камерная позиция). ПП – правое предсердие. ФК I, ФК II, ФК III – функциональные классы согласно классификации хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации.

Criteria	%
NT-proBNP above UNL	45,0
Left ventricle:	
– EF < 40%	5,0
– EF 40–49%	7,0
– EF ≥ 50%	88,0
– LV MMI ≥ 115 g/m ²	79,0
– LA ≥ 34 ml/m ²	48,0
– e' < 9 cm/s	59,0
– E/e' > 13	7,0
TOTAL:	
– HF rEF	5,0
– HF m rEF	7,0
– HF p rEF	27,0
– Total LV-CHF	39,0
Right ventricle:	
– TAPSE < 17 mm	10,0
– RV fractional area < 35%	17,0
– RV EDA > 1260 mm ² /m ²	18,0
– RA > 32 ml/m ²	73,0
– e' < 7.8 cm/s	15,0
– E/e' > 6;	14,0
TOTAL:	
– Total RV-CHF	42,0

Таблица 3.
Результаты диагностики хронической сердечной недостаточности у пациентов с ХОБЛ (N = 100)

Table 3.
Results of diagnosis of chronic heart failure in patients with COPD (N = 100)

Окончание табл. 1

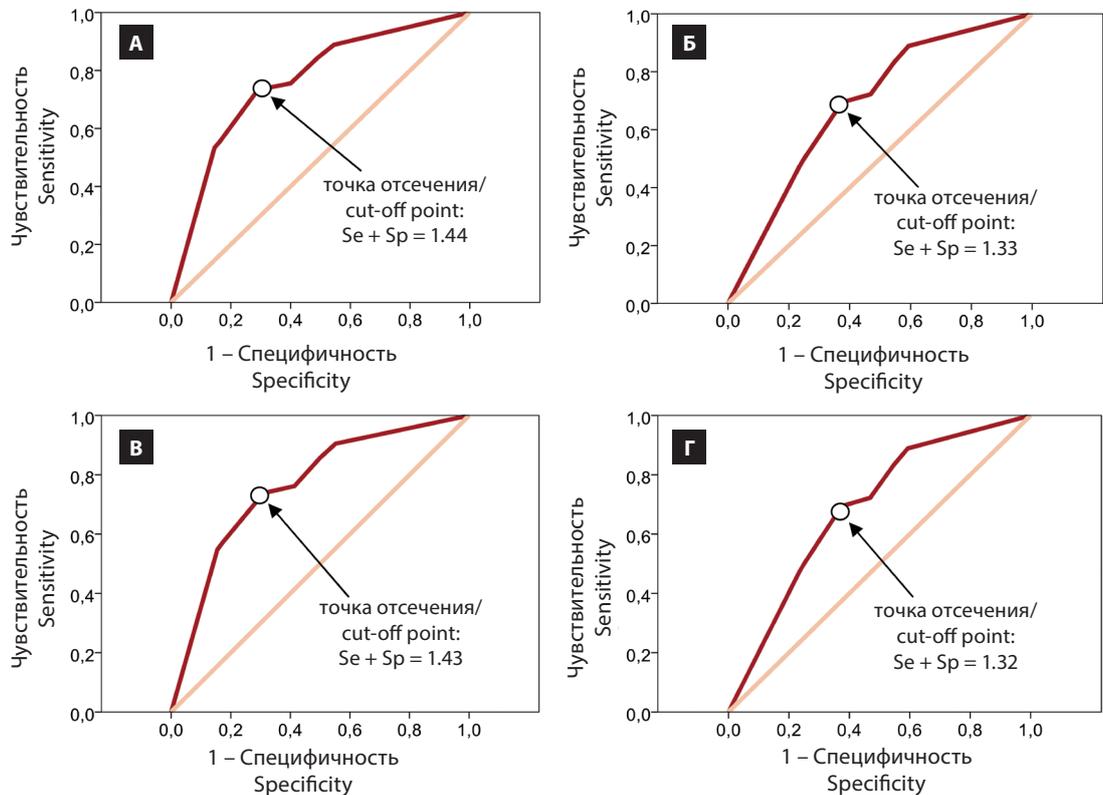
Criteria	%
NYHA:	
FCI	8.0
FCII	23.0
FCIII	14.0
TOTAL:	
– CHF LV only	3.0
– CHF RV only	6.0
– CHF-LV/RV	36.0
– CHF	45.0

NT-proBNP – N-terminal B-type brain natriuretic peptide propeptide. UNL – upper limit of normal. EF – ejection fraction. LV – left atrium. LV MMI – left ventricular myocardial mass index. E – first peak of blood velocity through mitral/tricuspid valve (PW-Doppler). e' – for the left ventricle: mean value of velocities of longitudinal excursion of the lateral wall and interventricular septum at the base of the mitral ring (4-chamber position, tissue Doppler); for the right ventricle: velocity of longitudinal excursion of the RV lateral wall at the base of the tricuspidal ring (4-chamber position, tissue Doppler). CHF – chronic heart failure. CHF-rEF – CHF with reduced EF. CHF-mrEF – CHF with midrange EF. CHF-pEF – CHF with preserved ejection fraction. CHF-LH – chronic heart failure with involvement of the left heart. CHF-PH – chronic heart failure with right heart involvement. CHF-LH/PH – chronic heart failure with involvement of both ventricles. TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion (4-chamber position, M-mode). RV EDA – right ventricular end-diastolic area (4-chamber position). RV – right atrium. FCI, FCII, FCIII – functional classes according to chronic heart failure classification of New York Heart Association.

ХСН), использован метод бинарной логистической регрессии и ROC-анализ с расчетом AUC, Se, Sp и индекса Юдена (табл. 5, рис. 2).

Итак, оптимальная точка отсечения, которая разделяет выраженность НГАК на две категории (ассоциированные с развитием ХСН и не ассоциированные с развитием ХСН), соответствует $НД < 90\%$. Таким образом, к категориям, ассоциированным с развитием ХСН, следует отнести такие нарушения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом как $НД < 90\%$, SpO_2 покоя $< 90\%$.

Установлена достоверная взаимосвязь степеней ХДН и стадий ХСН по NYHA: с нарастанием степени ХДН нарастает ФК NYHA (ОШ 4,8(2,02-11,3), $\chi^2 = 12,2$; $p < 0,001$). Для определения оптимальных точек отсечения, которые разделяют степени ХДН на категории, связанные с функциональными классами NYHA ХСН, использован метод бинар-



ROC – от receiver operating characteristic. Se – чувствительность. Sp – специфичность. ХДН – хроническая дыхательная недостаточность. ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ХСН-ЛЖ – хроническая сердечная недостаточность с вовлечением левых отделов сердца. ХСН-ПЖ – хроническая сердечная недостаточность с вовлечением правых отделов сердца. ХСН-ЛЖ/ПЖ – хроническая сердечная недостаточность с вовлечением обоих желудочков.

ROC – from receiver operating characteristic. Se – sensitivity. Sp – specificity. CRF – chronic respiratory failure. CHF-LH – chronic heart failure with involvement of the left heart. CHF-PH – chronic heart failure with right heart involvement. CHF-LH/PH – chronic heart failure with involvement of both ventricles.

Рисунок 1. Результаты ROC-анализа с определением оптимальной точки отсечения, которая соответствует максимальной сумме чувствительности (Se) и специфичности (Sp) и разделяет степени ХДН на две категории (ассоциированные с развитием ХСН и не ассоциированные с развитием ХСН). А. ROC-кривая, соответствующая связи ХДН и ХСН; Б. ROC-кривая, соответствующая связи ХДН и ХСН-ЛЖ; В. ROC-кривая, соответствующая связи ХДН и ХСН-ПЖ; Г. ROC-кривая, соответствующая связи ХДН и ХСН-ЛЖ/ПЖ

Figure 1. The results of the ROC analysis with the determination of the optimal cut-off point, which corresponds to the maximum sum of sensitivity (Se) and specificity (Sp) and divides the degrees of CRF into two categories (associated with the development of CHF and not associated with the development of CHF). A. ROC-curve corresponding to the correlation of CRF and CHF; Б. ROC-curve corresponding to the correlation of CRF and CHF-LV; В. ROC-curve corresponding to the correlation of CRF and CHF-RV; Г. ROC-curve corresponding to the correlation of CRF and CHF-LV/RV

ХСН	AUC	p	Se	Sp	Индекс Юдена	Оптимальная точка отсечения
ХСН	0,76	< 0,001	0,73	0,71	1,44	ХДН ИБ
ХСН-ЛЖ	0,69	= 0,002	0,69	0,64	1,33	ХДН ИБ
ХСН-ПЖ	0,76	< 0,001	0,74	0,69	1,43	ХДН ИБ
ХСН-ЛЖ/ПЖ	0,69	= 0,002	0,69	0,63	1,32	ХДН ИБ

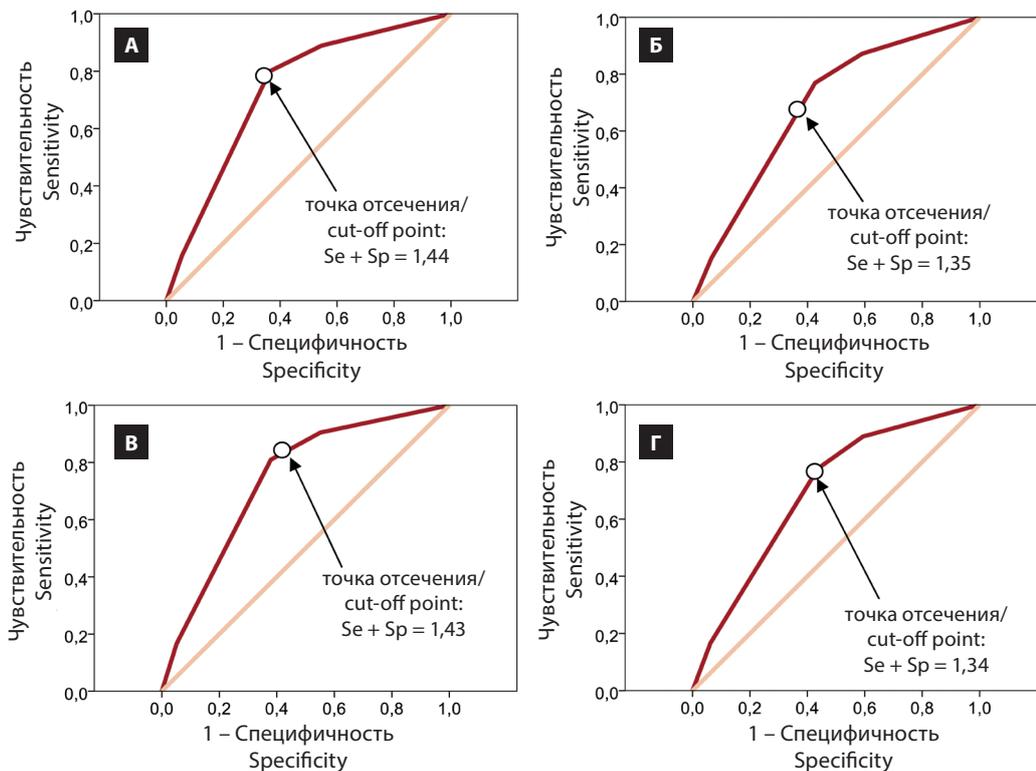
AUC – площадь под ROC-кривой на графике в системе координат «1-специфичность» – «чувствительность». Se – чувствительность. Sp – специфичность.
 p – вероятность отвергнуть верную нулевую гипотезу или ошибка I рода. ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ХСН-ЛЖ – хроническая сердечная недостаточность с вовлечением левых отделов сердца. ХСН-ПЖ – хроническая сердечная недостаточность с вовлечением правых отделов сердца.
 ХСН-ЛЖ/ПЖ – хроническая сердечная недостаточность с вовлечением обоих желудочков. ХДН – хроническая дыхательная недостаточность.

CHF	AUC	p	Se	Sp	Youden index	Optimal cut-off point
CHF	0.76	< 0.001	0.73	0.71	1.44	CRF IIB
CHF-LV	0.69	= 0.002	0.69	0.64	1.33	CRF IIB
CHF-RV	0.76	< 0.001	0.74	0.69	1.43	CRF IIB
CHF-LV/RV	0.69	= 0.002	0.69	0.63	1.32	CRF IIB

AUC is the area under the ROC-curve on the graph in the coordinate system "1-specificity" – "sensitivity". Se – sensitivity. Sp – specificity.
 p – probability of rejecting a true null hypothesis or error of type I. CHF – chronic heart failure. CHF-LH – chronic heart failure with involvement of the left heart.
 CHF-PH – chronic heart failure with right heart involvement. CHF-LH/PH – chronic heart failure with involvement of both ventricles. CRF – chronic respiratory failure.

Таблица 4. Результаты определения оптимальной точки отсечения, которая разделяет степени ХДН на две категории: ассоциированные с развитием ХСН и не ассоциированные с развитием ХСН, у пациентов с ХОБЛ (N = 100)

Table 4. Results of determining the optimal cut-off point, which divides the degrees of CRF into two categories: those associated with the development of CHF and those not associated with the development of CHF, in patients with COPD (N = 100)



ROC – от receiver operating characteristic. Se – чувствительность. Sp – специфичность. НГАК – нарушения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом. ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ХСН-ЛЖ – хроническая сердечная недостаточность с вовлечением левых отделов сердца. ХСН-ПЖ – хроническая сердечная недостаточность с вовлечением правых отделов сердца. ХСН-ЛЖ/ПЖ – хроническая сердечная недостаточность с вовлечением обоих желудочков.

ROC – from receiver operating characteristic. Se – sensitivity. Sp – specificity. DHAB – disorders of arterial blood hemoglobin oxygen saturation. CHF-LH – chronic heart failure with involvement of the left heart. CHF-PH – chronic heart failure with right heart involvement. CHF-LH/PH – chronic heart failure with involvement of both ventricles.

Рисунок 2. Результаты ROC-анализа с определением оптимальной точки отсечения, которая соответствует максимальной сумме чувствительности (Se) и специфичности (Sp) и разделяет нарушения НГАК на две категории (ассоциированные с развитием ХСН и не ассоциированные с развитием ХСН). А. ROC-кривая, соответствующая связи НГАК и ХСН; Б. ROC-кривая, соответствующая связи НГАК и ХСН-ЛЖ; В. ROC-кривая, соответствующая связи НГАК и ХСН-ПЖ; Г. ROC-кривая, соответствующая связи НГАК и ХСН-ЛЖ/ПЖ

Figure 2. The results of the ROC analysis with the determination of the optimal cut-off point, which corresponds to the maximum sum of sensitivity (Se) and specificity (Sp) and divides DHAB into two categories (associated with the development of CHF and not associated with the development of CHF). А. ROC-curve corresponding to the correlation of DHAB and CHF; Б. ROC-curve corresponding to the correlation of DHAB and CHF-LV; В. ROC-curve corresponding to the correlation of DHAB and CHF-RV; Г. ROC-curve corresponding to the correlation of AOS and CHF-LV/RV

Таблица 5.
Результаты определения оптимальной точки отсечения, которая разделяет выраженность нарушений НГАК на две категории: ассоциированные с развитием ХСН и не ассоциированные с развитием ХСН, у пациентов с ХОБЛ (N = 100)

ХСН	AUC	p	Se	Sp	Индекс Юдена	Оптимальная точка отсечения
ХСН	0,74	< 0,001	0,80	0,64	1,44	НГАК НД < 90%
ХСН-ЛЖ	0,69	= 0,001	0,77	0,58	1,35	НГАК НД < 90%
ХСН-ПЖ	0,74	< 0,001	0,81	0,62	1,43	НГАК НД < 90%
ХСН-ЛЖ/ПЖ	0,70	= 0,001	0,78	0,56	1,34	НГАК НД < 90%

AUC – площадь под ROC-кривой на графике в системе координат «1-специфичность» – «чувствительность». Se – чувствительность. Sp – специфичность. p – вероятность отвергнуть верную нулевую гипотезу или ошибка I рода. ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ХСН-ЛЖ – хроническая сердечная недостаточность с вовлечением левых отделов сердца. ХСН-ПЖ – хроническая сердечная недостаточность с вовлечением правых отделов сердца. ХСН-ЛЖ/ПЖ – хроническая сердечная недостаточность с вовлечением обоих желудочков. НГАК – нарушения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом. НД – нагрузочная десатурация.

Table 5.
Results of determining the optimal cut-off point, which divides the severity of AOS disorders into two categories: those associated with the development of CHF and those not associated with the development of CHF, in patients with COPD (N = 100)

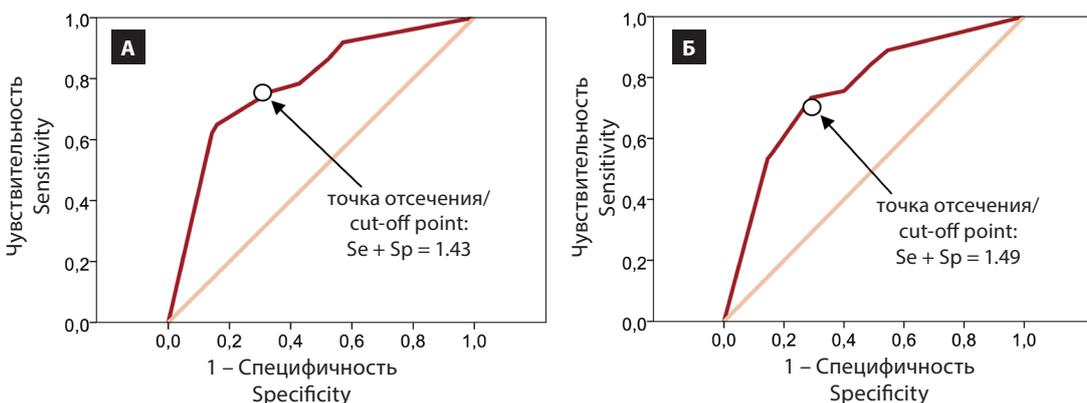
CHF	AUC	p	Se	Sp	Youden Index	Optimal cut-off point
CHF	0.74	< 0.001	0.80	0.64	1.44	DHAB LD < 90%
CHF-LV	0.69	= 0.001	0.77	0.58	1.35	DHAB LD < 90%
CHF-RV	0.74	< 0.001	0.81	0.62	1.43	DHAB LD < 90%
CHF-LV/RV	0.70	= 0.001	0.78	0.56	1.34	DHAB LD < 90%

AUC is the area under the ROC-curve on the graph in the coordinate system “1-specificity” – “sensitivity”. Se – sensitivity. Sp – specificity. p – probability of rejecting a true null hypothesis or error of type I. CHF-LH – chronic heart failure with involvement of the left heart. CHF-PH – chronic heart failure with right heart involvement. CHF-LH/PH – chronic heart failure with involvement of both ventricles. CRF – chronic respiratory failure. DHAB – disorders of arterial blood hemoglobin oxygen saturation. LD – loading desaturation.

ной логистической регрессии и ROC-анализ с расчетом AUC, Se, Sp и индекса Юдена. Оптимальная точка отсечения, которая отделяет ХСН NYHA ФКIII от остальных пациентов с ХСН и лиц без ХСН, соответствует степени ХДН IIIA (рис. 3А). AUC составила 0,77, Se – 0,71, Sp – 0,72, индекс Юдена – 1,43. Оптимальная точка отсечения, которая отделяет ХСН NYHA ФКII и ФКIII от пациентов с ХСН NYHA ФКI и лиц без ХСН, также соответствует степени ХДН IIIA. AUC составила 0,78, Se – 0,65, Sp – 0,84, индекс Юдена – 1,49 (рис. 3Б). Оптимальная точка отсе-

чения, которая отделяет ХСН NYHA ФКI, ФКII и ФКIII от лиц без ХСН, соответствует степени ХДН IIB (рис. 1А). AUC составила 0,76, Se – 0,73, Sp – 0,71, индекс Юдена – 1,44 (табл. 4). Таким образом, хронической сердечной недостаточности NYHA ФКII и ФКIII соответствуют степени ХДН IIIA и IIIB, ХСН NYHA ФКI соответствует степени ХДН IIB. Степени ХДН IA, IB, IIA не ассоциированы с развитием ХСН.

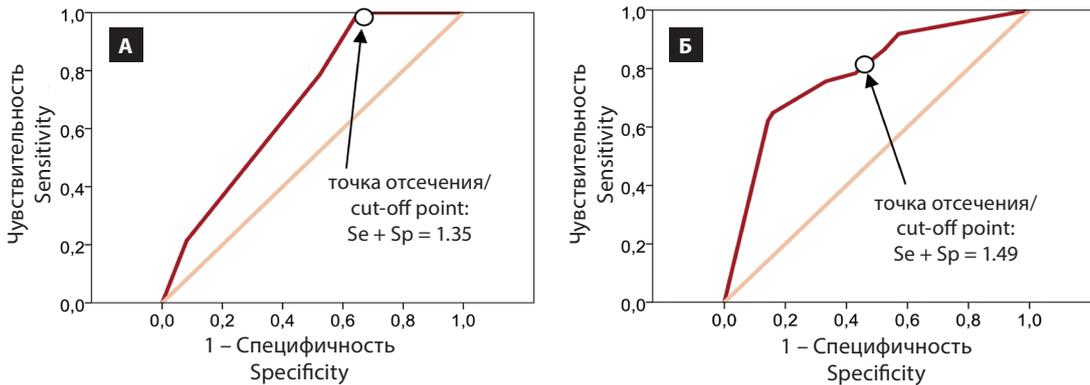
Установлена достоверная взаимосвязь НГАК и стадий ХСН по NYHA: с нарастанием выраженности НГАК нарастает ФК NYHA



ROC – от receiver operating characteristic. Se – чувствительность. Sp – специфичность. ХДН – хроническая дыхательная недостаточность. ХСН – хроническая сердечная недостаточность. NYHA – классификация хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации. ФКI, ФКII, ФКIII – функциональные классы согласно классификации хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации.
ROC – from receiver operating characteristic. Se – sensitivity. Sp – specificity. CHF – chronic heart failure. CRF – chronic respiratory failure. NYHA – chronic heart failure classification of the New York Heart Association. FCI, FCII, FCIII – functional classes according to the classification of chronic heart failure of the New York Heart Association.

Рисунок 3. Результаты ROC-анализа с определением оптимальной точки отсечения, которая соответствует максимальной сумме чувствительности (Se) и специфичности (Sp) и разделяет степени ХДН на категории, связанные с функциональными классами NYHA ХСН. А. ROC-кривая, соответствующая связи ХДН и ХСН NYHA ФКIII; Б. ROC-кривая, соответствующая связи ХДН и ХСН NYHA ФКII и ФКIII

Figure 3. The results of the ROC analysis with the determination of the optimal cut-off point, which corresponds to the maximum sum of sensitivity (Se) and specificity (Sp) and divides the degrees of CRF into categories related to the functional classes of NYHA CHF. А. ROC-curve corresponding to the correlation of CRF and CHF NYHA FCIII; Б. ROC-curve corresponding to the correlation of CRF and CHF NYHA FCII and FCIII



ROC – от receiver operating characteristic. Se – чувствительность. Sp – специфичность. ХСН – хроническая сердечная недостаточность. НГАК – нарушения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом. NYHA – классификация хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации. ФКI, ФКII, ФКIII – функциональные классы согласно классификации хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации.

ROC – from receiver operating characteristic. Se – sensitivity. Sp – specificity. CHF – chronic heart failure. DHAB – disorders of arterial blood hemoglobin oxygen saturation. NYHA – chronic heart failure classification of the New York Heart Association. FCI, FCII, FCIII – functional classes according to the classification of chronic heart failure of the New York Heart Association.

Рисунок 4. Результаты ROC-анализа с определением оптимальной точки отсечения, которая соответствует максимальной сумме чувствительности (Se) и специфичности (Sp) и разделяет НГАК на категории, связанные с функциональными классами NYHA ХСН. А. ROC-кривая, соответствующая связи НГАК и ХСН NYHA ФКIII; Б. ROC-кривая, соответствующая связи НГАК и ХСН NYHA ФКII и ФКIII

Figure 4. The results of the ROC analysis with the determination of the optimal cut-off point, which corresponds to the maximum sum of sensitivity (Se) and specificity (Sp) and divides DHAB into categories related to the functional classes of NYHA CHF. A. ROC-curve corresponding to the correlation of DHAB and CHF NYHA FCIII; Б. ROC-curve corresponding to the correlation of DHAB and CHF NYHA FCII and FCIII

(ОШ 79,5(19,5-324,1), $\chi^2 = 23,2$; $p < 0,001$). Для определения оптимальных точек отсечения, которые разделяют НГАК на категории, связанные с функциональными классами NYHA ХСН, использован метод бинарной логистической регрессии и ROC-анализ с расчетом AUC, Se, Sp и индекса Юдена. Оптимальная точка отсечения, которая отделяет ХСН NYHA ФКIII от ХСН NYHA ФКI, ФКII и лиц без ХСН, соответствует НД > 90%. AUC составила 0,70, Se – 1,0, Sp – 0,35, индекс Юдена – 1,35 (рис. 4А). Оптимальная точка отсечения, которая отделяет ХСН NYHA ФКII, ФКIII от ХСН NYHA ФКI и лиц без ХСН, соответствует НД < 90%. AUC составила 0,78, Se – 0,65, Sp – 0,84, индекс Юдена – 1,49 (рис. 4Б). Оптимальная точка отсечения, которая отделяет ХСН NYHA ФКI, ФКII и ФКIII от лиц без ХСН, соответствует НД < 90% (рис. 2А). AUC составила 0,74, Se – 0,80, Sp – 0,64, индекс Юдена – 1,44 (табл. 5). Таким образом, ХСН NYHA ФКI и ФКII соответствуют такие НГАК как НД < 90% и SpO₂покоя < 90%. ХСН NYHA ФКIII соответствуют такие НГАК как НД > 90%, НД < 90% и SpO₂покоя < 90%. Следует предположить, что на развитие ХСН патогенетически оказывают влияние нарушения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом с уровнем SpO₂ менее 90% как при физической нагрузке (НД < 90%), так и в покое (SpO₂покоя < 90%). Для прогрессирования ХСН имеют значение не только НД < 90% и SpO₂покоя < 90%, но и менее выраженные нарушения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (НД > 90%).

При анализе клинической картины установлено, что у большинства пациентов преобладает респираторная симптоматика (кашель – 90,0%, наличие мокроты – 84,0%, одышка – 61,0%, чувство сдавления в грудной клетке – 52,0%, болевой синдром в грудной клетке – 43,0%, цианоз – 49,0%) (табл. 6).

Симптомы	%
Кашель	90,0
Мокрота	84,0
Сдавление в грудной клетке	52,0
Одышка	61,0
Перебои в работе сердца	35,0
Отеки	13,0
Боли в грудной клетке	43,0
Переменяющая хромота	7,0
Цианоз	49,0
Хрипы (влажные, крепитация)	4,0

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Symptoms	%
Cough	90.0
Sputum	84.0
Squeezing in the chest	52.0
Shortness of breath	61.0
Irregular heart beat	35.0
Swelling	13.0
Pain in the chest	43.0
Intermittent lameness	7.0
Cyanosis	49.0
Wheezing (moist, crepitation)	4.0

COPD – chronic obstructive pulmonary disease.

Таблица 6.
Клинические симптомы у пациентов с ХОБЛ

Table 6.
Clinical symptoms in patients with COPD

С помощью анализа таблиц сопряженности, вычисления ОШ и χ^2 оценена взаимосвязь клинических симптомов относительно установленных синдромов ХСН, ХДН. С диагностированным синдромом ХСН выявлена ассоциация таких симптомов как перебои в работе сердца, отеки нижних конеч-

ностей, цианоз, расстояние в метрах, пройденное в 6МТ, НГАК, одышка, оцененная по шкале mMRC. С синдромом ХДН ассоциированы такие симптомы как цианоз, одышка, оцененная по шкале mMRC, расстояние в метрах, пройденное в 6МТ, НГАК. Результаты анализа приведены в табл. 7.

Таблица 7.
Ассоциация клинических симптомов с наличием ХСН и ХДН у пациентов с ХОБЛ

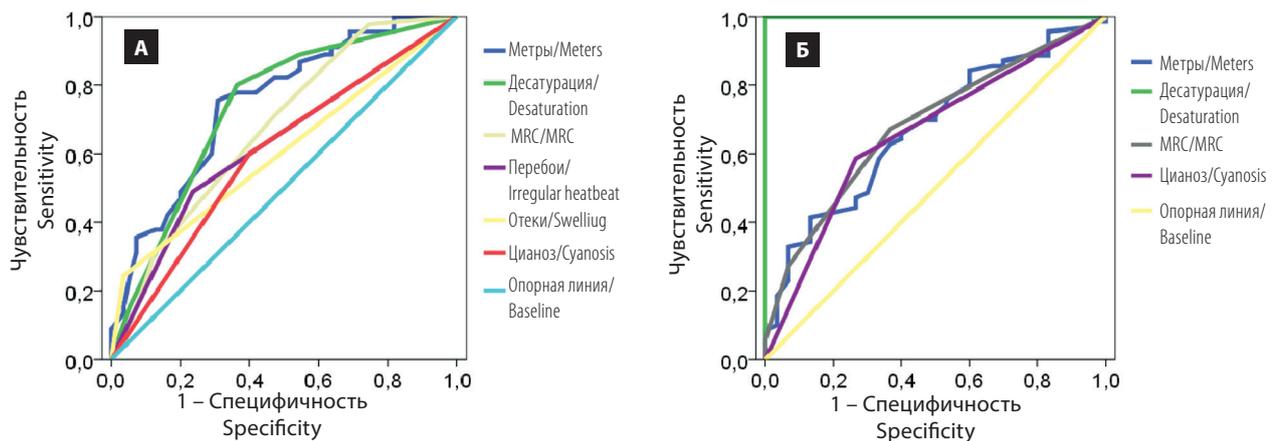
Симптомы	ХСН-ЛЖ (N = 39)	ХСН-ПЖ (N = 42)	ХСН-ЛЖ/ПЖ (N = 36)	Всего ХСН (N = 45)	ХДН (N = 70)
6МТ: метры					
- ОШ	6,9(2,1-12,4)	8,1(3,2-20,5)	6,2(2,5-15,4)	6,9(2,8-17,0)	4,6(1,4-14,8)
- χ^2	12,8	18,4	14,9	16,6	6,5
- p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,011
НГАК					
- ОШ	4,5(1,8-10,9)	7,0(2,7-17,7)	23,8(8,1-70,2)	7,0(2,8-17,6)	891,0(61,6-12891,5)
- χ^2	10,6	15,6	23,9	15,9	22,5
- p	0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Одышка: mMRC					
- ОШ	3,3(1,2-9,1)	3,2(1,4-7,6)	3,1(1,1-8,2)	2,7(1,2-6,3)	3,5(1,4-8,7)
- χ^2	5,3	7,0	4,8	5,4	7,3
- p	0,02	0,008	0,028	0,02	0,007
Перебои в работе сердца					
- ОШ					
- χ^2	3,2(1,4-7,6)	2,6(1,1-6,1)	2,8(1,2-6,4)	3,1(1,3-7,4)	-
- p	7,0	4,8	5,5	6,5	
	0,008	0,028	0,02	0,01	
Отеки					
- ОШ	11,6(2,2-59,7)	9,9(2,0-49,9)	13,6(2,6-72,2)	8,5(1,7-41,7)	-
- χ^2	8,4	7,6	9,2	6,8	
- p	0,004	0,006	0,002	0,009	
Цианоз					
- ОШ	2,3(1,0-5,2)	2,9(1,3-6,7)	3,1(1,4-7,2)	2,3(1,0-5,1)	3,9(1,5-10,1)
- χ^2	4,0	6,5	7,0	3,9	7,7
- p	0,045	0,011	0,008	0,05	0,006

ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ХСН-ЛЖ – хроническая сердечная недостаточность с вовлечением левых отделов сердца. ХСН-ПЖ – хроническая сердечная недостаточность с вовлечением правых отделов сердца. ХСН-ЛЖ/ПЖ – хроническая сердечная недостаточность с вовлечением обоих желудочков. ХДН – хроническая дыхательная недостаточность. НГАК – нарушения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом. 6МТ – тест с шестиминутной ходьбой. mMRC – шкала оценки одышки (modified Medical Research Council). ОШ – отношение шансов. p – вероятность отвергнуть верную нулевую гипотезу или ошибка I рода. χ^2 – критерий хи-квадрат.

Table 7.
Association of clinical symptoms with the presence of CHF and CRF in patients with COPD

Symptoms	CHF-LV (N = 39)	CHF-RV (N = 42)	CHF-LV/RV (N = 36)	Total CHF (N = 45)	CRF (N = 70)
6MT: meters					
- OR	6.9(2.1-12.4)	8.1(3.2-20.5)	6.2(2.5-15.4)	6.9(2.8-17.0)	4.6(1.4-14.8)
- χ^2	12.8	18.4	14.9	16.6	6.5
- p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.011
DHAB					
- OR	4.5(1.8-10.9)	7.0(2.7-17.7)	23.8(8.1-70.2)	7.0(2.8-17.6)	891.0(61.6-12891.5)
- χ^2	10.6	15.6	23.9	15.9	22.5
- p	0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Shortness of breath: mMRC					
- OR	3.3(1.2-9.1)	3.2(1.4-7.6)	3.1(1.1-8.2)	2.7(1.2-6.3)	3.5(1.4-8.7)
- χ^2	5.3	7.0	4.8	5.4	7.3
- p	0.02	0.008	0.028	0.02	0.007
Irregular heartbeat					
- OR	3.2(1.4-7.6)	2.6(1.1-6.1)	2.8(1.2-6.4)	3.1(1.3-7.4)	-
- χ^2	7.0	4.8	5.5	6.5	
- p	0.008	0.028	0.02	0.01	
Swelling					
- OR	11.6(2.2-59.7)	9.9(2.0-49.9)	13.6(2.6-72.2)	8.5(1.7-41.7)	-
- χ^2	8.4	7.6	9.2	6.8	
- p	0.004	0.006	0.002	0.009	
Cyanosis					
- OR	2.3(1.0-5.2)	2.9(1.3-6.7)	3.1(1.4-7.2)	2.3(1.0-5.1)	3.9(1.5-10.1)
- χ^2	4.0	6.5	7.0	3.9	7.7
- p	0.045	0.011	0.008	0.05	0.006

CHF – chronic heart failure. CHF-LH – chronic heart failure with involvement of the left heart. CHF-PH – chronic heart failure with right heart involvement. CHF-LH/PH – chronic heart failure with involvement of both ventricles. CRF – chronic respiratory failure. DHAB – disorders of arterial blood hemoglobin oxygen saturation. 6WT – six-minute walk test. mMRC – dyspnea rating scale (modified Medical Research Council). OR – odds ratio. p – probability of rejecting a true null hypothesis or first-order error. χ^2 – chi-square test.



ROC – от receiver operating characteristic. Se – чувствительность. Sp – специфичность. ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ХДН – хроническая дыхательная недостаточность. mMRC – шкала оценки одышки (modified Medical Research Council).

ROC – from receiver operating characteristic. Se – sensitivity. Sp – specificity. CHF – chronic heart failure. CRF – chronic respiratory failure. mMRC – dyspnea rating scale (modified Medical Research Council).

Рисунок 5. Результаты ROC-анализа клинической значимости симптомов с определением их оптимальных точек отсечения, которые соответствуют максимальной сумме чувствительности (Se) и специфичности (Sp) и отделяют лиц с синдромами ХСН, ХДН от пациентов без таковых. А. ROC-кривые, соответствующие клинической значимости симптомов в диагностике ХСН; Б. ROC-кривые, соответствующие клинической значимости симптомов в диагностике ХДН

Figure 5. The results of the ROC analysis of the clinical significance of symptoms with the determination of their optimal cut-off points, which correspond to the maximum sum of sensitivity (Se) and specificity (Sp) and separate individuals with CHF and CRF syndromes from the patients without them. A. ROC curves corresponding to the clinical significance of symptoms in the diagnosis of CHF; B. ROC curves corresponding to the clinical significance of symptoms in the diagnosis of CRF

Для определения информативности симптомов в клинической диагностике синдромов ХСН и ХДН использован метод бинарной логистической регрессии и ROC-анализ с расчетом AUC, Se, Sp, индекса Юдена, позволившего определить характерные для каждого симптома оптимальные точки отсечения, отделяющие лиц с синдромами ХСН, ХДН от пациентов без таковых, а также рассчитывались +PV и -PV (рис. 5, табл. 9). В диагностике синдрома ХСН у пациентов с ХОБЛ +PV клинических симптомов варьирует от 0,6 до 0,87. Наибольшей информативностью обладают такие симптомы как отеки (+PV 0,87), пройденное расстояние в 6МТ (+PV 0,71), НГАК (+PV 0,69). Для пациентов с ХОБЛ и синдромом ХСН характерно

прохождение в 6МТ расстояния менее 395 метров, нарушения оксигенации гемоглобина артериальной крови кислородом на уровне НД < 90% и SpO₂покоя < 90%, одышка, оцененная по шкале mMRC в 3–4 балла, наличие перебоев в работе сердца, отеков и цианоза. В диагностике синдрома ХДН у пациентов с ХОБЛ +PV клинических симптомов варьирует от 0,65 до 0,91. Наибольшей информативностью обладают такие симптомы как НГАК (+PV 0,91), пройденное расстояние в 6МТ (+PV 0,76), цианоз (+PV 0,69). Для пациентов с ХОБЛ и синдромом ХДН характерно прохождение в 6МТ расстояния менее 358 метров, НГАК на уровне НД > 90%, НД < 90% и SpO₂покоя < 90%, одышка, оцененная по шкале mMRC в 2–4 балла, наличие цианоза.

Симптомы	AUC	Se	Sp	Индекс Юдена	+PV	-PV	Оптимальные точки отсечения
Диагностика ХСН							
Метры в 6МТ	0,75	0,76	0,69	1,45	0,71	0,74	395 метров
НГАК	0,74	0,8	0,64	1,44	0,69	0,76	НД < 90%
Одышка по mMRC	0,68	0,71	0,53	1,24	0,60	0,65	3 балла
Перебои в работе сердца	0,63	0,49	0,76	1,25	0,67	0,6	наличие
Отеки	0,60	0,24	0,96	1,2	0,87	0,56	наличие
Цианоз	0,60	0,60	0,60	1,2	0,60	0,60	наличие
Диагностика ХДН							
Метры в 6МТ	0,67	0,41	0,87	1,28	0,76	0,6	358 метров
НГАК	1,0	1,0	0,9	1,90	0,91	1,0	НД > 90%
Одышка по mMRC	0,68	0,67	0,63	1,30	0,65	0,66	2 балла
Цианоз	0,66	0,59	0,73	1,32	0,69	0,64	наличие

AUC – площадь под ROC-кривой на графике в системе координат «1-специфичность» – «чувствительность». Se – чувствительность. Sp – специфичность. +PV – прогностическая ценность положительного результата, -PV – прогностическая ценность отрицательного результата. ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ХДН – хроническая дыхательная недостаточность. НГАК – нарушения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом. НД – нагрузочная десатурация. 6МТ – тест с шестиминутной ходьбой. mMRC – шкала оценки одышки (modified Medical Research Council).

Таблица 9. Результаты определения информативности симптомов в клинической диагностике синдромов ХСН и ХДН у пациентов с ХОБЛ (N = 100)

Table 9.
Results of determining the informative value of symptoms in the clinical diagnosis of CHF and CRF syndromes in patients with COPD (N = 100)

Symptoms	AUC	Se	Sp	Youden Index	+PV	-PV	Optimal cut-off points
CHF diagnosis							
Meters in 6MT	0.75	0.76	0.69	1.45	0.71	0.74	395 meters
DHAB	0.74	0.8	0.64	1.44	0.69	0.76	LD < 90%
Shortness of breath in mMRC	0.68	0.71	0.53	1.24	0.60	0.65	Score 3
Irregular heartbeat	0.63	0.49	0.76	1.25	0.67	0.6	present
Swelling	0.60	0.24	0.96	1.2	0.87	0.56	present
Cyanosis	0.60	0.60	0.60	1.2	0.60	0.60	present
CRF diagnosis							
Meters in 6WT	0.67	0.41	0.87	1.28	0.76	0.6	358 meters
DHAB	1.0	1.0	0.9	1.90	0.91	1.0	LD > 90%
Shortness of breath in mMRC	0.68	0.67	0.63	1.30	0.65	0.66	Score 2
Cyanosis	0.66	0.59	0.73	1.32	0.69	0.64	present

AUC is the area under the ROC-curve on the graph in the coordinate system "1-specificity" – "sensitivity". Se – sensitivity. Sp – specificity. +PV – predictive value of positive result, -PV – predictive value of negative result. CHF – chronic heart failure. CRF – chronic respiratory failure. DHAB – disorders of arterial blood hemoglobin oxygen saturation. LD – loading desaturation. 6WT – six-minute walk test. mMRC – dyspnea rating scale (modified Medical Research Council).

Используя полученные данные, была построена шкала (балльная система) клинической диагностики ХСН и ХДН у пациентов с ХОБЛ, в которой симптомы оцениваются в баллах (табл. 10). Для получения оценочных баллов использован показатель ОШ. В группе симптомов, характерных для ХСН и ХДН, для каждого симптома рассчитан показатель ОШ (табл. 8). Полученное для каждого симптома значение ОШ разделено на минимальное значение ОШ в каждой группе (в группе ХСН – это ОШ для цианоза 2,3; в группе ХДН – это ОШ для одышки 3,5). Полученные результаты деления округлены до целых значений, которые и составили оценочные баллы. В дальнейшем значения баллов скорректированы с помощью логи-

стической регрессии и ROC-анализа. Общая сумма баллов всех симптомов в группе ХСН – 12, в группе ХДН – 7.

Для определения оптимальных точек отсечения сумм оценочных баллов, которые позволят диагностировать ХСН и ХДН по клиническим симптомам, использован метод бинарной логистической регрессии и ROC-анализ с расчетом AUC, Se, Sp, индекса Юдена, +PV и -PV. Для диагностики синдрома ХСН оптимальной точкой отсечения явилась сумма 5 баллов, для диагностики ХДН – 3 балла. Таким образом, при получении суммы 5 и более баллов в группе симптомов ХСН у пациента с ХОБЛ следует подозревать синдром ХСН с вероятностью 79,0% (+PV 0,79). При получении суммы 3

Таблица 10.
Шкала клинической диагностики синдромов ХСН и ХДН с оценкой симптомов в баллах у пациентов с ХОБЛ

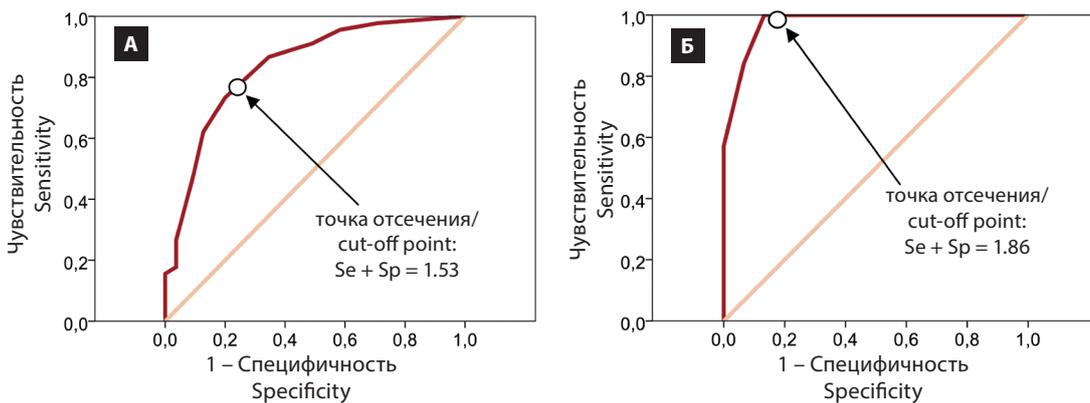
Симптомы	ХСН		ХДН	
	Оптимальная точка отсечения	Оценочный балл	Оптимальная точка отсечения	Оценочный балл
Метры в 6MT	менее 395 метров	2	менее 358 метров	2
НГАК	НД < 90%, SpO2покоя < 90%	3	НД > 90%, НД < 90%, SpO2покоя < 90%	3
Одышка по mMRC	3-4 балла	1	2-4 балла	1
Перебои в работе сердца	наличие	1	–	–
Отеки	наличие	4	–	–
Цианоз	наличие	1	наличие	1
Всего		12		7

ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ХДН – хроническая дыхательная недостаточность. НГАК – нарушения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом. НД – нагрузочная десатурация. 6MT – тест с шестиминутной ходьбой. mMRC – шкала оценки одышки (modified Medical Research Council).

Table 10.
Scale of clinical diagnosis of CHF and CRF syndromes with symptom scores in patients with COPD

Symptoms	CHF		CRF	
	Optimal cut-off point	Score	Optimal cut-off point	Score
Meters in 6MT	Less than 395 meters	2	Less than 358 meters	2
DHAB	LD < 90%, SpO2rest < 90%	3	LD > 90%, LD < 90%, SpO2rest < 90%	3
Shortness of breath in mMRC	Score 3-4	1	Score 2-4	1
Irregular heart beat	present	1	–	–
Swelling	present	4	–	–
Cyanosis	present	1	present	1
Total		12		7

CHF – chronic heart failure. CRF – chronic respiratory failure. DHAB – disorders of arterial blood hemoglobin oxygen saturation. LD – loading desaturation. 6WT – six-minute walk test. mMRC – dyspnea rating scale (modified Medical Research Council).



ROC – от receiver operating characteristic. Se – чувствительность. Sp – специфичность. ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ХДН – хроническая дыхательная недостаточность.

ROC – from receiver operating characteristic. Se – sensitivity. Sp – specificity. CHF – chronic heart failure. CRF – chronic respiratory failure.

Рисунок 6. Результаты ROC-анализа, проведенного для определения оптимальных точек отсечения сумм оценочных баллов, которые отделяют лиц с синдромами ХСН, ХДН от пациентов без таковых и соответствуют наибольшему значению индекса Юдена (максимальной сумме чувствительности (Se) и специфичности (Sp)). А. ROC-кривая, соответствующая балльной оценке в диагностике ХСН; Б. ROC-кривая, соответствующая балльной оценке в диагностике ХДН

Figure 6. The results of the ROC analysis carried out to determine the optimal cut-off points for the sums of scores that separate individuals with CHF and CRF syndromes from patients without them and correspond to the highest value of the Youden index (the maximum sum of sensitivity (Se) and specificity (Sp)). A. ROC-curve corresponding to the score in the diagnosis of CHF; B. ROC-curve corresponding to the score in the diagnosis of CRF

и более баллов в группе симптомов ХДН у пациента с ХОБЛ следует подозревать синдром ХДН с вероятностью 88,0% (+PV 0,88) (рис. 6, табл. 11). Чувствительность и специфичность, прогностическая ценность по-

ложительного и отрицательного результата для каждого значения оценочного балла в клинической диагностике синдромов ХСН и ХДН у пациентов с ХОБЛ приведена в табл. 12.

Симптомы	AUC	Se	Sp	Индекс Юдена	+PV	-PV	Оптимальная точка отсечения
Диагностики ХСН							
Сумма в баллах	0,84	0,73	0,80	1,53	0,79	0,75	5 баллов
Диагностика ХДН							
Сумма в баллах	0,98	0,99	0,87	1,86	0,88	0,98	3 балла

AUC – площадь под ROC-кривой на графике в системе координат «1-специфичность» – «чувствительность». Se – чувствительность. Sp – специфичность. +PV – прогностическая ценность положительного результата, -PV – прогностическая ценность отрицательного результата. ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ХДН – хроническая дыхательная недостаточность.

Symptoms	AUC	Se	Sp	Youden index	+PV	-PV	Optimal cut-off point
CHF diagnosis							
Total score	0.84	0.73	0.80	1.53	0.79	0.75	Score 5
CRF diagnosis							
Total score	0.98	0.99	0.87	1.86	0.88	0.98	Score 3

AUC is the area under the ROC-curve on the graph in the coordinate system "1-specificity" – "sensitivity". Se – sensitivity. Sp – specificity. +PV – predictive value of positive result, -PV – predictive value of negative result. CHF – chronic heart failure. CRF – chronic respiratory failure.

Балл шкалы	Вероятность ХСН/ХДН	Se	Sp	+PV	-PV
Диагностика ХСН					
1	0,13	0,97	0,35	0,60	0,92
2	0,20	0,93	0,46	0,63	0,88
3	0,29	0,89	0,58	0,68	0,84
4	0,41	0,80	0,73	0,74	0,79
5	0,53	0,68	0,84	0,79	0,75
6	0,65	0,54	0,89	0,83	0,66
7	0,76	0,36	0,94	0,85	0,59
8	0,84	0,22	0,96	0,86	0,55
9	0,90	0,17	0,98	0,91	0,54

Таблица 11. Результаты определения информативности балльной оценки симптомов в клинической диагностике синдромов ХСН и ХДН у пациентов с ХОБЛ

Table 11. Results of determining the informative value of the symptom score in the clinical diagnosis of CHF and CRF syndromes in patients with COPD

Таблица 12. Чувствительность и специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата для каждого значения оценочного балла в клинической диагностике синдромов ХСН и ХДН у пациентов с ХОБЛ

Балл шкалы	Вероятность ХСН/ХДН	Se	Sp	+PV	-PV
10	0,93	0,14	1,00	1,16	0,54
11	0,96	0,12	1,00	1,00	0,53
12	0,97	0,00	1,00	1,00	0,50
Диагностика ХДН					
1	0,02	1,00	0,57	0,70	1,00
2	0,12	1,00	0,77	0,81	1,00
3	0,50	0,98	0,87	0,88	0,98
4	0,88	0,79	0,95	0,94	0,82
5	0,98	0,56	1,00	1,00	0,69
6	1,00	0,42	1,00	1,00	0,63
7	1,00	0	1,00	1,00	0,50

AUC – площадь под ROC-кривой на графике в системе координат «1-специфичность» – «чувствительность». Se – чувствительность. Sp – специфичность. +PV – прогностическая ценность положительного результата, -PV – прогностическая ценность отрицательного результата. ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ХДН – хроническая дыхательная недостаточность.

Table 12. Sensitivity and specificity, prognostic value of positive and negative results for each value of the score in the clinical diagnosis of CHF and CRF syndromes in patients with COPD

Score	Probability of CHF/CRF	Se	Sp	+PV	-PV
CHF diagnosis					
1	0.13	0.97	0.35	0.60	0.92
2	0.20	0.93	0.46	0.63	0.88
3	0.29	0.89	0.58	0.68	0.84
4	0.41	0.80	0.73	0.74	0.79
5	0.53	0.68	0.84	0.79	0.75
6	0.65	0.54	0.89	0.83	0.66
7	0.76	0.36	0.94	0.85	0.59
8	0.84	0.22	0.96	0.86	0.55
9	0.90	0.17	0.98	0.91	0.54
10	0.93	0.14	1.00	1.16	0.54
11	0.96	0.12	1.00	1.00	0.53
12	0.97	0.00	1.00	1.00	0.50
CRF diagnosis					
1	0.02	1.00	0.57	0.70	1.00
2	0.12	1.00	0.77	0.81	1.00
3	0.50	0.98	0.87	0.88	0.98
4	0.88	0.79	0.95	0.94	0.82
5	0.98	0.56	1.00	1.00	0.69
6	1.00	0.42	1.00	1.00	0.63
7	1.00	0	1.00	1.00	0.50

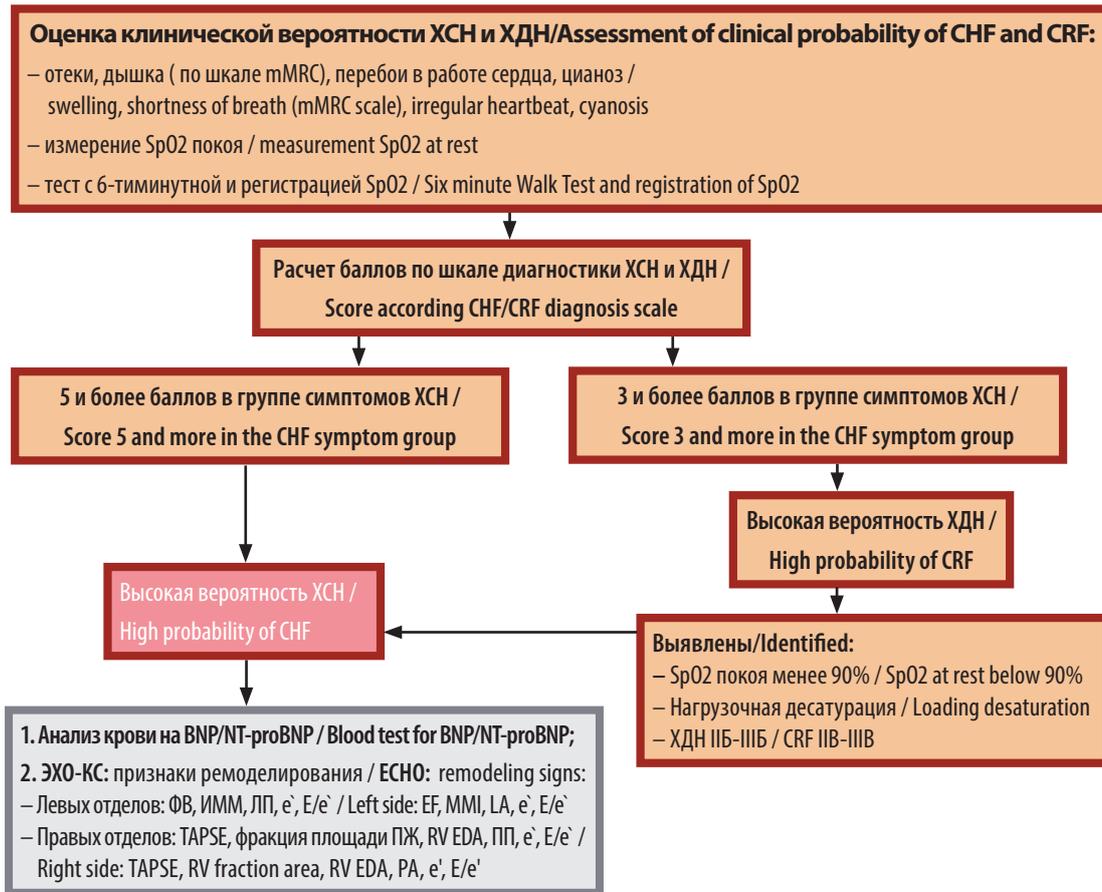
AUC is the area under the ROC-curve on the graph in the coordinate system "1-specificity" – "sensitivity". Se – sensitivity. Sp – specificity. +PV – predictive value of positive result, -PV – predictive value of negative result. CHF – chronic heart failure. CRF – chronic respiratory failure.

На рис. 7 приведен алгоритм диагностики ХСН и ХДН у пациентов с ХОБЛ, разработанный на основе полученных данных. У пациента с ХОБЛ проводится клиническая оценка симптомов: одышки, отеков, цианоза, перебоев в работе сердца. После чего проводится тест с 6-минутной ходьбой и регистрацией SpO₂ во время нагрузки, позволяющий оценить пройденное расстояние и НГАК. После этого полученные результаты оцениваются по шкале клинической диагностики ХСН и ХДН (табл. 10). При получении суммы 5 баллов и более в группе симптомов ХСН у пациента с ХОБЛ высока вероятность наличия синдрома ХСН. При получении суммы 3 и более баллов в группе симптомов ХДН у пациента с ХОБЛ высока вероятность наличия синдрома ХДН. В том случае, если

установлена степень ХДН ИБ и выше, выявлены НГАК любой выраженности, вероятность синдрома ХСН расценивается как высокая. При высокой вероятности ХСН выполняются анализ крови на BNP/NT-proBNP и ЭхоКГ для выявления признаков ремоделирования левых и правых отделов сердца.

Выводы

1. У пациентов с ХОБЛ синдром ХСН встречается у 45,0% пациентов. При этом преобладает вариант, характеризующийся вовлечением как правых, так и левых отделов сердца. Пациенты с вариантом ХСН со снижением ФВ левого желудочка, прогноз которых способно улучшить разработанное на современном этапе с позиций доказательной медицины



ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ХДН – хроническая дыхательная недостаточность. 6MT – тест с шестиминутной ходьбой. mMRC – шкала оценки одышки (modified Medical Research Council). SpO2 – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом. ФВ – фракция выброса. BNP – мозговой натрийуретический пептид. NT-BNP – N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического пептида типа В. ИММ – индекс массы миокарда левого желудочка. ЛП – левое предсердие; E – первый пик скорости движения крови через митральный клапан (PW-доплер). e' – среднее значение скоростей продольной экскурсии боковой стенки и межжелудочковой перегородки у основания митрального кольца (4-х камерная позиция, тканевой доплер). ПЖ – правый желудочек. ПП – правое предсердие. TAPSE – продольная экскурсия трикуспидального кольца (4-х камерная позиция, М-режим). RV EDA – площадь правого желудочка в диастолу (4-х камерная позиция). E – первый пик скорости движения крови через трикуспидальный клапан (PW-доплер). e' – скорость продольной экскурсии боковой стенки ПЖ у основания трикуспидального кольца (4-х камерная позиция, тканевой доплер).

CHF – chronic heart failure. CRF – chronic respiratory failure. mMRC – dyspnea rating scale (modified Medical Research Council). SpO2 – hemoglobin saturation of arterial blood with oxygen. EF – ejection fraction. BNP – brain natriuretic peptide. NT-BNP – N-terminal propeptide of brain natriuretic peptide type B. LA – left atrium; MMI – left ventricular myocardial mass index. E – the first peak of the velocity of the blood flow through the mitral valve (PW-doppler). e' – the average value of the velocities of the longitudinal excursion of the lateral wall and interventricular septum at the base of the mitral ring (4-chamber view, tissue doppler). TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion (4-chamber view, M-mode). RV EDA – right ventricular end-diastolic area (4-chamber view). RA – right atrium. E – the first peak of the velocity of the blood flow through the tricuspid valve (PW-Doppler). e' – longitudinal excursion velocity of the RV lateral wall at the base of tricuspid ring (4-chamber view, tissue Doppler).

ны лечение, составили всего 12,0%. Синдром ХДН выявлен у 70,0% наблюдаемой группы пациентов с ХОБЛ.

2. Степени ХДН IIB, IIIA, IIIB ассоциированы с синдромом ХСН. При этом NYHA ФКI ассоциирован с ХДН IIB; NYHA ФКII и ФКIII ассоциированы с ХДН IIIA, IIIB. Патогенетическую роль в развитии синдрома ХСН играют нарушения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом – НД < 90%, SpO2покоя < 90%. NYHA ФКI и ФКII ассоциированы с НД < 90% и SpO2покоя < 90%; NYHA ФКIII ассоциирован с любыми нарушениями гемоглобина артериальной крови кислородом – НД > 90%, НД < 90%, SpO2покоя < 90%.

3. Информативными для диагностики синдрома ХСН являются симптомы: пройденное расстояние менее 395 метров в тесте 6-минутной ходьбы, нарушения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом – НД < 90%, SpO2покоя < 90%, одышка, оцененная в 3–4 балла по шкале mMRC, перебои в работе сердца, цианоз. Для диагностики синдрома ХДН информативны симптомы: пройденное расстояние менее 358 метров в тесте 6-минутной ходьбы, нарушения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом – НД > 90%, НД < 90%, SpO2покоя < 90%, одышка, оцененная в 2–4 балла по шкале mMRC, цианоз. В клинической практике целесообразно использовать раз-

Рисунок 7.
Алгоритм диагностики ХСН и ХДН у пациентов с ХОБЛ

Figure 7.
Algorithm for the diagnosis of CHF and CRF in patients with COPD.

работанную авторами шкалу клинической диагностики ХСН и ХДН, присваивающую каждому симптому определенный балл и оценивающую совокупность симптомов по сумме баллов. Вероятность установить наличие синдрома ХСН по совокупности приведенных симптомов составляет 79,0%, синдрома ХДН – 88,0%.

REFERENCES

1. Agusti A., Vogelmeier C., Papi A. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Report, 2021, 152 p.
2. WHO. The top 10 causes of death in the world [electronic resource]. 2018. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
3. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A. G. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J*, 2006, vol. 28, pp. 1245-1257. doi: 10.1183/09031936.00133805.
4. Müllerova H., Agusti A., Erqou S. Cardiovascular Comorbidity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Literature Review. *Chest*, 2013, vol. 144, no. 4. pp. 11163-11178.
5. Bleumink G.S., Knetsch A.M., Sturkenboom M.C.J.M., Straus S.M.J.M., Hofman A., Deckers J.W., Wittteman J.C.M., Stricker B.H.C. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*, 2004, vol. 25, no. 18, pp. 1614-1619. [https://doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.038](https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.06.038).
6. Dharmarajan K., Rich M.W. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults. *Heart Fail Clin*, 2017, vol. 13, no. 3, pp. 417-426. [https://doi: 10.1016/j.hfc.2017.02.001](https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.02.001).
7. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., José González-Juanatey R., Harjola V.-P., Jankowska E.A., Jessup M. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2016, vol. 37, no. 27, pp. 2129-2200.
8. Güder G., Störk S. COPD and heart failure: differential diagnosis and comorbidity. *Herz*, 2019, vol. 44, no. 6, pp. 502-508. [https://doi: 10.1007/s00059-019-4814-7](https://doi.org/10.1007/s00059-019-4814-7).
9. Chuchalin A.G. Pravozheludochkovaya serdechnaya nedostatochnost [Right ventricular heart failure]. *Pulmonologiya = Pulmonology*, 2019, vol. 29, no. 2, pp. 135-147. (in Russian).
10. Vatutin N.T., Smirnova A.S., Gasendich E.S. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost ishemičeskogo gena: mesto hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih [Chronic ventricular heart failure of ischemic genesis: the place of chronic obstructive pulmonary disease]. *Rossiyskiy kardiologičeskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*, 2016, no. 8, pp. 96-104. (in Russian).
11. Karoli N.A., Borodkin A.V., Rebrov A.P. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost razlichnogo gena u bolnih hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih [Chronic heart failure of different genesis in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pulmonologiya = Pulmonology*, 2016, no. 1, pp. 38-45. (in Russian).
12. Davidovskaya E.I., Zueva P.N., Manichev I.A. Kompleksnoye issledovaniye respiratornoy funktsii legkih v klinicheskoy praktike [Comprehensive study of respiratory lung function in clinical practice]: Uchebno-metodicheskoye posobiye, Minsk, 2012. 78 p. (in Russian).
13. Evseichik E.S., Potapova I.I. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezni legkih: sovremeniye podhodi k diagnostike i lecheniyu s uchetom komorbidnosti [Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment with Consideration of Comorbidity]: Prakticheskoye posobiye dlya vrachey, Gomel: GU RNPС RMIЕCH, 2019, 24p. (in Russian).
14. Dyspnea. Mechanisms assessment, and management: a consensus statement. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med*, 1999, vol. 159, no. 1, pp. 321-340. [https://doi: 10.1164/ajrccm.159.1.ats898](https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.1.ats898).
15. Shik L.L., Kanaev N.N. O formah i stepeniah nedostatochnosti vneshnego dihaniya [On the forms and degrees of external respiratory failure]: Rukovodstvo po klinicheskoy fiziologii dihaniya, Leningrad: Medicina, 1980, ch. 14, pp. 346-358. (in Russian).
16. Lapitski D.V., Mitkovskaya N.P., Yermolkevich R.F., Ryapolov A.N., Pupkevich V.A., Chirikova T.V. Sposob diagnostiki dihatelnoy nedostatochnosti [A way to diagnose respiratory failure]. *Instrukciya po primeniyu*, Minsk, 2020, p. 8. (in Russian).
17. Ewald B., Ewald D., Thakkinstian A. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J*, 2008, vol. 38, no. 2, pp. 101-113. [https://doi: 10.1111/j.1445-5994.2007.01454.x](https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2007.01454.x).
18. Goetze J.P., Bruneau D.G., Ramos H.R., Ogawa T., de Bold M.K., de Bold A.J. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol*, 2020, vol. 17, no. 11, pp. 698-717. [https://doi: 10.1038/s41569-020-0381-0](https://doi.org/10.1038/s41569-020-0381-0).
19. Oremus M., McKelvie R., Don-Wauchope A., Santaguida P.L., Ali U., Balion C., Hill S., Booth R., Brown J.A., Bustamam A., Sohel N., R. Parminder A systematic review of BNP and NT-proBNP in the management of heart failure: overview and methods. *Heart Fail Rev*, 2014, vol. 19, no. 4, pp. 413-419. [https://doi: 10.1007/s10741-014-9440-0](https://doi.org/10.1007/s10741-014-9440-0).
20. Lewis R.A., Durrington Ch., Condliffe R., Kiely D.G. BNP/NT-proBNP in pulmonary arterial hypertension: time for point-of-care testing? *Eur Respir Rev*, 2020, vol. 29, no. 156, pp. 200009. [https://doi: 10.1183/16000617.0009-2020](https://doi.org/10.1183/16000617.0009-2020).
21. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults. *Eur Heart J*, 2015, no. 16, pp. 233-271.
22. Trisvetova E.L., Zibalova T.S., Ponomarenko I.N. Hronicheskaya pravozheludochkovaya serdechnaya nedostatochnost: prichini, diagnostika, lecheniye [Chronic right ventricular heart failure: causes, diagnosis, treatment]. *Medicinskiye novosti = Medical news*, 2017, no. 1, pp. 31-36. (in Russian).
23. Atroschenko E.S., Kurlyanskaya E.K. Diagnostika i lecheniye hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Diagnosis and treatment of chronic heart failure]. *Natsionalniye rekomendacii*, Minsk, 2010, p. 64. (in Russian).
24. Petri A., Sebin K. Naglyadnaya medicinskaya statistika [Visual medical statistics]. Moskva: Geotar-Media, 2009, pp. 43-44. (in Russian).
25. Rebrova O.Y. Statisticheskij analiz medicinskih danih. Primeneniye prikladnih programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of Applied STATISTICA Programs]. Moskva: Media Sfera, 2002, ch. 11, pp. 157-184. (in Russian).
26. Halafyan A.A. Statistika 6. Matematicheskaya statistika s elementami teorii veroyatnostey [Mathematical statistics with elements of probability theory]. Moskva: Binom. 2010, 496 p. (in Russian).
27. Grigiryev S.G., Lobzin Y.V., Skripchenko N.V. Rol i mesto logisticheskoy regressii i ROC-analisa v reshenii medicinskih diagnosticheskikh zadach [Role and place of logistic regression and ROC-analysis in solving medical diagnostic problems]. *Zhurnal infektologii = Journal of infectiology*, 2016, vol. 8, no. 4, pp. 37-45. (in Russian).

Поступила 05.05.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1661>

ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВОСПАЛЕНИЯ И ТРОМБОЗА У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ SARS-COV-2 И ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

А.А. Плешко

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

УДК 616.131-005.6/7:616.98:578.834.1SARS-CoV-2-074/078

Ключевые слова: COVID-19, ТЭЛА, Д-димер, С-реактивный белок, SARS-CoV-2.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. А.А. Плешко. Особенности лабораторных показателей воспаления и тромбоза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и тромбозом легочной артерии. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 2, С. 1661–1665.

Введение. Пандемия COVID-19 продолжается – во всем мире по данным ВОЗ было зафиксировано более 600 млн случаев данного заболевания, а также более 6 млн смертей. Состояние гиперкоагуляции является ключевой особенностью течения COVID-19, которое нередко приводит к развитию серьезных сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов. В группе лиц с тромботическими осложнениями на фоне COVID-19 отмечается более высокий риск смертности от всех причин, а смертность среди пациентов с COVID-19 и ТЭЛА значительно выше, чем у пациентов только с одним из этих состояний, что свидетельствует об угрожающем жизни аддитивном эффекте комбинации COVID-19 и ТЭЛА. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение особенностей показателей воспаления и тромбоза у пациентов с COVID-19, учитывая высокую распространенность тромботических осложнений среди данной группы пациентов.

Цель. Определить особенности показателей лабораторных маркеров воспаления и тромбоза у лиц с COVID-19 и развившейся тромбозом легочной артерии.

Материалы и методы. В исследование включено $n = 116$ пациентов с COVID-19, госпитализированных в УЗ «4-я ГКБ им. Н.Е. Савченко», у которых развилось тромботическое событие – ТЭЛА. Средний возраст пациентов составил $64,7 \pm 11,3$ лет, среди них число мужчин – 53 (45,7%) и женщин – 63 (54,3%) соответственно. Исследуемую группу составили пациенты с COVID-19 и подтвержденным диагнозом ТЭЛА ($n = 37$), группу сравнения – пациенты с COVID-19 без ТЭЛА ($n = 79$). Пациенты в группах были сопоставимы по полу, возрасту, наличию традиционных факторов риска, степени тяжести COVID-19. Были проанализированы ассоциированные с тромбозом показатели

общего анализа крови, коагулограммы, биохимического анализа крови на момент подтверждения либо исключения ТЭЛА с помощью компьютерной томографической ангиографии легочных артерий.

Результаты. В результате межгруппового сравнения лабораторных показателей в группе пациентов с COVID-19 и подтвержденным диагнозом ТЭЛА в сравнении с группой пациентов с COVID-19 без ТЭЛА было достоверно выше среднегрупповое количество лейкоцитов: $10,59 (6,75–12,6) \times 10^9/\text{л}$ против $7,12 (4,50–9,08) \times 10^9/\text{л}$ ($U = 96,5$; $p < 0,05$); достоверно выше среднегрупповой уровень С-реактивного белка (СРБ): $120,09 (45,08–164,38)$ мг/л против $54,89 (31,14–96,86)$ мг/л ($U = 101,0$; $p < 0,05$), были достоверны выше среднегрупповые показатели фибриногена и Д-димера: $7,03 (5,89–8,28)$ г/л против $5,98 (4,25–6,80)$ г/л ($U = 99,0$; $p < 0,05$) и $2058,5 (826,0–4026,0)$ нг/мл против $982,5 (656,5–1936,0)$ нг/мл ($U = 141,5$; $p < 0,05$) соответственно, выявлен более высокий удельный вес лиц с повышенным значением протромбинового времени: $75,5\%$ ($n = 28$) против $32,9\%$ ($n = 26$) ($\chi^2 = 6,31$; $p < 0,05$). У пациентов с COVID-19 и ТЭЛА установлена прямая средней силы связь между значениями СРБ и Д-димера ($p = 0,66$; $p < 0,05$), прямая средней силы связь между значениями СРБ и фибриногена ($p = 0,61$; $p < 0,05$).

Заключение. У пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и ТЭЛА заболевание протекает на фоне выраженного увеличения содержания маркеров воспаления и тромбоза (числа лейкоцитов, СРБ, фибриногена, Д-димера). Связь между значениями СРБ, фибриногена, Д-димера свидетельствует об ассоциации воспаления с уровнем маркеров тромбоза.

CERTAIN FEATURES OF LABORATORY MARKERS OF INFLAMMATION AND THROMBOSIS IN PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION SARS-COV-2 AND PULMONARY EMBOLISM

А.А. Pleshko

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Key words: COVID-19, VTE, D-dimer, C-reactive protein, SARS-CoV-2.

FOR REFERENCES. A.A. Pleshko. Certain features of laboratory markers of inflammation and thrombosis in patients with new coronavirus infection SARS-CoV-2 and pulmonary embolism. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1661–1665.

Introduction. The COVID-19 pandemic continues with over 600 million cases and over 6 million deaths worldwide according to WHO. The state of hypercoagulation is a key feature of the course of COVID-19 which often leads to the development of serious cardiovascular events and adverse outcomes. There is a higher risk of all-cause mortality in the COVID-19 cohort with thrombotic complications, and mortality among patients with COVID-19 and PE is significantly higher than in patients with either condition alone, indicating a life-threatening additive effect of the combination of COVID-19 and PE. Thus, it is necessary to study further the features of inflammation and thrombosis parameters in patients with COVID-19 given the high prevalence of thrombotic complications among this group of patients.

Objective. To define features of inflammation and thrombosis laboratory markers in patients with COVID-19 and pulmonary embolism.

Materials and Methods. The study included $n = 116$ patients with COVID-19 hospitalized in 4-th city clinical hospital of Minsk named after N.E. Sauchenko in whom a thrombotic event – pulmonary embolism (PE) – was developed. The mean age of the patients was 64.7 ± 11.3 years, with 53 (45.7%) male and 63 (54.3%) female patients, respectively. The study group consisted of patients with COVID-19 and confirmed diagnosis of PE ($n = 37$) and the comparison group consisted of patients with COVID-19 without PE ($n = 79$). Patients in the groups were comparable by sex, age, presence of traditional risk factors, and COVID-19

severity. The parameters associated with thrombosis were analyzed in general blood count, hemostasiogram, biochemical blood analysis at the moment of confirmation or exclusion of PE using computer tomographic angiography of the pulmonary arteries.

Results. Intergroup comparison of laboratory parameters in the group of patients with COVID-19 and confirmed diagnosis of PE in comparison with the group of patients with COVID-19 without PE showed a significantly higher mean group leukocyte count: $10,59 (6,75-12,6) \times 10^9/L$ versus $7,12 (4,50-9,08) \times 10^9/L$ ($U = 96,5$; $p < 0,05$); significantly higher mean group level of C-reactive protein (CRP): $120,09 (45,08-164,38) \text{ mg/L}$ versus $54,89 (31,14-96,86) \text{ mg/L}$ ($U = 101,0$; $p < 0,05$); group mean fibrinogen and D-dimer were significantly higher: $7,03 (5,89-8,28) \text{ g/L}$ versus $5,98 (4,25-6,80) \text{ g/L}$ ($U = 99,0$; $p < 0,05$) and $2058,5 (826,0-4026,0) \text{ ng/mL}$ versus $982,5 (656,5-1936,0) \text{ ng/mL}$ ($U = 141,5$; $p < 0,05$) respectively. A higher proportion of individuals with increased prothrombin time was identified: 75.5% ($n = 28$) versus 32.9% ($n = 26$) ($\chi^2 = 6,31$; $p < 0,05$). In patients with COVID-19 and PE there was a direct moderate relationship between CRP and D-dimer values ($\rho = 0,66$; $p < 0,05$), a direct moderate relationship between CRP and fibrinogen values ($\rho = 0,61$; $p < 0,05$).

Conclusion. Patients with new coronavirus infection COVID-19 and PE had a marked increase of inflammatory and thrombotic markers (leukocyte count, CRP, fibrinogen, D-dimer). The relationship between the values of CRP, fibrinogen, D-dimer indicates the association of inflammation with the thrombosis markers level.

Введение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 – острое респираторное вирусное заболевание с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, вызываемое одноцепочечным РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2. Вирусная частица новой коронавирусной инфекции состоит из 4-х структурных белков: белок «шип» (S-белок), белок матрикса (М-белок), белок оболочки (Е-белок), нуклеопротеид (N-белок), вирусная оболочка сформирована белками S, E, M, в то время как белок N связан с вирусной РНК (рис. 1).

S-белок SARS-CoV-2, как и в случае другой коронавирусной инфекции (SARS-CoV, MERS-CoV), связывается с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ2), металло-

протеиназой, обнаруженной в большом количестве в эпителиальных и эндотелиальных клетках дыхательных путей, которая, претерпевая конформационные изменения, позволяет слияние вирусной мембраны с мембраной клетки-хозяина [2]. Последующий каскад взаимодействий вызывает развитие разнообразных клинических проявлений, включающих сухой кашель, ринорею, одышку, лихорадку и другие неспецифические симптомы. Гипервоспалительный иммунный ответ на фоне вирусной инвазии может приводить к крайне неблагоприятному течению заболевания – острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) [3]. Однако, помимо легочного повреждения, новая коронавирусная инфекция может провоцировать мультиорганное поражение с высокой

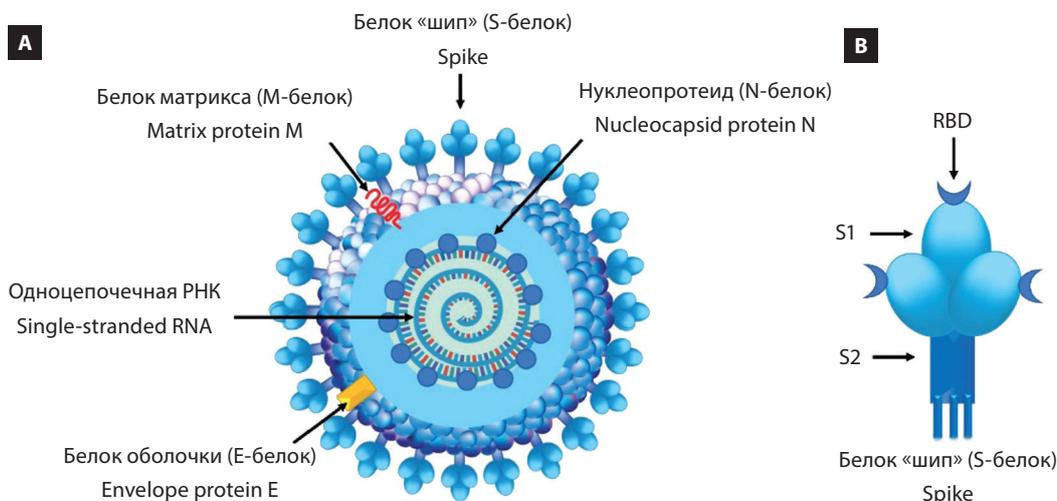


Рисунок 1.
А. Структура вирусной единицы SARS-CoV-2.
В. Структура белка «шипа» (S-белка) (адаптировано из Rossi et al., 2020 [1])

Figure 1.
A. Structure of the SARS-CoV-2 virus.
B. Structure of the spike protein (S-protein) (adapted from Rossi et al., 2020 [1])

Примечание: РНК – рибонуклеиновая кислота, RBD – рецептор-связывающий домен; S-белок состоит из двух субъединиц: S1, которая содержит участок связывания с рецептором, и S2, являясь ножкой S белка, впоследствии обеспечивает процесс слияния с клеткой хозяина

Note: RNA – ribonucleic acid, RBD – receptor binding domain; The S-protein consists of two subunits: S1 which contains the receptor binding site and S2 which is the «leg» of the S protein and subsequently provides the fusion process with the host cell

частотой тромботических осложнений [4]. COVID-19-ассоциированный тромбоз может проявляться в виде артериальных или венозных тромбозов: ишемический инсульт, инфаркт миокарда, мезентериальная ишемия, ишемия конечностей, тромбоз глубоких вен (ТГВ) или тромбоз эмболия легочной артерии (ТЭЛА) [5, 6].

Согласно данным метаанализа коллектива авторов Tan В.К. et al., частота венозных тромбоземболических событий на фоне COVID-19 составила 14,7%, распространенность ТЭЛА и ТГВ ног составила 7,8% и 11,2% соответственно, а распространенность артериальных тромботических событий (острого коронарного синдрома, инсульта и других) составила 3,9% [7]. Распространенность тромбозов особенно высока у пациентов с тяжелым течением заболевания – у госпитализированных в отделение интенсивной терапии [7, 8].

В группе лиц с тромботическими осложнениями на фоне COVID-19 отмечается более высокий риск смертности от всех причин, а смертность среди пациентов с COVID-19 и ТЭЛА значительно выше, чем у пациентов только с одним из этих состояний, что свидетельствует об угрожающем аддитивном эффекте комбинации COVID-19 и ТЭЛА [9].

Механизмы, лежащие в основе индукции тромбоза на фоне новой коронавирусной инфекции, до конца не изучены. Некоторые авторы предполагают, что патофизиология тромбоза универсальна для всех коронавирусов, в то время как другие считают, что SARS-CoV-2 имеет свои собственные уникальные рецепторы-мишени [3]. В данном контексте важно отметить, что воспаление и тромбоз имеют общие сигнальные пути и что воспалительный ответ способствует активации тромбоцитов и коагуляционного каскада. Связь между воспалением и тромбозом четко прослеживается при развитии сепсис-индуцированной коагулопатии [10]. В пользу данной гипотезы также свидетельствует тот факт, что у пациентов с острой инфекционной респираторной патологией имеется повышенный риск острого коронарного синдрома, инсульта, венозной тромбоземболии [11, 12].

Воспаление является ключевым фактором активации эндотелия в венах и артериях и связующим звеном между инфекцией и тромбозом. «Цитокиновый шторм» способствует переходу фенотипа эндотелия от «защитного» к воспалительному [13]. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин 1, фактор некроза опухоли-альфа приводят к активации эндотелиальных клеток [11]. Активированный сосудистый эндотелий теряет свои физиологические антикоагулянтные и профибринолитические свойства – и таким образом создаются условия для тромбогенеза [14]. При активации эндотелия происходит высвобождение фактора активации тромбоцитов и эндотелина-1, способствующих агрегации тромбоцитов и вазо-

констрикции. Высвобождение фактора фон Виллебранда, тканевого фактора, ингибитора активатора плазминогена и фактора V приводит к усилению тромбообразования. В активированном состоянии эндотелиальные клетки активно экспрессируют молекулы клеточной адгезии: E- и P-селектины, участвующие в процессе скольжения – «роллинге» (от англ. rolling – скатывание) – лейкоцитов по стенке венул, а также происходит экспрессия молекул межклеточной адгезии (ICAM) и молекул адгезии сосудистого эндотелия (VCAM), приводящие к прочной адгезии и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов. При активации тромбоцитов происходит высвобождение содержимого их альфа-гранул, в которых кроме провоспалительных и прокоагулянтных факторов, присутствуют молекулы клеточной адгезии. P-селектин, экспрессированный на мембране тромбоцитов, способствует образованию агрегатов с целым рядом воспалительных клеток, включая нейтрофилы и моноциты. Каскад данных событий усиливает выраженность воспалительного ответа и провоцирует тромбообразование (рис. 2) [15, 16]. Воспаление в артериальном русле, влияя на местную гемодинамику, а также на стабильность атеросклеротической бляшки, повышая вероятность ее разрыва или эрозии, также может способствовать тромбозу [16, 17].

Состояние гиперкоагуляции является ключевой особенностью течения COVID-19, которая нередко приводит к развитию серьезных сердечно-сосудистых событий и неблагоприятному прогнозу [18]. Таким образом, учитывая продолжающуюся пандемию COVID-19 – во всем мире было зафиксировано более 600 млн случаев данной инфекции, а также более 6 млн смертей по причине COVID-19, высокую распространенность тромботических осложнений среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией и ранее накопленные данные об индуцированных коагулопатии и тромбозе на фоне воспаления, выявление особенностей тромбообразования в ответ на инвазию SARS-CoV-2 требует дальнейшего уточнения и проработки.

Цель

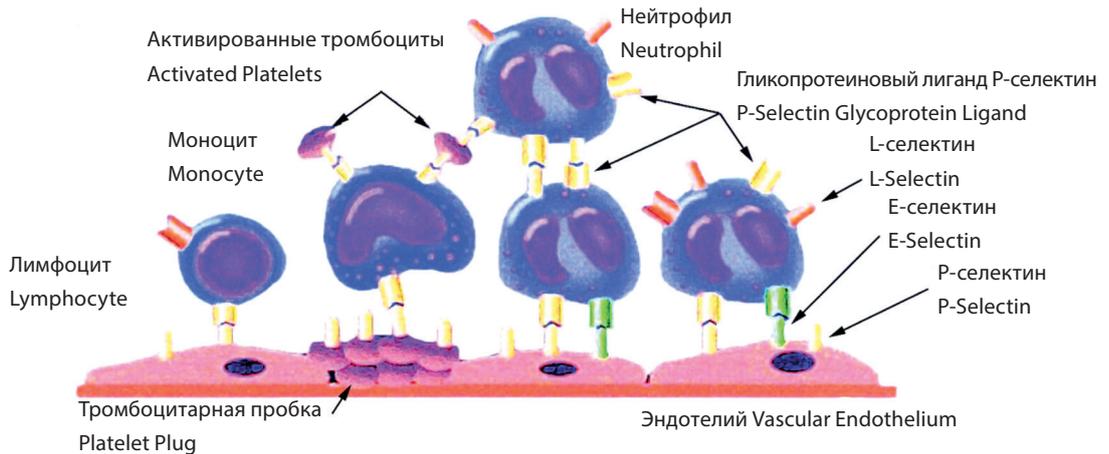
Определить особенности показателей лабораторных маркеров воспаления и тромбоза у лиц с COVID-19 и развившейся тромбоземболией легочной артерии.

Материалы и методы

В исследование включено $n = 116$ пациентов с COVID-19, госпитализированных в УЗ «4-я ГКБ им. Н.Е. Савченко» г. Минска, у которых развилось тромботическое событие – ТЭЛА. Средний возраст пациентов составил $64,7 \pm 11,3$ лет, среди них мужчин – 53 (45,7%) и женщин – 63 (54,3%) соот-

Рисунок 2. Тромбогенез при воспалительном повреждении эндотелия (адаптировано по Wakefield et al. 2008 [15])

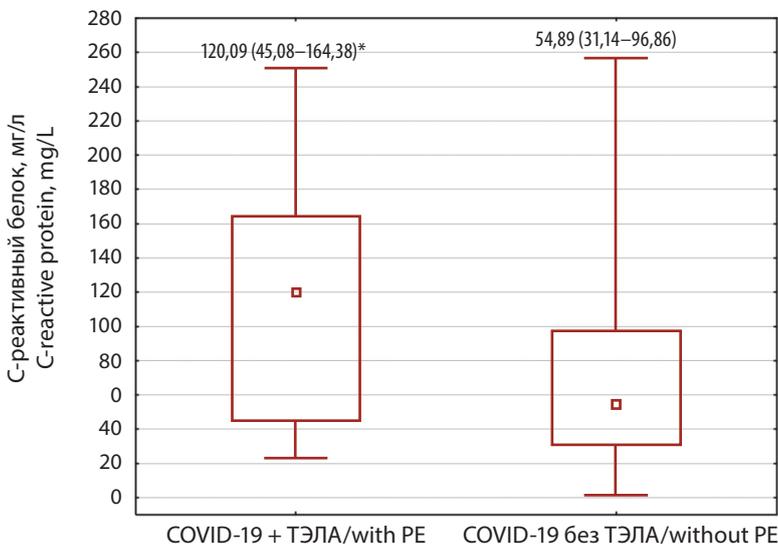
Figure 2. Thrombogenesis in inflammatory endothelial damage (adapted from Wakefield et al. 2008 [15])



ответственно. Исследуемую группу составили пациенты с COVID-19 и подтвержденным диагнозом ТЭЛА ($n = 37$), группу сравнения – пациенты с COVID-19 без ТЭЛА ($n = 79$). Пациенты в группах были сопоставимы по полу, возрасту, наличию традиционных факторов риска, степени тяжести COVID-19. Были проанализированы ассоциированное с воспалительным ответом и тромбозом показатели общего анализа крови, коагулограммы, биохимического анализа крови на момент подтверждения либо исключения ТЭЛА с помощью компьютерной томографической ангиографии легочных артерий. Обработка полученных данных выполнялась с помощью программных пакетов MS Excel, Statistica версии 10.0. Сравнения количественных показателей осуществлялось с помощью методики Манна–Уитни (U-тест), сравнение качественных признаков осуществлялось с помощью критерия Хи-квадрат. Корреляционный анализ проводился с помощью расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза равной или больше 95% – при $p < 0,05$.

Рисунок 3. Среднегрупповые значения С-реактивного белка в исследуемых группах

Figure 3. Mean group values of C-reactive protein in the survey groups



Примечание: * – достоверные различия при $p < 0,05$, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

Note: * – significant differences at $p < 0,05$, PE – pulmonary embolism

Результаты

В результате межгруппового сравнения лабораторных показателей в группе пациентов с COVID-19 и подтвержденным диагнозом ТЭЛА в сравнении с группой пациентов с COVID-19 без ТЭЛА было достоверно выше среднегрупповое количество лейкоцитов: $10,59 (6,75–12,6) \times 10^9/\text{л}$ против $7,12 (4,50–9,08) \times 10^9/\text{л}$ ($U = 96,5$; $p < 0,05$); достоверно выше среднегрупповой уровень С-реактивного белка: $120,09 (45,08–164,38)$ мг/л против $54,89 (31,14–96,86)$ мг/л ($U = 101,0$; $p < 0,05$) (рис. 3).

В результате анализа данных коагулограммы в группе пациентов с COVID-19 и ТЭЛА в сравнении с группой без ТЭЛА был выявлен более высокий удельный вес лиц с повышенным значением протромбинового времени: $75,5\% (n = 28)$ против $32,9\% (n = 26)$ ($\chi^2 = 6,31$; $p < 0,05$). У пациентов с COVID-19 и ТЭЛА в сравнении с группой с COVID-19 без ТЭЛА были достоверно выше среднегрупповые показатели фибриногена и Д-димера: $7,03 (5,89–8,28)$ г/л против $5,98 (4,25–6,80)$ г/л ($U = 99,0$; $p < 0,05$) и $2058,5 (826,0–4026,0)$ нг/мл против $982,5 (656,5–1936,0)$ нг/мл ($U = 141,5$; $p < 0,05$) соответственно (рис. 4).

Среднегрупповое количество тромбоцитов в группе лиц с COVID-19 и ТЭЛА составило $206,0 (178,0–277,0) \times 10^9/\text{л}$ против $177,0 (139,0–216,0) \times 10^9/\text{л}$ в группе лиц без ТЭЛА, однако достоверных межгрупповых различий выявлено не было ($U = 114,0$; $p > 0,05$).

У пациентов с COVID-19 и ТЭЛА установлена прямая средней силы связь между значениями СРБ и Д-димера ($\rho = 0,66$; $p < 0,05$), прямая средней силы связь между значениями значениями СРБ и фибриногена ($\rho = 0,61$; $p < 0,05$).

Обсуждение

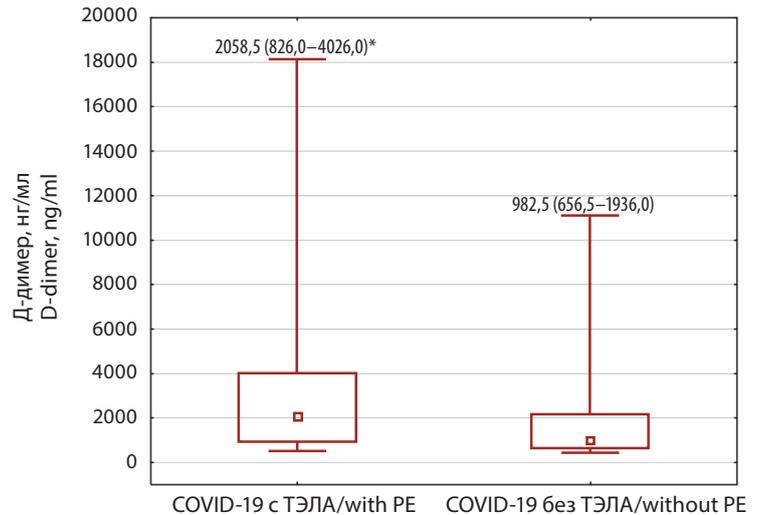
Инфицирование вирусом SARS-CoV-2 повышает риск тромботических и тромбоэмболических событий, что может быть обусловлено чрезмерным воспалительным ответом, активацией и повреждением эндотелиальных клеток, активацией тромбоцитов и состоянием гиперкоагуляции. COVID-19

приводит к дисрегуляции ренин-ангиотензиновой системы, которая, в свою очередь, усиливает активацию тромбоцитов и усугубляет воспаление [19].

Среди возможных механизмов, лежащих в основе коагуляционной дисфункции, «цитокиновый шторм», по-видимому, играет ключевую роль [20]. Широко используемый в клинической практике показатель – СРБ – является признанным маркером острого воспаления при многих заболеваниях. Он вырабатывается в печени в ответ на повышение провоспалительных цитокинов, а его уровень у пациентов с COVID-19 положительно коррелирует с тяжестью заболевания и неблагоприятными исходами [21].

С целью диагностики тромбоза клиницистами повсеместно используется определение уровня Д-димера, который зачастую повышен у большинства пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19. Согласно накопленным практическим и научным данным, увеличение концентрации Д-димера и фибриногена на ранних стадиях заболевания COVID-19 связано с тяжестью течения заболевания и неблагоприятным прогнозом, а пациенты с высоким уровнем СРБ и высоким уровнем Д-димера имеют наибольший риск неблагоприятных исходов [22, 23]. Таким образом, результаты лабораторных методов исследования, а именно повышение концентрации СРБ, фибриногена, Д-димера, могут рассматриваться как прогностические маркеры для стратификации риска ТЭЛА у пациентов с COVID-19.

Понимание вклада тромбоза в неблагоприятный прогноз у пациентов с COVID-19 предполагает дальнейшее движение к изу-



Примечание: * – достоверные различия при $p < 0,05$, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии

Note: * – significant differences at $p < 0.05$, PE – pulmonary embolism

чению механизмов развития ТЭЛА и других тромботических событий с целью их предупреждения, а также улучшения качества оказания медицинской помощи на всех ее этапах.

Заключение

У пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и тромботическим осложнением – ТЭЛА, заболевание протекает на фоне выраженного увеличения содержания маркеров воспаления и тромбоза (числа лейкоцитов, СРБ, фибриногена, Д-димера). Связь между значениями СРБ, фибриногена, Д-димера свидетельствует об ассоциации воспаления с уровнем маркеров тромбоза.

Рисунок 4. Среднегрупповые значения Д-димера в исследуемых группах

Figure 4. Mean group values of D-dimer in the survey groups

REFERENCES

- Rossi G.A., Sacco O., Mancino E., Cristiani L., Midulla F. Differences and similarities between SARS-CoV and SARS-CoV-2: spike receptor-binding domain recognition and host cell infection with support of cellular serine proteases. *Infection*, 2020, vol. 48, no. 5, pp. 665–669.
- Walls A.C., Park Y.-J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Veerler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 2020, vol. 181, no. 2, pp. 281–292.e6.
- Mitkovskaya N.P., Karpov I.A., Arutyunov G.P., Grigorenko Y.A., Ruzanov D.Y., Statkevich T.V., Tarlovskaya E.I. Koronavirusnaya infekciya COVID-19 (obzor mezhdunarodnykh nauchnykh dannykh) [COVID-19 coronavirus infection (overview of international research data)]. *Neotlazh kardiologiya i kardiovaskulyarny riski*, 2020, vol. 4, no. 1, pp. 784–815. (in Russian).
- Cheng N.M., Chan Y.C., Cheng S.W. COVID-19 related thrombosis: A mini-review [Electronic resource]. *Phlebology*, 2022, vol. 37, no. 5. Mode of access: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/02683555211052170>. – Date of access: 08.11.2022.
- Tan B.K., Mainbourg S., Friggeri A., Bertoletti L., Douplat M., Dargaud Y., Grange C., Lobbes H., Provencher S., Lega J.-C. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax*, 2021, vol. 76, no. 10, pp. 970–979.
- Nematzoda O., Gaibov A.D., Kalmykov E.L., Baratov A.K. COVID-19-associrovannyy arterialnyy tromboz [COVID-19-related arterial thrombosis]. *Vestnik Avicenny*, 2021, vol. 23, no. 1, pp. 85–94. (in Russian).
- Tan B.K., Mainbourg S., Friggeri A., Bertoletti L., Douplat M., Dargaud Y., Grange C., Lobbes H., Provencher S., Lega J.-C. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax*, 2021, vol. 76, no. 10, pp. 970–979.
- Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., Cerruti L., Tiberio I., Campello E., Navalesi P., Simioni P. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost*, 2020, vol. 120, no. 6, pp. 998–1000.
- Hobohm L., Saegschien I., Barco S., Farmakis I.T., Fedeli U., Koelme S., Gori T., Espinola-Klein C., Münzel T., Konstantinides S., Keller K. COVID-19 infection and its impact on case-fatality in patients with pulmonary embolism. *Eur Respir J*, 2022, vol. 18. doi: 10.1183/13993003.00619-2022.
- Semerarano N., Ammolto C.T., Semerarano F., Colucci M. Coagulopathy of Acute Sepsis. *Semin Thromb Hemost*, 2015, vol. 41, no. 6, pp. 650–658.
- Vazquez-Garza E., Jerjes-Sanchez C., Navarrete A., Joya-Harrison J., Rodriguez D. Venous thromboembolism: thrombosis, inflammation, and immunothrombosis for clinicians. *J Thromb Thrombolysis*, 2017, vol. 44, no. 3, pp. 377–385.
- Pleshko A., Mitkovskaya N., Grigorenko E., Yushkevich E., Blatun V. Serdechno-sosudistyye sobytiya u pacientov s vnebolnichnoy pnevmoniej [Cardiovascular events in patients with community-acquired pneumonia]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2020, vol. 12, no. 4, pp. 578–591. (in Russian).
- Pleshko A.A., Petrova E.B., Gunich S.V., Rakovich S.V., Grigorenko E.A., Mitkovskaya N.P. Koronavirusnaya infekciya (SARS-CoV-2): fokus na SOVID-19 associrovannuyu koagulopatiyu [Coronavirus infection (SARS-CoV-2): focus on COVID-19 associated coagulopathy]. *Neotlazh kardiologiya i kardiovaskulyarny riski*, 2021, vol. 5, no. 1, pp. 1223–1233. (in Russian).
- Birhuber A., Fließer E., Gorkiewicz G., Zacharias M., Seeliger B., David S., Welte T., Schmidt J., Olschewski H., Wygrecka M., Kwapiszewska G. Between inflammation and thrombosis: endothelial cells in COVID-19. *Eur Respir J*, 2021, vol. 58, no. 3, pp. 2100377.
- Wakefield T.W., Myers D.D., Henke P.K. Mechanisms of Venous Thrombosis and Resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, vol. 28, no. 3, pp. 387–391.
- Gasecka A., Borovac J.A., Guerreiro R.A., Giustozzi M., Parker W., Caldeira D., Chiva-Blanch G. Thrombotic Complications in Patients with COVID-19: Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2021, vol. 35, no. 2, pp. 215–229.
- Libby P., Buring J.E., Badimon L., Hansson G.K., Deanfield J., Bittencourt M.S., Tokgözoğlu L., Lewis E.F. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primer*, 2019, vol. 5, no. 1, pp. 56.
- Pleshko A., Petrova E., Grigorenko E., Mitkovskaya N. Serdechno-sosudistyye sobytiya u pacientov s novoy koronavirusnoy infekciyey COVID-19 [Cardiovascular Events in Patients with Novel Coronavirus Infection COVID-19]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2021, vol. 13, no. 4, pp. 580–595. (in Russian).
- Sriram K., Insel P.A. Inflammation and thrombosis in COVID-19 pathophysiology: proteinase-activated and purinergic receptors as drivers and candidate therapeutic targets. *Physiol Rev*, 2021, vol. 101, no. 2, pp. 545–567.
- Lazzaroni M.G., Piantoni S., Masneri S., Garrafa E., Martini G., Tincani A., Andreoli L., Franceschini F. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev*, 2021, vol. 46, pp. 100745.
- Zhou F. Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*, 2020, vol. 395, no. 10229, pp. 1054–1062.
- Rostami M., Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol*, 2020, vol. 13, no. 11, pp. 1265–1275.
- Smlowitz N.R., Kunichoff D., Garshick M., Shah B., Pillinger M., Hochman J.S., Berger J.S. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J*, 2021, vol. 42, no. 23, pp. 2270–2279.

Поступила 21.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1666>

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ СТЕНТОВ ПРИ КОРРЕКЦИИ ХРОНИЧЕСКИХ ОККЛЮЗИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

В.И. Стельмашок

Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
stelval@yandex.by

УДК 616.132.2-007.271-07:615.465

Ключевые слова: хронические окклюзии, коронарные артерии, рестенозы, тромбозы, экономическая эффективность.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. В.И. Стельмашок. Экономическая эффективность использования различных типов стентов при коррекции хронических окклюзий коронарных артерий. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 2, С. 1666–1672.

Цель. Изучить экономическую эффективность использования различных типов стентов при коррекции хронических окклюзий (ХТО) коронарных артерий.

Методы. В исследование включено 119 пациентов, которым в 2009–2012 годах была успешно выполнена реканализация ХТО коронарных артерий. Через $6,1 \pm 0,9$ месяцев и $12,7 \pm 1,6$ месяцев выполнялось контрольное обследование (коронарография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография). Анализировались негативные события (внутристенговые рестенозы и тромбозы), с учетом полученных данных выполнялась калькуляция прямых затрат, включающая стоимость имплантов, расходы на лечение рестенозов и тромбозов.

Результаты. Внутристенговые рестенозы чаще ($p < 0,05$) регистрировались после имплантации Intrepide™ (в 57,1%) и Prolim® (в 47,4%), тогда как в местах установки стентов Taxus® Express 2, Xience V®/Xience Prime® LL, Endeavor® Resolute, Nobori® аналогичные события отмечены в 0–11,1% случаев. Достоверной разницы по частоте развития тромбозов между изучаемыми изделиями выявлено не было ($p > 0,05$). Исходя из полученных данных, используемые стенты были классифицированы как изделия с низкой частотой развития негативных событий (Taxus® Express 2, Xience V®/Xience Prime® LL, Endeavor® Resolute, Nobori®, группа НЧНС) и стенты с высокой частотой отмеченных исходов (Intrepide™ и Prolim®, группа ВЧНС).

В группе лиц с НЧНС средняя стоимость используемых стентов составила 2155,1 долларов США. Рентгеноэндоваскулярная коррекция внутристенговых рестенозов была выполнена в 6,3% случаев, тромбозов – в 1,3%, усредненные прямые затраты на лечение одного пациента в течение $12,7 \pm 1,6$ месяцев были равными 3906,4 долларам США.

В группе с ВЧНС использовались более дешевые изделия (средняя стоимость – 1650,8 долларов США). Повторные чрескожные коронарные вмешательства по причине внутристенговых рестенозов были проведены в 52,5% случаев, одному пациенту (2,5%) с верифицированным тромбозом выполнена операция коронарного шунтирования. Усредненные прямые затраты на лечение одного пациента в течение $12,7 \pm 1,6$ месяцев были равными 4993,5 долларам США, что превышало аналогичный показатель в группе НЧНС на 1087,1 доллар США.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о суммарно более высоких финансовых затратах в течение $12,7 \pm 1,6$ месячного периода наблюдения после имплантации в зонах ХТО коронарных артерий стентов Intrepide™ и Prolim®. Это подчеркивает важность использования в данных клинических случаях коронарных имплантов, имеющих подтвержденные минимальные риски развития внутристенговых рестенозов и тромбозов.

COST-EFFECTIVENESS OF DIFFERENT TYPES OF STENTS IN THE CORRECTION OF CHRONIC TOTAL OCCLUSION

V. Stelmashok

Republican Scientific and Practical Center of Cardiology

Key words: chronic occlusions, coronary arteries, restenosis, thrombosis, cost-effectiveness.

FOR REFERENCES. V. Stelmashok. Cost-effectiveness of different types of stents in the correction of chronic total occlusion. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1666–1672.

Aim. To study cost-effectiveness of different types of stents in the correction of chronic total occlusion (CTO).

Methods. The study included 119 patients after successful coronary artery CTO recanalization in 2009–2012. After 6.1 ± 0.9 months and 12.7 ± 1.6 months a control examination was performed (coronary angiography, intravascular ultrasound, optical coherence tomography). Negative events (in-stent restenosis and thrombosis) were analyzed. Taking into account the obtained data, direct costs were calculated including the cost of implants, and the cost of restenosis and thrombosis treatment.

Results. The highest frequency of in-stent restenosis ($p < 0.05$) was registered after Intrepide™ (in 57.1% cases) and Prolim® (in 47.4% cases) stent implantation while the similar events in cases of Taxus® Express 2, Xience V®/Xience Prime® LL, Endeavor® Resolute, Nobori® stent implantation were registered in 0–11.1% of cases. There weren't differences in the thrombosis incidence between studied types of implants ($p > 0.05$). Based on the data obtained, the stents were classified as devices with low rate of adverse events (Taxus® Express 2, Xience V®/Xience Prime® LL,

Endeavor® Resolute, Nobori® – LRAE group), and those with a high rate of restenosis and thrombosis (Intrepide™ and Prolim® – HRAE group).

The average cost of stents in the LRAE group was 2155.1 US dollars. Endovascular correction of in-stent restenosis were performed in 6.3% of cases, thrombosis – in 1.3%, the average direct treatment cost per patient over 12.7 ± 1.6 months totaled 3906.4 US dollars.

In the HRAE group the cheaper devices were implanted (median cost was \$1650.8). Repeated PCIs due to restenosis were performed in 52.5% of cases, one patient (2.5%) with verified thrombosis underwent CABG. The average direct treatment cost per patient over 12.7 ± 1.6 months period was 4993.5 US dollars, which was \$1,087.1 more than in the LRAE group.

Conclusion. The obtained data indicate higher financial cost during 12.7 ± 1.6 months follow-up period after Intrepide™ and Prolim® stent implantation in the recanalized CTO areas. This emphasizes the importance of using coronary stents with proven minimal risks of in-trastent restenosis and thrombosis in CTO cases.

В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) вносит значимый вклад в общий показатель смертности населения большинства стран мира, в том числе и Республики Беларусь. У лиц с данной патологией в подавляющем большинстве случаев отмечается развитие атеросклероза коронарных артерий, особенности и активность течения которого обуславливают клинические проявления в виде той или иной формы ИБС.

Одним из часто встречающихся поражений коронарного русла являются хронические тотальные окклюзии (ХТО), выявляемые у 20–30% лиц, имеющих верифицированную или предполагаемую ИБС [1–3]. В большинстве случаев развитие хронических окклюзий следует рассматривать в контексте естественного варианта течения острого тромбоза, своевременно нескорректированного путем проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Однако формирование ХТО также может быть обусловлено и постепенным прогрессированием атеросклеротического процесса: так, вследствие увеличения объема атеросклеротических бляшек, а также развития отрицательного ремоделирования развивается полная обструкция просвета артерии и прекращается антеградный кровоток [4].

Современные рекомендации, изданные под эгидой Европейского общества кардиологов [5], достаточно четко регламентируют показания к проведению ЧКВ в хронически окклюзированных коронарных артериях. Согласно мнению экспертной группы, таковыми являются: наличие у пациента рефрактерной стенокардии на фоне полноценной антиангинальной терапии, либо присутствие большого объема ишемизированного миокарда в зоне кровоснабжения окклюзированного сосуда (Па, В). Как показано в ряде работ, после успешно выполненной рентгеноэндоваскулярной коррекции ХТО коронарных артерий в данных ситуациях может отмечаться улучшение качества жизни [6] и прогноза оперируемых лиц [7–8].

Благодаря совершенствованию существующих и разработке новых способов реканализации окклюзионных поражений, к настоящему времени удалось достигнуть значимого прогресса в части повышения эффективности оказания медицинской помощи отмеченным пациентам. Так, в течение последнего десятилетия частота процедурного успеха в специализированных клиниках, занимающихся рентгеноэндоваскулярным лечением ХТО, выросла с 50–70% до 85–94% [9–10]. Однако по-прежнему остается актуальным поиск новых методик, направленных на обеспечение долгосрочной сохранности проходимости успешно реканализированного коронарного сосуда.

В мировой литературе приведена разнородная информация о развитии негативных событий после успешного восстановления проходимости хронически окклюзированных коронарных артерий. В частности, показано, что после ЧКВ в зоне ХТО более часто регистрировались внутривенные рестенозы [11] по сравнению теми ситуациями, когда аналогичные вмешательства проводились в местах неокклюзионных поражений. В свете вышеуказанного важно подчеркнуть тот факт, что названное негативное событие не только приводит к ухудшению качества жизни и прогноза оперируемых лиц, но и влечет за собой дополнительные расходы системы здравоохранения в части оказания медицинской помощи вышеобозначенным пациентам.

Определенную роль в патогенезе развития негативных событий может сыграть тип применяемого коронарного импланта. В частности, использование стентов с лекарственным покрытием 2-го поколения ассоциируется с более низкой частотой поздних и очень поздних тромбозов по сравнению с лицами, которым были имплантированы аналогичные изделия 1-го поколения [12]. В другой независимой работе [13] показана различная частота развития рестенозирования после применения различных типов коронарных имплантов. Однако, несмотря на ряд проведенных

исследований, сопоставляющих ближайшие, среднесрочные и отдаленные результаты, в доступных литературных источниках нет информации об экономической эффективности различных стентов с лекарственным покрытием, применяемых для коррекции ХТО коронарных артерий.

Исходя из вышеуказанного, обозначенная проблема представляется нерешенной, актуальной и требующей проведения дополнительных научных изысканий в отмеченном направлении.

Цель исследования: изучить экономическую эффективность использования различных типов стентов при коррекции хронических окклюзий коронарных артерий.

Методы

В представленное исследование включено 119 пациентов после успешно выполненной в 2009–2012 годах реканализации ХТО коронарных артерий. Все реканализуемые поражения соответствовали критериям ХТО, подробно изложенным в публикациях [3, 14]. В работу не включались лица, имевшие в момент первичного выявления хронического окклюзионного поражения скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м².

После успешной реканализации ХТО на завершающем этапе выполняемого рентгеноэндоваскулярного вмешательства проводилась имплантация коронарных стентов с лекарственным покрытием в обозначенном сосудистом участке. 18-ти пациентам были установлены стенты Taxus[®] Express 2, 20 обследуемым – Xience V[®]/Xience Prime[®] LL, 20 лицам – Endeavor[®] Resolute, 21 пациенту – Nobori[®], 21 лицу – Intrepide[™], тогда как оставшимся 19 были имплантированы стенты Prolim[®].

Все включенные в исследование лица (n = 119) дважды (через 6,1±0,9 месяцев

и 12,7±1,6 месяцев) приглашались на плановое обследование, включающее выполнение неинвазивных (эхокардиография, нагрузочные тесты) и инвазивных (коронароангиография, оптическая когерентная томография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование) исследований. Рестеноз в местах стентирования определялся при степени сужения просвета артерии в зоне проведенного стентирования более 50% (по данным коронароангиографии) [15], либо площади просвета в стентированном участке сосуда менее 4 мм² (по данным оптической когерентной томографии и/или внутрисосудистого ультразвукового исследования). Верификация тромбоза в местах выполненного ЧКВ осуществлялась на основании критериев Academic Research Consortium [16].

При расчете экономической эффективности проводилась калькуляция прямых затрат, включающая стоимость установленных имплантов, а также затраты на лечение рестенозов и тромбозов в местах проведенного ЧКВ.

Статистический анализ осуществлялся при помощи программного пакета STATISTICA (StatSoft Inc., США, версия 13.0). Рассчитывался двухсторонний вариант точного критерия Фишера. Множественные сравнения выполнялись по методу Benjamini-Hochberg.

В случаях нормального распределения количественные показатели представлены как M±σ; при несоответствии распределения нормальному закону – как Me (Q1; Q3). Для качественных величин приведены абсолютные значения и их доли в процентах – n (%).

Результаты

Клинико-демографические показатели включенных в исследование пациентов приведены в таблице 1. Как следует из представленных данных, для обследуемых лиц характерным являлось наличие большого

Таблица 1. Основные клинико-демографические показатели обследуемых лиц

Мужчины, n (%)	101 (84,9)
Возраст, M±σ	56,5±8,8
Индекс массы тела, M±σ	29,9±4,0
Активные курильщики на момент обследования, n (%)	35 (29,4)
Ранее курившие лица, n (%)	28 (23,5)
Сахарный диабет в анамнезе, n (%)	22 (18,5)
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	105 (88,2)
Ранее перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	85 (71,4)
Протяженность стентирования в зоне реканализованного окклюзионного поражения, M±σ	32,8±10,2
Количество стентов, имплантированных в зоне ХТО (n), M±σ	1,7±0,5
Постоянный прием в течение периода наблюдения:	
– ацетилсалициловая кислота, n (%)	109 (91,6)
– клопидогрел, n (%)	99 (83,2)
– статины, n (%)	104 (87,4)
– β-адреноблокаторы, n (%)	98 (82,4)
– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, n (%)	94 (79,0)
– блокаторы кальциевых каналов, n (%)	52 (43,7)
– нитраты/молсидомин, n (%)	11 (9,2)
– триметазидин, n (%)	16 (13,4)

Male, n (%)	101 (84.9)
Age (years), M±σ	56.5±8.8
Body mass index, M±σ	29.9±4.0
Current smokers, n (%)	35 (29.4)
Former smokers, n (%)	28 (23.5)
History of diabetes, n (%)	22 (18.5)
History of hypertension, n (%)	105 (88.2)
History of myocardial infarction, n (%)	85 (71.4)
The length of CTO stenting area (mm), M±σ	32.8±10.2
Number of stents implanted in the CTO area (n), M±σ	1.7±0.5
Continuous medication intake during the observation period:	
– acetylsalicylic acid, n (%)	109 (91.6)
– clopidogrel, n (%)	99 (83.2)
– statins, n (%)	104 (87.4)
– β-blockers, n (%)	98 (82.4)
– ACE inhibitors/angiotensin receptor blocker, n (%)	94 (79.0)
– calcium channel blockers, n (%)	52 (43.7)
– nitrates/molsidomine, n (%)	11 (9.2)
– trimetazidine, n (%)	16 (13.4)

Table 1.
Main clinical
and demographical
parameters
of the examined patients

количества факторов, потенциально predisполагающих к развитию негативных событий в течение наблюдаемого периода времени (активное курение, частая встречаемость коморбидной патологии, большая протяженность зоны стентирования). В то же время обращает на себя внимание достаточно высокая приверженность пациентов к приему рекомендуемых лекарственных средств (антиагрегантов, статинов, β-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/сартанов), что в определенной степени позволило снизить потенциальный риск нежелательных исходов, и, в частности, тромбоза в местах проведенного стентирования. Об отсутствии массового развития нежелательных событий косвенно свидетельствует удовлетворительное качество жизни в когорте обследуемых лиц, что подтверждается небольшой потребностью в приеме нитратов/молсидомина (9,2% от общего количества).

Сведения о развитии негативных событий (рестенозов и тромбозов в местах стентирования) после успешно выполненной реканализации хронических окклюзионных поражений коронарных артерий суммированы в таблице 2.

В ходе анализа полученных данных установлена разнородная частота развития внутривенных рестенозов после выполнения ЧКВ в хронических окклюзированных коронарных артериях. В частности, наступление таких событий достоверно чаще ($p < 0,05$) регистрировались после имплантации изделий Intrepide™ и Prolim®, тогда как внутривенный рестеноз достаточно редко наблюдался в местах установки стентов Xience V®/Xience Prime® LL, Endeavor® Resolute, Nobori®. В то же время достоверной разницы в части развития острых, подострых и поздних

Частота рестенозирования после имплантации стентов:	
– Taxus® Express 2, n (%)	2 (11,1)*
– Xience V®/Xience Prime® LL, n (%)	1 (5,0)♠#
– Endeavor® Resolute, n (%)	0 (0)∧‡
– Nobori®, n (%)	2 (9,5)§
– Intrepide™, n (%)	12 (57,1)*∧♠§
– Prolim®, n (%)	9 (47,4)‡#
Частота развития тромбозов в местах выполненного стентирования после имплантации стентов:	
– Taxus® Express 2, n (%)	1 (5,6)
– Xience V®/Xience Prime® LL, n (%)	1 (5,0)
– Endeavor® Resolute, n (%)	0 (0)
– Nobori®, n (%)	3 (14,3)
– Intrepide™, n (%)	1 (4,8)
– Prolim®, n (%)	1 (5,3)

Примечание: * – $p < 0,05$ между Taxus® Express 2 – Intrepide™, ♠ – $p < 0,05$ между Xience V®/Xience Prime® LL – Intrepide™, Endeavor® Resolute – Intrepide™, § – $p < 0,05$ между Nobori® – Intrepide™, # – $p < 0,05$ между Xience V®/Xience Prime® LL – Prolim®, ‡ – $p < 0,05$ между Endeavor® Resolute – Prolim®, ◊ – $p < 0,05$ между Nobori® – Prolim®

The frequency of restenosis after stenting:	
– Taxus® Express 2, n (%)	2 (11.1)*
– Xience V®/Xience Prime® LL, n (%)	1 (5.0)♠#
– Endeavor® Resolute, n (%)	0 (0)∧‡
– Nobori®, n (%)	2 (9.5)§
– Intrepide™, n (%)	12 (57.1)*∧♠§
– Prolim®, n (%)	9 (47.4)‡#
The frequency of thrombosis after implantation of stents:	
– Taxus® Express 2, n (%)	1 (5.6)
– Xience V®/Xience Prime® LL, n (%)	1 (5.0)
– Endeavor® Resolute, n (%)	0 (0)
– Nobori®, n (%)	3 (14.3)
– Intrepide™, n (%)	1 (4.8)
– Prolim®, n (%)	1 (5.3)

Notes: * – $p < 0.05$ between Taxus® Express 2 – Intrepide™, ♠ – $p < 0.05$ between Xience V®/Xience Prime® LL – Intrepide™, ∧ – $p < 0.05$ between Endeavor® Resolute – Intrepide™, § – $p < 0.05$ between Nobori® – Intrepide™, # – $p < 0.05$ between Xience V®/Xience Prime® LL – Prolim®, ‡ – $p < 0.05$ between Endeavor® Resolute – Prolim®, ◊ – $p < 0.05$ between Nobori® – Prolim®

Таблица 2.
Развитие рестенозов
и тромбозов в течение
12,7±1,6 месяцев
после реканализации
хронических
окклюзионных
поражений
коронарных артерий

Table 2.
Restenosis and
thrombosis frequency
within 12.7±1.6 month
after coronary artery CTO
recanalization

тромбозов между изучаемыми коронарными имплантатами выявлено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, исходя из полученных данных, используемые коронарные стенты были классифицированы как изделия с низкой частотой развития негативных событий ($< 25\%$ случаев, группа НЧНС), а также изделия с высокой частотой рестенозов и тромбозов в зоне ХТО ($> 25\%$ случаев, группа ВЧНС).

Пациентам, у которых отмечалось развитие вышеописанных нежелательных событий, было предложена повторная рекаскуляризация при помощи рентгеноэндоваскулярных и кардиохирургических технологий. В частности, всем лицам с верифицированным внутривенным рестенозом проводились повторные ЧКВ ($n = 5$ в группе НЧНС, $n = 21$ в группе ВЧНС). В то же время в случаях развития тромбоза повторное восстановление кровотока было предпринято только у 2-х обследуемых лиц (попытка повторной реканализации методом ЧКВ в группе НЧНС ($n = 1$), операция коронарного шунтирования в группе ВЧНС ($n = 1$)). У оставшихся 5 пациентов с тромбозом в зонах реканализированных ХТО либо не было технических возможностей для выполнения повторных рентгеноэндоваскулярных и кардиохирургических вмешательств, либо отмечался отказ пациента от предложенного оперативного лечения.

Таблица 3.
Средняя стоимость стационарного лечения (в расчете на одного пациента) с внутривенным рестенозом

Наименование статей затрат	В течение 12,7±1,6 месяцев после реканализации ХТО
Расходные материалы для проведения ЧКВ, в том числе:	
– катетер коронарный направляющий	71,7 (1,6 шт.)
– проводник коронарный 0.014 inch	123,7 (1,9 шт.)
– катетер баллонный коронарный	249,1 (2,4 шт.)
– шприц высокого давления	62,1 (1,6 шт.)
– стент коронарный	841,4 (0,6 шт.)
– проводник 0.035 inch	49,0 (1,6 шт.)
– дополнительные аксессуары для выполнения ЧКВ (У-коннектор, игла пункционная, интрадьюсер, игла направляющая, краники трехходовые, рампа пятиходовая, шприц ангиографический, вращатель коронарного проводника, соединительные трубки)	130,7 (1,6 комплекта)
– рентгенконтрастное средство	241,2 (430,8 мл)
Средняя зарплата бригады за время выполнения ЧКВ	52,2 (1,4 ч)
Амортизация оборудования за период проведения ЧКВ	14,6
Средняя стоимость пребывания в кардиологическом отделении	1705,3 (9,1 койко-дней)
Итого (долларов США)	3541,0

Примечание: для каждого изделия указана стоимость в долларах США, рассчитанная как средняя цена одного изделия, умноженная на среднее число изделий, применявшееся у одного пациента каждой группы. В скобках приведено среднее число изделий, использовавшихся у одного пациента в ходе ЧКВ.

В ходе оценки экономической эффективности использования различных стентов с лекарственным покрытием была проведена калькуляция общих прямых затрат на лечение внутривенных рестенозов и тромбозов, регистрируемых в зонах реканализированных ХТО коронарных артерий. Ввиду разного количества лиц в группах НЧНС и ВЧНС рассчитывались усредненные затраты на одного пациента по следующему принципу:

$$\text{ОПЗ} = \text{ССт} \times \text{СКСт} + \text{СССЛР} \times \text{СЧПР} + \text{СССЛТ} \times \text{СЧПТ} \quad (1.1)$$

где ОПЗ – общие прямые затраты при использовании стентов с лекарственным покрытием;

ССт – средняя стоимость данных стентов на момент их использования (2009–2012 гг.);

СКСт – среднее количество имплантированных стентов в зоне ХТО;

СССЛР – средняя стоимость стационарного этапа лечения пациента с внутривенным рестенозированием;

СЧПР – средняя частота повторных ЧКВ по причине развития внутривенного рестенозирования в течение 12,7±1,6 месячного периода после успешной реканализации хронической окклюзии;

СССЛТ – средняя стоимость стационарного этапа лечения пациента с тромбозом в зоне ХТО;

СЧПТ – средняя частота повторных рентгеноэндоваскулярных / кардиохирургических вмешательств по причине развития тромбоза в зонах стентирования в течение 12,7±1,6 месячного периода после успешно выполненной реканализации ХТО.

В группе НЧНС рентгеноэндоваскулярная коррекция внутривенных рестенозов в течение 12,7±1,6 месячного периода была выполнена у 5 лиц (в 6,3% случаев). Среди лиц группы ВЧНС за аналогичный временной интервал данные манипуляции проводились в 52,5% случаев ($n = 21$).

Средняя стоимость использовавшихся в группе НЧНС стентов составила 2155,1 доллар США, цена аналогичных изделий в группе ВЧНС была равна 1650,8 долларов США. В обоих вышеотмеченных когортах лиц в зоне ХТО в среднем было имплантировано 1,7 стентов. Расчет стоимости стационарного этапа лечения одного пациента с внутривенным рестенозированием приведен в таблице 3.

В группе НЧНС рентгеноэндоваскулярная коррекция тромбозов, зарегистрированных в течение 12,7±1,6 месяцев наблюдения в местах ранее выполненного стентирования ХТО, была выполнена у 1 обследуемого (1,3%). Среди лиц группы ВЧНС за аналогичное время операция коронарного шунтирования проведена также у 1 пациента (2,5% от общего количества).

Затраты системы здравоохранения на лечение пациента группы НЧНС в стационаре по причине развития внутривенного тромбоза составили 1510,2 доллара США (790,8 доллара США – расходные материалы для проведения ЧКВ, 74,6 доллара США – заработная плата бригады во время выполнения ЧКВ, амортизация оборудования – 20,8 доллара США, стоимость пребывания 4-х дней в стационаре – 624 доллара США). Лечение вышеотмеченного лица группы ВЧНС ассоциировалось с суммарными затратами в 13124,4 доллара США (средняя стоимость операции коронарного шунтирования – 8061,0 доллар США, стоимость пребывания в кардиохирургическом стационаре в течение 18 дней – 5063,4 доллара США).

Общие прямые финансовые затраты на лечение одного пациента в каждой изучаемой группе составили:

$$\begin{aligned} \text{ОПЗ (группа НЧНС)} &= 2155,1 \times 1,7 + \\ &+ 3541,0 \times 0,063 + 1510,2 \times 0,013 = \quad (1.2.) \\ &= 3906,4 \text{ доллара США} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{ОПЗ (группа ВЧНС)} &= 1650,8 \times 1,7 + \\ &+ 3541,0 \times 0,525 + 13124,4 \times 0,025 = \quad (1.3.) \\ &= 4993,5 \text{ доллара США} \end{aligned}$$

Межгрупповая разница общих прямых затрат (РПЗ) на лечение одного пациента в течение 12,7±1,6 месяцев с момента успешно выполненной реканализации хронической окклюзии была равной:

$$\text{РПЗ} = 4993,5 - 3906,4 = 1087,1 \text{ доллара США (1.4.)}$$

Таким образом, в группе лиц с НЧНС более высокая стоимость применяемых коронарных стентов была нивелирована снижением потребности в выполнении повторных рентгеноэндоваскулярных / кардиохирургических операций. При этом годовая экономия при использовании стентов группы НЧНС ассоциировалась со снижением прямых затрат на лечение одного пациента на 1087,1 доллара США.

Обсуждение

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что для повсеместной популяризации и внедрения предлагаемого метода лечения, помимо доказательств его клинической эффективности и безопасности, важнейшее значение также имеют и экономические аспекты. Так, чрезмерно высокая стоимость новой технологии не позволяет обеспечить ее массовое применение в клинической практике. С другой стороны, пренебрежение клиническими показателями в угоду финансовым аспектам не только снижает энтузиазм врачей в части использования подобных лечебных методов, но и дискредитирует их как таковые.

Cost item	Within 12.7±1.6 months after CTO recanalization
Expandable material for PCI, including:	
– guiding catheter	71.7 (1.6 pcs.)
– 0.014 inch coronary guidewire	123.7 (1.9 pcs.)
– coronary balloon catheter	249.1 (2.4 pcs.)
– inflation device	62.1 (1.6 pcs.)
– coronary stent	841.4 (0.6 pcs.)
– 0.035 inch guidewire	49.0 (1.6 pcs.)
– additional accessories for PCI (Y-connector, puncture needle, introducer sheaths, guide needle, 3-way stopcocks, 5-way manifold, angiographic syringe (luer-lock), torquer, connecting tubes)	130.7 (1.6 sets)
– X-ray contrast	241.2 (430,8 ml)
Average team salary during PCI	52.2 (1.4 hours)
Depreciation of equipment for the period of PCI	14.6
Average cost of staying in the cardiology department	1705.3 (9.1 bed-days)
Total (\$)	3541.0

Notes: for each device, the cost is calculated in US dollars as the average price per device multiplied by the average number of devices used per patient in each group. The average number of devices used per patient during PCI is shown in parentheses.

Следует отметить, что успехи современной рентгеноэндоваскулярной хирургии в области лечения ХТО коронарных артерий во многом связаны с наличием более совершенного расходного инструментария, недоступного 15–20 лет назад. В частности, появление современных коронарных проводников, микрокатетеров, низкопрофильных баллонов и ряда других изделий позволило существенно повысить профиль эффективности и безопасности реканализации вышеобозначенных поражений коронарных артерий [17]. Однако помимо непосредственных результатов важнейшей составляющей общего успеха является обеспечение долгосрочной сохранности достигнутого лечебного результата, что во многом зависит от того, какой тип коронарного стента имплантирован в зоне реканализированной хронической окклюзии [13].

Ввиду того, что в доступных литературных источниках не было найдено работ, оценивающих экономическую эффективность использования различных типов коронарных стентов для лечения ХТО коронарных артерий, были проанализированы работы, изучающие соотношение затрат-пользы при рентгеноэндоваскулярном лечении любых типов поражений, встречаемых у лиц с хронической ИБС. В более ранней публикации [18], сравнивающей голометаллические стенты и импланты с лекарственным покрытием 1-го поколения (сиролимус-выделяющие и паклитаксел-выделяющие), несмотря на достоверное снижение частоты повторной реваскуляризации, тем не менее, не было показано преимуществ последних в части снижения общих финансовых затрат. Однако в 2-х более поздних работах [19–20], сравнивающих экономические аспекты применения стентов с лекарственным покрытием и голометаллических изделий, получены диаметрально противоположные данные. Так, экономиче-

Table 3. Average cost of inpatient treatment (calculation per patient) with in-stent restenosis

ская эффективность более дорогих стентов с лекарственным покрытием 2-го поколения в первую очередь была обусловлена снижением потребности в проведении повторных ЧКВ [19–20], в том числе, по причине внутривенного рестенозирования [20].

Результаты настоящей работы полностью совпадают с данными исследований [19–20] в части того, что изначально более низкая стоимость коронарного стента далеко не всегда свидетельствует о его высокой клинической эффективности и безопасности. Как и в отмеченных публикациях [19–20], в представленном исследовании продемонстрировано полное нивелирование изначальной разницы в цене за счет более высокой потребности в выполнении повторной реваскуляризации в случаях использования стентов группы ВЧНС (Intrepide™ и Prolim®). Необходимо отметить, что в настоящей работе основной причиной повторной реваскуляризации явилось развитие внутривенного рестенозирования, что полностью согласуется с результатами уже упомянутых исследований [19–20].

Исходя из вышеизложенного, а также принимая во внимание изначально более высокую предрасположенность к развитию рестенозов в зонах реканализированных хронических окклюзий коронарных артерий [11], с целью оптимизации долгосрочной клини-

ческой и экономической эффективности лечения данных пациентов следует отдавать предпочтение выбору имплантов, в первую очередь ориентируясь не на их стоимость, а на сведения о возможном внутривенном рестенозировании.

Заключение

Использование коронарных стентов Taxus® Express 2, Xience V®/Xience Prime® LL, Endeavor® Resolute, Nobori® в местах реканализированных ХТО коронарных артерий имеет преимущество перед имплантами Intrepide™ и Prolim®, так как ассоциируется с более низкой частотой внутривенного рестенозирования и обусловленной этим повторной реваскуляризацией. Несмотря на более высокую стоимость, применение имплантов Taxus® Express 2, Xience V®/Xience Prime® LL, Endeavor® Resolute, Nobori® является экономически более эффективным, чем использование изделий Intrepide™ и Prolim®. Это подтверждается снижением прямых затрат в течение $12,7 \pm 1,6$ месячного периода (из расчета на одного пациента), составившим 1087,1 долларов США, что в первую очередь обусловлено уменьшением потребности в проведении повторной реваскуляризации и связанных с ней расходов.

REFERENCES

- Di Mario C., Werner G.S., Sianos G., Galassi A.R., Büttner J., Dudek D., Chevalier B., Lefevre T., Schofer J., Koolen J., Sievert H., Reimers B., Fajadet J., Colombo A., Gershlick A., Serruys P.W., Reifart N. European perspective in the recanalisation of Chronic Total Occlusions (CTO): consensus document from the EuroCTO Club. *EuroIntervention*, 2007, vol. 3, no. 1, pp. 30–43.
- Galassi A.R., Tomasello S.D., Reifart N., Werner G.S., Sianos G., Bonnier H., Sievert H., Ehlrad S., Bufe A., Schofer J., Gershlick A., Hildick-Smith D., Escaned J., Erglis A., Sheiban I., Thuesen L., Serra A., Christiansen E., Buettner A., Costanzo L., Barrano G., Di Mario C. In-hospital outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion: insights from the ERCCTO (European Registry of Chronic Total Occlusion) registry. *EuroIntervention*, 2011, vol. 7, no. 4, pp. 472–479. doi: 10.4244/EIJV714A77.
- Stone G.W., Kandzari D.E., Mehran R., Colombo A., Schwartz R.S., Bailey S., Moussa I., Teirstein P.S., Dangas G., Baim D.S., Selmon M., Strauss B.H., Tamai H., Suzuki T., Mitsudo K., Katoh O., Cox D.A., Hoyer A., Mintz G.S., Grube E., Cannon L.A., Reifart N.J., Reisman M., Abizaid A., Moses J.W., Leon M.B., Serruys P.W. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part I. *Circulation*, 2005, vol. 112, no. 15, pp. 2364–2372. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.481283.
- Waksman R., Saito S. *Chronic total occlusions: a guide to recanalization*. Chichester; Hoboken: Wiley-Blackwell, 2009. — 198 p.
- Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A. P., Benedetto U., Byrne R. A., Collet J.-P., Falk V., Head S. J., Juni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S. D., Niebauer J., Richter D. J., Seferovic P. M., Sibbing D., Stefanini G. G., Windecker S., Yadav R., Zembala M. O. 2018 ESC/ECTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*, 2019, vol. 40, no. 2, pp. 87–165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
- Werner G., Martin-Yuste V., Hildick-Smith D., Boudou N., Sianos G., Gelev V., Rumoroso J., Erglis A., Christiansen E., Escaned J., di Mario C., Hovasse T., Teruel L., Bufe A., Lauer B., Bogaerts K., Goicolea J., Spratt J., Gershlick A., Galassi A., Louvard Y. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Eur Heart J*, 2018, vol. 39, no. 26, pp. 2484–2493. doi: 10.1093/eurheartj/ehy220.
- Goel P.K., Khanna R., Pandey C.M., Ashfaq R. Long-term outcomes post chronic total occlusion intervention—implications of completeness of revascularization. *J Intervent Cardiol*, 2018, vol. 31, no. 3, pp. 293–301. doi: 10.1111/joic.12480.
- van Dongen I.M., Yilmaz D., Elias J., Claessen B., Delewi R., Knops R. E., Wilde A., van Erven L., Schalij M. J., Henriques J. Evaluation of the impact of a chronic total coronary occlusion on ventricular arrhythmias and long-term mortality in patients with ischemic cardiomyopathy and an implantable cardioverter-defibrillator (the eCTOpy-in-ICD Study). *J Am Heart Assoc*, 2018, vol. 7, pp. e008609. doi: 10.1161/JAHA.118.008609.
- Patel V.G., Brayton K.M., Tamayo A., Mogabgab O., Michael T.T., Lo N., Alomar M., Shorrock D., Copher D., Abdullah S., Banerjee S., Brilakis E.S. Angiographic success

- and procedural complications in patients undergoing percutaneous coronary chronic total occlusion interventions: a weighted meta-analysis of 18,061 patients from 65 studies. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, vol. 6, no. 2, pp. 128–136. doi: 10.1016/j.jcin.2012.10.011
- Tanaka H., Tsuchikane E., Muramatsu T., Kishi K., Muto M., Oikawa Y., Kawasaki T., Hamazaki Y., Fujita T., Katoh O. A novel algorithm for treating chronic total coronary artery occlusion. *J Am Coll Cardiol*, 2019, vol. 74, no. 19, pp. 2392–2404. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1049.
- Nikolsky E., Gruberg L., Rosenblatt E., Grenadier E., Boulos M., Bernstein Z., Huber A., Gitman R., Bar-Deroma R., Markiewicz W., Beyar R. Chronic total occlusion due to diffuse in-stent restenosis: is brachytherapy the solution? *Int J Cardiovasc Intervent*, 2004, vol. 6, no. 1, pp. 33–38.
- Huang K.N., Grandi S.M., Filion K.B., Eisenberg M.J. Late and very late stent thrombosis in patients with second-generation drug-eluting stents. *Can J Cardiol*, 2013, vol. 29, no. 11, pp. 1488–1494. doi: 10.1016/j.cjca.2013.04.001.
- Stelmashok V.I. Vnutristentovoe restenozirovanie v srednesrochnom periode posle uspeshno vy'polnennoy rekanalizatsii hronicheskikh okklyuziy koronarny'h arteriy antegradny'm dostupom [Intra-stent restenosis in the medium term after successful recanalization of chronic coronary artery occlusions with antegrade access]. *Vesci NAN Belarusi Ser med nauk*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 65–76. (in Russian).
- Safley D., House J., Rutherford B., Marso S. Success rates of percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions and long-term survival in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res*, 2006, vol. 3, no. 1, pp. 45–51.
- Werner G.S., Krack A., Schwarz G., Prochnau D., Betge S., Figulla H.R. Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 2004, vol. 44, no. 12, pp. 2301–2306. doi: 10.1016/j.jacc.2004.09.040.
- Cutlip D.E., Windecker S., Mehran R., Boam A., Cohen D.J., van Es G.-A., Steg P.G., Morel M.-A., Mauri L., Vranckx P., McFadden E., Lansky A., Hamon M., Krucoff M.W., Serruys P.W. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*, 2007, vol. 115, no. 17, pp. 2344–2351. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313.
- Koelbl C.O., Nedeljkovic Z.S., Jacobs A.K. Coronary chronic total occlusion (CTO): a review. *Rev Cardiovasc Med*, 2018, vol. 19, no. 1, pp. 33–39. doi: 10.31083/jrcm.2018.01.896.
- Hung C.-S., Cheng C.-L., Chao C.-L., Kao H.-L., Chen M.-F., Lin N.-P. Cost-effectiveness of drug-eluting stents in patients with stable coronary artery disease. *J Formos Med Assoc*, 2011, vol. 110, no. 2, pp. 109–114. doi: 10.1016/S0929-6646(11)60017-X.
- Poder T.G., Erraji J., Coulbaly L.P., Koffi K. Percutaneous coronary intervention with second-generation drug-eluting stent versus bare-metal stent: systematic review and cost-benefit analysis. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 5, p. e0177476. doi: 10.1371/journal.pone.0177476.
- Pessoa J.A., Ferreira E., Araújo D.V., Maia E., da Silva F.S.M., de Oliveira M.S., de Albuquerque D.C. Cost-effectiveness of drug-eluting stents in percutaneous coronary intervention in Brazil's Unified Public Health System (SUS). *Arq Bras Cardiol*, 2020, vol. 115, no. 1, pp. 80–89. doi: 10.36660/abc.20180292.

Поступила 19.08.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1673>

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ-КАНДИДАТОВ НА АБЛЯЦИЮ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО УЗЛА С ТАХИКАРДИОМИОПАТИЕЙ ВСЛЕДСТВИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

А.Р. Часнойть, Е.С. Ребеко, Д.Б. Гончарик, В.Ч. Барсукевич, Л.И. Плящинская, О.Н. Коваленко, О.В. Подпалова

Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
achasnoits@yandex.ru

УДК 616.12-008.313.2-089.844-06:616.127-089.819.1

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, абляция атриовентрикулярного узла, тахикардиомиопатия, ЭКС, СРТ.**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** А.Р. Часнойть, Е.С. Ребеко, Д.Б. Гончарик, В.Ч. Барсукевич, Л.И. Плящинская, О.Н. Коваленко, О.В. Подпалова. Характеристика пациентов-кандидатов на абляцию атриовентрикулярного узла с тахикардиомиопатией вследствие фибрилляции предсердий. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 2, С. 1673–1680.**Цель.** Оценить функциональный статус, состояние показателей ЭКГ, параметры сердечной гемодинамики и качества жизни у пациентов кандидатов на абляцию атриовентрикулярного узла с имплантацией электрокардиостимуляторов (ЭКС), ресинхронизирующих устройств (СРТ) по причине тахи-формы фибрилляции предсердий.**Материалы и методы:** в исследование включен 61 пациент среднего возраста $59,4 \pm 10,4$ лет, ИМТ $31,3 \pm 5,8$; тест 6-мин. ходьбы 315 ± 173 м. Группа 1 ЭКС – пациенты с имплантированным ЭКС 19 человек, группа 2 СРТ 42 человека. Качество жизни по миннесотскому опроснику в когорте – 49 [32; 65] баллов (неудовлетворительно), ХСН ФК 2 в целом и ФК 3 в группе ЭКС и ФК 2 в группе СРТ, но без достоверности в отличиях. Средняя длительностьQRS составила 115 [90,146], мс. без достоверных отличий между группами. Только соотношение R6/S6 и значение (S1+R6)-(S6+R1) достоверно отличались в подгруппах с разной шириной QRS, что может быть предиктором эффективности электрокардиотерапии. Фракция выброса (ФВ) составила $32,0 \pm 7,6\%$ вследствие тахикардиомиопатии. Зарегистрированы признаки межжелудочковой и внутрижелудочковой диссинхронии.**Заключение:** пациенты с тахикардиомиопатией имеют признаки достоверного снижения качества жизни и сердечной функции, однако, эти изменения, по-видимому не обусловлены шириной комплекса QRS, наличием диссинхронии и критериев отнесения к СРТ –терапии, а в первую очередь тахисистолией и снижением общей сократительной способности миокарда.

CHARACTERISTICS OF PATIENTS-CANDIDATES FOR ATRIOVENTRICULAR NODE ABLATION WITH TACHYCARDIOMYOPATHY DUE TO ATRIAL FIBRILLATION

A. Chasnoits, Ye. Rebeko, D. Goncharik, V. Barsukevich, L. Plashchinskaya, O. Kovalenko, O. Podpalova

Republican Scientific and Practical Center of Cardiology

Key words: atrial fibrillation, atrioventricular node ablation, tachycardiomyopathy, pacemaker, CRT.**FOR REFERENCES.** A. Chasnoits, Ye. Rebeko, D. Goncharik, V. Barsukevich, L. Plashchinskaya, O. Kovalenko, O. Podpalova. Characteristics of patients-candidates for atrioventricular node ablation with tachycardiomyopathy due to atrial fibrillation. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1673–1680.**Aim.** To assess the functional status, the state of ECG parameters, parameters of cardiac hemodynamics and quality of life in patients candidates for ablation of the atrioventricular node with the implantation of pacemakers, resynchronization devices (CRT) due to tachyform of atrial fibrillation.**Materials and methods:** the study included 61 patients with a mean age of 59.4 ± 10.4 years, BMI 31.3 ± 5.8 ; test 6-min. walk 315 ± 173 m. Group 1 pacemaker – patients with implanted pacemaker 19 people, group 2 CRT – 42 people. Quality of life according to the Minnesota questionnaire in the cohort – 49 [32; 65] points (unsatisfactory), CHF FC 2 in general and FC 3 in the pacing group and FC 2 in the CRT group, but no significant differences. The mean QRS duration was 115 [90,146],ms. no significant differences between groups. Only the ratio of R6/S6 and the value of (S1+R6)-(S6+R1) were significantly different in subgroups with different QRS widths, which may be a predictor of the effectiveness of electrocardiotherapy. Ejection fraction (EF) was $32.0 \pm 7.6\%$ due to tachycardiomyopathy. Signs of interventricular and intraventricular dyssynchrony were registered.**Conclusion:** patients with tachycardiomyopathy have signs of a significant decrease in the quality of life and cardiac function, however, these changes, apparently, are not due to the width of the QRS complex, the presence of dyssynchrony and the criteria for referring to CRT therapy, but primarily tachysystole and a decrease in the overall contractility of the myocardium.

Введение

Устойчивые хронические тахиаритмии часто вызывают ухудшение сердечной функции, известное как кардиомиопатия, индуцированная тахикардией, или тахикардиомиопатия [1]. Тахииндуцированная кардиомиопатия (ТИКМП) является частой причиной развития хронической сердечной недостаточности и ассоциируется с повышенной заболеваемостью и смертностью. Впервые ТИКМП была описана Gossage A.M. и соавт. в 1913 году у пациента с фибрилляцией предсердий [2]. Согласно Европейским рекомендациям 2019 года по ведению пациентов с суправентрикулярными аритмиями тахииндуцированная кардиомиопатия (более точный термин индуцированная аритмией кардиомиопатия) определяется как обратимое снижение функции левого желудочка (ЛЖ) вследствие персистирующей тахикардии или очень частых преждевременных желудочковых сокращений, которое может привести к развитию сердечной недостаточности (СН) и смерти [3]. Фибрилляция предсердий (ФП) встречается у 25% всех пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-III класса и у 50% при IV классе ХСН, и ее наличие ухудшает прогноз при ХСН [4, 5].

Замедлить собственное АВ проведение помогают многочисленные фармакологические препараты, но при ХСН их применение ограничено (некоторые не могут быть назначены в необходимой дозировке либо противопоказаны в связи со сниженной насосной функцией левого желудочка (ЛЖ)). Высокая частота собственных сокращений при тахисистолической форме ФП негативно влияет на перфузию миокарда, и крайне негативно сказывается на перфузии ишемизированного миокарда [3]. Во время ранней фазы (первые 3–7 дней) быстрого ответа при тахисистолии происходит дилатация ЛЖ со снижением ФВ ЛЖ. Эта ранняя фаза ремоделирования не сопровождается снижением сердечного выброса или системного перфузионного давления. Ко второй неделе наступает дилатация ЛЖ, снижение ФВ ЛЖ, повышение давления заклинивания в центральных венах и легочных капиллярах и системного сосудистого сопротивления [6]. В конечном итоге развивается СН. Расширение камер сердца имеет тенденцию быть бивентрикулярным с легким истончением стенки, без связанной гипертрофии и соответственно без изменения массы сердца [7]. Фибрилляция предсердий регистрируется от 10% до 50% среди пациентов с ХСН, при этом ухудшение симптомов СН у большинства из них обусловлено недостаточным контролем частоты желудочковых сокращений [8]. Частота ТИКМП достаточно высока среди пациентов с постоянно возвратной узловой реципрокной тахикардией – от 20%

до 50% и персистирующей тахисистолической формой трепетания предсердий – до 25%. Во Фрамингемском исследовании пациенты с ФП имели более высокий риск развития СН (ОР 2,22 [ДИ 1,47–3,34] $P < 0,0001$) [9]. Патологические механизмы, лежащие в основе развития или прогрессирования кардиомиопатии у пациентов с ФП, включают: тахикардию, нерегулярность сердечного ритма, потерю систолической функции предсердий и генетические факторы. Нерегулярные сокращения приводит к неблагоприятным гемодинамическим последствиям, которые не зависят от частоты сердечных сокращений. Вклад нерегулярности продемонстрирован у пациентов с контролируемой ЧСС ФП и дисфункцией ЛЖ, у которых улучшается функция ЛЖ после абляции атриовентрикулярного узла, которая регулирует желудочковый ритм с помощью кардиостимуляции [10]. Также атриовентрикулярная диссинхрония может нарушать диастолическое наполнение, что ухудшает диастолическую функцию и приводит к повышению левостороннего давления и отрицательному ремоделированию предсердий, и способствует прогрессированию ФП [11]. На координированное сокращение предсердий приходится до 20% сердечного выброса, а потеря сокращения предсердий неблагоприятно влияет на сердечный выброс при ФП [12]. Но если пациент имеет тахисистолическую форму ФП, то и эффективность СРТ снижена.

Абляция АВ-узла (АВУА) с имплантацией постоянного кардиостимулятора является высокоэффективным подходом к лечению пациентов с ФП с высокой частотой желудочковых сокращений, резистентной к другим методам лечения, особенно у пожилых людей или пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. АВУА направлена на изменение атриовентрикулярной проводимости или на выполнение полной атриовентрикулярной блокады. [13] По сравнению с только фармакологической терапией так называемый подход «абляция и кардиостимуляция» предлагает потенциал для более надежного контроля частоты желудочков, а также для регуляризации интервалов R-R. Учитывая взаимосвязь между ФП и ХСН, такая частота и интервальный контроль могут быть особенно полезными у пациентов с ФП и сниженной систолической функцией. Появляется все больше доказательств того, что устройства сердечной ресинхронизирующей терапии (CRT) могут быть полезны в отдельных группах пациентов после АВУА. В проспективном рандомизированном исследовании Optimal Pacing Site (OPSITE) [14] сравнивалась стимуляция ПЖ и ЛЖ у пациентов с ФП ($n = 44$) и радиочастотной абляцией (РЧА) АВ соединения. По сравнению со стимуляцией ПЖ, стимуляция ЛЖ дала увеличение фракции выброса (ФВ) ЛЖ на 5,7%, снижение ре-

гургитации на митральном клапане на 16,7%. Ширина QRS при стимуляции ЛЖ была на 4,8% меньше, чем при стимуляции ПЖ. При сравнении пациентов, на полученные результаты не оказало влияние наличие или отсутствие систолической дисфункции ЛЖ и/или наличие блокады левой ножки пучка Гиса. Стабилизация и контроль частоты при постоянной форме ФП и РЧА АВ соединения улучшили ФВ ЛЖ в обеих группах стимуляции (ПЖ и ЛЖ).

Опираясь на последние рекомендации ESC 2021 г. по стимуляции сердца и ресинхронизирующей терапии, остается неизменной стратегия имплантации ресинхронизирующего устройства у пациентов перед РЧА АВ-узла при исходной ФВ 35% и менее (I класс показаний). При ФВ менее 40% также предлагается имплантация СРТ (I класс показаний). В диапазоне ФВ от 40%, но менее 50% тактика дискутабельна: имплантация СРТ относится к показаниям класса IIa, при ФВ 50% и более предпочтение отдается однокамерному ЭКС (IIa класс показаний), однако не исключается возможность имплантации СРТ (класс показаний IIb) [5]. Таким образом, стратегия в отношении пациентов с умеренно сниженной ФВ ЛЖ остается неопределенной и требует дальнейших исследований. В связи с этим в нашем исследовании мы уделили большое внимание анализу данных пациентов с ФВ от 35 до 50%.

Рекомендации указывают, что морфология QRS является важным предиктором терапевтического ответа на сердечную ресинхронизацию, придавая более высокий класс пациентам с морфологией БЛНПП по сравнению с пациентами без морфологии БЛНПП. Однако общепринятые критерии диагностики БЛНПП, включая продолжительность комплекса QRS > 130 мсек, QS или rS в отведении V1 и широкие зубцы R без зубцов Q в отведениях I или V6 в эпоху ресинхронизации, оказались недостаточными. Как показывают исследования такие параметры как (SV1 + RV6) – (SV6 + RV1) и соотношение RV6/SV6 имеют значение в прогнозе ответа на электрокардиотерапию [15].

Цель исследования: оценить клиническую характеристику, уровень качества жизни, состояние параметров гемодинамики и диссинхронии по данным ЭХОКГ, индексов ЭКГ у пациентов с ТИКПМ на фоне фибрилляции предсердий с показаниями для электрокардиотерапии и последующей абляцией атриоventрикулярного узла.

Материал и методы

Всего в исследование включен 61 пациент. СРТ имплантировано 42 пациентам, 19 пациентам – имплантированы однокамерные устройства с правожелудочковой стимуляцией. В зависимости от вида имплантирован-

ного устройства пациенты были разделены на группы: исследуемая группа 1 (ЭКС) – пациенты с имплантированным ЭКС (19 человек), исследуемая группа 2 (СРТ) – пациенты с имплантированным СРТ (42 человека). Отдельно анализировались данные пациентов с выраженной систолической дисфункцией и умеренно сниженной ФВ ЛЖ. За время наблюдения 5 пациентов умерло от осложнений инфекции COVID-19. Их данные были исключены из анализа.

Для анализа данных пациентов с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, была выделена группа с ФВ ЛЖ в диапазоне от 35 до 50%. Пациенты в данной подгруппе были рандомизированы методом конвертов в зависимости от вида имплантированного устройства на 2 подгруппы: подгруппа 1 (ЭКС) и подгруппа 2 (СРТ).

Подгруппа ЭКС (11 человек): пациенты с ХСН, постоянной ФП и ФВ от 35 до 50%, у которых было проведена имплантация однокамерного ЭКС с имплантацией правожелудочкового электрода в верхушку ПЖ либо в межжелудочковую перегородку с последующей РЧА АВУ. Подгруппа СРТ (14 человек): пациенты с ХСН и постоянной ФП, и ФВ от 35 до 50%, у которых было имплантировано ресинхронизирующее устройство с последующей РЧА АВУ.

Имплантация ЭКС проводилась пациентам с исходной ФВ 35% и ниже при отсутствии технической возможности для имплантации левожелудочкового электрода.

Критерии включения:

- 1) пациенты с постоянной неклапанной ФП и резистентной ХСН, несмотря на проводимую оптимальную медикаментозную терапию;
- 2) ХСН ФК II-IV (NYHA);
- 3) фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 50%;
- 4) готовность пациента участвовать в исследовании с подписанием согласия на проведение диагностических и лечебных процедур.

Критерии исключения:

- 1) противопоказания для постоянной электрокардиостимуляции;
- 2) острый инфаркт миокарда, перенесенный менее 3 мес. назад;
- 3) инвазивные процедуры или хирургическое вмешательство на сердце, запланированные в следующие 3–6 мес.;
- 4) тяжелые структурные заболевания клапанного аппарата сердца;
- 5) ожидаемая продолжительность жизни менее 1 года в силу тяжести основного заболевания сердца или иных состояний;
- 6) неспособность к продуктивному контакту в силу интеллектуальных причин;
- 7) неспособность выполнять инструкции исследователя, неспособность приходить на контрольные визиты в окно визитов;
- 8) отказ пациента от участия в исследовании.

Всем пациентам выполнялось комплексное обследование, включающее оценку жалоб, сбор анамнеза, врачебный осмотр, общий и биохимический анализ крови, коагулограмму, общий анализ мочи. Для оценки тяжести СН проводился тест 6 минутной ходьбы (Т6Х). В биохимическом анализе учитывались маркеры СН – NT-proBNP и ST₂.

При первичном осмотре оценивались факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, риска развития ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc и риска развития геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED. Инструментальная диагностика включала в себя регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), выполнение трансторакальной ЭхоКГ с оценкой диссинхронии, холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ). Оценка качества жизни пациентов проводилась по Миннесотскому опроснику качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью (MLHFQ). Тест 6-минутной ходьбы (Т6Х) проводился для объективной оценки динамики сердечной недостаточности путем оценки толерантности к физическим нагрузкам.

Поверхностную ЭКГ в 12 отведениях регистрировали на аппарате «Интекард-3» на базе персонального компьютера при скорости бумаги 50 мм/с и шкале 10 мм/мВ исходно и сразу после имплантации устройства. Анализировались ЧСС, продолжительность комплекса QRS (для оценки нарушений внутрижелудочковой проводимости), интервал QT с коррекцией его по ЧСС (QTc). Учитывалось наличие желудочковой эктопической активности. Продолжительность QRS измерялась от первого отклонения до конца комплекса. Блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) определялась как продолжительность QRS > 120 мсек, с формой желудочкового комплекса QS или rS в V1 отведении и с широкими зазубренными зубцами R без зубцов Q в отведении I или V6. Блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) определялась как продолжительность QRS > 120 мс, с формой qR или rSR в V1 и широкими зубцами S в отведениях I и V6. Каждый второй широкий QRS без типичной морфологии БЛНПГ или БПНПГ был классифицирован как не определенная морфология пучка Гиса (BB). Также анализировали: амплитуду R в V1 и V6, амплитуду S в V1 и V6 и соотношение R6 / S6 и (S1 + RV6) – (S6 + R1). На исходной ЭКГ также рассчитывалось время внутреннего отклонения, показатель Трип-Тенд (Тре) с коррекцией его по ЧСС (Трес). Всем пациентам проводилось 24-часовое холтеровское мониторирование с помощью 3-х канальных регистраторов, монитора и программного обеспечения фирмы «Кардиан» (Беларусь). Учитывались данные среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС), средняя дневная, средняя ночная, ЧСС минимальная и максимальная в течение суток. Учитывались

различные виды аритмий, их количество и продолжительность – количество желудочковой эктопии (ЖЭС), пароксизмы устойчивой и неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ), наличие альтернации волны Т. Также проводилась оценка динамики сегмента ST в течение суток с учетом его ишемических изменений.

ЭхоКГ выполнялось на ультразвуковом аппарате кардиологического профиля GE Healthcare (США) Vivid 7 с применением датчика с частотой сканирования 3,5 МГц в М-, В- и доплеровском режимах при синхронной регистрации ЭКГ по стандартному протоколу. Также оценивались параметры диссинхронии левого и правого желудочка.

Нами оценивалась выраженность электромеханической диссинхронии у пациентов с ХСН, систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ≤ 50%) и постоянной формой ФП, которым выполнено или планируется выполнение РЧА АВ-узла, с целью контроля ЧСС с предварительной имплантацией ЭКС либо для достижения оптимального процента бивентрикулярной стимуляции после имплантации ресинхронизирующего устройства.

У пациентов оценивались:

- период предвыброса на аорте и клапане легочной артерии;

- межжелудочковая механическая задержка (разница между временем предвыброса на аорте и легочной артерии);

- TSI (tissue synchronization imaging) – параметрическая методика, производная двумерного ТД, которая позволяет автоматически рассчитывать и дает цветовую кодировку времени от начала QRS до пиковой систолической скорости ткани миокарда в любой позиции, используя 6-сегментную модель на уровне базальных и средних сегментов;

- показатели тканевого доплеровского исследования (оценка внутрижелудочковой диссинхронии):

- время до достижения пика систолической скорости;

- кривые продольной скорости движения миокарда;

- кривые продольной деформации миокарда.

- тканевой след (tissue tracking) – иллюстрирует систолическое смещение миокарда в цветовой кодировке;

- E/e' – коррелирует с давлением наполнения левого желудочка. Значение E/e' > 10 с высокой точностью предсказывает давление заклинивания в легочной артерии более 12 мм рт.ст., а значение E/E' > 15 с высокой специфичностью определяет среднее диастолическое давление в ЛЖ более 15 мм рт.ст. Соотношение E/e' < 8 высоко чувствительно для нормального среднего диастолического давления ЛЖ;

- ротационное движение верхушки ЛЖ (наличие либо отсутствие признака); глобаль-

ная деформация левого и правого желудочка – peak longitudinal strain. 2D strain – уникальный визуализирующий режим, позволяющий объективизировать анализ движения всего миокарда во время полного сердечного цикла.

– Пиковая деформация миокарда отражает глобальную и сегментарную систолическую функцию миокарда желудочков. Участки укорочения миокарда окрашиваются на экране в красный цвет.

К моменту включения в исследование все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию сроком не менее 3 месяцев, которая включала в себя ингибиторы АПФ/АРА II или валсартан + сакубитрил, бета-адреноблокаторы в максимально переносимых дозах, антагонисты альдостерона, при наличии отека синдрома – диуретики, дигоксин при отсутствии побочных эффектов, антикоагулянты, гиполипемические препараты. Прием лекарств регистрировался непосредственно перед имплантацией аппарата СРТ с коррекцией дозировки по усмотрению лечащего врача.

Чтобы определить, отвечает ли пациент на лечение к контрольным срокам наблюдения до принятия решения об имплантации ЭКС или СРТ и АВУА, мы использовали следующие параметры: увеличение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более чем на 5%, снижение класса NYHA, снижение числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, увеличение пройденной дистанции при проведении теста 6 минутной ходьбы.

Анализ результатов исследования проводился с использованием статистических программ Excel, Statistica 8.0, SPSS 23. Для проверки гипотезы о нормальности распределения признака использовались критерии Колмогорова – Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро-Уилка W. При анализе материала с нормальным распределением признака данные приводятся как средние величины (M) ± стандартные отклонения (SD), при распределении отличном от нормального – как медиана с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля).

Сравнение признаков по группам (независимые выборки) проводилось по t-критерию Стьюдента, а при неравномерности распределения при помощи U-критерия Манна-Уитни. Достоверность различий количественных признаков оценивали с использованием критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Характеристика группы пациентов

Клиническая характеристика представлена в таблице 1. Среди исследуемых преобладали мужчины ($n = 54$), преимущественно

трудоспособного возраста с избыточной массой тела (ИМТ $31,3 \pm 5,8$). Преобладающее большинство пациентов имело артериальную гипертензию (86 %) преимущественно II степени (79 %). К моменту включения сахарный диабет был диагностирован у 23 % пациентов. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Значения показателей качества жизни в когорте пациентов в исследовании представлены в таблице 2.

Значение в 49 баллов соответствует условному уровню плохого качества жизни (> 45 баллов). При разделении данных по подгруппам выявлено, что отсутствуют достоверные отличия по исходному уровню качества жизни подгрупп ЭКС и СРТ при умеренно сниженной ФВ ЛЖ (таблица 3).

При этом пациенты в подгруппах не отличались достоверно по уровню изменения качества жизни. Что косвенно указывает

Параметр	M±SD, Me [25%; 75%]
Число пациентов, n	61
Пол, м/ж, n	54/7
Возраст, лет	59,4 ± 10,4
ИМТ	31,3 ± 5,8
QRS исходно > 130 мсек, %	52
QRS исходно ≤ 130 мсек, %	48
NT-proBNP, пг/мл	3316 [1173; 4572]
Тест 6-мин. ходьбы, м	315 ± 173
Сахарный диабет, n (%)	14 (23)
АГ, n (%)	48 (86)
Степень АГ	
I ст., n (%)	9 (16)
II ст., n (%)	44 (79)
III ст., n (%)	3 (5)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия

Parameter	M±SD, Me [25%; 75%]
Patients number, n	61
Gender, m/f, n	54/7
Age, Years	59,4 ± 10,4
BMI	31,3 ± 5,8
QRS initially > 130 msec, %	52
QRS initially ≤ 130 msec, %	48
NT-proBNP, pg/ml	3316 [1173; 4572]
6-min. walk test, m	315 ± 173
Diabetes, n (%)	14 (23)
AH, n (%)	48 (86)
AH Stage	
I Stage, n (%)	9 (16)
II Stage, n (%)	44 (79)
III Stage, n (%)	3 (5)

Note: BMI – body mass index, AH – arterial hypertension

Срок наблюдения	Исходно
Оценка КЖ, баллы	49 [32; 65]

Примечание: КЖ – качество жизни

Observation period	Initially
QoL assessment, points	49 [32; 65]

Note: QoL – quality of life

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Table 1. General characteristics of patients

Таблица 2. Показатели КЖ во всей когорте пациентов на момент включения в исследование

Table 2. QoL indicators in the entire cohort of patients at the time of inclusion in the study

Таблица 3. Сравнительный анализ показателей КЖ в подгруппах в исходно

Оценка КЖ, баллы	ЭКС	СРТ	р
Исходно	51 [32; 66,5]	43 [33; 62]	0,7

Примечание: КЖ – качество жизни, ЭКС – электрокардиостимулятор, СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия.

Table 3. Comparative analysis of QoL indicators in subgroups initially

QoL assessment, points	Pacemaker	CRT	p
Initially	51 [32; 66,5]	43 [33; 62]	0,7

Note: QoL – quality of life, CRT – Cardiac resynchronization therapy.

Таблица 4. Показатели теста 6 минутной ходьбы во всей когорте пациентов в (без разделения на подгруппы)

Сроки наблюдения	Исходно
Дистанция, м (n = 17)	330 [150; 402]

Table 4. Scores of the 6-minute walk test in the entire cohort of patients in (without division into subgroups)

Terms of observation	Initially
Distance, m (n = 17)	330 [150; 402]

Таблица 5. Сравнительный анализ дистанции, пройденной при проведении теста 6 минутной ходьбы в подгруппах

Table 5. Comparative analysis of the distance covered during the 6-minute walk test in subgroups

Дистанция, м	ЭКС	СРТ	р
Исходно	220 [110; 335]	365 [187; 476]	0,24

Примечание: ЭКС – электрокардиостимулятор, СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия.

Distance, m	Pacemaker	CRT	p
Initially	220 [110; 335]	365 [187; 476]	0,24

Note: CRT – Cardiac resynchronization therapy.

Таблица 6. Данные ЭКГ-12 у исследуемых пациентов

Table 6. ECG-12 data in the studied patients

Параметр	Исходно
Длительность QRS, мсек	115 [90; 146]
Амплитуда R в V1, мм	1 [0; 2]
Амплитуда S в V1, мм	8 [4; 12]
Амплитуда R в V6, мм	7 [4,5; 11]
Амплитуда S в V6, мм	3 [1; 7]
R6/S6	2,64±4,3

Parameter	Initially
QRS duration, msec	115 [90; 146]
Amplitude R in V1, mm	1 [0; 2]
Amplitude S in V1, mm	8 [4; 12]
Amplitude R in V6, mm	7 [4,5; 11]
Amplitude S in V6, mm	3 [1; 7]
R6/S6	2,64±4,3

Таблица 7. Данные ЭКГ-12 в подгруппах исследуемых пациентов исходно

Table 7. ECG-12 data in subgroups of studied patients initially

Параметр	Исходно
QRS, мсек	ЭКС 120 [100; 150]
	СРТ 130 [80; 130]
R в V1, мм	ЭКС 1 [0; 2]
	СРТ 1,25 [0,75; 2]
S в V1, мм	ЭКС 8 [3; 13]
	СРТ 7 [4,25; 9,5]
R в V6, мм	ЭКС 6 [4,5; 13]
	СРТ 7,5 [7; 10]
S в V6, мм	ЭКС 3 [1; 8]
	СРТ 1 [0,25; 3,5]
R6/S6	ЭКС 2,23±3,9
	СРТ 3,9±5,2

Примечание: ЭКС – электрокардиостимулятор, СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия.

на значение тахисистолии как решающего фактора в патофизиологическом процессе.

По результатам теста 6 минутной ходьбы может отметить, что в целом в когорте пациентов функциональный статус находится на уровне 2-го класса по NYHA (таблица 4), при этом в подгруппе ЭКС дистанция заметно короче, чем в группе СРТ, хотя и не достоверно (таблица 5).

Анализ данных ЭКГ

Состояние параметров ЭКГ-12 на момент включения представлены в таблице 6 и 7. Суммарная длительность комплекса QRS умеренно увеличена (115 [90,146]). Это объясняется тем, что в наше исследование включались пациенты как с традиционными показаниями к имплантации СРТ на фоне тахисистолии, так и с узким комплексом QRS и тахисистолией желудочков. Значения формулы (S1+R6)-(S6+R1) было рассчитано для исходных показателей ЭКГ и составило 7,5 [0;12,5] мм.

Значения QRS, R в V1, S в V1, R в V6, S в V6, R6/S6 по результатам анализа ЭКГ так же не отличались достоверно в 2 группах.

Первичные данные ЭКГ-12 были проанализированы в зависимости от исходной ширины комплекса QRS: пациенты были разделены на подгруппы с QRS < 130 мсек и QRS ≥ 130 мсек. Данные анализа приведены в таблице 8.

Только соотношение R6/S6 и значение (S1+R6)-(S6+R1) достоверно отличались в подгруппах с разной шириной QRS, что может быть предиктором эффективности электрокардиотерапии.

Пароксизмов устойчивой желудочковой тахикардии не регистрировалось ни в одной из групп. Неустойчивая пароксизмальная желудочковая тахикардия исходно регистрировалась у 31,5 % (n = 6) пациентов в группе ЭКС и у 35,7 % (n = 15) в группе СРТ.

Table 7. ECG-12 data in the subgroups of the studied patients at baseline

Parameter	Initially
QRS, msec	Pacemaker 120 [100; 150]
	CRT 130 [80; 130]
R in V1, mm	Pacemaker 1 [0; 2]
	CRT 1,25 [0,75; 2]
S in V1, mm	Pacemaker 8 [3; 13]
	CRT 7 [4,25; 9,5]
R in V6, mm	Pacemaker 6 [4,5; 13]
	CRT 7,5 [7; 10]
S in V6, mm	Pacemaker 3 [1; 8]
	CRT 1 [0,25; 3,5]
R6/S6	Pacemaker 2,23±3,9
	CRT 3,9±5,2

Note: CRT – Cardiac resynchronization therapy

Таблица 8. Сравнение исходных параметров ЭКГ-12 в зависимости от длительности комплекса QRS

Параметр	QRS ≥ 130 мсек		P
	QRS ≥ 130 мсек	QRS < 130 мсек	
Амплитуда R в V1, мм	2,8 ± 3,3	1,2 ± 1,1	0,48
Амплитуда S в V1, мм	7,7 ± 6,9	8,85 ± 5,63	0,52
Амплитуда R в V6, мм	6,4 ± 4,47	8,85 ± 5,39	0,18
Амплитуда S в V6, мм	6,03 ± 4,2	3,6 ± 4,1	0,18
R6/S6	1,14 ± 0,95	3,8 ± 2,84	0,04
(S1+R6)-(S6+R1)	4,7 ± 9,1	12,9 ± 8,1	0,02

Table 8. Comparison of the initial parameters of ECG-12 depending on the duration of the QRS complex

Parameter	QRS ≥ 130 msec		P
	QRS ≥ 130 msec	QRS < 130 msec	
Amplitude R in V1, mm	2,8 ± 3,3	1,2 ± 1,1	0,48
Amplitude S in V1, mm	7,7 ± 6,9	8,85 ± 5,63	0,52
Amplitude R in V6, mm	6,4 ± 4,47	8,85 ± 5,39	0,18
Amplitude S in V6, mm	6,03 ± 4,2	3,6 ± 4,1	0,18
R6/S6	1,14 ± 0,95	3,8 ± 2,84	0,04
(S1+R6)-(S6+R1)	4,7 ± 9,1	12,9 ± 8,1	0,02

Таблица 9. Основные параметры ЭХО-КГ исходно во всей когорте пациентов

Параметр	M±SD, Me [25%; 75%]
ФВ ЛЖ, %	32,0 ± 7,6
Размер ЛП М-режим, мм	51,0 ± 7,6
Объем ЛП, мл	132,5 ± 45,3
Индекс объема ЛП, мл/м ²	62,0 ± 18,3
КДО ЛЖ, мл	229,0 ± 93,7
КСО ЛЖ, мл	158,6 ± 76
КДО ПЖ, мл	84,0 ± 37,8
КСО ПЖ, мл	53,6 ± 26,9
ФВ ПЖ, %	36,5 ± 7,4
КДО ПП, мл	101 [88; 123]
КСО ПП, мл	88 [61; 100]

Примечание: ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем.

Table 9. The main parameters of ECHO-KG at baseline in the entire cohort of patients

Parameter	M±SD, Me [25%; 75%]
LV EF, %	32,0 ± 7,6
LA size in M-mode, mm	51,0 ± 7,6
LA volume, ml	132,5 ± 45,3
LA volume index, ml/m ²	62,0 ± 18,3
LV EDV, ml	229,0 ± 93,7
LV ESV, ml	158,6 ± 76
RV EDV, ml	84,0 ± 37,8
RV ESV, ml	53,6 ± 26,9
RV EF, %	36,5 ± 7,4
RA EDV, ml	101 [88; 123]
RA ESV, ml	88 [61; 100]

Note: EF – ejection fraction, LV – left ventricle, LA – left atrium, RV – right ventricle, RA – right atrium, EDV – end-diastolic volume, ESV – end-systolic volume,

Анализ данных ЭХО-КГ

Основные эхокардиографические характеристики пациентов исходно до имплантации СРТ/ЭКС представлены в таблице 9.

Изучение уровня диссинхронии у пациентов с ФП и ХСН.

Пиковая деформация миокарда отражающая глобальную и сегментарную систоли-

Параметр	Me [25%; 75%]
Пресистолическая задержка на Ao	149 [125; 166]
Пресистолическая задержка на КЛА	106 [87; 126]
Межжелудочковая задержка, мс	43 [18; 67]
TSI Передне-латеральная задержка, мс	-22 [-55; 15]
TSI Передне-задняя задержка, мс	0 [-62; 37]
TSI Максимальная базальная задержка, мс	103 [76; 127]
TSI Индекс базальной задержки, мс	42 [31; 55]
TSI Дисперсия внутрижелудочкового сокращения, мс	142 [107; 187]
TSI Ts-SD, мс	52 [38; 61]
TDI curves. Базальная передне-латеральная задержка, мс	20 [0; 40]
TDI curves. Базальная передне-нижняя задержка, мс	20 [10; 50]
TDI curves. Средняя передне-латеральная задержка, мс	20 [10; 80]
TDI curves. Средняя передне-нижняя задержка, мс	30 [10; 60]
TDI curves. Базальная передне-перегородочная нижне-боковая задержка, мс	30 [20; 70]
TDI curves. Средняя передне-перегородочная нижне-боковая задержка, мс	20 [10; 101]
Tissue track. Базальная передне-латеральная задержка, мс	35 [10; 90]
Tissue track. Базальная передне-нижняя задержка, мс	45 [0; 90]
Tissue track. Средняя передне-латеральная задержка, мс	100 [30; 140]
Tissue track. Средняя передне-нижняя задержка, мс	50 [20; 120]
Tissue track. Базальная передне-перегородочная нижне-боковая задержка, мс	35 [10; 90]
Tissue track. Средняя пер.-перегородочная нижне-боковая задержка, мс	95 [30; 140]
GS APLAX, %	-4,2 [-6,2; -3,4]
GS 4C, %	-4,4 [-7,2; -3,6]
GS 2C, %	-4,8 [-6,1; -3,4]
Average peak global strain ЛЖ, %	-4,6 [-5,8; -3,8]
E, м/с	0,93 [0,78; 1,25]
e', м/с	0,11 [0,08; 0,12]
E/e'	8,8 [7,25; 14,27]

Примечание: Ao – аорта, ЛА – легочная артерия, TSI – tissue synchronization imaging, TDI – tissue Doppler imaging, GS – global strain, ЛЖ – левый желудочек.

Parameter	Me [25%; 75%]
Presystolic delay on Ao	149 [125; 166]
Presystolic delay on PA	106 [87; 126]
Interventricular delay, ms	43 [18; 67]
TSI Anterior-lateral delay, ms	-22 [-55; 15]
TSI Anterior-posterior delay, ms	0 [-62; 37]
TSI Maximum basal delay, ms	103 [76; 127]
TSI Basal latency index, ms	42 [31; 55]
TSI Dispersion of intraventricular contraction, ms	142 [107; 187]
TSI Ts-SD, ms	52 [38; 61]
TDI curves. Basal anterolateral delay, ms	20 [0; 40]
TDI curves. Basal anterior-inferior delay, ms	20 [10; 50]
TDI curves. Mid anterolateral delay, ms	20 [10; 80]
TDI curves. Mid anterior-inferior delay, ms	30 [10; 60]
TDI curves. Basal anterior-septal inferior-lateral delay, ms	30 [20; 70]
TDI curves. Mid anterior-septal inferior-lateral delay, ms	20 [10; 101]
Tissue tracking. Basal anterolateral delay, ms	35 [10; 90]
Tissue tracking. Basal anterior-inferior delay, ms	45 [0; 90]
Tissue tracking. Mid anterolateral delay, ms	100 [30; 140]

Таблица 10. Показатели межжелудочковой и внутрижелудочковой диссинхронии исходно во всей исследуемой группе

Table 10. Indicators of interventricular and intraventricular dyssynchrony initially in the entire study group

End of table 10

Parameter	Me [25%; 75%]
Tissue tracking. Mid anterior-inferior delay, ms	50 [20; 120]
Tissue tracking. Basal anterior-septal inferior-lateral delay, ms	35 [10; 90]
Tissue tracking. Mid anterior-septal inferior-lateral delay, ms	95[30; 140]
GS APLAX, %	-4,2 [-6,2; -3,4]
GS 4C, %	-4,4 [-7,2; -3,6]
GS 2C, %	-4,8 [-6,1; -3,4]
Average peak global strain LV,%	-4,6 [-5,8; -3,8]
E, m/s	0,93 [0,78; 1,25]
e', m/s	0,11 [0,08; 0,12]
E/e'	8,8 [7,25; 14,27]

Note: Ao-aorta, PA – pulmonary artery, TSI – tissue synchronization imaging, TDI – tissue Doppler imaging, GS – global strain, LV – left ventricle.

ческую функцию миокарда желудочков при нормальной деформации миокарда составляет более 15% со знаком минус. Этот и другие показатели диссинхронии приведены ниже (таблица 10).

При проведении анализа ЭХО-кардиографических показателей отмечено наличия признаков диссинхронии, как на межжелудочковом уровне, так и внутри желудочков со значениями: межжелудочковая задержка –43 [18; 67]мс, Average peak global strain ЛЖ –4,6 [-5,8; -3,8]%.

Обсуждение

Пациенты с ТИКМП на фоне ФП, включенные в наше исследование имеют исходно в целом плохое качество жизни на момент начала исследования. В подгруппах распределения на ЭКС и СРТ так же не отличаются достоверно между собой. Дистанция по результатам теста 6 минутной ходьбы на момент включения была различной: для ЭКС – 220 [110; 335]м, и для СРТ – 365 [187; 476]м.

REFERENCES

- Packer D.L., Bardy G.H., Worley S.J., Smith M.S., Cobb F.R., Coleman R.E., Gallagher J.J., Germain L.D. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*, 1986, vol. 57, no. 8, pp. 563–570. doi: 10.1016/0002-9149(86)90836-2.
- Gossage A.M., Braxton Hicks J.A. On auricular fibrillation. *QJ Med*, 1913, vol. 6, pp. 435–440.
- Persidskikh Yu.A., Rebeko E.S., Chasnojt' A.R., Goncharik D.B., Barsukevich V.Ch., Plashchinskaya L.I. Takhiinducirovannaya kardiomiopatiya: patofiziologiya, diagnostika i lechenie [Induced cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis and treatment]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2020, vol. 12, no. 6, pp. 874–887. (in Russian).
- Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., Singh D., Rienstra M., Benjamin E.J., Gillum R.F., Kim Y.H., McAnulty J.H.Jr, Zheng Z.J., Forouzanfar M.H., Naghavi M., Mensah G.A., Ezzati M., Murray C.J. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*, 2014, vol. 129, pp. 837–847.
- Glikson M., Nielsen J.C., Kronborg M.B., Michowitz Y., Auricchio A., Barbash I.M., Barrabés J.A., Boriani G., Braunschweig F. [et al.] 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*, 2021, vol. 42, no. 35, pp. 3427–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehab364.
- Tomita M., Spinale F.G., Crawford F.A., Zile M.R. Changes in left ventricular volume, mass, and function during the development and regression of supraventricular tachycardia-induced cardiomyopathy. Disparity between recovery of systolic versus diastolic function. *Circulation*, 1991, vol. 83, no. 2, pp. 635–644.
- Shinbane J.S., Wood M.A., Jensen D.N., Ellenbogen K.A., Fitzpatrick A.P., Scheinman M.M. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol*, 1997, vol. 29, no. 4, pp. 709–715.
- Maisel W.H., Stevenson L.W. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol*, 2003, vol. 91, no. 6A, pp. 2D–8D.
- Santhanakrishnan R., Wang N., Larson M.G., Magnani J.W., McManus D.D., Lubitz S.A., Ellinor P.T., Cheng S., Vasan R.S., Lee D.S., Wang T.J., Levy D., Benjamin E.J., Ho J.E. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved vs. reduced ejection fraction. *Circulation*, 2016, vol. 133, no. 5, pp. 484–492.
- Simantirakis E.N., Prassopoulos V.K., Chrysostomakis S.I., Kochiadakis G.E., Kouraki S.I., Lekakis J.P., Karkavitsas N.S., Vardas P.E. Effects of asynchronous ventricular activation on myocardial adrenergic innervation in patients with permanent dual-chamber pacemakers: an I(123)-metaiodobenzylguanidine cardiac scintigraphic study. *Eur Heart J*, 2001, vol. 22, no. 4, pp. 323–332.
- Prabhu S., Voskoboinik A., Kaye D.M., Kistler P.M. Atrial fibrillation and heart failure – cause or effect? *Heart Lung Circ*, 2017, vol. 26, no. 9, pp. 967–974.
- Clark D.M., Plumb V.J., Epstein A.E., Kay G.N. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 1997, vol. 30, no. 4, pp. 1039–1045.
- Chatterjee N.A., Upadhyay G.A., Ellenbogen K.A., McAlister F.A., Choudhry N.K., Singh J.P. Atrio-ventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, vol. 5, no. 1, pp. 68–76.
- Spragg D.D., Dong J., Fetis B.J., Helm R., Marine J.E., Cheng A., Henrikson C.A., Kass D.A., Berger R.D. Optimal Left Ventricular Endocardial Pacing Sites for Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Ischemic Cardiomyopathy. *J. of the Am. Coll. of Cardiol*, 2010, vol. 56, no. 10, pp. 774–781.
- Poposka L., Boskov V., Risteski D., Taleski J., Janusevski F., Srinovska E., Georgievska-Ismail L. Electrocardiographic Parameters as Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Open Access Maced J Med Sci*, 2018, vol. 6, no. 2, pp. 297–302. doi: 10.3889/oamjms.2018.092.

Поступила 20.07.2022

и в среднем – 330 [150; 402]м. Данные различия опять были не достоверные. Не было выявлено различий и по данным ЭКГ 12 отведений в данных подгруппах. Значения QRS, R в V1, S в V1, R в V6, S в V6, R6/S6 по результатам анализа ЭКГ не отличались достоверно в 2 подгруппах. Только разделенные полученные данные ЭКГ-12 по ширине комплекса QRS мы смогли увидеть разницу в значениях R6/S6 и значения (S1+R6)-(S6+R1). Более высокие цифры соотношений имеют прогностическое значение для эффективной электрокардиостимуляции. Так же соответствующим образом снижены параметры внутрисердечной гемодинамики по данным ЭХОКГ и имеют место признаки диссинхронии, как на межжелудочковом уровне, так и внутри желудочков. Полученные нами данные указывают на то, что пациенты с тахисистолией на фоне фибрилляции предсердий, имеющие на момент включения исследования различную ширину комплекса QRS, показания для имплантации ЭКС и СРТ имеют сопоставимые показатели внутрисердечной гемодинамики, уровень диссинхронии и сопоставимый уровень качества жизни. Они так же объединены одним фактором – тахисистолией желудочков. Очевидно, что в этой ситуации тахисистолия является ведущим фактором усугубления гемодинамики и качества жизни наших пациентов.

Заключение

Пациенты с тахикардиомиопатией имеют признаки достоверного снижения качества жизни и сердечной функции, однако, эти изменения, по-видимому не обусловлены шириной комплекса QRS, наличием диссинхронии и критериев отнесения к СРТ – терапии, а в первую очередь тахисистолией и снижением общей сократительной способности миокарда.

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1681>

НЕЗАВИСИМЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ С ИБС: РОЛЬ СОВРЕМЕННЫХ БИОМАРКЕРОВ

В.В. Шумовец

Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
vshumaviec@gmail.com

УДК 616.12-005.4-089.168.1-074

Ключевые слова: Кардиохирургия; Кардиальные биомаркеры; ST-2; NT-pro BNP; Предикторы клинических исходов; Проспективные исследования; Оценка риска.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. В.В. Шумовец. Независимые предикторы гемодинамически осложненного течения раннего послеоперационного периода у пациентов с ИБС: роль современных биомаркеров. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 2, С. 1681–1687.

Применение кардиальных биомаркеров для стратификации риска операций у пациентов кардиохирургического профиля ограничены. С целью изучения прогностической ценности кардиальных биомаркеров (sST2, NT-proBNP, hsTnI, Galectin-3, IL-6 и hsCRP) в открытое проспективное когортное исследование было включено 352 пациента с функциональной ишемической митральной недостаточностью (ИМН) умеренной и выше степени и сниженной сократительной способностью миокарда (ФВ ЛЖ < 40%). Плановое аортокоронарное шунтирование с пластикой митрального клапана выполнено у 239 пациентов (67,9%), с протезированием митрального клапана – у 35 пациентов (9,9%), а в изолированном виде – у 78 пациентов (22,2%). Первичная конечная точка исследования определена, как осложненный послеоперационный период по течению сердечной недостаточности. Критерии гемодинамически осложненного послеоперационного периода отмечены у 80 пациентов (22,7% случаев). Причем развитие синдрома малого сердечного выброса, требующего расширенных лечебных мероприятий, зависело от исходной выраженности ИМН ($\chi^2 = 15,38$, $p = 0,001$). Исходные

данные эхокардиографических показателей степени ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) не отличались в зависимости от развития или отсутствия гемодинамических осложнений раннего послеоперационного периода (средние КДР ЛЖ – 68,2 мм, КСР ЛЖ – 56,3 мм, иКДО – 118,9 мл/м² и иКСО – 81,2 мл/м², $p > 0,05$). На дооперационном этапе значения маркеров sST2, NT-proBNP, Galectin-3, hsTnI, CRP и IL-6 были достоверно выше ($p < 0,001$) у пациентов, у которых ранний послеоперационный период протекал с гемодинамическими осложнениями. При изолированном превышении NT-proBNP > 2136 пг/мл, осложненный период отмечен в 24,6% случаев, при изолированном превышении sST2 > 35,8 нг/мл – в 44,4% случаев, а при сочетанном повышении пороговых значений и sST2, и NT-proBNP – у 59,3% пациентов ($\chi^2 = 71,67$, $p = 0,001$). При оценке диагностической способности различных предикторов риска площадь под ROC-кривой максимальная при включении в модель прогнозирования исходных значений обоих биомаркеров sST2 и NT-proBNP (0,792, 95% ДИ 0,709–0,846), что достоверно больше, чем при использовании биомаркеров по отдельности ($p < 0,05$).

INDEPENDENT PREDICTORS OF LOW-CARDIAC OUTPUT SYNDROME IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN CAD PATIENTS: THE ROLE OF MODERN BIOMARKERS

V. Shumavets

Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology»

Key words: Cardiac surgery; Cardiac biomarkers; ST-2; NT-pro BNP; Clinical prediction rule; Prospective studies; Risk assessment.

FOR REFERENCES. V. Shumavets. Independent predictors of low-cardiac output syndrome in the early postoperative period in CAD patients: the role of modern biomarkers. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1681–1687.

Cardiac biomarkers are recommended to stratify the risk of surgery in general surgical practice, but their adoption in cardiac surgery patients is limited. The aim of our study is assessing the prognostic possibility and predictive significance of modern cardiac-specific biomarkers (NT-proBNP, sST-2, hsTn-I, Galectin-3, hsCRP and IL-6) in the determining of patient-oriented treatment strategies. In the open prospective cohort study 352 patients with moderate or severe functional ischemic mitral regurgitation (IMR) were included. The inclusion criteria in the study were the reduced myocardial contractility (LV EF < 40%) in chronic CAD patients. CABG combined with mitral valve repair was performed in 239 patients (67.9%), mitral valve replacement in 35 patients (9.9%), and isolated in 78 patients (22.2%). The primary end-point of the study was defined as a complicated postoperative period with worsening of heart failure. Complicated postoperative period has been registered in 80 patients (22.7% of cases). The complicated early postoperative period did not

relate to surgical strategies ($\chi^2 = 0.398$, $p = 0.528$). We didn't find any difference in the degree of left ventricle (LV) remodeling between patients with complicated or not postoperative course (mean LV EDD – 68.2 mm, LV ESD – 56.3 mm, iEDV – 118.9 ml/m² and iESV – 81.2 ml/m², $p > 0.05$). By contrast, all of the used pre-operative biomarker tests differed in the examined groups of patients ($p < 0,001$). The complicated postoperative course was observed in 24.6% of cases with isolated elevation of NT-proBNP > 136 pg/ml, in 44.4% of cases with isolated elevation of sST2 > 35.8 ng/ml, and 59.3% of cases in combined increase in thresholds and sST2 and NT-proBNP ($\chi^2 = 71.67$, $p = 0.001$). The highest quality of the model and the estimate forecast of the postoperative low-output syndrome was measured for sST2 and NT-proBNP biomarkers (AUC = 0,792, 95% CI 0,709–0,846). The inclusion of both thresholds of sST2 and NT-proBNP retained their reliable influence on the forecast, with the model showed a high level of consent (79.7% of correctly recognized cases).

Сердечно-сосудистые осложнения, синдром малого сердечного выброса и прогрессирование сердечной недостаточности (СН) в раннем послеоперационном периоде являются основными причинами госпитальной летальности после кардиохирургического вмешательства среди пациентов со сниженной сократительной способностью миокарда [1]. В настоящее время при калькуляции риска госпитальной летальности после операции на «открытом сердце» для шкалы Euroscore II используются только клинические и анамнестические данные [2].

Кардиальные биомаркеры рекомендованы для стратификации риска операций в общехирургической практике [3], однако данные об их применении у пациентов кардиохирургического профиля ограничены [4, 5, 6]. Клинический протокол диагностики и лечения заболеваний, осложненных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (постановление МЗ РБ от 06.06.2017 № 59), предполагает определение уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического прополипептида (NT-proBNP) с целью диагностики и оценки прогноза пациентов. Рекомендации Европейского общества кардиологов (2016), а также Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца (2017) указывают на возможность применения и других биомаркеров (таких как биомаркеры миокардиального фиброза sST-2, Galectin-3, высокочувствительного тропонина и др.) для уточнения прогноза и стратификации риска пациентов с ХСН [7]. Данные профиля биомаркеров могут явиться дополнительным триггером в определении тактики и стратегии лечения конкретного пациента, поскольку не только дополняют клиническую картину, но и помогают выявить декомпенсацию процессов, которые вовлечены в патологический круг формирования ХСН [8].

Материалы и методы

В открытое проспективное когортное исследование с 2013 по 2019 гг. с целью изучения физиологической роли и прогностической значимости кардиальных биомаркеров было включено 352 пациента с ишемической болезнью

сердца (ИБС) с функциональной ишемической митральной недостаточностью (ИМН) умеренной и выше степени. Критериями включения в исследование биомаркеров являлось снижение сократительной способности миокарда у пациентов (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 40%), которым планировалось выполнение оперативного лечения «на открытом сердце». Получено одобрение локального этического комитета для данного исследования.

Первичная конечная точка исследования определена как осложненный послеоперационный период по течению сердечной недостаточности (длительность инотропной терапии более 24 ч, применение внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК), механического обхода ЛЖ или госпитальная летальность).

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) с пластикой митрального клапана выполнено у 239 пациентов (67,9%), с протезированием митрального клапана – у 35 пациентов (9,9%), а в изолированном виде – у 78 пациентов (22,2%). Хирургическая тактика продиктована выраженностью ИМН и выполнялась в соответствии с разработанным алгоритмом выбора метода лечения. При комплексной оценке градации митральной недостаточности она признана выраженной степени у 221 пациента (62,8%), умеренной степени диагностирована у 115 пациентов (32,7%), и незначительной степени – у 16 пациентов (4,5%).

Тяжесть клинических проявлений и выраженность ишемического ремоделирования ЛЖ в исследуемой когорте пациентов представлена в таблице 1. В целом необходимо отметить серьезное проявление клиники ХСН, значительную дилатацию полости ЛЖ с резко сниженной его сократимостью.

Результаты

Критерии гемодинамически осложненного послеоперационного периода отмечены у 80 пациентов (22,7% случаев). Причем развитие синдрома малого сердечного выброса, требующего расширенных лечебных мероприятий, зависело от объема оперативного лечения у пациентов и исходной выражен-

Показатель	Изолированное АКШ (n = 78)	Пластика МК (n = 239)	Протезирование МК (n = 35)	P
Возраст, годы	62,2 ± 7,8	61,3 ± 7,5	62,9 ± 7,6	0,39
III и IV ФК стенокардии напряжения, абс. число (%)	38 (48,1)	182 (76,8)	32 (91,4)	0,01
Мерцательная аритмия, абс. число (%)	11 (13,9)	76 (32,1)	23 (65,7)	0,01
Сахарный диабет, абс. число (%)	22 (27,8%)	72 (30,4%)	13 (37,1%)	0,68
ХБП, абс. число (%)	11 (13,9%)	29 (12,2%)	5 (14,3%)	0,89
СКФ СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	70 ± 20,9	68,8 ± 19,7	63,7 ± 18,4	0,29
Риск по Euroscore II, %	2,30 (1,3 ÷ 3,6)	4,68 (3,24 ÷ 7,39)	7,5 (4,5 ÷ 12,2)	0,01
Тест 6-ти минутной ходьбы, м	298,1 ± 59,7	258,8 ± 94,7	217,2 ± 76,3	0,01
КДД, мм	64,47 ± 6,53	67,18 ± 6,98	71,2 ± 5,97	0,01
КСД, мм	51,05 ± 7,94	54,82 ± 7,57	59,17 ± 6,42	0,01
иКДО, мл/м ²	104,35 ± 23,45	113,28 ± 29,1	127,89 ± 28,5	0,01
иКСО, мл/м ²	67,17 ± 20,3	75,57 ± 24,48	85,86 ± 21,4	0,01
ФВ ЛЖ, %	36,58 ± 4,88	34,22 ± 4,91	33,09 ± 5,29	0,01
ИЛС миокарда ЛЖ, ед.	2,1 ± 0,29	2,18 ± 0,3	2,2 ± 0,29	0,01
сДЛА, мм рт. ст.	33 ± 10,1	44,8 ± 13,9	54,5 ± 14,5	0,01
ПЖ передне-задний размер, мм	26,69 ± 4,094	28,84 ± 5,068	32,52 ± 6,662	0,01
MP, степень	2,02 ± 0,4	2,95 ± 0,5	3,4 ± 0,46	0,01
PISA ERO, см ²	0,16 ± 0,07	0,25 ± 0,1	0,32 ± 0,08	0,01
Объем MP, мл	22,04 ± 8,43	36,34 ± 13,73	47,33 ± 18,01	0,01
Степень регургитации ТК	1,61 ± 0,65	2,2 ± 0,75	2,68 ± 0,76	0,01

ФК – функциональный класс, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Euroscore II – шкала оценки риска госпитальной летальности после кардиохирургического вмешательства, КДД – конечный диастолический диаметр, КСД – конечно систолический диаметр, ФВ – фракция выброса, иКДО – индекс конечно-диастолического объема, иКСО – индекс конечно-систолического объема, ИЛС – индекс локальной сократимости, сДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ПЖ – правый желудочек, MP – митральная регургитация, ТК – трикуспидальный клапан

ности ИМН. Так, среди пациентов с ИБС осложненный послеоперационный период после изолированного АКШ отмечен у 6 пациентов (7,7%), среди пациентов с пластикой митрального клапана (МК) – у 63 пациентов (26,4%), а в группе протезирования МК – у 11 пациентов (31,4%). При этом уровень осложненного раннего послеоперационного периода не отличался в группе пластики или протезирования митрального клапана ($\chi^2 = 0,398$, $p = 0,528$). Частота развития сердечно-сосудистых осложнений также достоверно отличалась среди пациентов с разной выраженностью ИМН до операции ($\chi^2 = 15,38$, $p = 0,001$). Данные о течении послеоперационного периода в зависимости от объема операции и выраженности ИМН представлены на рисунке 1.

При оценке исходных данных эхокардиографии (рисунок 2) показатели степени ремоделирования ЛЖ не отличались в зависимости от развития или отсутствия гемодинамических осложнений раннего послеоперационного периода (средние КДР ЛЖ – 68,2 мм, КСР ЛЖ – 56,3 мм, иКДО – 118,9 мл/м² и иКСО – 81,2 мл/м², $p > 0,05$). Только исходная фракция выброса ЛЖ и систолическое ДЛА отличалась среди пациентов с развитием синдрома малого сердечного выброса в раннем послеоперационном периоде или нет ($p = 0,01$), хотя с клинической точки зрения и ФВ ЛЖ $32,7 \pm 4,5$ и $30,4 \pm 4,2\%$ являются очень низкими показателями.

Поскольку общепринятые клинические признаки не выявили какой либо прогностической значимости для стратификации риска развития осложненного, с точки зрения гемодинамики, послеоперационного периода была изучена динамика, закономерности и выявление прогностической ценности новых кардиальных биомаркеров (миокардиального ремоделирования, миокардиального стресса, миокардиального повреждения и воспаления) в ближайшем послеоперационном периоде после выполнения операции на открытом сердце у пациентов со сниженной сократительной способностью миокарда.

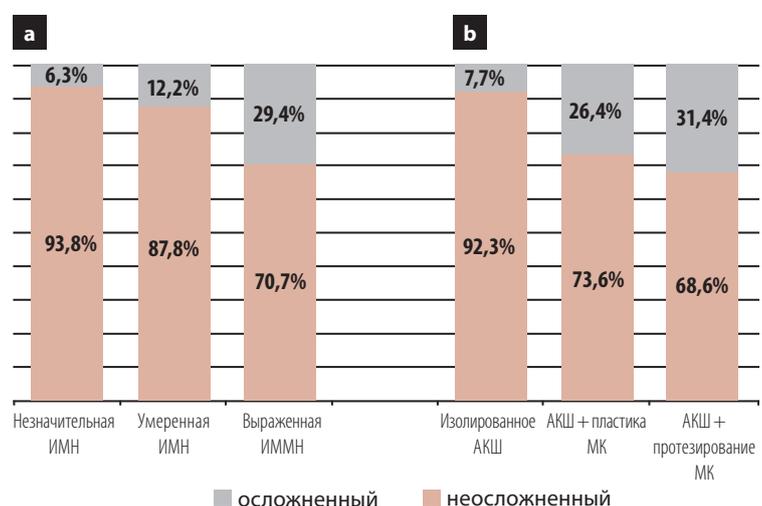
При оценке прогностического значения дооперационных уровней показателя высоко-

Таблица 1. Основные клинико-демографические и эхокардиографические характеристики пациентов

Table 1. Clinical and Echocardiographic characteristics of the patients at baseline

Рисунок 1. Течение послеоперационного периода в зависимости от выраженности ИМН (a) и объема оперативного лечения (b)

Figure 1. Complicated postoperative course according to IMR grade (a) or surgery type (b)



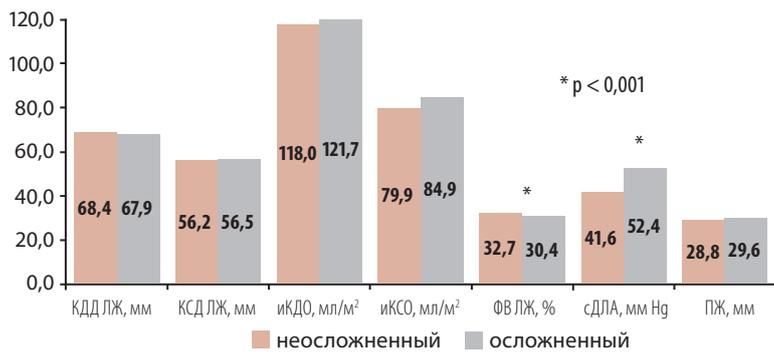


Рисунок 2. Исходные эхокардиографические данные в зависимости от течения послеоперационного периода

Figure 2. Echocardiographic dates according to complicated postoperative course

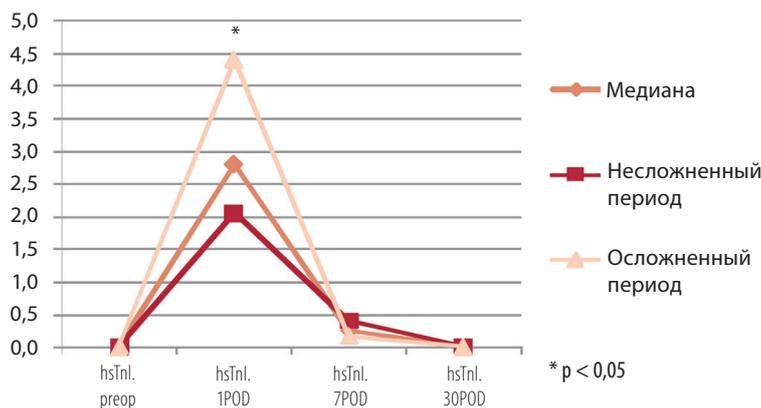
чувствительный тропонин I (hsTnI) выявлены достоверные различия среди пациентов с осложненным и неосложненным течением послеоперационного периода ($p = 0,001$). hsTnI у пациентов с неосложненным течением детектировался на уровне 0,005 (0,003 ÷ 0,014) нг/мл, однако медиана hsTnI у пациентов с осложненным по сердечной недостаточности послеоперационном периоде 0,013 (0,005 ÷ 0,03) нг/мл было ниже 99% перцентиля МДУ, поэтому комментировать это повышение затруднительно.

Абсолютно иная ситуация при оценке изменений уровня тропонина в послеоперационном периоде. У пациентов с осложненным, в виде синдрома малого сердечного выброса, послеоперационном периоде имеется значительное достоверное превышение уровня hsTnI с медианой равной 3,66 (2,37÷6,35) нг/мл. Это достоверно больше как по сравнению с пациентами с неосложненным течением 1,73 (1,07÷3,41) нг/мл ($p = 0,001$), так и уже не говоря с реферетными значениями (рисунок 3). Это еще раз подчеркивает важность ишемического повреждения в формировании синдрома малого сердечного выброса в послеоперационном периоде.

В отличие от показателей Эхо-кардиографии, где практически ни по одному параметру не было выявлено отличий среди пациентов с неосложненным и осложненным течением послеоперационного периода, при проведении анализа биомаркеров все из изучаемых тестов на дооперационном этапе отличались в изучаемых когортах пациентов.

Рисунок 3. hsTnI в зависимости от течения послеоперационного периода

Figure 3. hsTnI according to complicated postoperative course



Уровень стимулирующий фактор роста ST2 (sST2) достоверно отличался и был значительно выше у пациентов с осложненным послеоперационным периодом 43,439 (28,18 ÷ 60,47) и 23,54 (18,99 ÷ 29,92) нг/мл соответственно ($p = 0,001$).

Уровень NT-proBNP достоверно отличался и был значительно выше у пациентов с осложненным послеоперационным периодом 3364 (1754 ÷ 6737) и 1235 (644,2 ÷ 2717,7) пг/мл соответственно ($p = 0,001$).

Уровень Galectin-3 достоверно отличался и был значительно выше у пациентов с осложненным послеоперационным периодом 17,4 (11,9 ÷ 22,78) и 14,4 (10,95 ÷ 17,95) нг/мл соответственно ($p = 0,020$).

Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) достоверно отличался и был значительно выше у пациентов с осложненным послеоперационным периодом 5,4 (1,7 ÷ 14,2) и 2,4 (1,23 ÷ 6,75) мг/л соответственно ($p = 0,013$).

Уровень интерлейкина 6 (IL-6) достоверно отличался и был значительно выше у пациентов с осложненным послеоперационным периодом 6,08 (2,48 ÷ 13,05) и 3,14 (2,06 ÷ 5,98) нг/мл соответственно ($p = 0,010$).

Причем эта же тенденция сохраняется и в раннем послеоперационном периоде с превышением уровней sST2, NT-proBNP, hsCRP у пациентов с осложненным послеоперационным периодом.

Так в 1-е сутки после операции прирост уровня sST2 в 6,4–7,1 раз привел к детекции его уровня у пациентов с гемодинамически осложненным послеоперационным периодом на значении с медианой 344,5 (144,6 ÷ 397,3) по сравнению с пациентами с неосложненным течением 228,9 (110,1 ÷ 342,8) нг/мл ($p = 0,019$).

Рост NT-proBNP в течение первых 24 ч после операции составил в 2,1 – 3,73 раза, и его уровень был незначительно больше среди пациентов с клиникой синдрома малого сердечного выброса – 7461 (3985,5 ÷ 14201) и 6448 (3502,75 ÷ 11031,5) пг/мл соответственно ($p = 0,25$).

Значительный рост уровня hsCRP был также отмечен в обеих группах, но как и NT-proBNP его показатели достоверно не отличались к 24 ч после операции у пациентов с осложненным или нет по сердечной недостаточности послеоперационном периоде (115,7 (80,775÷177) и 94,5 (70,8÷142,65) мл/л соответственно, $p = 0,223$).

Динамика уровня вышеописанных биомаркеров в зависимости от развития сердечно-сосудистых осложнений в раннем послеоперационном периоде или их отсутствия представлена на рисунке 4.

Основные данные эхокардиографии, отображающие нарушение сократительной способности сердца и расширение его полости, а также параметры профиля биомаркеров

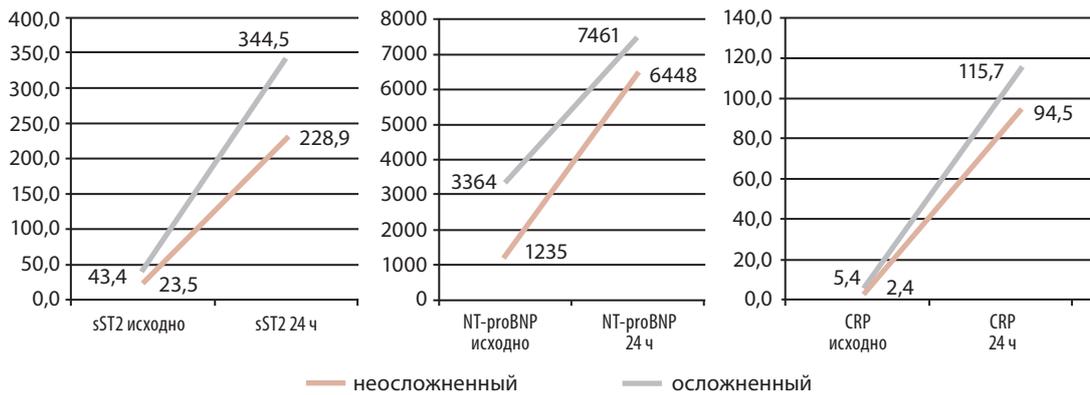


Рисунок 4. Динамика sST2, NT-proBNP и hsCRP в зависимости от течения послеоперационного периода

Figure 4. sST2, NT-proBNP and hsCRP dynamic changing in first 24 hours postop according to complicated postoperative course

были выбраны для построения прогностической модели осложненного (с точки зрения нарушений гемодинамики) течения послеоперационного периода у пациентов с кардиомиопатиями. Данные ROC-анализа представлены на рисунке 5.

Значения площади под кривыми операционных характеристик (AUC) для показателя sST2 и NT-proBNP максимальные, соответствуют критерию хорошей и очень хорошей модели и статистически достоверны (таблица 2).

При проведении непараметрического сравнения разница AUC для sST2 и NT-proBNP составила 0,51, однако достоверности различий не получено ($p = 0,23$). При этом разница AUC для sST2 и значением ФВ ЛЖ и разница AUC для sST2 и hsTnI была статистически достоверной ($\Delta AUC 0,134$, $p = 0,009$ и $\Delta AUC 0,134$, $p = 0,011$ соответственно).

Максимальная мера качества модели в целом при проведении ROC-анализа соответствует показателю исходного уровня sST2 и составила 0,72, затем следует показатель уровня NT-proBNP – 0,67 (рисунок 6).

Пороговые значения независимых предикторов, выявленных в ходе анализа дооперационных данных, диагностическая и прогностическая их значимость для прогнозирования осложненного течения послеоперационного периода определены используя кривые операционных характеристик с учетом требования баланса и максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели (таблица 3).

При проведении бинарной однофакторной логистической регрессии (goodness-

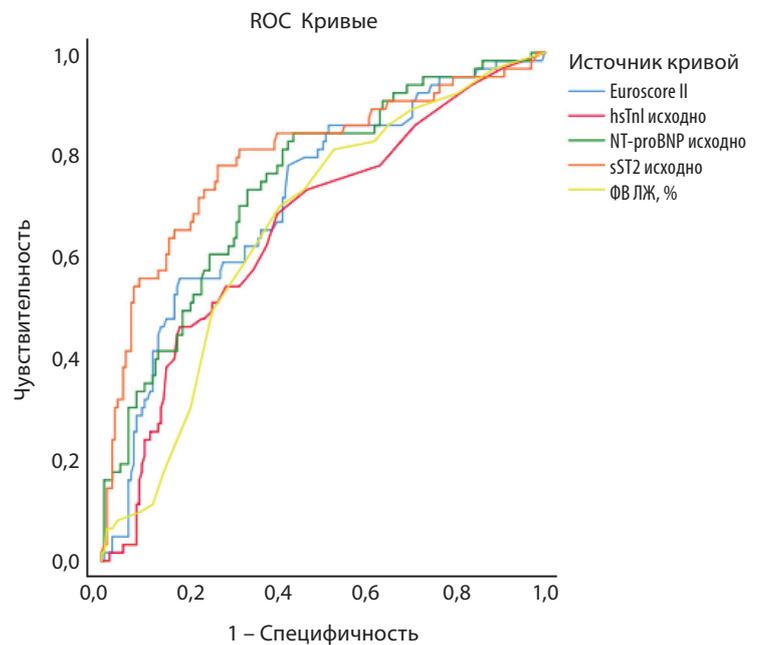


Рисунок 5. ROC-кривые для показателей профиля биомаркеров и клинических факторов как предикторов осложненного течения послеоперационного периода

Figure 5. Biomarker profile ROC-curve as predicting complicated postoperative course

of-fit Hosmer and Lemeshow Test – 0,602, Nagelkerke R^2 – 0,25 и 72,9 – 78,5% верно распознанных случаев) как уровень sST2, так и уровень NT-proBNP являлись достоверными предикторами осложненного течения послеоперационного периода. Так при превышении предоперационного порогового

Таблица 2. Значения площади под кривыми (AUC) по прогнозу осложненного течения послеоперационного периода

Table 2. ROC-curve area as predicting complicated postoperative course

Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая знач.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
sST2 исходно	0,793	0,037	0,000	0,721	0,865
NT-proBNP исходно	0,742	0,036	0,000	0,670	0,813
ФВ ЛЖ,%	0,659	0,039	0,000	0,583	0,735
hsTnI исходно	0,659	0,040	0,000	0,579	0,738
Euroscore II	0,715	0,038	0,000	0,640	0,789

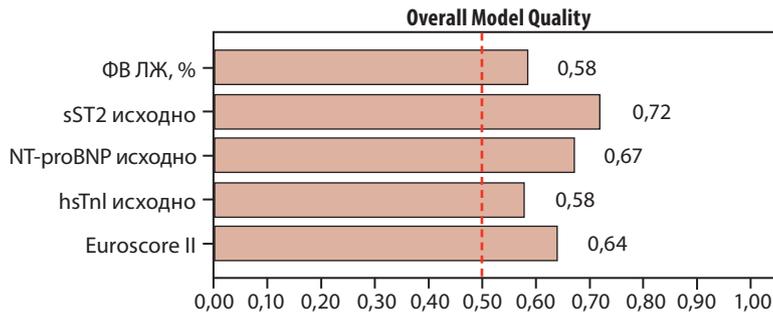


Рисунок 6. Мера качества моделей прогнозирования осложненного по сердечной недостаточности послеоперационного периода

Figure 6. Overall model quality for different preoperative predictors

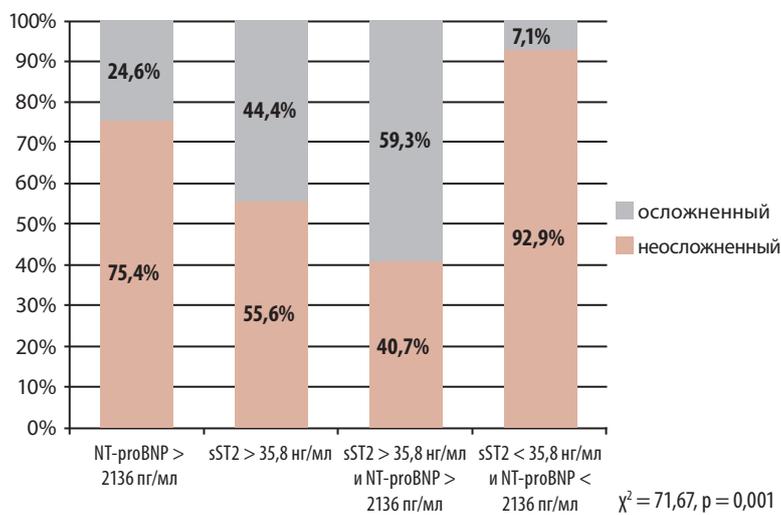


Рисунок 7. Повышение прогностической ценности при совместном применении sST2 и NT-proBNP по сравнению с изолированным включением

Figure 7. Isolated and combined value of NT-pro BNP and sST-2 for risk assessment

уровня sST2 35,8 нг/мл у пациентов с ФВ ЛЖ менее 40% отношение шансов (ОШ) осложненного течения послеоперационного периода составляет 8,587 (95% ДИ 4,59 – 16,05, $p = 0,001$). В этой же когорте пациентов при превышении предоперационного порогового уровня NT-proBNP 2136 пг/мл ОШ осложненного течения послеоперационного периода равно 4,94 (95% ДИ 2,68 – 9,09, $p = 0,001$).

При проведении многофакторного анализа у пациентов с ФВ ЛЖ менее 40% с включением в модель обоих пороговых значений и sST2, и NT-proBNP сохранили свое достоверное влияние на прогноз. Модель показала высокий уровень согласия (критерий goodness-of-fit Hosmer and Lemeshow Test = 0,602), критерий детерминации Nagelkerke $R^2 = 0,336$ и 79,7% верно распознанных случаев. Коэффициенты регрессионного анализа представлены в таблице 4.

В исследуемой когорте из 352 пациентов изолированное превышение уровня NT-proBNP > 136 пг/мл отмечено у 61 пациента, осложненный период был у 15 из них (24,6% случаев), изолированное превышение детектируемого уровня sST2 > 35,8 нг/мл было у 27 пациентов, осложненный послеоперационный период отмечен у 12 (44,4% случаев), а сочетанное повышение пороговых значений и sST2 и NT-proBNP – у 54 пациентов, при этом осложненный период отмечен у 32 из них (59,3% случаев), при отсутствии элевации ни по одному из биомаркеров (169 пациентов) частота развития сердечной недостаточности после операции составляет 7,1% ($\chi^2 = 71,67, p = 0,001$). Данные представлены на рисунке 8.

При оценке диагностической способности различных предикторов риска (рисунок 8) площадь под ROC-кривой также была мак-

Таблица 3. Пороговые значения предикторов развития синдрома малого сердечного выброса, диагностическая и прогностическая их значимость

Table 3. Cut-off value and diagnostic probability for biomarker as predictor of complicated postoperative course

Предикторы риска	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	+ПЦ	-ПЦ	Диагностическая точность
sST2 исходно	$\geq 35,8$ нг/мл	71,9%	91,8%	60,3%	85%	78,5%
NT-proBNP исходно	≥ 2136 пг/мл	69,8%	68,9%	44,8%	85,9%	68,42%
hsTnI на 24 ч после операции	$\geq 3,38$ нг/мл	62,5%	71,2%	46,5%	82,9%	70,4%

Таблица 4. Коэффициенты многофакторной бинарной логистической регрессии прогнозирования осложненного по сердечной недостаточности послеоперационного периода с включение пороговых значений sST2 и NT-proBNP

Table 4. Multivariate regression analysis coefficients for prediction of complicated postoperative course

Предиктор	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Exp (B)	Асимптотический 95% доверительный интервал	
					Нижняя граница	Верхняя граница
NT-proBNP > 2136 пг/мл	1,24	0,347	12,8	3,455	1,752	6,814
sST-2 > 38,5 нг/мл	1,95	0,291	65,6	7,073	3,59	13,91

симальной при применении в модели прогнозирования исходных значений обоих биомаркеров sST2 и NT-proBNP (0,792, 95% ДИ 0,709 – 0,846). Ее значение было достоверно больше, чем при использовании каждого из указанных биомаркеров по отдельности (ΔAUC с NT-proBNP = $-0,056$, $p = 0,05$, ΔAUC с sST2 = $-0,14$, $p = 0,104$).

Выводы:

1. Критерии осложненного послеоперационного периода по течению сердечной недостаточности (длительность инотропной терапии более 24 ч, применение внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК), механического обхода ЛЖ или госпитальная летальность) отмечены у 22,7% пациентов. При этом частота осложненного раннего послеоперационного периода не отличалась в группе пластики или протезирования.

2. В отличие от показателей эхокардиографии, при проведении анализа биомаркеров все из изучаемых тестов (sST2, NT-proBNP, Galectin-3, hsTnI, CRP и IL-6) на дооперационном этапе достоверно отличались в сравниваемых когортах пациентов.

3. Для показателя sST2 и NT-proBNP AUC для оценки прогноза осложненного течения послеоперационного периода и мера качества модели были максимальные.

4. При превышении установленного предоперационного порогового уровня sST2 35,8 нг/мл у пациентов с ФВ ЛЖ < 40% отношение шансов осложненного течения послеоперационного периода составляет 8,587, а превышение уровня NT-proBNP 2136 пг/мл – 4,94. В многофакторной модели с включением обоих пороговых значений и sST2, и NT-proBNP сохранили свое достоверное влияние на прогноз. Модель показала высокий уровень согласия (79,7% верно распознанных случаев).

REFERENCES

1. Mebazaa, A., Pitsis, A. A., Rudiger, A., et al (2010). Clinical review: practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Critical care* (London, England), 14(2), 201–215. <https://doi.org/10.1186/cc8153>
2. Nashef, S. A., Roques, F., Sharples, L. D., Nilsson, J., Smith, C., Goldstone, A. R., & Lockowandt, U. (2012). EuroSCORE II. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 41(4), 734–745. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs043>
3. Halvorsen, S., Mehilli, J., Cassese, S., Hall, T. S., ... Touyz, R. M. (2022). 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *European heart journal*, 43(39), 3826–3924. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>
4. Dolapoglu, A., Avcı, E., Yildirim, T., Kadi, H., & Celik, A. (2019). Using Soluble ST2 to Predict Adverse Postoperative Outcomes in Patients with Impaired Left Ventricular Function Undergoing Coronary Bypass Surgery. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(9), 572. <https://doi.org/10.3390/medicina55090572>
5. Patel, D. M., Thiessen-Philbrook, H., Brown, J. R., McArthur, E., Moledina, D. G., Mansour, S. G., Shlipak, M. G., Koynier, J. L., Kavsak, P., Whitlock, R. P., Everett, A. D.,

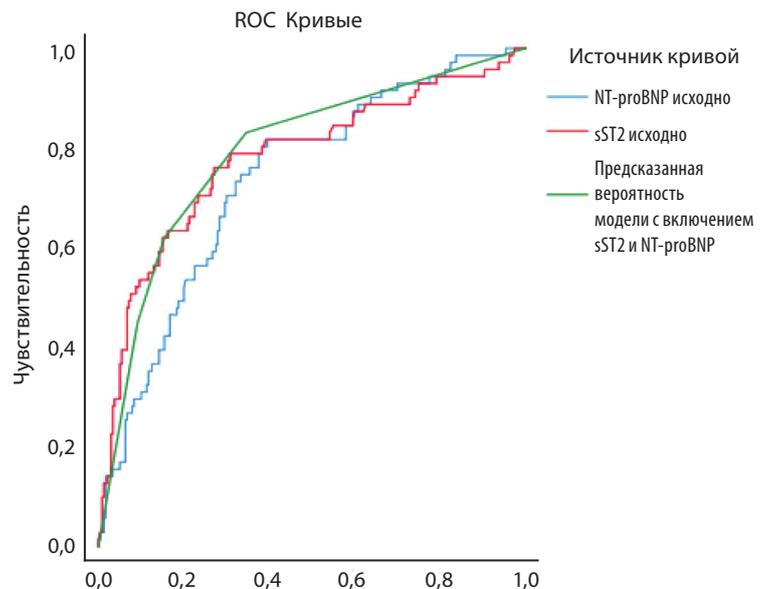


Рисунок 8. ROC-кривые для изолированного и комбинированного применения показателей профиля биомаркеров

Figure 8. ROC-curves for isolated and combined of NT-pro BNP and sST-2 applying

5. При включении в модель прогнозирования исходных значений обоих биомаркеров sST2 и NT-proBNP предиктивная способность и качество модели прогнозирования была достоверно выше. При изолированном превышении уровня NT-proBNP > 2136 пг/мл, осложненный период отмечен в 24,6% случаев, при изолированном превышении детектируемого уровня sST2 > 35,8 нг/мл – в 44,4% случаев, а при сочетанном повышении пороговых значений и sST2 и NT-proBNP – у 59,3% пациентов.

Конфликт интересов: нет.

6. Malenka, D. J., Garg, A. X., Coca, S. G., & Parikh, C. R. (2020). Association of plasma-soluble ST2 and galectin-3 with cardiovascular events and mortality following cardiac surgery. *American heart journal*, 220, 253–263. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.11.014>
7. Ramkumar, N., Jacobs, J. P., Berman, R. B., Parker, D. M., MacKenzie, T. A., Likosky, D. S., DiScipio, A., Malenka, D. J., & Brown, J. R. (2019). Cardiac Biomarkers Predict Long-term Survival After Cardiac Surgery. *The Annals of thoracic surgery*, 108(6), 1776–1782. <https://doi.org/10.1016/j.athorasur.2019.04.123>
8. Heidenreich, P. A., Bozkurt, B., Aguilar, C. W., ... Yancy, C. W. (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(17), 1757–1780. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.011>
9. Taub, P. R., Daniels, L. B., & Maisel, A. S. (2009). Usefulness of B-type natriuretic peptide levels in predicting hemodynamic and clinical decompensation. *Heart failure clinics*, 5(2), 169–175. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2008.11.009>

Поступила 03.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1688>

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БЕЛКОВ В ЭРИТРОЦИТАРНЫХ МЕМБРАНАХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Е.Н. Найда^{1,3}, Д.С. Герасименко¹, Е.И. Слобожанина², Н.П. Митьковская^{1,4}

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь¹

ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси»²

УЗ «5-я городская клиническая больница», Минск, Беларусь³

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь⁴

УДК 616.12-008.331.1:616.155.1:577.112

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гиперинтенсивность белого вещества, лакунарные инфаркты, ацетилхолинэстераза, метгемоглобинредуктаза.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Е.Н. Найда, Д.С. Герасименко, Е.И. Слобожанина, Н.П. Митьковская. Структурно-функциональное состояние белков в эритроцитарных мембранах пациентов с артериальной гипертензией. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 2, С. 1688–1692.

Цель. Изучить структурно-функциональное состояние белков в мембранах эритроцитов пациентов с артериальной гипертензией без поражения головного мозга, пациентов с артериальной гипертензией и бессимптомным поражением головного мозга, пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения.

Методы. В исследование включено 47 пациентов с диагнозом артериальная гипертензия (АГ). Группы исследования формировались на основании выявленных изменений головного мозга (ГМ) при проведении магнитно-резонансной томографии.

Были выделены следующие группы:

1-пациенты с артериальной гипертензией без поражения головного мозга (ПГМ)

2-пациенты с артериальной гипертензией и бессимптомным поражением головного мозга (БПГМ)

3-пациенты с перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК)

Результаты. При проведении сравнительного анализа нарушений структурно-функционального состояния белков в мембранах эритроцитов у пациентов с АГ без ПГМ, у пациентов с АГ и БПГМ, визуализированным при проведении МРТ и пациентов, перенесших ОНМК получены следующие данные:

1. В группах пациентов с АГ и БПГМ, и пациентов с перенесенным ОНМК значение максимальной скорости реакции (V_{макс}) достоверно ниже, чем в группе пациентов с АГ без ПГМ.

2. Повышение константы Михаэлиса (K_М) отмечено в группах пациентов с АГ без ПГМ и с БПГМ по сравнению с группой пациентов с перенесенным ОНМК.

Заключение. У пациентов с артериальной гипертензией нарушается структурно-функциональное состояние белков в мембранах эритроцитов в зависимости от тяжести поражения головного мозга.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF PROTEINS IN ERYTHROCYTE MEMBRANES OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

E. N. Naida^{1,3}, D.S. Gerasimenok¹, E.I. Slobozhanina², N.P. Mitkovskaya^{1,4}

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus¹

SSI "Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus"²

5th Minsk City Hospital³

Republican Scientific & Practical Center «Cardiology», Minsk, Republic of Belarus⁴

Key words: arterial hypertension, white matter hyperintensity, lacunar infarcts, acetylcholinesterase, methemoglobin reductase.

FOR REFERENCES. E. N. Naida, D.S. Gerasimenok, E.I. Slobozhanina, N.P. Mitkovskaya. Structural and functional state of proteins in erythrocyte membranes of patients with arterial hypertension. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1688–1692.

Objective. To study the structural and functional state of proteins in erythrocyte membranes of AH patients with asymptomatic brain lesions (ABL) and AH patients without brain lesions who suffered from cerebrovascular accident (CVA).

Methods. The study included 47 patients diagnosed with AH. The study groups were formed based on the detected neuroimaging changes in the brain and analysis of the structural and functional state of proteins in the membranes of erythrocytes in patients with AH.

The following groups were identified:

1-patients with AH without BL

2-patients with AH and ABL

3-patients with previous cerebrovascular accident

Results. A comparative analysis of abnormalities of structural and functional state of proteins in erythrocyte membranes in patients with AH without brain lesions, in patients with AH with asymptomatic brain lesions visualized by MRI, and patients who suffered from cerebrovascular accident showed the following:

1. In patients with AH with asymptomatic brain lesions, and in those suffered from cerebrovascular accident, the value of the maximum reaction

rate (Vmax) of AChE in erythrocyte membranes was significantly reduced in comparison with the values of this parameter in patients with AH without brain lesions (Figure 1).

2. The value of Michaelis constant (MC) for AChE in isolated erythrocyte membranes of patients with AH without brain lesions and with asymptomatic

brain lesions is increased compared with the group of patients with a history of cerebrovascular accident (Figure 2).

Conclusion. In patients with hypertension, the structural and functional state of proteins in erythrocyte membranes is disturbed, depending on the severity of the damage to the brain.

Введение

Артериальная гипертензия – это важная социально-экономическая и медицинская проблема во всем мире, приводящая к развитию таких грозных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных катастроф, как внезапная сердечная смерть (ВСС), инфаркт миокарда (ИМ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ОНМК. Распространенность АГ в популяции достигла приблизительно 30–45%, у лиц старше 60 лет – до 60–70%. Увеличение частоты сердечно-сосудистых событий в молодом и среднем возрасте привело к повышению госпитализаций преимущественно у пациентов в возрасте 35–44 года [1, 2]. В общей структуре смертности данная группа заболеваний занимает более 50% от всех причин.

АГ – это опасное заболевание, которое под воздействием повышенного артериального давления (АД) приводит к избирательному бессимптомному поражению органов-мишеней (БПОМ), таких как головной мозг (ГМ), сердце, почки, сосуды [3, 4]. В стандартный план обследования пациентов с АГ включено выявление маркеров БПОМ: микроальбуминурии (МАУ), определение скорости пульсовой волны, бляшек в сонных артериях, гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Согласно клиническим протоколам диагностики и лечения АГ обследование головного мозга в клинической практике не проводится, и его поражение констатируется на этапе развития осложнений.

Головной мозг является ранней мишенью при воздействии повышенного АД. Своевременная стабилизация высоких цифр АД предотвращает развитие фатальных и не фатальных цереброваскулярных заболеваний. При проведении обсервационных исследований было показано, что смертность от ОНМК растет от уровня САД – 115 мм рт. ст. и ДАД – 75 мм рт. ст. в логарифмической прогрессии [6]. Доля ОНМК, связанная с высоким АД составляет 54%, причем 85% – ишемические, и 15% – геморрагические. В 44% случаев поражение сосудов головного мозга выявляется при отсутствии каких-либо сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний у лиц среднего возраста.

Одними из маркеров поражения головного мозга при АГ являются гиперинтенсивность белого вещества ГМ (ГИБВ) и лакунарные инфаркты (ЛИ), которые зачастую располагаются в «немых» зонах и могут быть случайной находкой при проведении исследований. Наличие и выраженность пораже-

ний ГМ выявляется при проведении таких нейровизуализационных методов, как компьютерная томография (КТ) и МРТ, последнее является более полным исследованием, особенно при использовании режимов T2-ВИ и FLAER.

Несмотря на проведенные исследования, посвященные изучению артериальной гипертензии, многие вопросы патогенеза остаются недостаточно изученными. Одним из малоизученных и перспективных аспектов является структурно-функциональное состояние мембраны эритроцитов у пациентов с АГ. Эритроциты участвуют в реализации различных физиологических процессов в организме. Являясь одним из форменных элементов крови, эритроцит обеспечивает ее антиокислительный потенциал, снижает интенсивность процессов свободно-радикального окисления липидов, участвует в инактивации перекисей различного происхождения. Изучение изменений структурно-функционального состояния эритроцитов может способствовать конкретизации представлений об адаптационно-компенсаторных процессах и дисфункциях, развивающихся у пациентов с АГ и ПГМ.

Одним из таких направлений является исследование структурно-функционального состояния клеточных мембран. Изучение активности мембраносвязанных ферментов – ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и метгемоглобинредуктазы позволяют определить нарушение структурно-функционального состояния белков в мембранах эритроцитов. АХЭ подразделяется на специфическую (истинную) и псевдохолинэстеразу. В мембранах эритроцитах располагается истинная АХЭ, также она выявляется в головном мозге, в окончаниях нервных волокон, осуществляет передачу нервного импульса, участвует в регуляции обмена веществ, обеспечивает нейрогуморальную регуляцию организма. Этот фермент обладает высокой специфичностью к субстрату, основным продуктом гидролиза которого является ацетилхолин. Физиологическая роль АХЭ в эритроцитах человека полностью не установлена [8]. В настоящее время практически отсутствуют данные об активности мембраносвязанной АХЭ в эритроцитах при АГ [9, 10].

Мощная система антиоксидантной защиты эритроцитов обеспечивает оптимальное выполнение ими транспортной функции. Недостаточная эффективность антиоксидантной системы эритроцитов приводит к окислительному повреждению мембранных компонентов, снижению эффективности,

а иногда и к потере способности эритроцитов осуществлять функцию транспорта O_2 и CO_2 . Одной из особенностей эритроцитов является способность к адаптации, возникающая за счет способности связывания белков с мембраной и цитоскелетом, преобразованием в мембранных белках и белках цитоскелета, с последующим изменением проницаемости мембраны. Гемоглобин эритроцита способен связываться с мембраной. Данный процесс может быть, как обратимым, так и необратимым. При взаимодействии с мембраной частично окисленного Hb образуется мембраносвязанная NADH-метгемоглобинредуктаза. Железо присутствует в виде ферроформы (Fe(II)) в молекуле гемоглобина, при воздействии различных неблагоприятных факторов окисляется до ферриформы (Fe(III)) с образованием метгемоглобин (MetHb). Связывание атома железа с кислородом осуществляется в процессе оксигинации гемоглобина. Если железо гема окисляется до ферриформы (Fe(III)) с формированием MetHb – нарушается транспорт кислорода. Повышенное содержание MetHb приводит к образованию полностью или частично окисленных молекул гемоглобина с дальнейшим нарушением процессов оксигенации органов и тканей, и развитием их гипоксии. [11].

При проведении исследования выполнялся сравнительный анализ изменений структурно-функционального состояния мембранных белков у пациентов с АГ без поражения головного мозга (ПГМ), с бессимптомным поражением ГМ (БПГМ), выявленных при проведении МРТ, и у пациентов, перенесших ОНМК.

Во время исследования отмечено достоверное снижение максимальной скорости реакции ($V_{\text{макс}}$) антихолинэстеразы в группе пациентов с АГ с БПГМ и в группе пациентов с перенесенным ОНМК по сравнению со значениями данного значения в группе пациентов с АГ без ПГМ; повышение показателя константы Михаэлиса (K_M) в группах пациентов с АГ без ПГМ и АГ с БПГМ по сравнению с группой пациентов, перенесших ОНМК. Практически отсутствует изменение активности мембраносвязанной NADH-метгемоглобинредуктазы в группах пациентов с АГ без ПГМ и АГ с БПГМ, а в группе пациентов с перенесенным ОНМК по сравнению с предыдущими группами имелась тенденция к понижению активности мембраносвязанной NADH-метгемоглобинредуктазы.

Цель работы – изучить структурно-функциональное состояние белков в мембранах эритроцитов пациентов с артериальной гипертензией без поражения головного мозга, пациентов с артериальной гипертензией и бессимптомным поражением головного мозга, пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения.

Материалы и методы

В процессе работы проведено обследование 47 пациентов с диагнозом АГ, в возрасте от 30 до 59 лет. Отбор пациентов проводился в кардиологических отделениях УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» (БСМП), УЗ «5-я городская клиническая больница» (5ГКБ), терапевтических отделениях городских поликлиник. Диагноз АГ устанавливался при проведении нескольких измерений АД методом Короткова с выявлением уровня САД – 140 мм рт. ст. и выше, ДАД – 90 мм рт. ст. и выше. Отрезные точки при суточном мониторинге АД составили: 130 и 80 мм рт. ст. – среднесуточное, 135 и 85 мм рт. ст. – дневное, 120 и 70 мм рт. ст. – ночное.

Биофизические исследования крови проводились на базе государственного научного учреждения «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси». Активность ацетилхолинэстеразы в мембранах эритроцитов определяли по методу Элмана. К 3 мл суспензии мембран эритроцитов (концентрация белка 10 мкг/мл) в 100 мМ Na-фосфатном буфере (рН 8,0) добавляли 25 мкл раствора (5,5¢-дителибис-(2-нитробензойной кислоты) ДТНБ и различные количества субстрата (75 мМ раствор ацетилхолинбромида в 100 мМ растворе Na-фосфатного буфера, рН 8,0) (20, 40, 50, 100 и 200 мкл). Скорость ферментативной реакции оценивали по изменению светопоглощения образцов при $l = 412$ нм. Кинетические параметры реакции – максимальную скорость ($V_{\text{макс.}}$) и константу Михаэлиса (K_M), определяли по зависимости Лайнуивера-Берка.

Константа Михаэлиса – это один из важнейших параметров кинетики ферментативных реакций, характеризуется зависимостью скорости ферментативного процесса от концентрации субстрата, рассчитывается как параметр уравнения Михаэлиса–Ментен по кривой зависимости начальной скорости увеличения оптической плотности от концентрации антихолинэстеразы.

Определение активности мембраносвязанной фракции метгемоглобинредуктазы (NADH-цитохром b редуказы, диафоразы) проводили по скорости окисления NADH. К 3 мл реакционной смеси, содержащей 0,1 М Na-фосфатного буфера рН 7,0, 0,2 мМ $K_3Fe(CN)_6$ и 0,1 мМ NADH, рН 7,0 добавляли 0,2 мл суспензии мембран эритроцитов в тритоне X-100 (концентрация белка 1 мг/мл). Изменение оптической плотности раствора при $l = 340$ нм регистрировали в интервале времени 5–6 мин от начала реакции.

В исследовании использовались клинические, антропометрические, лабораторные (в том числе биофизические) и инструментальные методы. Выявление изменений белого вещества головного мозга (ГИБВ ГМ

или «немых» ЛИ) осуществлялось при помощи МРТ в режимах T2-ВИ и FLAER.

Формирование групп происходило на основании выявленных изменений ГМ при проведении МРТ.

В зависимости от выявленных изменений ГМ были выделены следующие группы:

1-пациенты с АГ без ПГМ (n = 16)

2-пациенты с АГ и БПГМ (n = 24)

3-пациенты с перенесенным ОНМК (n = 7)

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программ Statistica 10.0, Excel. Различия в группах были значимыми при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Проведение сравнительного анализа нарушений структурно-функционального состояния белков в мембранах эритроцитов у пациентов с АГ без ПГМ, у пациентов с АГ и БПГМ, визуализированным при проведении МРТ и пациентов, перенесших ОНМК получило следующие результаты:

1. Достоверно снижалось значение максимальной скорости реакции (V_{\max}) в группах пациентов с АГ и БПГМ, и пациентов с перенесенным ОНМК по сравнению с группой пациентов с АГ без ПГМ (рисунок 1).

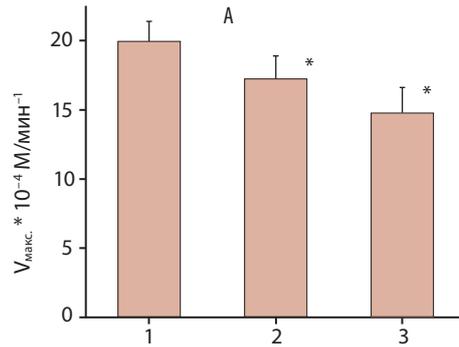
2. Значение константы Михаэлиса (КМ) повышалось в группах пациентов с АГ без ПГМ и с БПГМ, что не было отмечено в группе пациентов с перенесенным ОНМК (рисунок 2).

В проведенном исследовании дополнительно оценили параметры активности АХЭ пациентов с АГ сопровождающейся клиническими проявлениями и асимптомной (не сопровождающейся клиническими проявлениями) АГ без и с ПГМ и одинаковой степени тяжести и риска (АГ степень 1 риск 2, АГ степень 2 риск 3 и асимптомная АГ степень 1 риск 2 и бессимптомная АГ степень 2, риск 3). Была выявлена тенденция к снижению параметров АХЭ активности (значение максимальной скорости реакции (V_{\max}) и значение константы Михаэлиса (КМ) в эритроцитах пациентов с асимптомной АГ по сравнению с данными показателями пациентом с АГ, сопровождающейся клиническими проявлениями (таблица 1).

В группах пациентов с АГ без ПГМ и АГ с БПГМ практически не отмечалось изменение активности мембраносвязанной NADH-метгемоглобинредуктазы, в группе пациентов с ОНМК выявилось понижение активности мембраносвязанной NADH-метгемоглобинредуктазы (рисунок 3).

За 100% взято среднее значение активности фермента группы пациентов без ПГМ.

При проведении сравнительного анализа нарушений структурно-функционального состояния белков в мембранах эритроцитов у пациентов с АГ с БПГМ было выявлено, что изменения структурно-функционального

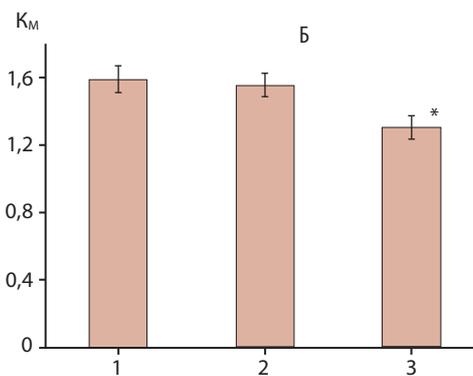


1-пациенты с артериальной гипертензией без поражения головного мозга
2-пациенты с артериальной гипертензией и бессимптомным поражением головного мозга
3-пациенты с перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения
* Достоверность анализируемого показателя при сопоставлении с группой пациентов с АГ без ПГМ ($p < 0,05$)

1-Patients with arterial hypertension without brain lesions
2-patients with arterial hypertension and asymptomatic brain lesions
3-patients with previous cerebrovascular accident
* Reliability of the analyzed parameter compared to the group of AH patients without brain lesions ($p < 0.05$)

Рисунок 1.
Максимальная скорость реакции (V_{\max}) АХЭ в мембранах, изолированных из эритроцитов

Figure 1.
Maximum reaction rate (V_{\max}) of AChE in membranes isolated from erythrocytes



1-пациенты с артериальной гипертензией без поражения головного мозга
2-пациенты с артериальной гипертензией и бессимптомным поражением головного мозга
3-пациенты с перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения
* Достоверность анализируемого показателя по сравнению с группой пациентов с АГ без ПГМ ($p < 0,05$)

1-Patients with arterial hypertension without brain lesions
2-patients with arterial hypertension and asymptomatic brain lesions
3-patients with previous cerebrovascular accident
* Reliability of the analyzed parameter compared to the group of AH patients without brain damage ($p < 0.05$)

Рисунок 2.
Активность ацетилхолинэстеразы (А– V_{\max} , Б – КМ) в мембранах, изолированных из эритроцитов

Figure 2.
Mean values of acetylcholinesterase activity parameters (A– V_{\max} , B–MC) in membranes isolated from erythrocytes

Таблица 1. Значения активности АХЭ в группах пациентов с АГ

Группы пациентов	(V_{\max})* 10^{-4} М/мин $^{-1}$	(КМ) ммоль
Артериальная гипертензия 1 риск 2	17,3±1,9	1,71±0,05
Асимптомная артериальная гипертензия 1 риск 2	14,15±2,0	1,4±0,06
Артериальная гипертензия 2 риск 3	19,3±1,6	1,2±0,15
Асимптомная артериальная гипертензия 2 риск 3	11,1±1,8*	1,1±0,07

Примечания: * Достоверность отличия показателя по сравнению с другими группами пациентов ($p < 0,05$).

Table 1. Parameters of acetylcholinesterase activity in isolated erythrocyte membranes of patients with arterial hypertension

Groups of examined patients	(V_{\max})* 10^{-4} М/мин $^{-1}$	(MC) mmol
Arterial hypertension 1 risk 2	17.3±1.9	1.71±0.05
Asymptomatic arterial hypertension 1 risk 2	14.15±2.0	1.4±0.06
Arterial hypertension 2 risk 3	19.3±1.6	1.2±0.15
Asymptomatic arterial hypertension 2 risk 3	11.1±1.8*	1.1±0.07

Notes: * Reliability of the difference in the indicator compared with other groups of patients ($p < 0.05$).

Рисунок 3. Активность мембраносвязанной NADH-метгемоглобин-редуктазы (%)

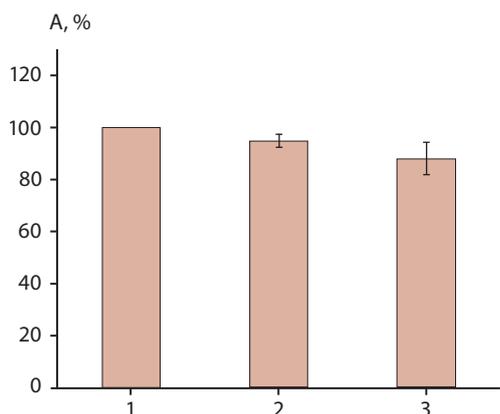


Figure 3. Mean values of membrane-associated NADH-methemoglobin reductase activity (%) in isolated erythrocyte membrane

1-пациенты с артериальной гипертензией без поражения головного мозга
 2-пациенты с артериальной гипертензией и бессимптомным поражением головного мозга
 3-пациенты с перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения
 1-Patients with arterial hypertension without brain lesions
 2-patients with arterial hypertension and asymptomatic brain lesions
 3-patients with previous cerebrovascular accident

Таблица 2. Результаты МРТ головного мозга

Показатель*	Пациенты с артериальной гипертензией и бессимптомным поражением головного мозга по данным МРТ и изменением структурно функционального состояния белков, (n = 19)	Пациенты с артериальной гипертензией и бессимптомным поражением головного мозга по данным МРТ и отсутствием изменений структурно функционального состояния белков, (n = 5)
Лакунарный инфаркт, % (n)	36,8 (7)	40,0 (2)
Гиперинтенсивность белого вещества головного мозга, % (n)	63,15 (12)	60,0 (3)

Примечание: * – достоверных различий не установлено.

Table 2. Brain MRI findings

Findings*	Patients with AH and asymptomatic brain lesion on MRI and change in structural and functional protein state (n = 19)	Patients with AH and asymptomatic brain lesion on MRI and no change in structural and functional protein state (n = 5)
Lacunar infarction, % (n)	36.8 (7)	40.0 (2)
White matter hyperintensity, % (n)	63.15 (12)	60.0 (3)

Note: * – no significant differences were found

REFERENCES

- Gąsecki D., Kwarciany M., Nyka W., Narkiewicz K. Hypertension, brain damage and cognitive decline. *Curr Hypertens Rep*, 2013, vol. 15, no. 6, pp. 547–558.
- Jennings J.R., Zanstra Y. Is the brain the essential in hypertension? *NeuroImage*, 2009, vol. 47, no. 3, pp. 914–921.
- Kleinschnitz C., Grund H., Winkler K., Armitage M.E., Jones E., Mittal M., Barit D., Schwarz T., Geis C., Kraft P., Barthel K., Schuhmann M.K., Herrmann A.M., Meuth S.G., Stoll G., Meurer S. Post-stroke inhibition of induced NADPH oxidase type 4 prevents oxidative stress and neurodegeneration. *PLoS Biology*, 2010, vol. 8, no. 9, pp.1–13.
- Suslina Z.A., Gulevskaya T.S., Maksimova M.YU., Morgunov V.A. *Narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya: diagnostika, lechenie, profilaktika* [Disorders of cerebral circulation: diagnosis, treatment, prevention]. M.: MEDpress-inform, 2016, 536 s. (in Russian).
- Benjamin P., Zeestraten E., Lambert C., Ster I.C., Williams O.A., Lawrence A.J., Patel B., MacKinnon A.D., Barrick T.R., Markus H.S. Progression of MRI markers in cerebral small vessel disease: Sample size considerations for clinical trials. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, vol. 36, no. 1, pp. 228–240.
- Lin Q., Huang W.Q., Ma Q.L., Lu C.X., Tong S.J., Ye J.H., Lin H.N., Gu L., Yi K.H., Cai L.L., Tzeng C.M. Incidence and risk factors of leukoaraiosis from 4683 hospital-

состояния белков наблюдается в 79,2% (n = 19) против 20,8% (n = 5) соответственно. Результаты представлены в таблице 2.

Заключение

В результате проведенного исследования установлено нарушение структурно-функционального состояния белков в мембранах эритроцитов, что отражено в снижении максимальной скорости реакции (V_{макс}) и константы Михаэлиса в группе пациентов с артериальной гипертензией и бессимптомным поражением головного мозга и их ростом в группе пациентов с перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения. При этом, отсутствует активность мембраносвязанной NADH-метгемоглобинредуктазы в группах пациентов с артериальной гипертензией без поражения головного мозга и с бессимптомным поражением головного мозга и снижается в группе пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения.

На сегодняшний день, остается открытым и перспективным вопрос о взаимосвязи между поражениями головного мозга, выявленными у пациентов с артериальной гипертензией при проведении магниторезонансной томографии, такими как гиперинтенсивность белого вещества головного мозга, лакунарный инфаркт, и уровнем нарушений структурно-функционального состояния белков в мембранах эритроцитов. Проведение данных исследований позволит разработать пороговые значения исследуемых показателей, которые могут служить маркерами поражения головного мозга, использовать их в клинической практике для определения вероятности развития данных изменений при артериальной гипертензии, что в свою очередь даст возможность снизить риск развития цереброваскулярных и сердечно-сосудистых катастроф с последующим снижением смертности и инвалидности особенно у лиц трудоспособного возраста.

- lized patients. A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*, 2017, vol. 96, no. 39, pp. e7682.
- Dobrytnina L.A., Gnedovskaya E.V., Sergeeva A.N., Krotanova M.V., Piradov M.A. MRT izmeneniya golovnogogo mozga pri vperveye diagnostirovannoy arterial'noj gipertenzii [MRT of brain changes in newly diagnosed hypertension]. *Annaly neurologii*, 2016, vol. 10, no. 3, pp. 25–32. (in Russian).
- Kalinina E.V., Chernov N.N., Novichkova M.D. Rol' glutationa, glutationtransferazy i glutaredoksina v regulyatsii redoks-zavisimyykh processov [The role of glutathione, glutathione transferase and glutaredoxin in the regulation of redox-dependent processes]. *Uspekhi biologicheskoy himii*, 2014, vol. 54, pp. 299–348. (in Russian).
- Vlachos D.G., Schulpis K.H., Antsaklis A., Mesogitis S., Biliatis I., Tsakiris S. Erythrocyte membrane AChE, Na, K-ATPase and Mg-ATPase activities in mothers and their premature neonates in relation to the mode of delivery. *Scand J Clin Lab Invest*, 2010, vol. 70, no. 8, pp. 568–574.
- Daniels G. Functions of red cell surface proteins. *Vox Sanguinis*, 2007, vol. 93, no. 4, pp. 331–340.
- Khaled F. Abuelez. Methemoglobinemia [electronic resource]. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/204178-overview>. (accessed 17.12.2021).

Поступила 25.08.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1693>

СКРИНИНГ ХОЛОДОВЫХ АНТИТЕЛ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ: ДА ИЛИ НЕТ?

И.И. Ушакова, Р.Р. Жмайлик, Р.Г. Ярош, М.Г. Колядко

ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Беларусь

УДК 616.12-089.8-74:612.13

Ключевые слова: *холодовые антитела, кардиохирургия, искусственное кровообращение, гипотермия, холодовая кровяная кардиоплегия.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. И.И. Ушакова, Р.Р. Жмайлик, Р.Г. Ярош, М.Г. Колядко. Скрининг холодových антител у пациентов при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения: да или нет? *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 2, С. 1693–1699.

Холодовые агглютинины являются IgM аутоантителами, связывающимися с антигенами на поверхности эритроцитов с большей аффинностью при низких температурах и теряющие активность при увеличении температуры до 37 °С. В популяции наличие холодových агглютининов может быть, как бессимптомным, так и проявляться клинически холодовой агглютининовой болезнью. Если данные антитела обнаруживаются в низких титрах или не вызывают клинической симптоматики при нормальной температуре тела, они считаются субклиническими или бессимптомными. В данной статье представлено два клинических случая выявления холодových

антител у пациентов, направленных на кардиохирургическое лечение с применением искусственного кровообращения. Данные случаи представляют интерес в связи с отсутствием четких показаний для предоперационного скрининга на наличие холодových антител. Кроме того, остается неясным в каком случае и при какой температуре достигается клинически значимая агглютинация в условиях системной гипотермии, кровяной холодовой кардиоплегии в случае выявления холодových агглютининов. В статье также рассматриваются тактики принятия решений при получении положительного результата скрининга.

SCREENING FOR COLD AGGLUTININS IN PATIENTS UNDERGOING CARDIAC SURGERY WITH CARDIOPULMONARY BYPASS: FOR AND AGAINST

I.I. Ushakova, R.R. Zhmailik, R.G. Yarosh, M.G. Kaliadka

Republican Scientific and Practical Centre of Cardiology

Key words: *cold agglutinins, cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, hypothermia, cold blood cardioplegia.*

FOR REFERENCES. I.I. Ushakova, R.R. Zhmailik, R.G. Yarosh, M.G. Kaliadka. Screening for cold agglutinins in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: for and against. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1693–1699.

Cold agglutinins are IgM autoantibodies that bind to antigens on the surface of erythrocytes with higher affinity at low temperatures and lose activity when the temperature increases to 37 °C. In the population, the presence of cold agglutinins can be both asymptomatic and clinically manifested by cold agglutinin disease. If these antibodies are detected in low titers or do not cause clinical symptoms at normal body temperature, they are considered subclinical or asymptomatic. This article presents two clinical cases of detection

of cold antibodies in patients directed to cardiac surgery treatment with the use of cardiopulmonary bypass. These cases are of interest due to the lack of clear indications for preoperative screening for cold antibodies. Besides, it remains unclear under what conditions and at what temperature clinically significant agglutination is achieved in cases of systemic hypothermia and with cold blood cardioplegia in case of detection of cold agglutinins. This article also discusses decision-making tactics after obtaining a positive screening result.

Введение

В современной кардиохирургии сложно представить операцию на сердце без использования искусственного кровообращения (ИК). Результат операции в большей мере связан с применением эффективных методов защиты миокарда – кардиоплегии. Цель кардиоплегии – обеспечить снижение потребности кардиомиоцитов в кислороде для предупреждения ишемических повреждений. Кроме кардиопротекторной функции также обеспечивается относительно бескровное («сухое») и неподвижное хирургическое поле [1]. В большинстве случаев кардиохирургические вмешательства проходят с применением холодной кровяной фармакологической гиперкалиевой кардиоплегии путём введения кристаллоидов, смешанных с аутологичной кровью из физиологического контура искусственного кровообращения [2]. Использование нормотермической (37 °С) или гипотермической (32–34 °С) перфузии зависит от местных протоколов перфузии в каждом кардиохирургическом центре. В то же время при кардиоплегии кровь охлаждается до 4–8 °С, в связи с тем, что (по закону q10) каждые 10 °С снижают потребление кислорода миокардом до 50% [3].

При возникающей индуцированной гипотермии остается открытым вопрос риска осложнений у пациентов с наличием холодových антител. Холодовые агглютинины активируют каскад комплемента, что приводит к внесосудистому и, в некоторой степени, внутрисосудистому гемолизу. Однако тяжесть гемолиза не зависит от концентрации в сыворотке крови холодových агглютининов [4]. Основное влияние оказывает тепловая амплитуда, которая определяется как диапазон температур, за пределами которого антитела, находящиеся в сыворотке крови, вызывают усиленное разрушение эритроцитов, несущих на своей поверхности антиген.

Холодовые антитела связываются с антигенами на поверхности эритроцитов с большей аффинностью при низких температурах и теряют активность при увеличении температуры до 37 °С. Если данные антитела обнаруживаются в низких титрах или не вызывают клинической симптоматики при нормальной температуре пациента, то холоддовая агглютинация считается субклинической или бессимптомной. На данный момент остается спорным вопрос: в каком случае и при какой температуре достигается клинически значимая агглютинация в условиях системной гипотермии и при кровяной холодной кардиоплегии [5].

В популяции наличие холодových агглютининов может быть как бессимптомным, так и проявляться клинически холоддовой агглютининовой болезнью. Согласно реко-

мендациям Первого Международного Консенсуса по лечению и диагностике аутоиммунных гемолитических анемий, холоддовая агглютининовая болезнь является редкой формой аутоиммунной гемолитической анемии, вызываемой холоддовыми агглютиниными, способными связываться с поверхностными антигенами эритроцитов [6]. Частота данного заболевания составляет 1,9 случаев на миллион населения в год [7]. Первичная холоддовая агглютининовая болезнь вызывает хронический гемолиз, при этом значимый титр холодových агглютининов чаще всего определяется как более чем 1:64 при 4 °С [6]. В случае бессимптомного наличия холодových агглютининов, как и в случае холоддовой агглютининовой болезни, аутоантитела направлены на одни и те же антигены эритроцитов (чаще всего ИН, I, i), но существенное различие заключается в том, что при бессимптомном течении холоддовые антитела поликлональны, вызывают агглютинацию при температуре ниже 25 °С, титр их невысок, до 1:64 при 4 °С и менее 1:16 при 22 °С. При холоддовой агглютининовой болезни антитела являются моноклональными и вызывают агглютинацию при 30–37 °С, обнаруживаются в высоких титрах, более 1: 512 при 4 °С, более 1:128 при 22 °С [8]. Образование аутоантител к эритроцитарным антигенам часто происходит в результате иммунных реакций на определенные инфекции и опухолевые процессы. С этим синдромом связывают различные вирусные и бактериальные инфекционные агенты: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* sp., вирус Эпштейн-Барра, цитомегаловирус, аденовирус, вирус гриппа А, вирус иммунодефицита человека [9].

Специфический скрининг на холоддовые антитела включает исследование наличия агглютинации сыворотки крови пациента и стандартных эритроцитов при разных температурах. Реактивность холодových антител определяется при 4 °С, 22 °С, 30 °С, 37 °С. Холодовые антитела, реактивные при температуре более 30 °С потенциально могут быть клинически значимыми независимо от титра [10]. Ожидается, что агглютинация будет происходить в самом высоком титре при 4 °С с последующим уменьшением аффинности и титра по мере повышения температуры инкубации. Поддержание температуры тела пациента выше температуры тепловой амплитуды предотвратит связывание антигенов эритроцитов и холодových антител, что снизит риск возможных осложнений [5].

Пациенты и с холоддовой агглютининовой болезнью, и с наличием холодových агглютининов без клинической симптоматики подвержены риску осложнений при кардиохирургических оперативных вмешательствах с гипотермией, требующих искусственного

кровообращения (ИК) [11]. Частота осложнений в среднем достигает 4%. Среди них наиболее часто встречаются массивная агглютинация эритроцитов, клинически значимый гемолиз и микроваскулярный тромбоз [3].

Цель исследования

Оценить необходимость скрининга холодовых агглютининов у пациентов, направленных на выполнение оперативных вмешательств на сердце с применением искусственного кровообращения.

Клиническое наблюдение 1

Пациент Ч., 59 лет, при поступлении предъявлял жалобы на боли в нижних конечностях при ходьбе на расстояние до 200 м, головокружение. Пациент был госпитализирован в Республиканский научно-практический центр «Кардиология» для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения.

Анамнез: считает себя больным с 2021 года, в последнее время снизилась толерантность к нагрузке, участились случаи головокружения, шум в голове, ухудшение памяти, был эпизод преходящей слепоты на левый глаз (до 9 минут) с последующей слабостью в правой руке. Лечился амбулаторно и стационарно.

Диагноз на момент поступления: цереброваскулярная болезнь (ЦВБ). Облитерирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий (стеноз внутренней сонной артерии слева – 80%). Динамическое нарушение кровообращения. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения (ХНМК) 2 ст. Артериальная гипертензия 2 степени, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ФК1 (Н1).

В процессе обследования пациенту выполнена эхокардиография (ЭХО-КГ), по данным которой были выявлены нарушения локальной сократимости миокарда по следующему сегменту левого желудочка (ЛЖ): гипокинез – базальный передне-перегородочный, базальный перегородочный, средний задний, средний нижний сегменты. Акинез выявлен в базальном нижнем сегменте ЛЖ. Индекс локальной сократимости миокарда (ИЛС) = 1,38. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ = 48 % по методу Симпсона.

Данные коронарографии: ствол левой коронарной артерии (ЛКА) – атеросклеротически изменен, без значимого стенозирования, бифуркация. Огибающая ветвь ЛКА – атеросклеротически изменена на протяжении, неровности контуров, без значимого стенозирования. Передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) – атеросклеротически изменена на протяжении, неровность контуров, стенозирование в 1 сегменте 60–75%. Правая коронарная артерия (ПКА): окклюзия от устья, частичное фрагментарное заполне-

ние дистальных отделов по меж- и внутрисистемным коллатералям. Тип кровоснабжения миокарда: правый.

Лабораторные данные представлены в таблице 1. В первичном общем анализе крови (ОАК) при поступлении выявлена анемия легкой степени, снижение гематокрита, ускоренная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитоз. В биохимическом анализе крови (БАК) была обнаружена билирубинемия за счет фракции непрямого билирубина. При определении группы крови и аллоиммунных антител были выявлены холодовые агглютинины (реакция положительная на 3+) (Рисунок 1).

Осмотр гематолога: при планировании оперативного вмешательства, в случае необходимости быстрого снижения титра холодовых антител и профилактики гемолитической анемии выполнить сеансы плазмафереза № 2–3 под контролем титра антител. Выставлен диагноз: лабораторное выявление аллоиммунных холодовых антител, вне гемолитического криза. Анемия хронического заболевания.

Заключение консилиума: учитывая высокий риск открытого вмешательства, возможность выполнения эндоваскулярной коррекции стеноза передней межжелудочковой ветви, холодовые антитела, сбалансированный тип кровоснабжения сердца, хорошо развитую сеть коллатералей пациенту показано двухэтапное вмешательство: эверсионная каротидная эндартерэктомия (КЭА) из внутренней сонной артерии (ВСА) слева, коронарография, эндоваскулярная баллонная дилатация (ЭБД) и стентирование коронарных артерий в одну госпитализацию.

Пациенту проведены 2 сеанса плазмосепарации с плазмообменом с интервалом в 2 дня. Лабораторные данные перед оперативным вмешательством представлены в Таблице 1. Было обнаружено, что анемия легкой степени сохраняется, гематокрит остался ниже верхней границы референтного интервала. Титр холодовых антител снизился до полного отсутствия при температуре +37 °С.



Рисунок 1. Выявление холодовых антител с помощью гелевой технологии. Слева отрицательный результат, компактный осадок эритроцитов на дне микропробирки. Справа сыворотка крови пациента Ч., результат положительный, агглютинировавшие клетки распределились в толще геля

Figure 1. Detection of cold antibodies using gel technology. On the left side there is a negative result with compact precipitate of erythrocytes at the bottom of the microprobe. On the right side, patient's H. blood serum with positive result (agglutinated cells distributed over the thickness of the gel)

Таблица 1. Динамика изменения показателей лабораторных данных пациента Ч.

Показатель	Референтные интервалы	Исходно при поступлении	После плазмосепарации с плазмообменом
Общий анализ крови			
Гемоглобин, г/л	120–150	115	119
Количество эритроцитов, × 10 ¹² /л	4–5	4,05	4,3
Гематокрит, %	40–52	35	37,5
Скорость оседания эритроцитов по Вестергрену, мм/час	0–20	90	10
Количество лейкоцитов, × 10 ⁹ /л	4–9	10,6	11,3
Биохимический анализ крови			
ЛДГ ¹ общий, Е/л	125–220	140	154
Билирубин общий, мкмоль/л	3,4–20,5	25,5	6,9
Билирубин прямой, мкмоль/л	0–8,6	10,5	3,2
Билирубин не прямой, мкмоль/л	3–11,9	15	3,7
Гаптоглобин, г/л	0,14–2,58	4,16	2,05
Иммуногематологический анализ крови			
Группа крови	–	O (I)	O (I)
Антиген системы резус	–	RhD-	RhD-
Аллоиммунные антитела	отсутствуют	отсутствуют	отсутствуют
Непрямая проба Кумбса	отрицательная	отрицательная	отрицательная
Прямая проба Кумбса	отрицательная	отрицательная	отрицательная
Холодовые антитела	отсутствуют	обнаружены	обнаружены
Титр холодных антител	–	+ 4 °C – 1:64, + 20 °C – 1:8, + 37 °C – 1:2	+ 4 °C – 1:4; + 20 °C – 1:2; + 37 °C – отсутствуют

Примечания: ¹ ЛДГ-лактатдегидрогеназа.

Table 1. Dynamics of changes in the parameters of the laboratory data of patient H.

Parameter	Reference interval	On the admission	After plasma separation and plasma exchange
Complete blood count			
Hemoglobin, g/L	120–150	115	119
Red blood cells, × 10 ¹² /L	4–5	4.05	4.3
Hematocrit, %	40–52	35	37.5
Erythrocyte sedimentation rate, Westergren, mm/hour	0–20	90	10
White blood cells, ×10 ⁹ /L	4–9	10.6	11.3
Biochemical blood analysis			
LDH ¹ total, E/L	125–220	140	154
Bilirubin total, μmol/L	3.4–20.5	25.5	6.9
Bilirubin direct, μmol/L	0–8.6	10.5	3.2
Bilirubin indirect, μmol/L	3–11.9	15	3.7
Haptoglobin, g/L	0.14-2.58	4.16	2.05
Immunohematological blood analysis			
Blood type	–	O (I)	O (I)
Rh (D) antigen	–	RhD-	RhD-
Alloimmune antibodies	negative	negative	negative
Indirect Coombs test	negative	negative	negative
Direct Coombs test	negative	negative	negative
Cold agglutinins	negative	positive	positive
Titer of cold agglutinins	–	+ 4 °C – 1:64, + 20 °C – 1:8, + 37 °C – 1:2	+ 4 °C – 1:4; + 20 °C – 1:2; + 37 °C – absent

Notes: ¹ Lactate dehydrogenase.

Выполнено: КЭА из общей сонной артерии (ОСА), ВСА, наружной сонной артерии (НСА) слева, ЭБД и стентирование коронарных артерий 1, 2 и 3 сегмента ПКА, 1 сегмента ПМЖВ.

Пациент выписан на амбулаторное лечение под наблюдение хирурга, кардиолога поликлиники.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Ш., 64 года, была госпитализирована в Республиканский научно-практический центр «Кардиология» для планового оперативного лечения. При поступлении предъявляла жалобы на одышку при физической нагрузке (ходьба около 200 м), подъем на высоту 2 этажа, эпизоды сердцебиения.

Анамнез: считает себя больной с 2006 года, когда выявлена хроническая ишемическая болезнь сердца. В последнее время нарушился ритм, снизилась толерантность к нагрузке, уменьшилась дистанция ходьбы, усилилась одышка. Лечилась амбулаторно и стационарно.

Диагноз на момент поступления: комбинированный митрально-аортальный порок. Недостаточность аортального клапана с регургитацией 2 ст. Сочетанный порок митрального клапана: стеноз (1,3 см²) и недостаточность трехстворчатого клапана с регургитацией 3 ст. Постоянная форма фибрилляции предсердий с нормосистолией желудочков. Вторичная легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии 83 мм рт. ст.). НПА. ХСН ФК III NYHA. Пациентке выполнена ЭХО-КГ, по данным которой нарушения локальной сократимости ЛЖ отсутствуют. Индекс локальной сократимости миокарда (ИЛС) = 1. ФВ = 68% по методу Симпсона. Митральный клапан: выраженный фиброз створок, хорд, грубый кальциноз кольца, подвижность створок ограничена. SMK – 1,3 см² – стеноз МК. Митральная регургитация 2–3 степени, Vena contracta составляет 6 мм. Трикуспидальный клапан: дилатация кольца. Трикуспидальная регургитация 3 степени, Vena contracta составляет 6 мм, PISA: ERO = 0,33 см², объем трикуспидальной регургитации = 37 мл.

Данные ангиографии коронарных артерий: определяются коронаро-лёгочные фи- стулы: ветвь малого диаметра (до 2 мм) с делением на более мелкие ветви от 1-сегмента ПМЖВ к передней стенке легочного ствола; ветвь малого диаметра (2–2,5 мм) с делением на более мелкие ветви от 1 сегмента ПКА к передней стенке легочного ствола. По заключению консилиума пациентке показано хирургическое лечение: протезирование митрального клапана, пластика трикуспидального клапана, ликвидация коронаро-легочных фистул (ПКА, ПМЖВ) в условиях ИК.

Осмотр гематолога: с учетом лабораторных признаков гемолитического процесса на фоне обнаружения холодовых антител оперативное вмешательство сопряжено с высоким риском фатальных осложнений. Рекомендовано амбулаторное дообследование: уровень билирубина (прямого и непрямого), ЛДГ, гаптоглобина в динамике, проба Кумбса прямая и непрямая, УЗИ органов брюшной полости (размеры печени, селезенки). После полученных результатов тестов – решение вопроса о необходимости специфического лечения. Данные лабораторных обследований представлены в Таблице 2.

В первичном ОАК: анемии не обнаружено, гематокрит снижен, количество эритроцитов выше референтного интервала. В БАК ЛДГ увеличен, билирубинемия за счет фракций прямого и непрямого билирубина, гаптоглобин резко снижен. При определении группы крови выявлены холодовые агглютинины, С3d компонент комплемента (Рисунок 2).

Заключение консилиума: Учитывая высокий риск предстоящей операции (протезирование митрального клапана, пластика трехстворчатого клапана, ликвидация коронаро-легочных фистул) и отсутствие в настоящий момент жизненных показаний к хирургическому вмешательству, рекомендовано наблюдение и лечение гематолога по месту жительства с последующей госпитализацией для хирургического лечения после курса лечения.

Пациентка выписана на амбулаторное лечение под наблюдение гематолога и кардиолога по месту жительства.

Обсуждение

ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология» является учреждением, оказывающим кардиохирургическую помощь населению РБ. В течение 2021 года было проведено 560 операций аортокоронарного шунтирования, 263 коррекции приобретенных пороков сердца, 124 протезирования по поводу аневризмы грудного отдела аорты, 46 трансплантаций сердца, 477 имплантаций электрокардиостимуляторов и других устройств, 1701 рентгенэндоваскулярная манипуляция, 1312 коронароангиографий. При этом операций в условиях искусственного кровообращения было проведено 1070, что составляет в среднем около 40 процентов от аналогичных операций по стране (2678).

В клинико-диагностической лаборатории РНПЦ «Кардиология» рутинный скрининг аллоиммунных антител (непрямая проба Кумбса) проводится при определении группы крови. Для этого используется гелевая технология (гелевые карты ID LISS/Coombs, Bio-Rad, USA). ID-карта LISS/Coombs имеет

Таблица 2. Лабораторные данные пациентки Ш.

Показатель	Референтные интервалы	Исходно при поступлении
Общий анализ крови		
Гемоглобин, г/л	120–150	124
Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	4–5	5,15
Гематокрит, %	40–52	39,7
Скорость оседания эритроцитов по Вестергрену, мм/час	0–20	11
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/л$	4–9	6,7
Биохимический анализ крови		
ЛДГ общий, Е/л	125–220	264
Билирубин общий, мкмоль/л	3,4–20,5	89,3
Билирубин прямой, мкмоль/л	0–8,6	23,8
Билирубин непрямой, мкмоль/л	3–11,9	65,5
Гаптоглобин, г/л	0,14–2,58	< 0,08
Иммуногематологический анализ крови		
Группа крови	–	A (II)
Антиген системы резус	–	RhD+
Аллоиммунные антитела	отсутствуют	В связи с неспецифической холодовой агглютинацией сыворотки установить наличие аллоиммунных антител не представляется возможным
Непрямая проба Кумбса	отрицательная	положительная
Прямая проба Кумбса	отрицательная	положительная
Холодовые антитела	отсутствуют	обнаружены
Титр холодовых антител	–	+ 4 °C – 1:16, + 20 °C – 1:2, + 37 °C – не обнаружены

Примечание: ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Table 2. Laboratory data of patient Sh.

Parameter	Reference interval	On the admission
Complete blood count		
Hemoglobin, g/L	120–150	124
Red blood cells, $\times 10^{12}/L$	4–5	5.15
Hematocrit, %	40–52	39.7
Erythrocyte sedimentation rate, Westergren, mm/hour	0–20	11
White blood cells, $\times 10^9/L$	4–9	6.7
Biochemical blood analysis		
LDH ¹ total, E/L	125–220	264
Bilirubin total, $\mu\text{mol}/L$	3.4–20.5	89.3
Bilirubin direct, $\mu\text{mol}/L$	0–8.6	23.8
Bilirubin indirect, $\mu\text{mol}/L$	3–11.9	65.5
Haptoglobin, g/L	0.14–2.58	< 0.08
Immunohematological blood analysis		
Blood type	–	A (II)
Rh (D) antigen	–	RhD+
Alloimmune antibodies	negative	Due to the not specified cold agglutination of the serum it is not possible to establish the presence of alloimmune antibodies
Indirect Coombs test	negative	positive
Direct Coombs test	negative	positive
Cold agglutinins	negative	positive
Titer of cold agglutinins	–	+ 4 °C – 1:16, + 20 °C – 1:2, + 37 °C – absent

Note: LDH – lactat dehydrogenase.

Рисунок 2. Выявление холодowych антител с помощью гелевой технологии. Слева сыворотка крови пациентки Ш., реакция положительная, агглютинировавшие клетки образовали тонкую красную линию на поверхности геля (4+)



Figure 2. Detection of cold antibodies using gel technology. On the left, there is the blood serum of patient Sh., the reaction is positive, the agglutinated cells formed a thin red line on the surface of the gel (4+)

в своем составе 3 микропробирки, соединенные в единый блок, содержащих антиглобулиновый реагент, являющийся смесью кроличьего IgG и моноклонального реагента С3d (клеточная линия С-139-9) в гелевом матрикс. В микропробирки вносится по 50 мкл реагентов ID-DiaCell I-II-III. В каждую микропробирку добавляется по 25 мкл плазмы или сыворотки пациента. ID-карта инкубируется при 37 °С в течение 15 минут (ID-Incubator 37 SI, DiaMed-ID). Далее ID-карта центрифугируется 10 минут в ID-центрифуге 6 S (Bio-Rad, USA). На финальном этапе визуально регистрируется и интерпретируется результат. Данный тест обладает высокой чувствительностью для выявления IgG антител, но мало эффективен для обнаружения холодowych антител, так как они являются IgM.

Для скрининга холодowych антител используются специальные гелевые карты ID-Card NaCl, Enzyme Test and Cold Agglutinins (Bio-Rad, USA), тестирование проводится с помощью солевого метода при 4 °С и реагентов ID-DiaCell I-II-III (Bio-Rad, USA). Перед использованием гелевые карты помещаются в холодильник на 2 часа при $t = 2 - 8$ °С. Используются предварительно охлажденные в холодильнике стандартные эритроциты и образцы. Вносится по 50 мкл стандартных эритроцитов ID-DiaCell I-II-III в соответствующие микропробирки. В каждую микропробирку добавляется предварительно охлажденная плазма или сыворотка пациента в объеме 25 мкл. ID-карта инкубируется в течение 30 минут при $t = 2 - 8$ °С. Далее ID-карта центрифугируется в течение 10 минут в ID-центрифуге. Результат учитывается визуально.

Менеджмент ведения пациентов с холодowymi агглютинами в контексте гипотермии зависит от времени их обнаружения [9]. Выявление холодowych антител на этапе определения тактики планового лечения позволяет тщательно оценить риск вмешательства с вовлечением всех возможных методов для снижения риска агглютинации. В первую очередь, необходима консультация гемато-

лога для правильной стратификации риска на основании данных о титре антител и тепловой амплитуде. Пациентам с высоким титром может потребоваться плазмаферез для снижения количества циркулирующих антител. Измерение температуры должно выполняться как минимум в двух точках для большей точности. Следует тщательно защищать конечности и другие места, подверженные охлаждению. Для этого можно использовать обогревающие одеяла, термостабилизирующие матрасы. Кроме того, необходимо рассмотреть меры, направленные на предотвращение спонтанного охлаждения тела пациента, включая адекватное прогревание вводимых внутривенно жидкостей и препаратов крови, а также поддержание температуры воздуха в операционной на уровне 30 °С. Переливание препаратов крови, богатых плазмой, следует по возможности ограничить, чтобы избежать резкого повышения уровня комплемента, который может спровоцировать гемолиз. Одной из возможных тактик является выполнение альтернативных вмешательств без применения ИК, на «работающем сердце». Однако, в некоторых ситуациях применение ИК является единственно возможным вариантом, в этом случае рекомендуется проводить ИК в нормотермических условиях и с тепловой кардиopleгией.

Одним из наиболее тяжелых обстоятельств является обнаружение холодowych агглютининов в процессе операции, что требует быстрого принятия решений и изменения оперативной тактики. Данная ситуация чаще всего возникает при экстренном вмешательстве и отсутствии времени для лабораторного тестирования. При этом в первую очередь необходимо обеспечить вышеупомянутые меры при наличии холодовой агглютинации. В случаях, когда выполнение операции без гипотермии невозможно, то необходимо обеспечить условия гипотермии при температуре выше тепловой амплитуды [9].

Необходимость скрининга пациентов, поступающих в стационар для кардиохирургического вмешательства с применением методов ИК на наличие холодowych агглютининов, остается дискуссионным вопросом в связи с малым количеством описанных клинических случаев и отсутствием возможности использования рутинных методов скрининга на этапе планирования операции.

Jaïn и др. считают, что тестирование на наличие холодowych агглютининов является трудоемким, затратным и не влияет на исход после операции. В качестве альтернативы исследователи предлагают тщательный сбор предоперационного анамнеза, бдительность во время проведения вмешательства

и оптимизацию искусственного кровообращения при наличии показаний [5]. Однако в некоторых клинических случаях, при стенозе ствола левой коронарной артерии и/или поражении коронарного русла по типу «стволового» может привести к неадекватной защите миокарда, неспособности поддерживать достаточную температуру и неполному удалению остаточных микросгустков [12]. Sarrafpour и др. столкнулись с ситуацией случайного выявления холодовых агглютининов при экстренном протезировании аорты по поводу ее расслоения типа А по Стенфорду. При этом, несмотря на соблюдение всех рекомендаций, у пациента в послеоперационном периоде развилось острое повреждение почек, которое ассоциировалось с выраженным гемолизом и разрешилось к 5 суткам [14]. Barbara и др. проанализировали исходы после операции на сердце с ИК у 16 пациентов с холодовыми агглютинами и установили, что 10 из них потребовалась в дальнейшем инотропная инфузионная поддержка эпинефрином, допаминном, милриноном. Для двоих из них необходимо было провести внутриаортальную баллонную контрпульсацию. У одного пациента был выявлен гемолиз на 3-й и 5-й день после операции [8].

Ряд авторов сообщает, что проведение скрининга у пациентов перед кардиохирургическими вмешательствами позволило избежать осложнений на послеоперационном этапе. Bras и др. провели модифицированную операцию Бенталла и протезирование восходящей дуги аорты по поводу диссек-

ции аорты у пациента с холодовыми антителами без последующего гемолиза и органной дисфункции [14]. Ogawa и др. сообщают, что в связи с результатами скрининга изменили тактику вмешательства и провели нормотермическую операцию на сердце с тепловой кардиopleгией у пациента с недостаточностью митрального клапана и стенозом коронарных артерий [15].

Заключение

Скрининг на наличие холодовых агглютининов является обязательным при планировании оперативного лечения с использованием кровяной холодовой кардиopleгии с целью профилактики осложнений. Применение предоперационного скрининга на наличие холодовых антител поможет спланировать вмешательство, а также избежать серьезных осложнений. В случае получения положительного результата на наличие холодовых агглютининов необходима консультация гематолога, определение титра антител, проведение лечения (в частности проведения сеанса плазмообмена) для снижения риска развития агглютинации, контрольное определение титра антител и необходимо рассмотреть возможность проведения вмешательства в условиях нормотермии.

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- Carvajal C, Goyal A, Tadi P. *Cardioplegia*. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing LLC, 2022.
- Abah U., Garfield P., Ishaq M. R., De Silva R. Is cold or warm blood cardioplegia superior for myocardial protection? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2012, vol.14, pp. 848–855. doi:10.1093/icvts/ivs069.
- Sapatnekar S., Figueroa P. I. Cold Antibodies in Cardiovascular Surgery Is Preoperative Screening Necessary. *Am J Clin Pathol*. 2016, vol.145, no.6, pp. 789–795. doi:10.1093/ajcp/aqw054.
- Swiecicki P. L., Hegerova L. T., Gertz M. A. Cold agglutinin disease. *Blood*. 2013, vol. 122, no. 7, pp. 1114–1121. doi:10.1182/blood-2013-02-474437.
- Jain M. D., Cabrerizo-Sanchez R., Karkouti K., Yau T., Pendergrast J. M., C.M. Cserti-Gazdewich Seek and you shall find—but then what do you do? Cold agglutinins in cardiopulmonary bypass and a single-center experience with cold agglutinin screening before cardiac surgery. *Transfusion Medicine Reviews*. 2013, vol. 27, no. 2, pp. 65–73.
- Jäger U., Barcellona W., Broome C.M., M.A. Gertz, A. Hill, Hill Q.A., Jilma B., Kuter D.J., Michel M., Montillo M., Röth A., Zeerleder S.S., Berentsen S. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Reviews*. 2019. doi: 10.1016/j.blre.2019.100648.
- Berentsen S., Barcellona W., D'Sa S., Randen U., Tvedt T. H. A., Fattizzo B., Haukas E., Kell M., Brudevold R., Dahm A.E. A., Dalgaard J., Frøen H., Hallstensen R.F., Jæger P. H., Hjorth-Hansen H., Mæleka A., Oksman M., Rolke J., Sekhar M., Sørbø, J.H., Tjønnfjord E., Tsykunova G., Tjønnfjord G.E. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood*. 2020, vol. 136, no. 4, pp. 480–488.
- Barbara D.W., Mauermann W.J., Neal Jr., Abel M.D., Schaff H.V., Winters J.L. Cold agglutinins in patients undergoing cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013, vol.146, no. 3, pp.668–680. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.03.009.
- Patel P.A., Ghadimi K., Coetzee E., Myburgh A., Swanevelde J., Gutsche J.T. and Augoustides J.G.T. Incidental cold agglutinins in cardiac surgery – intraoperative surprises and team-based problem-solving strategies during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017, vol. 31, no., pp.1109–1118. doi: 10.1053/j.jvca.2016.06.024.
- Hopkins C., Walters T.K. Thermal amplitude test. *Immunohematology*. 2013, vol. 29, no. 2, pp. 49–50.
- Alizadeh K. Problems of cold agglutinins in cardiac surgery: how to manage cardiopulmonary bypass and myocardial protection. *J Cardiothorac Med*, 2014, vol. 2, no. 1, pp. 137–140.
- Chung E., Park S., Lee J. Incidentally discovered cold hemagglutinin disease with massive blood clots in the cardioplegia line and coronary artery, during coronary artery bypass graft. *J Cardiothorac Surg*, 2020, vol. 15, no. 1, p.79. doi: 10.1186/s13019-020-01130-1.
- Sarrafpour S, Bose R. Deep hypothermic circulatory arrest for emergency repair of type A aortic dissection in a patient with cold agglutinins. *J Extra Corpor Technol*. 2021, vol. 53, no. 4, pp. 299–301. doi: 10.1182/ject-2100024.
- Bras J, Uminski K, Ponnampalam A. Cold agglutinin disease complicating management of aortic dissection. *Transfus Apher Sci*. 2018, vol. 57, no. 2, pp. 236–238. doi:10.1016/j.transci.2018.02.024.
- Ogawa T. Cold agglutinins in a patient undergoing normothermic cardiac operation with warm cardioplegia. *BMJ Case Rep*. 2017. doi: 10.1136/bcr-2017-221888.

Поступила 19.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1700>

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И РИСКИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ: СОВРЕМЕННЫЙ АСПЕКТ ПРОБЛЕМЫ

А.Ю. Захарко, А.С. Подгорная, О.В. Мурашко

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь

УДК 618.173-085.357-06:616.14-005.6/7

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, венозные тромбоэмболические осложнения, эстрогены, прогестагены, COVID-19.

для цитирования. А.Ю. Захарко, А.С. Подгорная, О.В. Мурашко. Менопаузальная гормональная терапия и риски венозных тромбоэмболических осложнений: современный аспект проблемы. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 2, С. 1700–1706.

Возрастные аспекты женского здоровья в фокусе внимания кардиологов, гинекологов, эндокринологов уже на протяжении многих лет. Достаточно хорошо изучены физиологические особенности течения пери- и постменопаузального периодов, возможные последствия дефицита эстрогенов. В течение почти 20 лет ведутся споры о соотношении пользы и риска менопаузальной гормональной терапии. Доказательства ее протективного влияния в отношении заболеваний, ассоциированных с возрастом, не оставляют сомнений: профилактическое воздействие в отношении развития остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний, когнитивных расстройств и улучшения качества жизни в целом. В статье приведены современные данные о связи менопаузальной гормональной терапии с венозными тромбоэмболическими осложнениями

в зависимости от вида эстрогенного и прогестагенного компонентов, дозы, режима и способов применения. Рассмотрена целесообразность и безопасность менопаузальной гормональной терапии в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. Опасения возможного потенцирования риска тромбоэмболических осложнений в случае заражения COVID-19 на фоне приема менопаузальной гормональной терапии не были доказаны в клинической практике. Представлены данные новейших публикаций, свидетельствующие о вероятном положительном влиянии женских половых гормонов на течение SARS-CoV-2, и рекомендации ведущих международных сообществ по менопаузе относительно допустимости менопаузальной гормональной терапии в условиях пандемии и ограниченной возможности консультирования пациенток.

MENOPAUSAL HORMONE THERAPY AND THE RISK OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS: A MODERN ASPECT OF THE PROBLEM

A. Zaharko, A. Podgornaya, O. Murashko

Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

Key words: menopausal hormone therapy, venous thromboembolic complications, estrogens, progestogens, COVID-19.

FOR REFERENCES. A. Zaharko, A. Podgornaya, O. Murashko. Menopausal hormone therapy and the risk of venous thromboembolic complications: a modern aspect of the problem. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1700–1706.

Age-related aspects of women's health have been in the focus of attention of cardiologists, gynecologists, and endocrinologists for many years. The physiological features of the course of the peri- and postmenopausal periods and the possible consequences of estrogen deficiency are already well-studied. For nearly 20 years, there has been a debate about the benefit-risk ratio of menopausal hormone therapy. The evidence for its protective effect on age-related cases is overwhelming: prevention of osteoporosis development, cardiovascular diseases, cognitive decline, and improvement of the overall quality of life. The article presents current data on the association of menopausal hormone therapy with venous thromboembolic complications, depending on the type

of estrogen and progestogen components, dose, regimen and methods of application. The feasibility and safety of menopausal hormone therapy in the context of the COVID-19 coronavirus pandemic is considered. The probability of increased risk of thromboembolic complications in case of COVID-19 infection during menopausal hormone therapy has not been proven in clinical practice. The data from the latest publications are presented, indicating the likely positive effect of female sex hormones on the course of SARS-CoV-2 and the recommendations of the leading international communities on menopause measurement regarding the admissibility of menopausal hormone therapy during the pandemic and limited ability to counsel patients.

Риск развития венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО) у женщин в значительной степени ассоциирован с заболеваниями/состояниями, при которых происходит естественное физиологическое или медикаментозно обусловленное изменение уровней женских половых гормонов. Среди факторов риска развития ВТЭО (таблица 1) с этим тезисом согласуются такие как: экстракорпоральное оплодотворение, прием оральных контрацептивов, беременность и послеродовой период, а также менопаузальная гормональная терапия

Согласно данным Национального статистического комитета Республики Беларусь в стране в 2020 г насчитывалось более 48% женщин в возрасте старше 45 лет, т.е. в возрасте менопаузального перехода и старше. Одним из этапов репродуктивного старения женщины является менопауза, которая характеризуется постепенным снижением функции яичников вплоть до их выключения. На фоне прогрессивного уменьшения уровня эстрогенов по закону обратной связи возникает гиперсекреция гонадотропных гормонов (гипергонадотропный гипогонадизм), что обуславливает нарушение функции лимбической системы, секреции нейрогормонов, развитие инволютивных и атрофических процессов в репродуктивных и нерепродуктивных органах-мишенях [2, 3].

У значительного числа женщин менопауза сопровождается развитием климактерического синдрома. Климактерический синдром – комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания (или резкой потери) гормональной функции яичников и общего старения организма. Дефицит эстрогенов приводит к потере костной массы, формированию неблагоприятного профиля сердечно-сосудистого риска вследствие развития висцерального ожирения, дислипидемии, эндотелиальной дисфункции, нарушения толерантности к глюкозе, повышения артериального давления и др. [4, 5].

В течение почти 20 лет ведутся жаркие споры о соотношении пользы и риска менопаузальной гормональной терапии (МГТ), которые были вызваны публикацией результатов исследования Women's Health Initiative в 2002 году [6].

Доказано, что МГТ – наиболее эффективный метод коррекции климактерических симптомов и профилактики остеопороза. Следует отметить, что положительное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему может быть использовано в качестве вазо- и кардиопротекции у женщин в пери- и постменопаузе, благодаря своему положительному влиянию на эндотелий сосудов, липидный и углеводный обмены [5].

Цель МГТ – частично восполнить дефицит половых гормонов, путем применения минимальных эффективных доз гормональных препаратов. Следует придерживаться так называемой «временной гипотезы терапевтического окна»: начинать МГТ в возрасте моложе 60 лет и при длительности постменопаузы менее 10 лет. По мере увеличения возраста пациентки и длительности постменопаузы целесообразно снижение дозы назначаемой МГТ [7].

Подход к назначению МГТ, выбору дозы, способа введения должен быть взвешенным, с тщательной оценкой риска и пользы для каждой конкретной женщины. В арсенале врача имеется широкий спектр препаратов МГТ, включающий пероральные и трансдермальные (накожный гель, спрей) формы. При назначении МГТ необходимо подбирать минимальную эффективную дозу препарата: в перименопаузальном периоде показаны стандартные (2 мг) и низкие (1 мг) дозы эстрогенов в составе МГТ, через год

Факторы высокого риска (ОШ >10)

Перелом нижних конечностей
Госпитализация по причине сердечной недостаточности или фибрилляции/трепетания предсердий (в течение предыдущих 3-х месяцев)
Протезирование тазобедренных или коленных суставов
Обширная травма
Инфаркт миокарда (в течение предыдущих 3-х месяцев)
Ранее перенесенные ВТЭО
Повреждение спинного мозга

Факторы умеренного риска (ОШ 2-9)

Артроскопические операции на коленных суставах
Аутоиммунные заболевания
Переливание крови
Наличие центрального венозного катетера
Наличие периферических венозных катетеров
Химиотерапия
Застойная сердечная недостаточность или дыхательная недостаточность
Стимуляторы эритропоэза
Гормональная заместительная терапия
Экстракорпоральное оплодотворение
Прием оральных контрацептивов
Послеродовой период
Инфекция (особенно пневмония, инфекция мочевыносящих путей и ВИЧ)
Воспалительные заболевания кишечника
Онкологическое заболевание (риск выше при наличии метастазов)
Инсульт
Тромбофлебит
Тромбофилия

Факторы низкого риска (ОШ < 2)

Имобилизация в постели > 3 дней
Сахарный диабет
Артериальная гипертензия
Имобилизация в результате длительного нахождения в сидячем положении (авиаперелеты, длительные поездки)
Старший возраст
Лапароскопические операции (например, холецистэктомия)
Ожирение
Беременность
Варикозная болезнь

Таблица 1.
Факторы риска развития венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО) у женщин [1]

Table 1.
Predisposing factors
for venous
thromboembolic
complications (VTE) [1]

Strong risk factors (OR > 10)
Fracture of lower limb
Hospitalization for heart failure or atrial fibrillation/flutter (within previous 3 months)
Hip or knee replacement
Major trauma
Myocardial infarction (within previous 3 months)
Previous venous thromboembolic complications
Spinal cord injury
Moderate risk factors (OR 2-9)
Arthroscopic knee surgery
Autoimmune diseases
Blood transfusion
Central venous lines
Intravenous catheters and leads
Chemotherapy
Congestive heart failure or respiratory failure
Erythropoiesis-stimulating agents
Hormone replacement therapy (depends on formulation)
In vitro fertilization
Oral contraceptive therapy
Post-partum period
Infection (specifically pneumonia, urinary tract infection, and HIV)
Inflammatory bowel disease
Cancer (highest risk in metastatic disease)
Paralytic stroke
Superficial vein thrombosis
Thrombophilia
Weak risk factors (OR < 2)
Bed rest >3 days
Diabetes mellitus
Arterial hypertension
Immobility due to sitting (e.g. prolonged car or air travel)
Increasing age
Laparoscopic surgery (e.g. cholecystectomy)
Obesity
Pregnancy
Varicose veins

после последней менструации – низкие (1 мг) и ультранизкие (0,5 мг) дозы.

В Республике Беларусь зарегистрированы пероральные и трансдермальные (накожный гель и спрей) препараты МГТ, эстроген в которых содержится в форме эстрадиола или эстрадиола валерата. Главное преимущество трансдермальных форм эстрогенов – более благоприятный профиль безопасности. При трансдермальном пути введения не повышается риск развития ВТЭО, инфаркта, инсульта, желчекаменной болезни, не увеличивается концентрация триглицеридов, С-реактивного белка, образование протромботических факторов из-за исключения первичного пассажа эстрогенов через печень в отличие от пероральных форм препаратов. Таким образом, пациенткам с коморбидными состояниями целесообразно рекомендовать назначение трансдермальных форм эстрогенов в виде геля, спрея или пластыря. К наиболее часто встречающимся сопутствующим заболеваниям, увеличивающим риск осложнений МГТ, у женщин в перименопаузе относят ожирение, артериальную гипертензию (> 170/100 мм рт. ст.), сахарный диабет, болезни печени и поджелудочной железы, желчекаменную болезнь, синдромы мальабсорбции, коагулопатии,

мигрень, гипертриглицеридемию. Назначение трансдермальных форм эстрогенов предпочтительно также при повышенном риске венозного тромбоза (неблагополучный семейный или индивидуальный анамнез), курении в случае потребности пациентки в МГТ [7, 8].

При интактной матке наряду с эстрогенным компонентом обязательно назначение гестагенных препаратов для защиты эндометрия. Для этих целей могут быть использованы дидрогестерон в дозе 10 мг в сутки, микронизированный прогестерон (возможен пероральный или вагинальный путь введения) 100 мг в сутки, внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС), которая может устанавливаться сроком на пять лет.

Комбинированная МГТ может иметь в своем составе различные прогестагены, что важно учитывать при выборе МГТ в каждой конкретной ситуации. В Республике Беларусь в настоящий момент зарегистрированы микронизированный прогестерон, дидрогестерон, ЛНГ-ВМС, дроспиренон, каждый из которых, кроме подавления эстроген-индуцируемой пролиферации эндометрия, обладает своими уникальными эффектами. Доказано, что микронизированный прогестерон и дидрогестерон в наименьшей степени влияют на увеличение риска развития ВТЭО и увеличение риска развития онкопатологии молочной железы в сравнении с норэтистероном и медроксипрогестерона ацетатом. Дроспиренон же, являясь производным 17 α -спиронолактона, обладает антиминералокортикоидной активностью, превышающей активность спиронолактона в 8 раз, может снижать уровень систолического и диастолического артериального давления, препятствовать эстрогензависимой задержке жидкости в организме и образованию отеков, а также улучшать ряд метаболических параметров в связи с выраженным антиандрогенным действием [8, 9].

Возникновение венозных тромбозов глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболий является одним из наиболее значимых и опасных осложнений применения МГТ, что связано как с эстрогенным, так и с гестагенным компонентами терапии. Так, вазодилатирующий эффект эстрогенов приводит к замедлению кровотока в венах, способствуя образованию тромбов. Увеличение прокоагулянтной активности крови на фоне приема эстрогенов связано с увеличением концентрации VIII фактора, снижением уровня естественного ингибитора коагуляции – антитромбина III, собственного тромболитического компонента протеина С и усилением образования тромбина [7].

Возрастные инволютивные и атрофические процессы, в первую очередь, затрагивают сосудистую систему: тонус и эластичность стенок сосудов уменьшаются, замедляется

кровоток в венах, возникает венозный стаз, что приводит к тромбообразованию и способствует увеличению риска ВТЭО. Параллельно с возрастными изменениями в венозном русле нарастают нарушения в системе гемостаза: повышается свертывающая активность крови и снижается фибринолиз. Ожидается, что прием МГТ на таком неблагоприятном фоне, увеличит риск тромбозов. Однако последние рекомендации Международного общества по менопаузе и Кохрейновский обзор 2017 г. расценили как низкий абсолютный риск ВТЭО при использовании комбинированных или только эстрогенсодержащих препаратов у здоровых женщин в возрасте до 60 лет. Риск ВТЭО у данной категории пациенток составил не более 1/500 [2].

Перед назначением МГТ следует оценить риск ВТЭО у каждой конкретной женщины: возраст, ожирение, курение, врожденные и приобретенные тромбофилии, личный и семейный анамнез по ВТЭО, сопутствующая экстрагенитальная патология [8]. При повышенном риске тромботических расстройств клиницист, рекомендуя МГТ, должен склоняться к назначению трансдермальных форм эстрогенов, поскольку в настоящее время все проведенные наблюдательные исследования или исследования «случай–контроль» не выявили корреляции между их использованием и повышением частоты ВТЭО [1].

Внутривидовые фармакологические различия прогестагенов, входящих в состав системной комбинированной МГТ, оказывают различное влияние на сердечно-сосудистый риск и риск ВТЭО, что связано с наличием или отсутствием у них андрогенной, антиминералокортикоидной и глюкокортикоидной активностей. Медроксипрогестерона ацетат (МПА) – синтетическое производное 17-гидроксипрогестерона, использовался в качестве прогестагенного компонента в ранних исследованиях эффективности и безопасности МГТ. Одновременно с протективным влиянием на эндометрий, МПА обладал умеренной андрогенной и глюкокортикоидной активностью, что снижало положительные защитные свойства эстрогенов и увеличивало риск ВТЭО. В настоящее время в составе комбинированной МГТ используются микронизированный прогестерон, дидрогестерон, дроспиренон, обладающие нейтральным или даже благоприятным действием на уровни систолического и диастолического артериального давления и гликемии у женщин в постменопаузе [5].

В качестве анализа риска ВТЭО при различных вариантах МГТ показательно когортное наблюдательное исследование, включающее более 80 тысяч женщин в возрасте 40–79 лет, проведенное в Великобритании и опубликованное в 2019 г. Так, авторы данной работы продемонстрировали, что приме-

нение конъюгированного лошадиного эстрогена с МПА связано с наибольшим риском развития ВТЭО (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,92–2,31). Следует отметить, что в Республике Беларусь данная комбинация не используется. С другой стороны, комбинация эстрадиола с дидрогестероном показала минимальный риск развития ВТЭО (ОШ 1,18; 95% ДИ 0,98–1,42), что статистически значимо не отличалось от риска при использовании трансдермальных форм препаратов. В исследовании было установлено, что риск развития ВТЭО у пациенток, использующих комбинации эстрадиола с дроспиреноном или норгестрелом, был сопоставим с группой женщин, принимающей эстрадиол с МПА (ОШ 1,42; 95% ДИ 1,00–2,03 и ОШ 1,44; 95% ДИ: 1,09–1,89 соответственно). Не менее важным выводом данного исследования явилось и то, что при применении комбинации эстрадиола с дидрогестероном на риск венозных тромбозов не влияли увеличение возраста женщин, повышение индекса массы тела, изменение режима терапии (циклический или непрерывный). Учитывая, что ожирение и пожилой возраст сами по себе являются отдельными независимыми факторами риска ВТЭО, данные утверждения приобретают особую значимость [11]. Интересны выводы, полученные в 2017 г. Piroga M и соавторами, которые показали, что у пациенток при применении ультранизкодозированной МГТ в комбинации с дидрогестероном (0,5 мг 17 β -эстрадиола + 2,5 мг дидрогестерона) зафиксировано снижение риска ВТЭО по сравнению женщинами, не использующими МГТ. Это происходило за счет торможения тромбогенной активности крови, обусловленной статистически значимым уменьшением на 16% содержания антигена ингибитора активатора плазминогена-1 [12].

Безопасной и удобной альтернативой использованию прогестагенов перорально и интравагинально является внутриматочная система с левоноргестрелом. Несколько исследований показали отсутствие повышения частоты тромбозов при использовании ЛНГ-ВМС по сравнению с женщинами, не применявшими МГТ, что делает ЛНГ-ВМС оптимальным выбором для женщин с тромбофилией, предшествующим тромбозом или значительными факторами риска [13].

Важно отметить, что многочисленные проведенные рандомизированные клинические исследования показали, что наибольшая частота возникновения ВТЭО регистрируется в течение первого года приема пероральных эстрогенов вне зависимости от наличия или отсутствия в составе МГТ прогестагенного компонента [5]. Исследование, проведенное ВОЗ, показало, что при комбинированной эстроген-прогестагенной терапии риск развития тромбоза эмболии легочной артерии

у женщин 50–59 лет увеличивается на 6 дополнительных случаев на 10 тысяч женщин в год, при монотерапии эстрогенами – на 4 дополнительных случая на 10 тысяч женщин в год. У больных, перенесших инсульт, наличие даже одного эпизода венозного тромбоза в анамнезе в 3–4 раза увеличивает риск его повторения, что является противопоказанием для безопасного применения МГТ. Тем не менее, в рекомендациях Международного общества по менопаузе в 2016 г указывается, что проведение популяционного скрининга на тромбофилию перед назначением МГТ не показано, но при выявлении в ходе анкетирования отягощенного персонального и/или семейного анамнеза может быть целесообразен выборочный скрининг [8].

Первые синтезированные препараты для МГТ содержали в своем составе конские конъюгированные эстрогены, обладающие неблагоприятным профилем безопасности и во многом обусловившие неутешительные результаты первых проведенных исследований, касающихся эффективности и безопасности МГТ. В настоящее время на территории Республики Беларусь конские конъюгированные эстрогены в составе МГТ не используются, их заменили препараты, содержащие в своем составе 17β -эстрадиол или эстрадиола валерат. Результаты нескольких исследований показали преимущества 17β -эстрадиола: отсутствие прогрессирования ангиографических признаков коронарного атеросклероза, риска развития фибрилляции предсердий, инсульта и основных кардиальных событий при терапии 17β -эстрадиолом по сравнению с конскими конъюгированными эстрогенами (ОР при приеме последних составил 1,96, 1,30 и 1,26, соответственно, по сравнению с 17β -эстрадиолом) [14].

Интересны данные исследования ESTHER (Estrogen and Thromboembolism Risk – Esther Istusy Group), в котором приняли участие более 800 пациентов. В ходе этого исследования установлено, что пероральный прием 17β -эстрадиола сопровождался статистически незначимым увеличением риска ВТЭО, который не приводил к повышению частоты ВТЭО в отсутствие других значимых факторов риска [15]. Также в данной работе было показано, что прием микронизированного прогестерона и производных прегнана в составе МГТ не оказывали влияния на риск развития ВТЭО – ОР 0,7; 95% ДИ 0,3–1,9 и ОР 0,995% ДИ 0,4–2,3, соответственно. В то же время применение производных нор-прегнанового ряда сопровождалось 4-кратным повышением риска развития ВТЭО – ОР 3,9; 95% ДИ 1,5–10,0. Таким образом, применение микронизированного прогестерона и противодных прегнана являлось более целесообразным из-за большей безопасности

по сравнению с производными нор-прегнанового ряда [16].

На Всемирном конгрессе Международного общества гинекологической эндокринологии (ISGE), состоявшемся в 2022 г. было впервые объявлено о результатах обсервационного ретроспективного исследования, оценивающего риск ВТЭО у женщин в перименопаузе, получавших пероральный эстрадиол и микронизированный прогестерон в сравнении с пациентами, принимающими конъюгированные эстрогены в сочетании с медроксипрогестероном [17, 13]. Первичной конечной точкой исследования было сравнение риска ВТЭО у пациенток, получавших препарат для непрерывной пероральной комбинированной менопаузальной гормональной терапии, содержащий 1 мг 17β -эстрадиола и 100 мг микронизированного прогестерона (1 мгЕ2/100 мгР4), с пациентами, принимающими конъюгированные лошадиные эстрогены и медроксипрогестерона ацетат (СЕЕ/МРА). Исследование было основано на анализе записей, полученных из базы данных медицинского страхования США, и поэтому касалось реальной клинической практики. Методы статистического анализа, использованные в этом исследовании, учитывали влияние на результаты потенциальных искажающих факторов, таких как возраст, индекс массы тела и коморбидные заболевания. Всего в исследование было включено 17 388 пациентов, получавших комбинацию 1 мгЕ2/100 мгР4, и 18 673 пациента, получавших комбинацию СЕЕ + МРА. Отношение рисков ВТЭ при сравнении 1 мгЕ2/100 мгР4 с СЕЕ/МРА составило 0,70 (95% ДИ: 0,53–0,92), $p < 0,05$.

Заключение этого исследования подтверждает на основании данных реальной клинической практики результаты третьей фазы крупного исследования REPLENISH, которые касаются комбинации МГТ, содержащей эстрадиол и прогестерон [18]. REPLENISH – проспективное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование в параллельных группах с периодом наблюдения 12 месяцев. Во время 12-месячного лечения 1 мг Е2/100 мг Р4 не было выявлено клинически значимых различий показателей свертывания крови, таких как антитромбиновая активность, уровень протеина S, время частичной активации тромбопластина, протромбиновое время, концентрация фибриногена и протромбиновый индекс. Кроме того, годовое наблюдение за пациентами, получавшими 1 мг Е2/100 мг Р4, не выявило нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые могли бы продемонстрировать причинно-следственную связь с продолжающейся терапией [19].

Рассматривая назначение пероральных форм МГТ, следует отметить, что на риск развития ВТЭО влияет не только эстрогенный и гестагенный компоненты, но и дозировка, и продолжительность гормональной терапии. Так, в исследовании M. Píroga и соавт. сравнивалось с контролем влияние средства МГТ на фибринолиз и коагуляцию в стандартной дозе (1 мг 17 β -эстрадиола/5 мг дидрогестерона) и ультранизкой дозе (0,5 мг 17 β -эстрадиола/2,5 мг дидрогестерона). До и через 24 недели лечения оценивались следующие показатели: содержание активаторов и ингибиторов фибринолиза, фибринолитическая активность плазмы, эндогенный тромбиновый потенциал, образование тромбина, нормализованный показатель чувствительности к активированному протеину С и активность фактора (F) VIII. Было установлено, что в противоположность стандартной, ультранизкодозированная МГТ может усиливать фибринолиз за счет снижения уровня PAI-1, причем это изменение происходило без изменения образования тромбина, что свидетельствует о преимуществах в отношении риска тромбоэмболических явлений [12].

В условиях пандемии COVID-19 вопрос о безопасности назначения и продолжении уже начатой МГТ приобрел новую актуальность в свете развития ВТЭО, что привело к снижению рекомендаций препаратов МГТ. Существует обоснованное волнение, что доказанная прокоагулянтная активность экзогенных пероральных эстрогенов и повышенная коагуляция вследствие массивной эндотелиальной дисфункции и активации внешнего пути свертывания крови у пациентов с COVID-19 окажут взаимное негативное влияние на развитие ВТЭО. Однако в данной ситуации не учитывается факт защитного влияния эстрогенов на эндотелий сосудов и участие в клеточном/гуморальном иммунитете [20, 21]. Установлено, что женские половые гормоны, в том числе в составе МГТ, могут уменьшать интенсивность цитокинового шторма, путем подавления продукции провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6) мононуклеарными клетками периферической крови, а также подавляют сигнальный путь AT1R и ингибируют активность ангиотензинпревращающего фермента, тем самым благоприятно влияя на исход заболевания коронавирусной инфекцией [1, 10, 20, 22]. В ретроспективном исследовании Seeland U. и соавторами продемонстрировано, что риск летального исхода при заражении COVID-19 был ниже более чем на 50% (ОР 0,33, 95% ДИ 0,18–0,62) среди пациенток старше 50 лет, получавших МГТ, по сравнению с пациентками контрольной группы, не получавшими МГТ [23].

Американский колледж акушерства и гинекологии и Британское общество по менопаузе в 2020 году обозначили свою позицию по поводу назначения МГТ в период пандемии: клиницистам не стоит отказываться от назначения МГТ, следует продолжить консультацию пациенток и рекомендовать терапию с учетом показаний и оценки факторов риска за исключением ситуаций, когда показано стационарное лечение по поводу коронавирусной инфекции. Важно помнить, что нет достоверных доказательств связи эндотелиальной дисфункции, активации внешнего каскада коагуляции и микрососудистой окклюзии, характерных для COVID-19, с периферическим венозным тромбозом, обусловленным приемом МГТ. Также следует учитывать, что до сих пор ни одно проведенное исследование, касающееся безопасности трансдермальных эстрогенов, не представило убедительных доказательств их тромботического эффекта. Не следует отменять уже назначенную МГТ, т.к. многими авторами показано, что повышенный риск венозного тромбоза из-за активации факторов свертывания фиксировался только в первые два года перорального приема эстрогена. Наконец, у женщин в период перименопаузы, нуждающихся в гормональной контрацепции, и у женщин в постменопаузе, начинающих прием МГТ до 60 лет, смертность от коронавирусной инфекции не превышает 1%, и нет данных о том, что она выше у женщин, принимающих МГТ [24].

Эксперты Итальянского общества по менопаузе рекомендовали продолжать прием МГТ при поражении коронавирусной инфекцией при легком и среднетяжелом течении; указали на возможное ускорение прогрессирования заболевания при отказе от МГТ; при увеличении тяжести болезни советовали добавить к терапии антикоагулянты (гепарин и др), противовоспалительные средства и иммуномодуляторы; обозначили, что замена пероральных эстрогенов на трансдермальные не обязательна. Однако при тяжелом течении коронавирусной инфекции необходимо отменить любую МГТ до полного выздоровления и восстановления физической активности [25, 26].

Заключение

Потенциальные серьезные побочные эффекты и осложнения гормональной терапии диктуют необходимость взвешенного подхода к назначению МГТ. Принимая решение о её назначении, клиницисты должны учитывать множество факторов, включая тип гормона в составе, дозу препарата, способ введения, риск онкопатологии, личный и семейный анамнез тромбоза и другие протромботи-

ческие факторы риска. Использование современных комбинаций 17 β -эстрадиола с дидрогестероном или микронизированным прогестероном в минимально-оптимальных дозировках, трансдермальных форм препаратов позволяют сочетать высокую эффективность с доказанным благоприятным профилем безопасности. Накоплены данные, свидетельствующие о положительном влия-

нии МГТ на выживаемость пациенток при коронавирусной инфекции, и отсутствии дополнительных тромботических рисков в условиях COVID-19.

Источник финансирования: нет.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

REFERENCES

- Konstantinides S.V., Guy Meyer, Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P., Huisman M.V., Humbert M., Jennings C.S., Jimenez D., Kucher N., Lang I.M., Lankeit M., Lorusso R., Mazzolai L., Meneveau N., Ainle F.N., Prandoni P., Pruszczyk P., Righini M., Torbicki A., Van Belle E., Zamorano J.L. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*, 2019, vol. 40(42), pp. 3453-3455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz726.
- Balan V.E., Andreeva E.N., Yureneva S.V., Tkachyova O.N., Ilyuhin I.E. Risk i polza menopauzalnoj gormonalnoj terapii [Risk and benefits of menopausal hormonal therapy]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2020, vol. 3, pp. 33-41. (in Russian).
- Adamyant L.V., Andreeva E.N., Absatarova Yu.S. Menopauzalnaya gormonalnaya terapiya v period pandemii: vzveshivaem polzu i riski [Menopausal hormone therapy during a pandemic: weighing the benefits and risks]. *Problemy reprodukcii*, 2021, vol. 27, no. 3-2, pp. 35-39. (in Russian).
- Madyanov I.V., Madyanova T.S. Menopauzalnaya gormonalnaya terapiya pri osnovnykh endokrinnykh zabolevaniyakh [Menopausal hormonal therapy in major endocrine diseases]. *Prakticheskaya medicina*, 2019, vol. 17, no. 4, pp. 118-122. (in Russian).
- Podzolkov V.I., Bragina A.E., Podzolkova N.M. Menopauzalnaya gormonalnaya terapiya i serdечно-sosudistaya profilaktika: zhelaemoe ili dejstvitelnoe? [Menopausal hormone therapy and heart disease prevention: desired or valid?] *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2019, T. 18, № 3, С. 94-106. (in Russian).
- Bińkowska M., Jakimiuk A., Paszkowski T., Pawelczyk L., Skrzypulec-Plinta V. Risk of venous thromboembolism during the use of oral estrogen-progestogen hormone therapies in light of most recent research findings. *Prz Menopauzalny*, 2022, vol. 21, № 3, pp. 197-199.
- Kuznetsov M.R., Papisheva O.V. Menopauzalnaya gormonalnaya terapiya i venoznye tromboembolicheskie oslozheniya: kakova vzaimosvyaz? [Menopausal hormone therapy and venous thromboembolic events: is there any correlation?] *Doktor.Ru*, 2019, no. 11(166), pp. 68-73. (in Russian).
- Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group NS 2016 IMS. Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*, 2016, vol. 19, № 2, pp. 109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
- Stevenson J.C., Rozenberg S., Maffei S.3, Egarter C., Stute P., Römer T. Progestogens as a component of menopausal hormone therapy: the right molecule makes the difference. *Drugs Context*, 2020, vol. 9, pp. 1-12. doi: 10.7573/dic.2020-10-1.
- Yakushevskaya O.V., Yureneva S.V. Menopauzalnaya gormonalnaya terapiya v usloviyakh pandemii koronavirusnoj infekcii COVID-19 [Menopausal hormonal therapy during COVID-19 pandemic]. *Doktor.Ru*, 2021, vol. 20, no. 1, pp. 78-83. (in Russian).
- Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*, 2019, vol. 364, pp. k4810.
- Piróga M., Jach R., Undas A. Effects of ultra-low-dose versus standard hormone therapy on fibrinolysis and thrombin generation in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, vol. 217, pp. 77-82.
- LaVasseur C., Neukam S., Kartika T., Bannow B.S., Shatzel J., DeLoughery T.G. Hormonal therapies and venous thrombosis: Considerations for prevention and management. *Res Pract Thromb Haemost*, 2022, vol. 23, №6(6), pp. e12763.
- Tsai W.-C., Haung Y.-B., Kuo H.-F., Tang W.-H., Hsu P.-C., Su H.-M., Lin T.-H., Chu C.-S., Jhuo S.-J., Lee K.-T., Sheu S.-H., Chen C.-Y., Wu M.-T., Lai W.-T. Hormone replacement therapy and risk of atrial fibrillation in Taiwanese menopause women: A nationwide cohort study. *Sci Rep*, 2016, vol. 6, pp. 24132. doi: 10.1038/srep24132.
- Canonica M., Oger E., Conard J., Meyer G., Lévesque H., Trillot N., Barrellier M.T., Wahl D., Emmerich J., Scarabin P.Y.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. *The ESTHER Study. J Thromb Haemost*, 2006, vol. 4, no. 6, pp. 1259-65. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01933.x.
- Dinger J., Bardenheuer K., Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric*, 2016, vol. 19, no. 4, pp. 349-356.
- Panay N. et al. Venous thromboembolism risk in menopausal women treated with oral estradiol/micronized progesterone versus conjugated estrogens/medroxyprogesterone: a claims data analysis in the United States. *20th ISGE World Congress*, Florence, Italy, 11-14.05.2022.
- Bińkowska M., Jakiel G., Paszkowski T., Skrzypulec-Plinta V., Zgliczyński W. Position statement by experts of the Polish Menopause and Andropause Society on menopausal hormone therapy with an oral combination drug containing oestradiol 1 mg and progesterone 100 mg. *Prz Menopauzalny*, 2021, vol. 20(3), pp. 113-115. doi: 10.5114/pm.2021.109887.
- Lobo R.A., Kaunitz A.M., Santoro N., Bernick B., Graham S., Mirkin S. Metabolic and cardiovascular effects of TX-001HR in menopausal women with vasomotor symptoms. *Climacteric*, 2019, vol. 22(6), pp. 610-616.
- Pertyńska-Marczewska, M., Pertyński T. Premenopausal and postmenopausal women during the COVID-19 pandemic. *Prz Menopauzalny*, 2022, vol. 21, no. 3, pp. 200-206. doi: 10.5114/pm.2022.118695.
- Gersh M., Lavie C.J., O'Keefe J.H. Menopause status and coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*, 2021, vol. 73(9), pp. e2825-e2826.
- Breithaupt-Faloppa A.C., de Jesus Correia C., Prado C.M., Stilhano R.S., Ureshino R.P., Moreira L.F.P. 17 α -Estradiol, a potential ally to alleviate SARS-CoV-2 infection. *Clinics (Sao Paulo)*, 2020, vol. 75, pp. e1980. doi: 10.6061/clinics/2020/e1980.
- Seeland U., Coluzzi F., Simmaco M., Mura C., Bourne P.E., Heiland M., Preissner R., Preissner S. Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection. *BMC Medicine*, 2020, vol. 18(1), pp. 369.
- ACOG. COVID-19 FAQs for Obstetrician-Gynecologists. *Gynecology* [electronic resource]. Available at: <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid19-faqs-for-ob-gyns-gynecology>. (accessed 29.05. 2021).
- Cagnacci A., Bonaccorsi G., Gambacciani M.; board of the Italian Menopause Society. Reflections and recommendations on the COVID-19 pandemic: Should hormone therapy be discontinued? *Maturitas*, 2020, vol. 138, pp. 76-77.
- Wang X.W., Hu H., Xu Z.-Y., Zhang G.-K., Yu Q.-H., Yang H.-L., Zheng J.-H. Association of menopausal status with COVID-19 outcomes: a propensity score matching analysis. *Biol Sex Differ*, 2021, vol. 12(1), pp. 16.

Поступила 06.09.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1707>

РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

М.И. Казакова^{1,2}, Е.А. Высоцкая³, Н.П. Митьковская^{2,3}

Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь¹

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь²

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь³
dr.1kazakova@yandex.by>

УДК 616.13-004.6-002-092

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, цитокины, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, ревматические заболевания.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. М.И. Казакова, Е.А. Высоцкая, Н.П. Митьковская. Роль воспаления в патогенезе атеросклероза. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 2, С. 1707–1713.

Несмотря на достижения в области диагностики и лечения пациентов с ишемической болезнью сердца, частота развития сердечно-сосудистых осложнений остается достаточно большой. Основной причиной развития ишемических заболеваний сердечно-сосудистой системы является атеросклероз. За последние три десятилетия были получены результаты исследований, свидетельствующие о том, что атеросклероз является воспалительным заболеванием. Широко признано, что как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ важны для инициации и прогрессирования атеросклероза, который в основном состоит из моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов. Кроме того, известно, что воспалительные биомаркеры, такие как высокочувствительный С-реактив-

ный белок и интерлейкин-6, предсказывают будущие сердечно-сосудистые события, а также обычный холестерин липопротеинов низкой или высокой плотности. Таким образом, современное понимание воспалительных механизмов атеросклероза привело к изучению новых терапевтических подходов, при которых уменьшение сосудистого воспаления само по себе может снизить частоту критических сердечно-сосудистых событий. В представленной обзорной статье сначала обрисованы механизмы развития атеросклероза, уделяя особое внимание их воспалительным аспектам, затем представлены несколько критических биомаркеров воспаления, которые могут быть использованы для стратификации сердечного риска у пациентов с ишемической болезнью сердца.

THE ROLE OF INFLAMMATION IN THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

M. Kazakova^{1,2}, K. Vysotskaya³, N. Mitkovskaya^{2,3}

Republican Clinical Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus¹

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus²

Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus³

Key words: atherosclerosis, inflammation, cytokines, neutrophil-lymphocytic index, rheumatic diseases.

FOR REFERENCES. M. Kazakova, K. Vysotskaya, N. Mitkovskaya. The role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1707–1713.

Despite advances in the field of diagnosis and treatment of patients with coronary heart disease, the incidence of cardiovascular complications remains quite high. The main factor in the development of ischemic diseases of the cardiovascular system is atherosclerosis. Over the past three years, research findings have been obtained indicating that atherosclerosis is an inflammatory disease. It is widely accepted that both innate and adaptive immune responses are important for initiation and progression of atherosclerosis, which mainly consist of monocytes, macrophages, neutrophils, T lymphocytes, and B lymphocytes. Moreover, inflammatory biomarkers

such as high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 are known to predict future cardiovascular events, as well as conventional low-density or high-density lipoprotein cholesterol. Thus, current understanding of the inflammatory mechanisms of atherosclerosis have led us to explore novel therapeutic approaches that reducing vascular inflammation itself could lower the rates of critical cardiovascular events. In this review, we will first outline the mechanisms of atherosclerosis, especially focusing on their inflammatory aspects. Then we will introduce several critical inflammatory biomarkers that contribute to risk stratification of clinical cardiovascular events.

Введение

Атеросклероз является патоморфологической основой нескольких клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушение мозгового кровообращения и заболевания периферических артерий. Уже несколько десятилетий патология сердечно-сосудистой системы занимает лидирующее положение в структуре смертности и заболеваемости населения по всему миру.

Атеросклероз – это хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся активацией эндотелиальных клеток, накоплением окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), миграцией лимфоцитов и моноцитов в субэндотелиальный слой, пролиферацией гладкомышечных клеток, формированием пенных клеток, апоптозом клеток, некрозом, фиброзом и местным воспалением. Атерогенез рассматривается, как динамичный воспалительный процесс, начиная с появления жировых пятен и полос с последующим прогрессированием атеросклеротического процесса до дестабилизации бляшек и развития тромбозов. В инициации и прогрессировании атеросклероза участвуют как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции [1, 2]. Уже на ранних стадиях атерогенеза присутствуют воспалительные клетки (макрофаги и Т-лимфоциты). Как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ при атеросклерозе управляется рядом цитокинов, которые регулируют все стадии заболевания.

Патогенез атеросклероза

На стадии инициации атеросклероза ведущая роль отводится развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД). Можно выделить следующие группы факторов, приводящие к ЭД: метаболические расстройства (инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия, гипергомоцистеинемия, иммунный механизм (при хронических инфекционных и неинфекционных воспалительных процессах), гемодинамический механизм (атеросклероз имеет тенденцию возникать в бифуркации артерий, где есть турбулентный ток крови).

В норме клетки эндотелия и гладкомышечные клетки (ГМК) обеспечивают целостность и эластичность артериальной стенки, ограничивая ее инфильтрацию клетками иммунной системы [3]. Во время воспалительного процесса происходит активация этих клеток и их нормальные функции нарушаются, что способствует развитию атеросклеротических бляшек (рисунок 1).

Активированные эндотелиоциты экспрессируют факторы воспаления (интерлейкин (IL)-8, моноцитарный хемотрактантный белок-1, молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), молекулы сосудистой адгезии-1 (VCAM-1), Е-селектин, Р-селектин и другие), которые направляют лимфоциты и моноциты к поверхности эндотелия, вызывают их адгезию и активацию. Моноциты и лимфоциты, связываясь с эндотелием, мигрируют в субэндотелиальное пространство. Моноциты дифференцируются в мак-

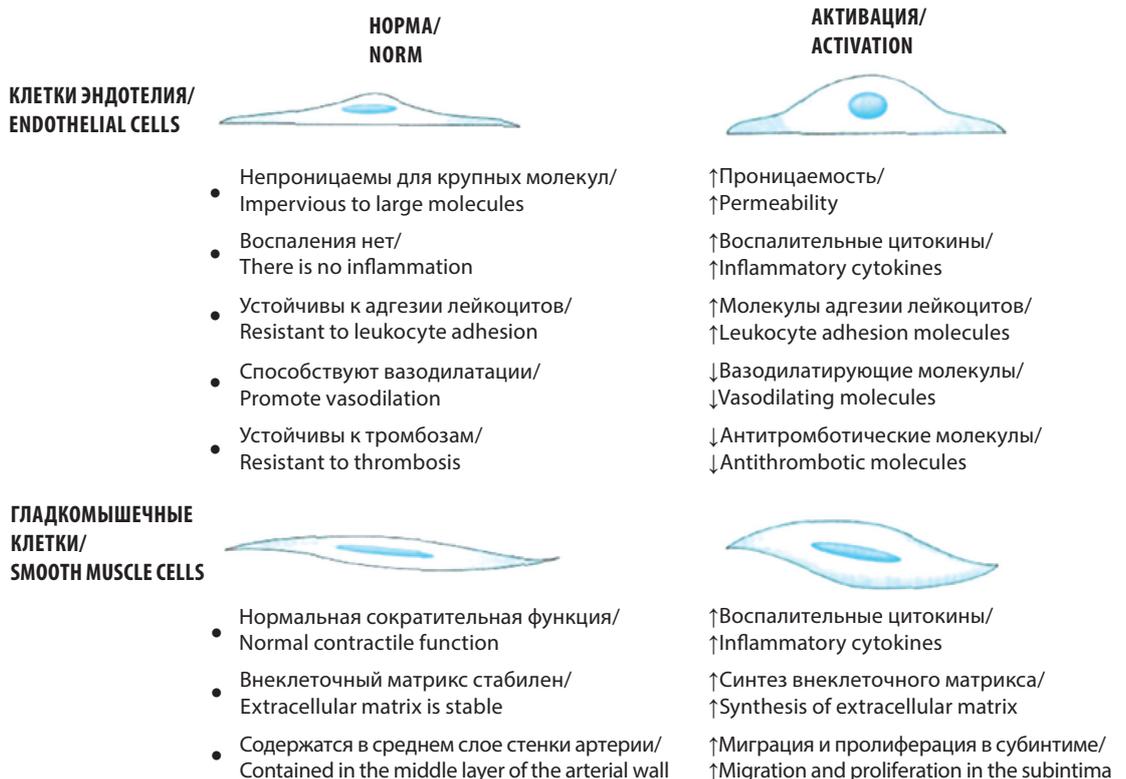


Рисунок 1.
Активация
эндотелиальных
и гладкомышечных
клеток при воспалении

Figure 1.
Activation of endothelial
cells and smooth
muscle cells during
inflammation

рофаги, которые начинают поглощать модифицированные ЛПНП. Так они превращаются в насыщенные липидами пенные клетки. Дальнейшая перегрузка липидами пенных клеток вместе с нарушенным клеточным и липидным гомеостазом запускает апоптоз пенных клеток, приводящий к образованию некротического ядра в атеросклеротической бляшке и усилению воспалительной реакции.

В ответ на стимуляцию цитокинов ГМК выделяют специализированные ферменты (матриксные металлопротеиназы), способствующие растворению эластина и коллагена [4]. ГМК мигрируют из медиального слоя артерии в интиму, где происходит их пролиферация, они поглощают модифицированные липопротеины и секретируют белки внеклеточного матрикса, которые стабилизируют бляшки (фиброзная покрывка). Продолжающееся воспаление, управляемое цитокинами, дестабилизирует бляшки путем снижения продукции белков внеклеточного матрикса, увеличения продукции или активности матриксных металлопротеиназ, разрушающих внеклеточный матрикс, и снижения экспрессии или активности ингибиторов этих ферментов. Повреждение фиброзной покрывки атеросклеротической бляшки приводит к активации свертывающей системы крови и образованию тромба, что в конечном итоге приводит к клиническим осложнениям (рисунок 2). Цитокины влияют на все стадии патогенеза атеросклероза [5, 6].

Системное воспаление и атеросклероз

В патогенезе атеросклероза также важную роль играют заболевания, характеризующиеся длительным системным воспалением. К ним относятся коллагенозы, системные васкулиты, аутоиммунные заболевания. Хронические воспалительные ревматические заболевания, такие как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ) и анкилозирующий спондилоартрит (АС), ассоциированы с высокой распространенностью ССЗ, что, в свою очередь, увеличивает заболеваемость и смертность у пациентов.

Ревматоидный артрит

Известно, что пациенты с РА имеют повышенный риск ССЗ по сравнению с контрольной группой. Существующие модели оценки риска ССЗ, используемые для общей популяции, недооценивают риск ССЗ при РА. Проведенный в 2008 г. метаанализ 24 рандомизированных клинических исследований (включено 111 758 пациентов с РА) пока-

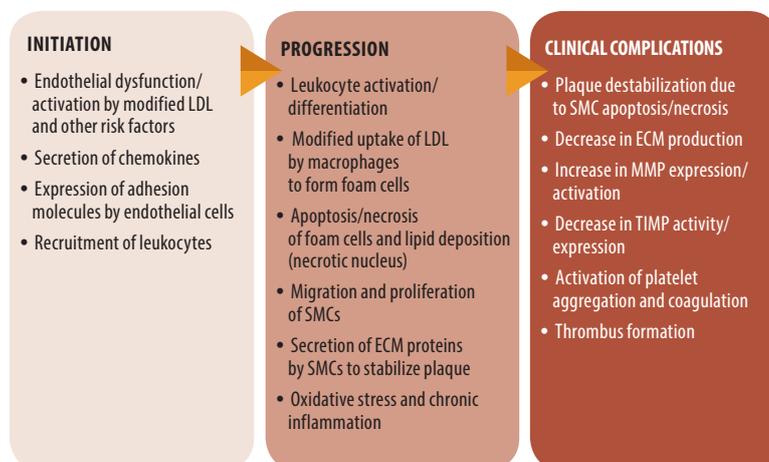


Примечания: ВКМ – внеклеточный матрикс; ЛПНП – липопротеин низкой плотности; ММП – матриксная металлопротеиназа; ГМК – гладкомышечные клетки; ТИМП – тканевой ингибитор металлопротеиназы.

зал, что риск смерти от ССЗ у пациентов с РА выше на 50% (стандартизированный коэффициент смертности = 1,5, 95% ДИ 1,39-1,61) [7]. Целевая группа EULAR (Европейский альянс ассоциаций ревматологов) в 2009 году рекомендовала, чтобы оценка риска ССЗ у пациентов с РА была умножена на 1,5 при наличии определенных характеристик заболевания (длительность заболевания более 10 лет; РФ- или АЦЦП-позитивность; наличие внесуставных проявлений). В 2017 году эта рекомендация была перенесена в обновленные рекомендации EULAR для всех пациентов с РА. Субклинический атеросклероз встречается у каждого третьего пациента с РА. Быстрое прогрессирование атеросклероза и развитие хронической сердечной недостаточности обуславливает высокую смертность от сердечно-сосудистых осложнений у таких пациентов.

Рисунок 2. Патогенез атеросклероза

Figure 2. Pathogenesis of atherosclerosis



Note: ECM – extracellular matrix (внеклеточный матрикс); LDL – low-density lipoprotein (липопротеин низкой плотности); MMP – matrix metalloproteinase (матриксная металлопротеиназа); SMC – smooth muscle cells (гладкомышечные клетки); TIMP – tissue inhibitor of metalloproteinase (тканевой ингибитор металлопротеиназы).

Системная красная волчанка

У пациентов с СКВ и/или антифосфолипидным синдромом (АФС) смертность от ССЗ больше в 2–3 раза, по сравнению с общей популяцией. Исследования, изучающие субклинический атеросклероз у пациентов с СКВ и АФС, выявили более высокую толщину интима-медиа сонных артерий и большую распространенность атеросклеротических бляшек (почти в 2,5 раза по сравнению с контрольной группой) [8, 9]. Кроме того, у лиц с СКВ частота ишемического инсульта или инфаркта миокарда (ИМ) увеличивается в два раза по сравнению с общей популяцией [10]. По данным проспективных исследований только у 10 % пациентов с СКВ наблюдаются клинические проявления атеросклероза

Анкилозирующий спондилартрит

Мета-анализ 18 исследований показал повышенный риск развития острого коронарного синдрома и инсульта у пациентов с анкилозирующим спондилартритом по сравнению с контрольной группой [11, 12]. Интересно, что эффективный контроль заболевания и эффективное подавление воспаления у этих пациентов ассоциируются с более замедленным развитием атеросклероза, что еще раз указывает на то, что хроническое воспаление оказывает пагубное влияние на функцию эндотелия [13, 14].

Маркеры воспаления при атеросклерозе

С-реактивный белок

С-реактивный белок (СРБ) отсутствует в здоровой стенке сосуда, но он становится обнаружимым на ранних стадиях атерогенеза и накапливается во время прогрессирования атеросклероза. Хотя уровни сывороточного С-реактивного белка повышаются

после различных неспецифических воспалительных стимулов, накапливаются доказательства того, что СРБ, измеренный с помощью высокочувствительного анализа (hsСРБ), может предсказывать будущие сердечно-сосудистые события независимо от традиционных факторов риска [15, 16].

Выявление высокочувствительного СРБ (hs-СРБ) имеет прогностическую ценность при ССЗ [17, 18], а также является фактором риска и биомаркером ССЗ [19, 20]. Исследования показали, что определение уровня СРБ может помочь выявить ранние осложнения у пациентов с острым инфарктом миокарда и острой ишемической болезнью сердца [21, 22].

В исследовании Danesh J. анализ более 6000 пациентов выявил повышенный риск острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с более высоким уровнем СРБ [23]. Эти более крупные популяционные исследования показали, что СРБ может быть предиктором ССЗ.

Для пациентов со стабильной или нестабильной стенокардией определение уровня СРБ в сыворотке крови может предсказать коронарные события [23], а определение уровня СРБ в плазме крови в режиме реального времени у пациентов с нестабильной стенокардией после выписки может эффективно предсказать риск повторных коронарных событий [24, 25]. Таким образом, СРБ может предсказать тяжесть ССЗ, а определение уровня СРБ может эффективно предотвратить ССЗ. Основные клинические исследования, изучающие взаимосвязь между СРБ и ССЗ, представлены в таблице 1.

Интерлейкин-6

Интерлейкин-6 включает систему врожденного и адаптивного иммунитета и участвует в регуляции как острой воспалительной реакции, так и хронического воспаления [26]. Более двух десятков проспективных когортных исследований показывают, что, наряду

Таблица 1. Основные клинические исследования, изучающие взаимосвязь между СРБ и атеросклерозом

Авторы, год	Дизайн исследования	Пол	Количество участников	СРБ, мкг/мл	Корреляция между СРБ и ССЗ
Ридкер и др., 1997	Здоровое население	М	543	1.51–1.13	Прогнозирование
Хаверкейт Ф. и др., 1997	Амбулаторные пациенты со стенокардией	М+Ж	2121	> 3,6	Прогнозирование
Ридкер П.М. и др., 1999	Уровень холестерина и повторяющиеся события; случайно выбранные участники	М+Ж	472	< 4,5	Положительный СРБ↓ССЗ↓
Кениг, W и др., 1999	Общая популяция	М	936	0,05–90,8	Прогнозирование
Данеш, Дж. и др., 2000	Общая популяция	М	1531	> 2,4	Прогнозирование
Ридкер П.М. и др., 2002	Здоровое население	Ж	27939	1.4–2.3	Прогнозирование
Данеш Дж. и др., 2004	Население с сердечно-сосудистыми заболеваниями	М+Ж	18569	1,75 ± 5,3	Прогнозирование
Ридкер и др., 2008	Здоровое население (гиперлипидемия, уровень hs-СРБ)	М+Ж	17802	~ 4,2	Положительный СРБ↓ ССЗ↓ЛПНП↓
Ридкер и др., 2017	Предыдущий инфаркт миокарда, уровень hs-СРБ	Ж	10061	~ 4,2	Положительный СРБ↓ ССЗ↓

Authors, year	Medical history	Sex	Number of participants	CRP, µg/ml	Correlation between CRP and CVD
Ridker et al, 1997	Healthy population	M	543	1.51–1.13	Prediction
Haverkate F et al, 1997	Outpatients with angina pectoris	M + F	2121	> 3,6	Prediction
Ridker PM et al, 1999	Cholesterol and recurrent events; randomly selected participants	M + F	472	< 4,5	Positive CRP↓CVD↓
Koenig, W et al, 1999	General population	M	936	0,05–90,8	Prediction
Danesh, J et al, 2000	General population	M	1531	> 2,4	Prediction
Ridker PM et al, 2002	Healthy population	F	27939	1.4–2.3	Prediction
Danesh J et al, 2004	Cardiovascular disease population	M + F	18569	1,75 ± 5,3	Prediction
Ridker et al, 2008	Healthy population (hyperlipidemia, hs-CRP level)	M + F	17802	~ 4.2	Positive CRP↓ CVD↓LDL↓
Ridker PM et al, 2017	Previous myocardial infarction, hs-CRP level	F	10061	~ 4.2	Positive CRP↓ CVD↓

Table 1. Main clinical studies exploring the relationship between CRP and atherosclerosis

с hsCRP, IL-6 связан с сердечно-сосудистым риском независимо от традиционных факторов риска [27]. Уровень IL-6 в крови у пациентов с ишемической болезнью сердца выше, чем у здоровых людей. Повышенный уровень IL-6 связан с наличием и тяжестью коронарного и периферического атеросклероза. Кроме того уровень IL-6 был значительно повышен в случаях разрыва бляшки [28]. Было обнаружено, что генетический дефицит IL-6 усиливает образование атеросклеротических бляшек, связанных с питанием. Также уровни IL-6 коррелируют с эндотелиальной дисфункцией и субклиническим атеросклерозом. Следовательно, IL-6 может быть потенциальным маркером для прогнозирования уязвимости атеросклеротических бляшек [16].

Галектин-3

Галектин-3 (Gal-3) в настоящее время рассматривается как потенциальный биомаркер воспаления сердечно-сосудистой системы. Gal-3 был идентифицирован как провоспалительная молекула, которая управляет воспалительной реакцией и окислительным стрессом. Также, Gal-3 оказывает влияние на прогрессирование атеросклероза, включая эндотелиальную дисфункцию, липидный эндоситоз и миграцию гладкомышечных клеток. Gal-3 является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. 10-летнее когортное исследование с участием 7968 участников показало, что население с высоким уровнем Gal-3 склонно страдать от сердечно-сосудистых заболеваний [30, 31]. Пожилые люди (средний возраст 69 лет) с низким содержанием Gal-3 имели удивительно низкий сердечно-сосудистый риск в течение периода наблюдения в 2,7 года [32]. В исследовании Madrigal-Matute et al. показали, что у пациентов с атеросклерозом сонных артерий уровень Gal-3 повышен по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. Также показано, что Gal-3 является значимым и независимым предиктором коронарного атеросклероза [30].

Гематологические индексы

В последнее время возросло внимание к гематологическим показателям в качестве маркеров для оценки тяжести поражения коронарных сосудов и стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца. Это объясняется тем, что циркулирующие клетки крови принимают непосредственное участие в воспалительных реакциях, механизме развития атеросклероза и его осложнениях. Также исследование гематологических показателей является несложным и легкодоступным в рутинной клинической практике.

Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (NLR) – это расчетный показатель, получаемый путем деления абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное содержание лимфоцитов. NLR является недорогим и легкодоступным маркером воспаления, который может помочь в стратификации риска пациентов с различными ССЗ в дополнение к традиционно используемым маркерам. Определение NLR показало свою прогностическую ценность для оценки тяжести поражения коронарных артерий.

В исследовании Н. Кауа и соавт. [33] установили, что показатель NLR был выше

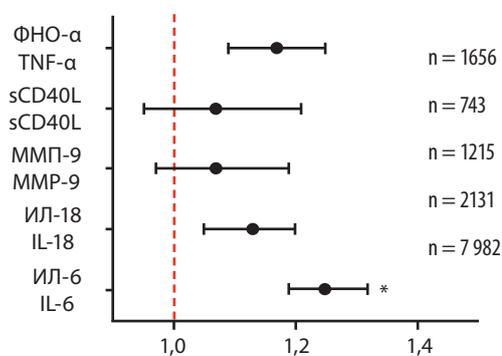


Рисунок 3. Связь между маркерами воспаления и смертностью от ишемической болезни сердца (мета-анализ)

Figure 3. The association between inflammation markers and coronary heart disease mortality (meta-analysis)

Примечание: ФНО-α – Фактор некроза опухоли-α, sCD40L – растворимая форма CD40-лиганд, MMP-9 – матриксная металлопротеиназа-9, ИЛ-18 – интерлейкин-18, ИЛ-6 – интерлейкин-6.

Note: TNF-α – Tumor necrosis factor-α, sCD40L – soluble CD40-ligand, MMP-9 – Matrix metalloproteinase-9, IL-18 – interleukin-18, IL-6 – interleukin-6.

у лиц с коронарным атеросклерозом по сравнению со здоровыми людьми и имел корреляционную связь со шкалой Gensini (шкала оценки поражения коронарного русла на основе ангиографии). Всего в исследование было включено 172 пациента, которые перенесли коронароангиографию (КАГ). Контрольную группу составили пациенты с коронарными артериями без атеросклероза. Пациенты со стенозом коронарных артерий были разделены на 2 группы по шкале Gensini. Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс был выше в группе тяжелого атеросклероза по сравнению с легким атеросклерозом и контрольными группами ($P < 0,001$). При корреляционном анализе NLR показал значительную корреляцию с оценкой Gensini. Пороговое значение 2,5 для NLR предсказывает тяжелый атеросклероз с чувствительностью и специфичностью 62% и 69% соответственно. Это исследование предполагает, что NLR является прогностическим фактором тяжелого атеросклероза, который может быть полезен для стратификации сердечного риска у пациентов с ИБС.

G. Zang и соавт. [34] также показали прогностическую значимость NLR в отношении тяжести поражения сосудов, где пороговое значение NLR, равное 2,385, предсказывало высокие баллы Gensini с чувствительностью и специфичностью 64 и 63% соответственно.

В исследовании K. Sharma и соавт. [35] рекомендуют использовать нейтрофильно-лимфоцитарный индекс в качестве предиктора тяжести ИБС. В исследование было включено 324 пациента, которым была проведена КАГ. Исследуемые популяция была разделена на две группы на основе ангиографических показателей: группа 1 ($n = 99$; популяция со стенозом коронарных артерий менее 70%) и группа 2 ($n = 225$; популяция со стенозом коронарных артерий более 70%). Значительно более низкий уровень ($p < 0,05$) NLR был обнаружен в группе 1 ($4,3 \pm 3,8$) в отличие от группы 2 ($5,6 \pm 4,5$).

Среди всех маркеров NLR показал самый сильный прогностический потенциал для ССЗ с самым высоким коэффициентом (1,455; 95% CI: 0,942–2,371; $p < 0,048$). Пороговое значение NLR для диагностики ССЗ составило 2,13 (AUC-0,823; $p < 0,001$; чувствительность: 83,64%; специфичность: 63,46%).

Также применение нейтрофильно-лимфоцитарного индекса было исследовано для оценки неблагоприятных исходов ОКС. В одном из крупных исследований U. Tamhane и соавт. [36], в которое были включены 2833 пациента с острым коронарным синдромом, было показано, что внутрибольничная смертность, а также смертность в 6-месячном периоде была выше у пациентов с высоким NLR.

В исследовании D. Zhou и соавт. [37] показали, что индекс NLR был значительно

выше у пациентов с высокими баллами, рассчитанными по шкалам GRACE и Gensini. В группе пациентов с высоким значением исследуемого индекса частота трехсосудистого поражения коронарного русла была выше [38]. Сочетание нейтрофильно-лимфоцитарного индекса со шкалой рисков GRACE статистически значимо увеличивало прогностическую способность наступления отдаленных неблагоприятных сердечных событий у пациентов с острым коронарным синдромом по сравнению с использованием шкалы GRACE отдельно.

В дополнение к NLR, полный анализ крови может включать такие измерения, как средний объем тромбоцитов (MPV), ширина распределения тромбоцитов (PDW), ширина распределения красных клеток (RDW), соотношение тромбоцитов и лимфоцитов (PLR) и отношение лимфоцитов к моноцитам (LMR). Эти показатели также используются в качестве воспалительных маркеров и являются независимыми прогностическими факторами сердечно-сосудистых заболеваний. Они сравнивались с нейтрофильно-лимфоцитарным индексом в разных клинических ситуациях. Результаты были переменными, но NLR обычно был лучшим показателем прогрессирования заболевания. В последующих исследованиях предстоит установить, является ли сочетание маркеров более эффективными предикторами прогрессирования нескольких заболеваний по сравнению с использованием одного маркера.

Заключение

С современных позиций атеросклероз признается активным воспалительным процессом, а не болезнью накопления липидов. Воспаление представляет собой важный патогенетический механизм в развитии атеросклероза, при помощи которого обычные факторы риска преобразуются в морфологические изменения в сосудистой стенке, вызывающие клинические проявления. Существует большое количество исследований, посвященных изучению воспалительных механизмов атеросклероза, однако до настоящего времени нет согласованного мнения о характере и степени воспалительной реакции на разных этапах атеросклеротического процесса. Дальнейшее изучение воспалительного механизма в патогенезе атеросклероза позволит выявить новые диагностические маркеры бессимптомного атеросклероза, а также открывает новые возможности для базисной долгосрочной терапии. Использование новых маркеров для улучшения оценки степени кардиоваскулярного риска как у лиц с факторами риска, так и у пациентов с сердечно-сосудистой патологией сверх су-

ществующих моделей (SCORE и др.) позволяют заподозрить на ранних стадиях развитие агрессивного течения атеросклероза, вовремя скорректировать лечение, снизить смертность и частоту повторных госпитализаций.

REFERENCES

- Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *J Cardiol.*, 2019, vol. 73, no. 1, pp. 22–27. doi.org/10.1016/j.jcc.2018.05.010.
- Mitkovskaya N.P., Grigorenko E.A., Pateyuk I.V., Statkevich T.V., Kurak T.A., Terekhov V.I., Shved M.V., Shumskaya E.N. Rannaya diagnostika ateroskleroza [Early diagnosis of atherosclerosis]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2012, vol. 6, pp. 134–155. (in Russian).
- Meldekhanov T.T., Esergepova S.R., Yerzhanov B.T., Elkind T.N., Urazaeva M.T., Kabygaliev E.A., Kabanova R.A., Elesheva K.K. Patogenez ateroskleroza. [Pathogenesis of atherosclerosis]. *Aktual'nye problemy v teoreticheskoy i klinicheskoy medicene*, 2021, no. 4, vol. 34, pp. 21–28. doi: 10.24412/2790-1289-2021-42128. (in Russian).
- Aimagambetova A.O. Ateroskleroz i vospalenie. Obzor [Atherogenesis and inflammation. Reviews]. *Nauka i Zdravoohranenie*, 2016, vol. 1, pp. 24–39. (in Russian).
- Ramji D.P., Davies T.S. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine & growth factor reviews*, 2015, vol. 26, no. 6, pp.673–685. doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.04.003.
- Moss J.W., Ramji D.P. Cytokines: roles in atherosclerosis disease progression and potential therapeutic targets. *Future Med Chem*, 2016, vol. 8, no. 11. pp. 1317–1330. doi: 10.4155/fmc-2016-0072.
- Aviña-Zubieta, J Antonio et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis and rheumatism*, 2008, vol. 59, no. 12, pp. 1690–1697. doi: 10.1002/art.24092
- Wu G.C., Liu H.R., Leng R.X., Li X.P., Li X.M., Pan H.F., Ye D.Q. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun. Rev*, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 22–37. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.002.
- Henrot P., Foret J., Barnette T., Lazaro E., Duffau P., Seneschal J., Schaevebeke T., Truchetet M.E., Richez C. Assessment of subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *It. Bone Spine*, 2018, vol. 85, pp.155–163. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.12.009.
- Avina-Zubieta J.A., To F., Vostretsova K., De Vera M., Sayre E.C., Esdaile J.M. Risk of myocardial infarction and stroke in newly diagnosed systemic lupus erythematosus: a general population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017, vol. 69, no. 6, pp. 849–856. doi: 10.1002/acr.23018.
- Mathieu S., Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: a 2018 meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, 2019, vol. 78, no. 6, p. 57. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213317.
- Arida A., Protogerou A.D., Konstantonis G., Konsta M., Delicha E.M., Kitas G.D., Sfikakis P.P. Subclinical Atherosclerosis Is Not Accelerated in Patients with Ankylosing Spondylitis with Low Disease Activity: New Data and Metaanalysis of Published Studies. *J. Rheumatol*, 2015, vol. 42, no. 11, pp. 2098–2105. doi: 10.3899/jrheum.150316.
- Kurak T.A., Mitkovskaya N.P., Avdey L.L., Ilyina T.V., Shkrebeva E.I., Kot Z.N., Petrova E.B. Ateroskleroz u pacientov s revmatoidnym artritom: rol' oksidirovannykh lipoproteinov nizkoy plotnotnosti [Atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: the role of oxidized low-density lipoproteins]. *Vestsi NAN Belarusi. Ser. med. nauk*, 2014, vol. 4, pp. 4–8. (In Russian).
- Arida A., Protogerou A.D., Kitas G.D., Sfikakis P.P. Systemic Inflammatory Response and Atherosclerosis: The Paradigm of Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci*, 2018, vol. 19, no. 7, pp. 1890. doi.org/10.3390/ijms19071890.
- Badimon L., Peña E., Arderiu G., Padró T., Slevin M., Vilahur G., Chiva-Blanch G. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Front Immunol.*, 2018, vol. 9, pp. 430. doi.org/10.3389/fimmu.2018.00430.
- Zhu Y., Xian X., Wang Z., Bi Y., Chen Q., Han X., Tang D., Chen R. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*, 2018, vol. 8, no. 3, pp. 80. doi.org/10.3390/biom8030080.
- Danesh J., Whincup P., Walker M., Lennon L., Thomson A., Appleby P., Gallimore J.R., Pepys M.B. Low grade inflammation and coronary heart disease: Prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*, 2000, vol. 321, pp. 199–204. doi: 10.1136/bmj.321.7255.199.
- Ridker P.M. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: Moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol*, 2007, vol. 49, no. 21, pp. 2129–2138. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.052.
- Ridker P.M., Rifai N., Rose L., Buring J.E., Cook N.R. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2002, vol. 347, no. 20, pp. 1557–1565. doi: 10.1056/NEJMoa021993.
- Shah P.K. Circulating markers of inflammation for vascular risk prediction: Are they ready for prime time. *Circulation*, 2000, vol. 101, no. 15, pp. 1758–1759. doi: 10.1161/01.cir.101.15.1758.
- de Beer F.C., Hind C.R., Fox K.M., Allan R.M., Maseri A., Pepys M.B. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J*, 1982, vol. 47, no. 3, pp. 239–243. doi: 10.1136/hrt.47.3.239.
- Berk B.C., Weintraub W.S., Alexander R.W. Elevation of C-reactive protein in 'active' coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1990, vol. 65, no. 3, pp. 168–172. doi: 10.1016/0002-9149(90)90079-g.
- Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfeld G.M., Eda S., Eiriksdottir G., Rumley A., Lowe G.D., Pepys M.B., Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2004, vol. 350, no. 14, pp. 1387–1397. doi: 10.1056/NEJMoa032804.
- Biasucci L.M., Liuzzo G., Grillo R.L., Caligiuri G., Rebuzzi A.G., Buffon A., Summaria F., Ginnetti F., Fadda G., Maseri A. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation*, 1999, vol. 99, no. 7, pp.855–860. doi: 10.1161/01.cir.99.7.855.
- Fu Y., Wu Y., Liu, E. C-reactive protein and cardiovascular disease: From animal studies to the clinic (Review). *Exp Ther Med*, 2020, vol. 20, no. 2, pp. 1211–1219.
- Jones S.A. Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *J Immunol*, 2005, vol. 175, no. 6, pp. 3463–3468. doi.org/10.4049/jimmunol.175.6.3463.
- Kaptoge S., Seshasai S.R., Gao P., Freitag D.F., Butterworth A.S., Borglykke A., Di Angelantonio E., Gudnason V., Rumley A., Lowe G.D., Jørgensen T., Danesh J. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *European heart journal*, 2014, vol. 35, no. 9, pp. 578–589. doi.org/10.1093/eurheartj/eh367.
- Held C., White H. D., Stewart R., Budaj A., Cannon C.P., Hochman J.S., Koenig W., Siegbahn A., Steg P.G., Soffer J., Weaver W.D., Östlund O., Wallentin L. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc*, 2017, vol. 6, no.10, pp. e005077. doi.org/10.1161/JAHA.116.005077.
- Steven, S., Frenis, K., Oelze, M., Kalinovic, S., Kuntic, M., Bayo Jimenez, M. T., Vujačić-Mirski, K., Helmstädter, J., Kröll-Schön, S., Münzel, T., & Daiber, A. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019, 7092151. doi: 10.1155/2019/7092151.
- Gao Z., Liu Z., Wang R., Zheng Y., Li H., Yang L. Galectin-3 Is a Potential Mediator for Atherosclerosis [electronic resource]. *J Immunol Res*, 2020. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32149158/. (accessed 28.09.2022). doi: 10.1155/2020/5284728.
- de Boer R.A., van Veldhuisen D.J., Gansevoort R.T., Muller Kobold A.C., van Gilst W.H., Hillege H.L., Bakker S.J., van der Harst P. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med*, 2012, vol. 272, no. 1, pp. 55–64.
- Mortensen M.B., Fuster V., Muntendam P., Mehran R., Baber U., Sartori S., Falk E. Negative risk markers for cardiovascular events in the elderly. *J Am College Cardiology*, 2019, vol. 74, no. 1, pp. 1–11.
- Kaya H., Ertas F., Islamoglu Y., Kaya Z., Atilgan Z.A., Çil H., Çalıskan A., Aydın M., Oylumlu M., Soyduñç M.S. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2013, vol. 20, no. 1, pp. 50–54. doi.org/10.1177/1076029612452116.
- Zhang G.Y., Chen M., Yu Z.M., Wang X.D., Wang Z.Q. Relation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity of coronary artery stenosis. *Genet Mol Res*, 2014, vol. 13, no. 4, pp. 9382–9389.
- Sharma K., Patel A.K., Shah K.H., Konat A. Is Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio a Predictor of Coronary Artery Disease in Western Indians? [electronic resource]. *Int J Inflamm*, 2017. doi: 10.1155/2017/4136126. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28811954. (accessed 12.10.2022).
- Tamhane U.U., Aneja S., Montgomery D., Rogers E.K., Eagle K.A., Gurm H.S. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*, 2008, vol. 102, no. 6, pp. 653–657. doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.05.006.
- Zhou D., Wan Z., Fan Y., Zhou J., Yuan Z. A combination of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the GRACE risk score better predicts PCI outcomes in Chinese Han patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol*, 2015, vol. 15, no. 12, pp. 995–1001. doi.org/10.5152/AnatolJCardiol.2015.6174.
- Misumida N., Kobayashi A., Saeed M., Fox J.T., Kanei Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of left main and/or three-vessel disease in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med*, 2015, vol. 16, no. 6, pp. 331–335. doi.org/10.1016/j.carrev.2015.05.006.

Источник финансирования: нет.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.08.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1714>

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Г.Э. Кордзахия^{1,2}, С.В. Спиридонов¹, И.П. Климчук², И.А. Халькин¹, Е.М. Дровило²Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь¹4-я городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко, г. Минск, Республика Беларусь²

УДК 616.13-004.6-085.273

Ключевые слова: атеросклероз, вакцина, иммунная система, дислипидемия.**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Г.Э. Кордзахия, С.В. Спиридонов, И.П. Климчук, И.А. Халькин, Е.М. Дровило. Современные тенденции применения гиполипидемических препаратов для лечения пациентов с атеросклерозом. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 2, С. 1714–1722.

Создание гиполипидемических препаратов стало одним из самых крупных достижений медицины за последние 100 лет. В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания, вызванные атеросклерозом, являются основной причиной смерти в большинстве стран. Атеросклероз – это сложный патологический процесс, включающий в себя отложение липидов и активацию иммунных и воспалительных реакций в стенке артерии, которые в конечном итоге приводят к сердечно-сосудистым заболеваниям в результате частичного или полного перекрытия просвета

сосуда. На сегодняшний день одной из основных стратегий в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных атеросклерозом, является липид-модифицирующая терапия. Хотя клинические исследования средств, снижающих уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) (статины, эзетимиб, ингибиторы PCSK9 [субтилизин/кексин 9] пропротеинконвертазы), достоверно указывают на снижение частоты сердечно-сосудистых заболеваний, у значительной части пациентов по-прежнему сохраняется относительно высокий риск кардиоваскулярных событий.

MODERN TRENDS IN THE USE OF LIPID-LOWERING DRUGS FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS

George E. Kordzakhia¹, Serhei V. Spiridonov¹, Ivan P. Klimchuk², Ivan A. Khalkin¹, Elena M. Drovilo²Scientific and Practical Centre of Cardiology, Minsk, Republic of Belarus¹4th City Clinical Hospital named after M. Saŭčanka, Minsk, Republic of Belarus²**Key words:** atherosclerosis, vaccine, immune system, dyslipidemia.**FOR REFERENCES.** George E. Kordzakhia, Serhei V. Spiridonov, Ivan P. Klimchuk, Ivan A. Khalkin, Elena M. Drovilo. Modern trends in the use of lipid-lowering drugs for the treatment of patients with atherosclerosis. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1714–1722.

The creation of lipid-lowering drugs has become one of the greatest achievements of medicine over the past 100 years. Nowadays, cardiovascular diseases caused by atherosclerosis are the leading cause of death in most countries. Atherosclerosis is a complex process involving the deposition of lipids and the activation of immune and inflammatory responses that ultimately lead to cardiovascular disease as a result of arterial occlusion. Currently, the main

strategy for the treatment of cardiovascular diseases caused by atherosclerosis is lipid-modifying therapy. Although clinical trials of agents that lower low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) (statins, ezetimibe, PCSK9 [subtilisin/kexin 9] proprotein convertase inhibitors) reliably indicate a decrease in cardiovascular events, a relatively high risk of cardiovascular events persists in a significant proportion of patients despite such treatment.

Введение

По данным Министерства здравоохранения численность населения Республики Беларусь на 2019 год составляет 9 миллионов 475 тыс. человек, из которых около 43,3% составляет население в возрасте старше 45 лет.

Процент выхода на первичную инвалидность в связи с заболеванием системы кровообращения среди населения в возрасте от 45 лет и выше в Республике Беларусь за 2019 год составил 58,98%, из них 82% связано с ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярной болезнью (ЦВБ). За 2019 год

умерло 134 тыс. человек, из них около 60% от болезни системы кровообращения [1].

Высокая заболеваемость атеросклерозом, его наиболее тяжелые и распространенные проявления, особенно коронарные и церебральные, в большей степени свойственны для старших возрастных групп. На сегодняшний день анализ распространенности атеросклероза дает право оценить эту проблему как своеобразную «эпидемию», свойственную развитым странам. Достаточно сказать, что в настоящее время более половины взрослого населения планеты умирает от заболеваний, связанных с атеросклерозом.

Атеросклероз, являясь хроническим заболеванием, возникает в результате нарушения белкового и липидного обмена, характеризуется поражением артерий и приводит к нарушениям органного либо общего кровообращения. Основными чертами атеросклероза являются постоянное прогрессирование и множественность поражения магистральных артерий различных бассейнов [2, 3].

Само слово атеросклероз происходит от греческих слов «athero» – каша, и «sclerosis» – затвердевание. При развитии атеросклероза происходит отложение холестерина, продуктов распада клеток, кальция и других веществ на внутренней поверхности артерий. Жировое вещество располагается в центральной сердцевине бляшки, покрытой фиброзным слоем [4, 5].

Как только процесс атеросклероза инициируется, возникает цепь последовательных событий, результатом которых является образование жировых пятен.

Первоначальным звеном в патофизиологии атеросклероза является эндотитоз эндотелиальными клетками ХС-ЛПНП. В организме поддерживается баланс между внутри- и внеклеточными концентрациями ХС-ЛПНП. Повышение уровня липидов в плазме крови также приводит к их проникновению в межклеточный матрикс. Таким образом метаболизм клеток, с захваченным ХС-ЛПНП смещается в сторону ацидоза, молекулы липидов насыщают межклеточное пространство, что в итоге приводит к формированию атеросклеротических бляшек [5].

Патогенез атеросклероза

Патофизиология атеросклероза артерий различных локализаций во многом схожа, и в настоящее время не существует надежных маркеров, указывающих на первичную уязвимость конкретного артериального бассейна. Одной из ведущих причин атеросклероза является окисление ХС-ЛПНП за счет фермента миелопероксидазы, который содержится в фагоцитах. При активации фагоцитов молекулы миелопероксидазы высвобождаются и запускают окислительный каскад. Макрофаги начинают активно по-

глощать окисленный ХС-ЛПНП, превращаясь в «пенистые клетки», содержащие модифицированные фосфолипиды и холестерин. Возникающий при этом в стенках артерий вялотекущий воспалительный процесс дает старт формированию морфологического субстрата атеросклероза – атеросклеротической бляшке. Затем гладкие мышечные клетки мигрируют из средней артериальной оболочки в интиму, делятся и формируют внеклеточный матрикс, в котором накапливаются липиды образуя ядро бляшки. Слой соединительной ткани, окружающий ядро, формирует фиброзную покрывку бляшки, устойчивость которой во многом определяет характер клинического прогрессирования атеросклероза. Воспаление внутри бляшки, маркером которого является уровень фермента фосфолипазы А₂, приводит к разрушению и разрыву покрывки, что дает возможность элементам крови контактировать с компонентами бляшки. Тромбообразование на поверхности бляшки и кровоизлияние внутрь бляшки способствует прогрессированию сужения просвета артерии и соответствующей клинической картины.

Цитокины и окисленные липиды играют важную роль в активации эндотелиальных клеток. На ранних стадиях атеросклероза моноциты и Т-лимфоциты проникают в интиму артерий. В интиме моноциты дифференцируются в макрофаги и накапливают липиды, превращаясь в пенистые клетки по мере возрастания содержания липидов [6].

Некоторые пенистые клетки в развивающемся поражении интимы погибают в результате апоптоза. Моноциты, кроме продуцирующих пенистые клетки, могут продуцировать цитотоксические вещества, такие как фактор некроза опухоли (ФНО), фактор роста, прекоагуляционные вещества (включая тканевые факторы) и свободные радикалы. Эти вещества могут вызывать большее повреждение эндотелия, а также большее окисление ХС-ЛПНП, что приводит к большим метаболическим изменениям [7].

Процесс проникновения моноцитов и Т-лимфоцитов требует экспрессии молекул адгезии лейкоцитов и хемокинов, в которых транскрипция осуществляется фактором NF- α . Этот фактор является фактором транскрипции и активируется, когда провоспалительные цитокины связываются со своими рецепторами на эндотелиальной поверхности.

Молекулы адгезии лейкоцитов участвуют в первичных стадиях атеросклероза. Эндотелиальные клетки – важные источники для производства молекул адгезии на лейкоцитах.

Рецепторы молекул адгезии экспрессируются на определенных лейкоцитах, гладкомышечных клетках (ГМК) или эндотелиальных клетках сосудов. Молекулы адгезии играют важную роль в производстве и высвобождении молекул аттрактанта и/или хемокинов. Хемокины – это белки или аттрак-

танты цитокинов с низкой молекулярной массой (8-10 кДа), которые играют ключевую роль в активации и миграции лейкоцитов. Более того, специфические хемокины вызывают миграцию эндотелия и ГМК [8].

Повреждение стенки артерии происходит, когда ГМК и эндотелиальные клетки секретируют небольшие пептиды, такие как цитокины, факторы роста, интерлейкин 1 (IL-1) и ФНО, который вызывает рост клеток. Эти факторы вызывают миграцию ГМК в просвет стенки сосуда. В этом состоянии миграция гладкомышечных клеток и синтезированный внеклеточный матрикс образуют фиброзную оболочку. Фиброзная оболочка состоит из богатых коллагеном волокон тканей, ГМК, макрофагов и Т-лимфоцитов. Все они образуют зрелую атеросклеротическую бляшку, которая «выпячивается» в просвет сосуда и уменьшает кровоток [9].

Лечение атеросклероза статинами

Атеросклероз остается ведущей причиной заболеваемости и смертности в развитых странах, и его заболеваемость продолжает расти. Атерогенез обычно начинается

в раннем возрасте и является обратимым, пока бляшка еще не фиброзна или кальцифицирована. В настоящее время точно установлено, что липопротеины, содержащие апопротеин В100, особенно ХС-ЛПНП, являются основным фактором атерогенеза [10]. Использование гиполипидемических препаратов для снижения уровня атерогенных липопротеинов в сыворотке снижает скорость развития атерогенности.

В данной статье обобщены основные рекомендации, которые установили их эффективность, и рассмотрены некоторые существующие вопросы, касающиеся их использования, которые требуют дальнейшего изучения.

Статины, или ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы – гиполипидемические лекарственные препараты, используемые для снижения показателей ХС-ЛПНП. У многих пациентов целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности достигаются путем монотерапии, но значительное количество пациентов высокого риска требуют комбинированной терапии [11].

Было показано, что терапия статинами снижает уровень ХС-ЛПНП на 20–50%, а также снижает уровень триглицеридов на 10–20%, и вызывает возможное повышение в сыворотке крови уровня холестерина липопротеидов высокой плотности на 5–10% [12]. Есть убедительные доказательства, подтверждающие пользу терапии статинами для сердечно-сосудистой системы. В статье Кокрановского обзора за январь 2013 г. основанной на 18 рандомизированных контрольных исследованиях с общим количеством 56 934 участника, было обнаружено, что терапия статинами снижает общую смертность (отношение шансов (ОШ) 0,86, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,79–0,94), снижает частоту нефатальных сердечно-сосудистых событий (отношение рисков (ОР) 0,75 95% ДИ 0,67-0,80) и частоту смертельных и нефатальных исходов (ОР 0,78, 95% ДИ 0,68-0,89) [13]. Экспертами по контролю холестерина в 2010 году был проведен метаанализ из 26 исследований (21 – по сравнению статинов с плацебо и 5 – по сравнению с терапией статинами низкой и высокой интенсивности) с общим количеством участников более 170 000 и средним периодом наблюдения почти пять лет. Этот метаанализ показал общее снижение смертности от всех причин на 10% при снижении уровня ХС-ЛПНП на каждые 1,0 ммоль/л (ОР 0,90, 95% ДИ 0,87-0,93, $p < 0,001$) [14]. Кроме того, было значительное сокращение основных сосудистых событий, включая инфаркт миокарда и ишемический инсульт. Из-за огромного количества доказательств терапия статинами рекомендуется Европейским обществом кардиологов и Американской кардиологической ассоциацией (табл. 1, 2) [15].

Пациентам с очень высоким риском и сохраняющимся высоким риском несмотря на применение статинов в максимально пере-

Таблица 1. Рекомендации Европейского кардиологического общества (ESC) и Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS) (2019 год)

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
При первичной и вторичной профилактике у пациентов очень высокого риска рекомендовано снижение ХС-ЛПНП на $\geq 50\%$ от исходного уровня с достижением целевых значений $< 1,4$ ммоль/л	I	A
Пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) атеросклеротического генеза, перенесшим второе сосудистое событие в течении 2 лет на фоне максимально переносимой дозы статина, может быть рекомендовано снижение уровня ХС-ЛПНП $< 1,0$ ммоль/л	IIb	B
Пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском рекомендуется снижение уровня ХС-ЛПНП на $\geq 50\%$ от исходного уровня с достижением целевых значений $< 1,8$ ммоль/л	I	A
Пациентам с умеренным риском следует рекомендовать целевой уровень ХС-ЛПНП составляет $< 2,6$ ммоль/л	IIa	A
Пациентам с низким риском можно рекомендовать целевой уровень ХС-ЛПНП составляет $< 3,0$ ммоль/л	IIb	A

Table 1. European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) recommendations

Recommendations	Class	Level
In primary and secondary prevention for patients at very-high risk an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baselined and an LDL-C goal of < 1.4 mmol/L are recommended	I	A
For patients with atherosclerotic cardiovascular disease who experience a second vascular event within 2 years while taking maximally tolerated doses of statins, an LDL-C goal of < 1.0 mmol/L may be considered	IIb	B
In patients at high risk an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baselined and an LDL-C goal of < 1.8 mmol/L are recommended	I	A
In individuals at moderate risk an LDL-C goal of < 2.6 mmol/L should be considered	IIa	A
In individuals at low risk an LDL-C goal < 3.0 mmol/L may be considered	IIb	A

носимых дозах рекомендована комбинация статинов с эзетимибом, а при отсутствии достижения целевых показателей – добавление ингибитора PCSK9 [16].

Гиперхолестеринемия может сопровождаться системной воспалительной реакцией [17]. По данным многочисленных исследований была доказана эффективность статинов не только при гиперхолестеринемии, но и при имеющейся воспалительной реакции. Так у пациентов с хроническим повышением С-реактивного белка (СРБ) более 2 мг/л терапия статинами способствовала уменьшению числа сердечно-сосудистых событий (ССС), что было показано в исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluation Rosuvastatin). Отдельно препараты эзетимиб и ингибиторы PCSK9 не снижали уровень СРБ, но в дополнении к статинам происходило дополнительное снижение риска ССС [18].

По данным Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ) и Американской коллегии эндокринологов (АСЕ) пациентам с дислипидемией, у которых уровень ХС-ЛПНП выше 4,9 ммоль/л, необходимо назначение максимально переносимых доз статинов при любой степени риска. Если на фоне лечения уровень ХС-ЛПНП остается выше 2,6 ммоль/л, необходимо рассмотреть назначение эзетимиба. В ситуации, когда не удается достигнуть целевого значения ХС-ЛПНП ниже 1,8 ммоль/л, необходимо рассмотреть применение ингибитора PCSK9 (табл. 3) [19].

Таблица 2. Рекомендации ESC и EAS (2019 год)

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется назначение высокоэффективного статина вплоть до максимально переносимой дозы с целью достижения целевых показателей для конкретного уровня риска	I	A
Если на фоне приема максимально переносимой дозы статина не достигнуты целевые показатели, рекомендуется комбинация с эзетимибом	I	B
Для первичной и вторичной профилактики у пациентов очень высокого риска при отсутствии достижения целевого уровня на фоне приема максимально переносимой дозы статина и эзетимиба, рекомендована комбинация с ингибитором PCSK9	I	A/C
Если прием статинов невозможен ни в одной дозе, может быть назначен эзетимиб	IIa	C
Если прием статинов невозможен ни в одной дозе, ингибитор PCSK9 может быть назначен к эзетимибу	IIb	C

Table 2. ESC and EAS recommendations

Recommendations	Class	Level
It is recommended that a high-intensity statin is prescribed up to the highest tolerated dose to reach the goals set for the specific level of risk	I	A
If the goals are not achieved with the maximally tolerated doses of statins, combination with ezetimibe is recommended	I	B
For primary and secondary prevention in patients at very-high risk if the LDL-C goal is not achieved on a maximally tolerated doses of statins and ezetimibe, a combination with a PCSK9 inhibitor may be considered	I	A/C
If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage, ezetimibe should be considered	IIa	C
If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage, a PCSK9 inhibitor should be added to ezetimibe	IIb	C

В качестве основной рекомендации показана терапия статинами высокой интенсивности, однако если это невозможно, рекомендуется начать терапию статинами средней

Экстремальный риск	Очень высокий риск	Высокий риск	Низкий риск		
Изменение образа жизни (ИОЖ) + статины высокой интенсивности	ИОЖ + статины высокой интенсивности	ИОЖ + статины средней интенсивности	ИОЖ		
Если ХС-ЛПНП остается > 1,4, то добавить PCSK9, эзетимиб, колесевелам или бемпедоевую кислоту в зависимости от требуемого целевого значения ХС-ЛПНП	Если ХС-ЛПНП остается > 1,8, то добавить PCSK9, эзетимиб, колесевелам или бемпедоевую кислоту в зависимости от требуемого целевого значения ХС-ЛПНП	Если ХС-ЛПНП > 2,6, то начать прием статинов высокой интенсивности	Если ХС-ЛПНП > 3,4, то начать прием статинов средней интенсивности		
Если ХС-ЛПНП остается > 1,4, то продолжить добавление PCSK9, эзетимиб, колесевелам или бемпедоевую кислоту в зависимости от требуемого целевого значения ХС-ЛПНП	Если ХС-ЛПНП остается > 1,8, Продолжить добавление PCSK9, эзетимиб, колесевелам или бемпедоевую кислоту в зависимости от требуемого целевого значения ХС-ЛПНП	Если ХС-ЛПНП остается > 2,6, то добавить эзетимиб, колесевелам или бемпедоевую кислоту в зависимости от требуемого целевого значения ХС-ЛПНП	Если ХС-ЛПНП остается > 3,4, начать прием статинов высокой интенсивности		
		Если ХС-ЛПНП остается > 2,6, то добавить PCSK9	Если ХС-ЛПНП остается > 3,4, то добавить эзетимиб, колесевелам или бемпедоевую кислоту в зависимости от требуемого целевого значения		
Контроль липидограммы каждые 3 месяца или чаще, когда это необходимо					
Статины высокой интенсивности	Статины средней интенсивности	Эзетимиб	Ингибиторы PCSK9	Колесевелам	Бемпедоевая кислота
Аторвастатин 40–80 мг	Аторвастатин 10–20 мг	Эзетимиб 10 мг	Эволокумаб 140 мг или 420 мг	Колесевелам 3,75 мг	Бемпедоевая кислота 180 мг
Розувастатин 20–40 мг	Розувастатин 5–10 мг		Алирокумаб 75 мг или 150 мг		

Таблица 3. Лечение до достижения целевых показателей ХС-ЛПНП (2020 год)

Table 3.
Treating low-density lipoprotein cholesterol lowering (LDL-C) to goal (2020)

Extreme risk		Very high risk	High risk	Low risk	
Lifestyle modifications (LSM) + high intensity statins (HIS)		LSM+ HIS	LSM + moderate intensity statins (MIS)	LSM	
If LDL-C > 1.4 mmol/L add PCSK9, ezetimibe, colesevelam or bempedoic acid depending on required LDL-C lowering		If LDL-C > 1.8 mmol/L add ezetimibe, PCSK9, colesevelam or bempedoic acid depending on required LDL-C lowering	If LDL-C > 2.6 mmol/L switch to HIS	If LDL-C > 3.4 mmol/L add MIS	
If LDL-C > 1.4 mmol/L continue to add PCSK9, ezetimibe, colesevelam or bempedoic acid depending on required LDL-C lowering		If LDL-C > 1.8 mmol/L continue to add ezetimibe, PCSK9, colesevelam or bempedoic acid depending on required LDL-C lowering	If LDL-C > 2.6 mmol/L add ezetimibe, colesevelam or bempedoic acid If LDL-C > 2.6 mmol/L add agents to reach goal; consider PCSK9	If LDL-C > 3.4 switch to HIS If LDL-C > 3.4 add ezetimibe, colesevelam or bempedoic acid	
Check lipids every 3 months or more frequently when necessary					
HIS	MIS	Ezetimibe	PCSK9 inhibitors	Colesevelam	Bempedoic acid
Atorvastatin 40–80 mg	Atorvastatin 10–20 mg	Ezetimibe 10 mg	Evolocumab 140 mg, 420 mg	Colesevelam 3.75 mg	Bempedoic acid 180 mg
Rosuvastatin 20–40 mg	Rosuvastatin 5–10 mg		Alirocumab 75 mg, 150 mg		

интенсивности. Основная цель – снижение ХС-ЛПНП на $\geq 50\%$, однако, если при максимально переносимых дозах статинов значения ХС-ЛПНП остаются ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л), добавление эзетимиба может быть разумным. У пациентов старше 75 лет перед началом терапии статинами следует учитывать потенциальные преимущества по сравнению с побочными эффектами. У пациентов с очень высоким риском и множеством клинических факторов высокого риска эзетимиб может быть добавлен к максимально переносимой терапии статинами. Кроме того, если уровни ХС-ЛПНП остаются ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л), добавление ингибитора PCSK9 является разумным [20].

Доказано, что использование высоких доз аторвастатина и розувастатина позволяют снизить ХС-ЛПНП на 50–55%. У пациентов после ОКС, с сопутствующей хронической болезнью почек (ХБП) комбинация эзетимиба с симвастином позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений. Клинические исследования ингибиторов PCSK9 показали липидснижающий эффект в отношении ХС-ЛПНП, а также снижение ССР у пациентов с атеросклеротическим кардиосклерозом. Этот класс включает два представителя – эволокумаб и алирокумаб, которые используются в дозировках 140 мг и 75/150 мг соответственно (табл. 4, 5) [21].

Отличия в рекомендациях

По данным Европейских рекомендаций:

1. У пациентов очень высокого риска с целью вторичной профилактики показано снижение ХС-ЛПНП на $\geq 50\%$ от исходного уровня. Целевые показатели ХС-ЛПНП – $< 1,4$ ммоль/л (< 55 мг/дл).

2. Целевой показатель уровня ХС-ЛПНП у пациентов с наличием ССЗ атеросклеротического генеза, перенесших второе сосудистое событие на протяжении 2 лет (в том числе отличающееся от первого) – < 1 ммоль/л

(< 40 мг/дл). Первичная профилактика у пациентов очень высокого риска, без наличия семейной гиперхолестеринемии, включает снижение ХС-ЛПНП на $\geq 50\%$, целевой уровень ХС-ЛПНП – $< 1,4$ ммоль/л (< 55 мг/дл). Аналогичные значения ХС-ЛПНП показаны пациентам очень высокого риска, не имеющим ССЗ атеросклеротического генеза при наличии других факторов риска, с целью первичной профилактики.

3. При наличии высокого риска показано снижение ХС-ЛПНП на $\geq 50\%$ от изначального уровня. Целевые уровни ХС-ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл).

4. Целевые уровни ХС-ЛПНП при наличии умеренного риска – $< 2,6$ ммоль/л (< 100 мг/дл).

5. У пациентов низкого риска целевой уровень ХС-ЛПНП $< 3,0$ ммоль/л (< 116 мг/дл).

По данным Американских рекомендаций:

1. При наличии очень высокого риска, уровня ХС-ЛПНП $> 4,9$ ммоль/л (> 190 мг/дл), пациентам требуется максимально переносимая терапия статинами. Если после лечения уровень ХС-ЛПНП остается $> 2,5$ ммоль/л (> 100 мг/дл), в первую очередь нужно рассмотреть назначение эзетимиба. Если не удастся достичь целевого уровня ХС-ЛПНП – $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл), необходимо назначить ингибитор PCSK9.

2. Категория пациентов высокого риска нуждается в максимально переносимых дозах статинов. При невозможности достичь уровня ХС-ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл) показано назначение эзетимиба. Если целевой уровень не достигнут на фоне терапии эзетимибом, возможно назначение ингибитора PCSK9. Пациентам умеренного и низкого рисков с показателями ХС-ЛПНП 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) или выше показано назначение статинов умеренной интенсивности.

По данным Российских рекомендаций целевые значения ХС-ЛПНП аналогичны Европейским.

Непереносимость статинов

Несмотря на то, что статины являются необходимыми препаратами для лечения дислипидемий и атеросклероза различной локализации, в условиях клинической практики у 5–30% пациентов наблюдаются проявления непереносимости данных препаратов, что приводит к их отмене и, соответственно, к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений.

Непереносимость определяется как проявление одного или нескольких побочных эффектов, связанных с лечением статинами, которые исчезают или становятся менее выраженными при снижении дозы или прекращении приема препарата. Различают полную непереносимость любой дозы статина, а также частичную непереносимость с неспособностью принимать дозу, необходимую для достижения терапевтического эффекта у каждого конкретного пациента. Для того, чтобы подтвердить непереносимость статинов, необходимо назначить не менее 2 разных препаратов, в том числе один в минимальной одобренной дозе.

Самым частым клиническим вариантом непереносимости статинов является миалгия, которую пациенты могут охарактеризовать не только как собственно болезненность, но и как судороги и мышечную слабость. Чаще всего миалгия проявляется без повышения уровня креатининфосфокиназы (КФК). Гораздо реже (порядка 1:10 000) развивается миопатия, когда необъяснимая мышечная боль или слабость сопровождается более, чем 10-кратным повышением уровня КФК относительно нормы. Необходимо добавить, что редким (1:100 000), но потенциально угрожающим жизни осложнением является рабдомиолиз, характеризующийся ≥ 40 -кратным повышением КФК относительно верхней границы, что может сопровождаться миоглобинурией и острой почечной недостаточностью. При своевременном выявлении это состояние чаще всего является обратимым. Также непереносимость статинов может проявляться в виде повышения уровня трансаминаз, нарушением углеводного обмена, крайне редко – спутанностью сознания и потерей памяти. Спровоцировать проявления непереносимости статинов могут дополнительные факторы риска, в том числе модифицируемые, коррекция которых может улучшить ситуацию. К дополнительным факторам риска можно отнести: гипотиреоз, употребление алкоголя, дефицит витамина Д, ожирение, сахарный диабет, интенсивная физическая нагрузка, а также совместный прием с другими лекарственными препаратами (амиодарон, противогрибковые препараты, ингибиторы протеазы, блокаторы кальциевых каналов, азольные, гемфиброзил иммунодепрессанты, колхицин, макролиды).

Таблица 4. Рекомендации по медикаментозной терапии гиперхолестеринемии, 2020 год

Рекомендации	Класс	Уровень
Назначить один из статинов до максимальной возможной или переносимой дозы для достижения целевого уровня ХС-ЛПНП	I	A
В случае непереносимости статина назначить эзетимиб	IIa	C
Если целевой уровень ХС-ЛПНП не достигнут максимально переносимыми дозами статинов, добавить эзетимиб	IIa	B
У пациентов с очень высоким риском и невозможностью достичь целевого уровня ХС-ЛПНП, несмотря на применение максимально переносимой дозы статинов в монотерапии или в комбинации с эзетимибом, или у пациентов с непереносимостью статинов назначить ингибитор PCSK9 (эволокумаб или алирокумаб)	IIa	B

Table 4. Recommendations for drug treatment of dyslipidemia (2020)

Recommendations	Class	Level
It is recommended that a high-intensity statin is prescribed up to the highest tolerated dose to reach the goals set for the specific level of risk	I	A
If a statin-based regimen is not tolerated, ezetimibe should be considered	IIa	C
If the goals are not achieved with the maximum tolerated doses of statins, combination with ezetimibe is recommended	IIa	B
For very-high-risk patients who do not achieve their goals on a maximum tolerated dose of a statin in monotherapy and in combination with ezetimibe, or in patients with statin intolerance, a PCSK9 inhibitor is recommended (evolocumab or alirocumab)	IIa	B

Таблица 5. Целевые уровни ХС-ЛПНП в зависимости от категории риска (2020 год)

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов очень высокого риска целевой уровень ХС-ЛПНП < 1,5 ммоль/л или его снижение по меньшей мере на 50%, если уровень ХС-ЛПНП 1,5–3,5 ммоль/л	I	B
У пациентов высокого риска целевой уровень ХС-ЛПНП < 2,5 ммоль/л или его снижение по меньшей мере на 50%, если уровень ХС-ЛПНП 2,5–5,0 ммоль/л	I	B
У пациентов умеренного и низкого риска целевой уровень ХС-ЛПНП < 3,0 ммоль/л	IIa	C

Table 5. Goals of an LDL-C depending on risk category (2020)

Recommendations	Class	Level
For very-high-risk patients an LDL-C goal of < 1.5 mmol/L or an LDL-C reduction of 50% from baselined	I	B
In patients at high risk an LDL-C goal of < 2.5 mmol/L or an LDL-C reduction of 50% from baselined if an LDL-C level is 2.5–5.0 mmol/L	I	B
In patients at moderate and low risk an LDL-C goal of < 3.0 mmol/L	IIa	C

Эксперты общества предполагают, что оценка непереносимости статинов должна проводиться у всех пациентов, у которых наблюдается недостаточная приверженность к лечению данной группой препаратов. Поскольку истинная непереносимость статинов невысока (5%), врач в своей практике должен приложить максимальные усилия при беседе с пациентом для подбора переносимого режима дозирования (сменить препарат, снизить дозу, назначать статины не ежедневно). Если принимается решение о замене статинов на другие гиполипидемические препараты, целесообразно использовать те, которые доказали свою эффективность в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (эзетимиб, ингибиторы PCSK9, гемфиброзил, эйкозопентэтил, холестирамин).

У пациентов очень высокого и высокого риска во время подбора оптимального ре-

жима дозирования статинов целесообразно добавить к лечению другие гиполипидемические препараты чтобы снизить отрицательное воздействие проатерогенных липопротеидов на сосудистую стенку. Нужно отметить, что в случае непереносимости статинов (чаще в случае миалгии) возможен так называемый ноцебо-эффект, когда у пациента возникают «ощущения», что те или иные проблемы связаны с приемом препаратов. В такой ситуации помогает временная отмена препарата, которая показывает пациенту отсутствие связи между статинами и имеющимися симптомами [22].

Пептидная вакцина на основе нанолипосомно-индуцированного белка пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9)

Пропропротеин-конвертаза субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9) – важный регулятор ХС-ЛПНП, участвующий в прогрессировании аутосомно-доминантной гиперхолестеринемии (АдГ) [23]. Это белок, который секретируется гепатоцитами в кровотоке, связывается с рецептором ХС ЛНП на поверхности гепатоцитов и нацеливается на них для эндосомальной и лизосомной деградации [24, 25].

Пассивная иммунизация на основе моноклональных антител (МАТ) PCSK9 в комбинации со статинами и/или эзетимибом эффективно понижает показатели ХС-ЛПНП до 50–60%, а также уменьшает риск развития ССЗ пропорционально снижению ХС-ЛПНП [26, 27, 28]. Следует отметить, что появляется все больше свидетельств о наличии причинно-следственной связи риска развития атеросклероза как с уровнем ХС-ЛПНП, так и с общим временем его воздействия. Однако из-за относительно короткого периода полувыведения *in vivo* и, как следствие, к частому введению и высокой стоимости, длительное клиническое применение МАТ может быть нежелательным и неудобным для многих пациентов [29]. Важно отметить, что, как следует из Менделевских рандомизированных исследований, длительное воздействие терапии, снижающей уровень ХС-ЛПНП, начинающейся в раннем взрослом возрасте, коррелирует с трехкратно более высоким снижением риска развития атеросклероза на единицу изменения уровня ХС-ЛПНП по сравнению с краткосрочной терапией статинами, применяемыми в более позднем возрасте. Таким образом, начало ХС-ЛПНП-снижающей терапии в более ранние сроки жизни может ингибировать или замедлять развитие атеросклеротических поражений и, следовательно, может быть эффективной стратегией снижения пожизненного риска развития ССЗ [30]. Таким образом, активная вакцинация, направленная против цирку-

лирующего PCSK9, если она проводится в раннем взрослом возрасте до развития зрелых атеросклеротических поражений, потенциально может уменьшить пожизненное воздействие плазменного ХС-ЛПНП и, следовательно, может привести к значительному снижению пожизненного риска развития атеросклероза [31, 32].

Различные взгляды сходятся в том, что пептидные вакцины могут быть химически синтезированы или получены с помощью рекомбинантных стратегий. Следовательно, вакцины против PCSK9 могут быть произведены с гораздо меньшими затратами по сравнению с антителами против PCSK9, которые необходимо вводить регулярно, что делает их более доступными для пациента [33].

Наночастицы липосом (НЛ) представляют собой безопасные двухслойные сферические везикулы, которые часто используются в качестве адъювантных систем доставки в вакцинных препаратах. Они являются возможным носителем для отображения антигенов в вакцинах на основе пептидов [34]. По данным исследования National Institute for Medical Research Development (NIMRD) and Mashhad University of Medical Sciences (MUMS) было показано, что отрицательно заряженные нанолипосомы в качестве адъювантной системы доставки могут эффективно стимулировать гуморальный иммунный ответ против экспонированных антигенов. Было обнаружено, что вакцины, содержащие пептид PCSK9, экспонированный на поверхности нанолипосом, могут индуцировать долгосрочные, сильные, безопасные и специфические антитела против PCSK9 у мышей. Таким образом, данное исследование показало наличие длительного терапевтического эффекта и эффективность вакцины на основе нанолипосомно-индуцированного PCSK9 в качестве альтернативной пептидной вакцины для лечения гиперхолестеринемии и атеросклероза у мышей.

Исследование «Сердечно-сосудистые заболевания при перемежающейся хромоте» (CAVASIC) представляет собой исследование «случай-контроль». 510 участников мужского пола (255 пациентов с заболеваниями периферических артерий (ЗПА) и 255 пациентов в группе контроля, сопоставимые по возрасту и наличию сахарного диабета) участвовали в исследовании в период с 2002 по 2006 год. Результаты показали, что пациенты с ЗПА имели значительно более высокие концентрации PCSK9 по сравнению с контролем (250 ± 77 против 222 ± 68 нг/мл, $p < 0,001$). Логистический регрессионный анализ с поправкой на возраст показал, что увеличение концентрации PCSK9 на 100 нг/мл было связано с повышением риска ЗПА в 1,78 раза. Поскольку атеросклероз является наиболее частой причиной развития ЗПА, полученные результаты в исследовании CAVASIC симп-

томатических пациентов с ЗПА согласуются с сообщениями о связи уровня PCSK9 с другими исходами атеросклероза [35].

В исследовании ATHEROREMO-IVUS, в которое было включено 576 пациентов, у всех участников была выявлена линейная связь между количеством некротической центральной ткани в коронарной атеросклеротической бляшке и уровнем сывороточного PCSK9 [36]. В свою очередь количество некротизированной центральной ткани в бляшке является предиктором будущих сердечно-сосудистых событий [37].

Одним из признаков атеросклероза является воспаление сосудистой стенки [38]. Исследования на мышах показали, что PCSK9 играет роль в воспалительных процессах независимо от его регуляции ХС-ЛПНП [39, 40, 41]. Было показано, что PCSK9 участвует в прогрессировании атеросклероза у мышей. Это было связано с взаимодействием PCSK9 с Toll-Like Receptor 4, приводящим к активации ядерного фактора каппа-В [42]. Также было продемонстрировано, что подавление гена, регулирующего уровень PCSK9, снижает количество рекрутированных макрофагов и некоторых провоспалительных цитокинов [43].

Новая группа гиполипидемических препаратов, основанных на ингибировании PCSK9

Понимание липидного метаболизма и открытие в 2003 году PCSK9, белка с широким влиянием на регуляцию уровня холестерина в плазме, совершило гигантский скачок вперед в липид-снижающей терапии. Эволюкумаб и алирокумаб – первые два полностью человеческих моноклональных антитела, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), которые нацелены на PCSK9. Они не только снижают уровень ХС-ЛПНП, но также имеют множество других эффектов, благоприятно воздействующих на работу сердечно-сосудистой системы [44, 45].

Молекулы малых интерферирующих РНК (миРНК) теперь представляют следующее поколение лекарств, разработанных для противодействия PCSK9. Инклизирин представляет собой первую в своем классе миРНК, понижающую уровень холестерина. Она конъюгирована трехантенными цепями с углеводами N-ацетилгалактозамина (GalNAc) и является специфичной для PCSK9. Инклизирин предотвращает трансляцию матричной РНК PCSK9, что приводит к снижению концентрации белка и ХС-ЛПНП [45].

Инклизирин получил первое одобрение в декабре 2020 года в ЕС для применения у взрослых с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемей-

ной) и смешанной дислипидемией в качестве дополнения к диете. Фармакокинетика и фармакодинамика инклизирин отличаются от других гиполипидемических препаратов. Инклизирин приводит к снижению выработки печенью белков-мишеней и увеличению поглощения ХС-ЛПНП посредством выведения его из кровотока. Препарат вводят подкожно. Через 3 месяца повторяют введение, затем вводят через каждые 6 месяцев. Препарат применяется в сочетании со статинами или статинами с другими гиполипидемическими препаратами в следующих случаях: целевые значения ХС-ЛПНП не достигнуты на фоне применения максимальных доз статинов; имеется непереносимость статинов; статины противопоказаны. Возможно использование данного препарата как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими гиполипидемическими препаратами [46, 47].

Программа клинических разработок ORION включает в себя несколько завершенных и продолжающихся клинических испытаний, предназначенных для оценки безопасности и эффективности инклизирин, проверки его способности снижать частоту тяжелых сердечно-сосудистых исходов. По последним предоставленным ORION результатам инклизирин обеспечил эффективное и устойчивое снижение ХС-ЛПНП на 48–54% у пациентов, находившихся на максимально переносимых дозах статинов.

В трех этапах клинических испытаний у пациентов, принимавших препарат, поддерживалось снижение ХС-ЛПНП в течение каждого 6-месячного интервала между дозами.

Согласно результатам III фазы исследований инклизирин хорошо переносился, а наиболее частыми нежелательными явлениями ($\geq 3\%$ пациентов, получавших инклизирин и встречающихся чаще, чем плацебо) были: реакция в месте инъекции, артралгия, инфекции мочевыводящих путей, диарея, бронхит, боль в конечностях и одышка. Среди них реакции в месте инъекции были наиболее частыми. Как правило, они были легкими и не стойкими [47, 48].

Инклизирин PCSK9 от Novartis находится в списке одного из наиболее ожидаемых запусков после приостановки, вызванной пандемией в 2020 году. В 2021 году Инклизирин Novartis получил одобрение FDA.

Заключение

Рост заболеваемости атеросклерозом различной локализации наблюдается в настоящее время и прогнозируется в будущем, что обусловлено генетическими, бытовыми и социально-экономическими факторами. Благодаря результатам непрерывно продолжающихся исследований в этой области совершенствуются подходы и алгоритмы лечения данной патологии. Наличие дислипидемии является одним из наиболее важных пато-

генетических механизмов развития атеросклероза. Появление гиполипидемических препаратов позволило воздействовать на данное звено и улучшать результаты лечения атеросклероза. Наиболее эффективной, востребованной и изученной группой препаратов в настоящее время являются статины. Анализируя результаты многочисленных исследований, можно сказать, что потенциал данной группы препаратов еще не раскрыт полностью и требует дальнейшего

изучения. Появление новых препаратов для коррекции дислипидемии выглядит оптимистичным, но требует дальнейшего глубокого исследования. Таким образом применение гиполипидемических препаратов является наиболее доступным и эффективным механизмом влияния на развитие атеросклероза, а контроль липидограммы обязателен при ведении данной категории пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- Klimchuk I.P., Yanushko V.A., Kordzhahia G.E. Multifocal atherosclerosis: problem of combined atherosclerotic lesions of several arterial territories. *Healthcare*, 2020, vol. 9, pp. 39–47.
- Sharret A.R., Ding J., Ciqui M.H., et al. Smoking, diabetes, and blood cholesterol differ in their associations with subclinical atherosclerosis: the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*, 2006, vol. 186(2), pp. 441–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.08.010>.
- Diehm C., Schuster A., Allenberg J.R., et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*, 2004, vol. 172(1), pp. 95–105. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9150\(03\)00204-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9150(03)00204-1).
- Rahimi Z. ACE insertion/deletion (I/D) polymorphism and diabetic nephropathy. *J Nephropathol*, 2012, vol. 1, pp. 143–151. DOI: [10.5812/nephropathol.8109](https://doi.org/10.5812/nephropathol.8109).
- Tavafi M. Complexity of diabetic nephropathy pathogenesis and design of investigations. *J Renal Inj Prev*, 2013, vol. 2, pp. 61–65. DOI: [10.12861/jrip.2013.20](https://doi.org/10.12861/jrip.2013.20).
- Kume N., Cymbulsky M.I., Gimbrone M.A. Jr. Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoproteins, induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit arterial endothelial cells. *J Clin Invest*, 1992, vol. 90, pp. 1138–1144. DOI: [10.1172/JCI115932](https://doi.org/10.1172/JCI115932).
- Corsini A., Bernini F., Quarato P., Donetti E., Bellosta S., Fumagalli R., Paoletti R., Soma V.M. Non-lipid-related effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Cardiology*, 1996, vol. 87, pp. 458–468. DOI: [10.1159/000177139](https://doi.org/10.1159/000177139).
- Erl W., Weber P.C., Weber C. Monocytic cell adhesion to endothelial cells stimulated by oxidized low density lipoprotein is mediated by distinct endothelial ligands. *Atherosclerosis*, 1998, vol. 136, pp. 297–303. DOI: [10.1016/s0021-9150\(97\)00223-2](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(97)00223-2).
- Steinbrecher U.P., Parthasarathy S., Leake D.S., Witztum J.L., Steinberg D. Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1984, vol. 81, pp. 3883–3887. DOI: [10.1073/pnas.81.12.3883](https://doi.org/10.1073/pnas.81.12.3883).
- Range J.T., LaFontaine P.R., Ryder P.T., Polston M. Factors associated with adherence to statin medications of patients enrolled in a self-insured university health plan. *Clin Ther*, 2018, vol. 40(10), pp. 1692–1700. DOI: [10.1016/j.clinthera.2018.08.012](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.08.012).
- Bakhai S., Bhardwaj A., Sandhu P., Reynolds J.L. Optimisation of lipids for prevention of cardiovascular disease in primary care. *BMJ Open Qual*, 2018, vol. 7(3), pp. e000071. DOI: [10.1136/bmjopen-2017-000071](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-000071).
- Kamal S.M. Effects of single-dose morning and evening administration of pravastatin on antioxidant markers in cholesterol-fed rabbits. *J Exp Pharmacol*, 2011, vol. 3, pp. 51–58. DOI: [10.2147/JEP.S19449](https://doi.org/10.2147/JEP.S19449).
- Taylor F., Huffman M.D., Macedo A.F., Moore T.H.M., Burke M., Smith G.D., Ward K., Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, vol. 1, CD004816. DOI: [10.1002/14651858.CD004816.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004816.pub5).
- Baigent C., Blackwell L., Emberson J., et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010, vol. 376(9753), pp. 1670–1681. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5).
- Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, 2019, vol. 00, pp. 1–78. DOI: [10.1093/eurheartj/ehz455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455).
- Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2015, vol. 372, pp. 2387–2397. DOI: [10.1056/NEJMoa1410489](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489).
- Gaisenkov O.V. Comparative analysis of C-reactive protein and red blood cells distribution width levels in subgroups depending on the severity of hyperlipidemia according to laboratory registry data. *Vestnik Avtsenniy*, 2020, vol. 22, no. 2, pp. 241–245. DOI: [10.25005/2074-0581-2020-22-2-241-245](https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-2-241-245).
- Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A., et al. for JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008, vol. 359, pp. 2195–2207. DOI: [10.1056/NEJMoa0807646](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807646).
- Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., et al., 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*, 2018, vol. 71(6), pp. 1269–1324. DOI: [10.1161/HYP.0000000000000066](https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000066).
- Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2017, vol. 376, pp. 1713–1722. DOI: [10.1056/NEJMoa1615664](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664).
- Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N.M., et al. Russian recommendations. Revision V. *Rus Cardiol J*, 2012, vol. 5(97), pp. 1–32. (In Russian).
- Cheeley M.K., Saseen J.J., Agarwala A., Ravilla S., Ciffone N., Jacobson T.A., Dixon D.L., Maki K.C. NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient. *J Clin Lipidol*, 2022, vol. 16(4), pp. 361–375. DOI: [10.1016/j.jacl.2022.05.068](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.05.068).
- Abifadel M., Varret M., Rabès J.-P., et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*, 2003, vol. 34(2), pp. 154–156. DOI: [10.1038/ng1161](https://doi.org/10.1038/ng1161).
- Boffa M.B., Koschinsky M.L. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and lipoprotein(a)-mediated risk of atherosclerotic cardiovascular disease: more than meets the eye? *Curr Opin Lipidol*, 2019, vol. 30(6), pp. 428–437. DOI: [10.1097/MOL.0000000000000641](https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000641).
- Seidah N.G., Awan Z., Chrétien M., Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res*, 2014, vol. 114, pp. 1022–1036. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.114.301621](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.301621).
- Sabatine M., Giugliano R., Keech A., et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2017, vol. 376(18), pp. 1713–1722. DOI: [10.1056/NEJMoa1615664](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664).
- Sahebkar A., Watts G.F. New therapies targeting apoB metabolism for high-risk patients with inherited dyslipidaemias: what can the clinician expect? *Cardiovasc Drugs Ther*, 2013, vol. 27(6), pp. 559–567. DOI: [10.1007/s10557-013-6479-4](https://doi.org/10.1007/s10557-013-6479-4).
- Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*, 2017, vol. 38(32), pp. 2459–2472. DOI: [10.1093/eurheartj/ehx144](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144).
- Ference B.A., Yoo W., Alesh I., et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2012, vol. 60(25), pp. 2631–2639. DOI: [10.1016/j.jacc.2012.09.017](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.017).
- Crossey E., Amar M.J., Sampson M., et al. A cholesterol-lowering VLP vaccine that targets PCSK9. *Vaccine*, 2015, vol. 33(43), pp. 5747–5755. DOI: [10.1016/j.vaccine.2015.09.044](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.044).
- Pan Y., Zhou Y., Wu H., Chen X., Hu X., Zhang H., Zhou Z., Qiu Z., Liao Y. A therapeutic peptide vaccine against PCSK9. *Sci Rep*, 2017, vol. 7(1), pp. 12534. DOI: [10.1038/s41598-017-13069-w](https://doi.org/10.1038/s41598-017-13069-w).
- Fattori E., Cappelletti M., Surdo P.L., et al. Immunization against proprotein convertase subtilisin-like/kexin type 9 (PCSK9) lowers plasma LDL-cholesterol levels in mice. *J Lipid Res*, 2012;53(8):1654–61. DOI: [10.1194/jlr.M028340](https://doi.org/10.1194/jlr.M028340).
- Zamani P., Momtazi-Borojeni A.A., Nik M.E., et al. Nanoliposomes as the adjuvant delivery systems in cancer immunotherapy. *J Cell Physiol*, 2018;233(7):5189–99. DOI: [10.1002/jcp.26361](https://doi.org/10.1002/jcp.26361).
- Momtazi-Borojeni A.A., Jaafari M.R., Badiee A., et al. Long-term generation of antiPCSK9 antibody using a nanoliposome-based vaccine delivery system. *Atherosclerosis*, 2019, vol. 283, pp. 69–78. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.001](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.001).
- Rantner B., Kollerits B., Anderwald-Stadler M., et al. Association between the UGT1A1 TA-repeat polymorphism and bilirubin concentration in patients with intermittent claudication: results from the CAVASIC study. *Clin. Chem*, 2008, vol. 54(5), pp. 851–857. DOI: [10.1373/jclinchem.2007.102046](https://doi.org/10.1373/jclinchem.2007.102046).
- Cheng J.M., Oemrawsingh R.M., Garcia-Garcia H.M., Boersma E., van Geuns R.-J., Serruys P.W., Kardys I., Akkerhuis K.M. PCSK9 in relation to coronary plaque inflammation: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis*, 2016, vol. 248, pp. 117–122. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.010](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.010).
- Cheng J.M., Garcia-Garcia H.M., De Boer S.P.M., et al. In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Eur Heart J*, 2014, vol. 35(10), pp. 639–647. DOI: [10.1093/eurheartj/ehz484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz484).
- Wu M.Y., Li C.J., Hou M.F., et al. New insights into the role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*, 2017, vol. 18(10), pp. 2034. DOI: [10.3390/ijms18102034](https://doi.org/10.3390/ijms18102034).
- Denis M., Marcinkiewicz J., Zaid A., et al. Gene inactivation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces atherosclerosis in mice. *Circulation*, 2012, vol. 125(7), pp. 894–901. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.057406](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.057406).
- Dwivedi D.J., Grin P.M., Khan M., et al. Differential expression of PCSK9 modulates infection, inflammation, and coagulation in a murine model of sepsis. *Shock*, 2016, vol. 46(6), pp. 672–680. DOI: [10.1097/SHK.0000000000000682](https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000682).
- Walley K.R., Thain K.R., Russell J.A., Reilly M.P., Meyer N.J., Ferguson J.F., Christie J.D., Nakada T., Fjell C.D., Thair S.A., Cirstea M.S., Boyd J.H. PCSK9 is a critical regulator of the innate immune response and septic shock outcome. *Sci Transl Med*, 2014, vol. 6(258), pp. 258ra143. DOI: [10.1126/scitranslmed.3008782](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008782).
- Tang Z.H., Peng J., Ren Z., et al. New role of PCSK9 in atherosclerotic inflammation promotion involving the TLR4/NF- κ B pathway. *Atherosclerosis*, 2017, vol. 262, pp. 113–122. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.023](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.023).
- Brugts J.J., Yetgin T., Hoeks S.E., et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2009, vol. 338, pp. b2376. DOI: [10.1136/bmj.b2376](https://doi.org/10.1136/bmj.b2376).
- Nair J.K., Willoughby J.L.S., Chan A., et al. Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing. *J Am Chem Soc*, 2014, vol. 136(49), pp. 16958–16961. DOI: [10.1021/ja505986a](https://doi.org/10.1021/ja505986a).
- German C.A., Shapiro M.D. Small interfering RNA therapeutic inclisiran: a new approach to targeting PCSK9. *BioDrugs*, 2020, vol. 34(1), pp. 1–9. DOI: [10.1007/s40259-019-00399-6](https://doi.org/10.1007/s40259-019-00399-6).
- Stoekenbroek R.M., Kallend D., Wijngaard P.L., et al. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program. *Future Cardiol*, 2018, vol. 4(6), pp. 433–442. DOI: [10.2217/fca-2018-0067](https://doi.org/10.2217/fca-2018-0067).
- Raal F., Kallend D., Ray K., et al. Inclisiran for heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 2020, vol. 382(16), pp. 1520–1530. DOI: [10.1056/NEJMoa1913805](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805).
- Ray K., Wright R., Kallend D., et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*, 2020;382(16):1507–19. DOI: [10.1056/NEJMoa1912387](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387).

Поступила 20.07.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1723>

ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И СТЕНТИРОВАНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Е.А. Медведева, Л.Г. Гелис, Т.В. Русак, О.Л. Полонецкий, М.Г. Колядко, Т.Т. Геворкян

ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

УДК 616.127-005.4:616.12-009.72:616.132.2-089

Ключевые слова: *нестабильная стенокардия, стентирование коронарных артерий, магнитно-резонансная томография, ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, отек миокарда.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Е.А. Медведева, Л.Г. Гелис, Т.В. Русак, О.Л. Полонецкий, М.Г. Колядко, Т.Т. Геворкян. Ишемически-реперфузионное повреждение миокарда у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, т. 6, № 2, с. 1723–1729.

Цель. Изучить частоту и выявить предикторы ишемически-реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий.

Материал и методы. За период 2016–2022 гг в исследование включен 61 пациент с нестабильной стенокардией и выполненным стентированием коронарных артерий. Стентирование выполнялось на 3,2±1,4 сутки от поступления в стационар. Среднее количество пораженных коронарных артерий 1,76±0,3 на человека, среднее количество имплантированных стентов 1,9±1,32 на человека. Риск по шкале GRACE на момент стентирования 100,3±8,46 баллов. Всем пациентам выполнялось определение уровня тропонина I, миелопероксидазы, С-реактивного белка; проводилась оценка тромбоцитарного, плазменного и сосудистого гемостаза. Пациентам выполнялась эхокардиография, коронароангиография. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением осуществлялась на 3–5 сутки после эндоваскулярного вмешательства.

Результаты. По данным МРТ с гадолинием у 31% пациентов с нестабильной стенокардией после стентирования коронарных артерий регистрировалось ишемически-реперфузионное повреждение миокарда в виде

отека. По данным коронароангиографии нарушения перфузии выявлены у 9,4% пациентов из всей выборки, и 31,5% у пациентов с наличием МРТ картины отека миокарда.

В группе пациентов с реперфузионным повреждением установлено, что ЭКГ-критерии ишемически-реперфузионного повреждения зарегистрированы у 68,4% пациентов, изменения сегмента ST во время суточного мониторирования ЭКГ выявлены у 21% пациентов.

Наличие ангиографических признаков нестабильности атеросклеротической бляшки сопровождалось развитием отека миокарда по данным МРТ ($\chi^2 = 28,515$, OR 2,7, $p = 0,000$, 95%ДИ 1,724–4,365).

Наличие отека миокарда после стентирования коронарных артерий у пациентов с нестабильной стенокардией может являться маркером сохраняющейся постишемической дисфункции миокарда, и связано с процессами патологического ремоделирования миокарда.

Заключение. В разработанную модель прогнозирования ишемически-реперфузионного повреждения включены исходный уровень миелопероксидазы и изменения ЭКГ в первые сутки после стентирования. Общая процентная доля правильных предсказаний составила 83,6%.

MYOCARDIAL ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA AND CORONARY STENTING

A. Miadzvedzeva, L. Gelis, T. Rusak, O. Polonetsky, M. Kaliadka, T. Gevorkyan

Republican Scientific and Practical Centre of Cardiology, Minsk, Belarus

Key words: *unstable angina pectoris, coronary artery stenting, magnetic resonance imaging, ischemia-reperfusion injury of the myocardium, myocardial edema.*

FOR REFERENCES. A. Miadzvedzeva, L. Gelis, T. Rusak, O. Polonetsky, M. Kaliadka, T. Gevorkyan. Myocardial ischemia-reperfusion injury in patients with unstable angina and coronary stenting. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1723–1729.

Objective. To study frequency and identify predictors of myocardial ischemia-reperfusion injury in patients with unstable angina and stenting of the coronary arteries.

Materials and Methods. The study included 61 patients with unstable angina and coronary artery stenting. Stenting was performed 3.2±1.4 days after admission to the hospital. The average number of affected vessels was 1.76±0.3 per person, the average number of implanted stents was 1.9±1.32 per person.

The risk according to the GRACE scale at the time of stenting was 100.3±8.46 points. All patients were assessed for troponin I, myeloperoxidase, and C-reactive protein levels; platelet, plasma and vascular hemostasis were evaluated. Patients also underwent echocardiography and coronary angiography.

Results. According to MRI with gadolinium, in 31% of patients with unstable angina after coronary artery stenting, ischemia-reperfusion injury of the myocardium in the form

of edema was registered. According to coronary angiography, perfusion disorders were detected in 9.4% of all patients, and 31.5% of patients with MRI picture of myocardial edema.

In the group of patients with reperfusion injury, it was found that ECG criteria for ischemia-reperfusion injury were registered in 68.4% of patients, ST-segment changes during 24-hour ECG monitoring were revealed in 21% of patients.

The presence of angiographic signs of atherosclerotic plaque instability was accompanied by the development of myocardial edema according to MRI ($\chi^2 = 28.515$, RR 2.7, $p = 0.000$, 95% CI 1.724–4.365).

The presence of myocardial edema after coronary artery stenting in patients with unstable angina may be a marker of persistent postischemic myocardial dysfunction and is associated with pathological myocardial remodeling processes.

Conclusion. The developed model for predicting ischemia-reperfusion injury included the baseline level of myeloperoxidase and ECG changes on the first day after stenting. The overall percentage of correct predictions was 83.6%.

Введение

В последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в лечении пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), что связано с широким применением чрескожных коронарных вмешательств с имплантацией стента, оптимизацией временных интервалов для выполнения данной процедуры при ОКС с подъемом ST, что позволило снизить госпитальную летальность у данной категории пациентов. Увеличение частоты чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) влечет за собой необходимость решения проблем, связанных с развитием ишемически-реперфузионного повреждения. В настоящее время ряд научных коллективов в Российской Федерации и в Республике Беларусь занимаются данной проблемой у пациентов ОКС с подъемом сегмента ST. Между тем, согласно статистическим данным 2021 г., удельный вес пациентов с нестабильной стенокардией в Республике Беларусь составляет 41,4% (или 9091 пациент). Доля реваскуляризации в данной группе пациентов составляет 8,1% в Республике Беларусь, достигая в Минске 27,4% [1]. Для пациентов с нестабильной стенокардией, особенно для лиц очень высокого и высокого риска, и выполненной ЧКВ по неотложным показаниям, проблема развития и своевременного выявления ишемически-реперфузионного повреждения миокарда также является актуальной. Большинство научных работ, посвященных проблеме реперфузионных осложнений основано на ангиографических критериях диагностики данного состояния. Внедрение в клиническую практику метода МРТ диагностики позволяет с большей точностью определить частоту развития данного феномена, что подтверждается рядом работ, где частота развития ишемически-реперфузионного повреждения миокарда для пациентов с инфарктом миокарда составляет 50–60%, при этом по данным ангиографии частота данного синдрома не превышает 30% [2, 3]. Учитывая значительно разнящиеся статистические данные по частоте развития и степени тяжести реперфузионного синдрома, становится необходимой разработка единых подходов к диагностике и прогнозированию данного осложнения.

Цель исследования: изучить частоту и выявить предикторы ишемически-репер-

фузионного повреждения миокарда у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий.

Материал и методы

За период 2016–2022 гг. в исследование включен 61 пациент с нестабильной стенокардией и выполненным стентированием коронарных артерий. Средний возраст пациентов составил $57,2 \pm 8,4$ лет, мужчин – 48 человек (78,7%). Артериальная гипертензия зарегистрирована у 49 (80%) пациентов, сахарный диабет у 13 (21,3%) человек, хроническая болезнь почек у 7 (11,5%) лиц.

Критерии включения в исследование: впервые возникшая, прогрессирующая стенокардия, длительностью не более 4 недель от начала обострения.

Критерии исключения: инфаркт миокарда в анамнезе, постинфарктная стенокардия, фибрилляция предсердий, острое нарушение мозгового кровообращения, гемодинамически нестабильные пациенты (требующие установки внутриаортальной баллонной контрпульсации), пациенты с клаустрофобией, с МРТ-несовместимыми имплантированными устройствами (кардиостимулятор, кардиовертер-дефибриллятор, ресинхронизирующее устройство, слуховые аппараты и др.), когнитивными расстройствами.

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялся сбор анамнестических данных, учет сопутствующих заболеваний. Лабораторные обследования включали: общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением биомаркеров: высокочувствительный тропонин I (hs-TnI), высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), миелопероксидаза (МПО), N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP); выполнение теста генерации тромбина, агрегатограммы. При госпитализации в стационар выполнялась запись электрокардиограммы в 12 отведениях, коронароангиография с оценкой шкалы TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) для оценки коронарного кровотока, шкалы MBG (Myocardial Blush Grade) – для оценки перфузии миокарда, и SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) для оценки тяжести поражения коронарного русла.

Клинико-инструментальные исследования (трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование ЭКГ) выполнялись при госпитализации пациента, через 1, 3, 6 и 12 месяцев наблюдения. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением осуществлялась на 3–5 сутки после эндоваскулярного вмешательства на высокопольном магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Aera с индукцией магнитного поля 1,5 Т, снабженном системой синхронизации сканирования с ЭКГ. Для визуализации и измерения зоны отека использовали T2-взвешенную последовательность с подавлением сигнала от жировой ткани (TIRM). Зону отека визуально оценивали как участок повышенной интенсивности миокарда более чем в 2 раза, превышающий интенсивность неповрежденных участков миокарда.

Стентирование выполнялось на 3,2±1,4 сутки от поступления в стационар. Среднее кол-во пораженных коронарных артерий 1,76±0,3 на человека, среднее количество имплантированных стентов 1,9±1,32 на человека, средняя длина стентированного участка 42,12±25,6 мм. Тяжесть поражения коронарного русла по шкале SYNTAX 19,2±5,9 баллов. Риск по шкале GRACE на момент стентирования 100,3±8,46 баллов. Использовались стенты с лекарственным покрытием.

Статистический анализ. При описании исходных характеристик групп вычисляли средние значения, стандартное отклонение или медиану, частоту встречаемости для дискретных переменных. При сравнении переменных использовали t-тест и χ^2 , соответственно. Для определения независимых предикторов ишемически-реперфузионного повреждения миокарда использовался ROC-анализ, дисперсионный анализ ANOVA, логистический регрессионный анализ. Рассчитывалось отношение рисков по таблицам сопряженности. Для статистического анализа использовалась программа SPSS Statistica 26.

Результаты: В зависимости от наличия МРТ признаков ишемически-реперфузионного повреждения пациенты были разделены на 2 группы: Г1 – без признаков повреждения миокарда и Г2 – с МРТ признаками повреждения миокарда (отек миокарда). Формирование отека миокарда зарегистрировано у 19 (31%) пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от развития ишемически-реперфузионного повреждения миокарда представлена в таблице 1.

Отек миокарда у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий представлен в виде участка с повышенной интенсивностью МР-сигнала в последовательности T2ВИ (рис. 1), на отсроченных постконтрастных сериях некроз миокарда не выявлен (рис. 2).

Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронической болезни почек, не связано с развитием отека миокарда после стентирования коронарных артерий по результатам МРТ. Отек миокарда достоверно реже встречался у пациентов с предшествующим анамнезом по ишемической болезни сердца ($p = 0,004$), что может

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от развития ишемически-реперфузионного повреждения

Показатель	Группа пациентов		p
	реперфузионного повреждения нет (группа 1)	реперфузионное повреждение есть (группа 2)	
Количество пациентов, n (%)	42 (69%)	19 (31%)	–
Средний возраст, лет (M±SD)	56,4±9,3	58,6±8,3	0,87
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	28,7±6,2	29,6±4,7	0,91
Курение, n (%)	16 (38%)	6 (31,6%)	0,328
Артериальная гипертензия, n (%)	35 (83,3%)	14 (73,7%)	0,838
Сахарный диабет, n (%)	8 (19%)	5 (26,3%)	0,450
Хроническая болезнь почек, n (%)	4 (9,5%)	3 (15,7%)	0,348
Отягощенная наследственность по ИБС, n (%)	26 (62%)	9 (47,4%)	0,202
Анамнез по ИБС, n (%)	20 (47,6%)	4 (21%)	0,004
Риск по шкале GRACE, баллы	92,8±5,38	107,2±3,6	0,033
Среднее кол-во пораженных КА	1,72±0,25	1,8±0,17	0,769
SYNTAX score, баллы	17,8±5,2	20,3±6,9	0,052
Среднее кол-во стентов	1,89±0,35	1,92±0,19	0,750
Прием более года иАПФ, или сартанов, статинов, n (%)	15 (83,3%)	23 (53,5%)	0,018

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, НС – нестабильная стенокардия, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КА – коронарные артерии; ИБС – ишемическая болезнь сердца; GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events, SYNTAX Score – анатомическая шкала оценки риска (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery).

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients depending on the development of ischemia-reperfusion injury

Indicator	Patient group		p
	Patient group with no reperfusion injury (Group 1)	Patient group with reperfusion injury (Group 2)	
Number of patients, n (%)	42 (69%)	19 (31%)	–
Average age (M±SD)	56.4±9.3	58.6±8.3	0.87
BMI, kg/m ² (M±SD)	28.7±6.2	29.6±4.7	0.91
Smoking, n (%)	16 (38%)	6 (31.6%)	0.328
Arterial hypertension, n (%)	35 (83.3%)	14 (73.7%)	0.838
Diabetes mellitus, n (%)	8 (19%)	5 (26.3%)	0.450
Chronic Kidney Disease, n (%)	4 (9.5%)	3 (15.7%)	0.348
Coronary heart disease heredity, n (%)	26 (62%)	9 (47.4%)	0.202
History of coronary artery disease, n (%)	20 (47.6%)	4 (21%)	0.004
GRACE score	92.8±5.38	107.2±3.6	0.033
Mean number of affected coronary arteries	1.72±0.25	1.8±0.17	0.769
SYNTAX score	17.8±5.2	20.3±6.9	0.052
Mean number of stents	1.89±0.35	1.92±0.19	0.750
Taking more than a year of ACE inhibitors, or sartans, statins, n (%)	15 (83.3%)	23 (53.5%)	0.018

Note: BMI, body mass index; UA, unstable angina; ACE, angiotensin-converting enzyme; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; SYNTAX Score, anatomical risk assessment scale (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery).

Рисунок 1. МРТ миокарда пациента с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий (отек миокарда верхушечной передне-перегородочной области левого желудочка, стрелки)

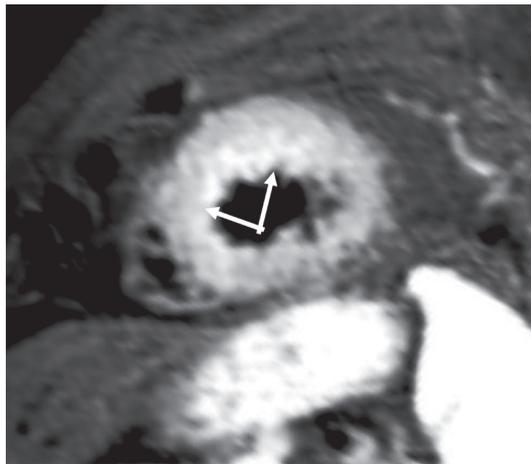


Figure 1. MRI of the myocardium of a patient with unstable angina and stenting of the coronary arteries (myocardial edema of the apical anterior-septal region of the left ventricle, arrow)

быть обусловлено феноменом прекондиционирования, или метаболической адаптации сердечной мышцы к прерывистым эпизодам ишемии [2]. Установлено, что пациенты, принимающие более года до эпизода нестабильной стенокардии ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны по поводу артериальной гипертензии, статины по причине дислипидемии достоверно реже имели признаки отека миокарда по дан-

Рисунок 2. МРТ миокарда пациента с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий (отсутствие некроза миокарда в сегментах с отеком)

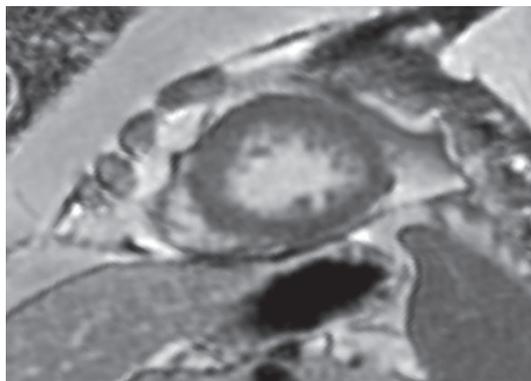


Figure 2. MRI of the myocardium of a patient with unstable angina and stenting of the coronary arteries (no myocardial necrosis in segments with edema)

Рисунок 3. ROC-анализ взаимосвязи развития отека миокарда с ангиографическими признаками нестабильности атеросклеротической бляшки

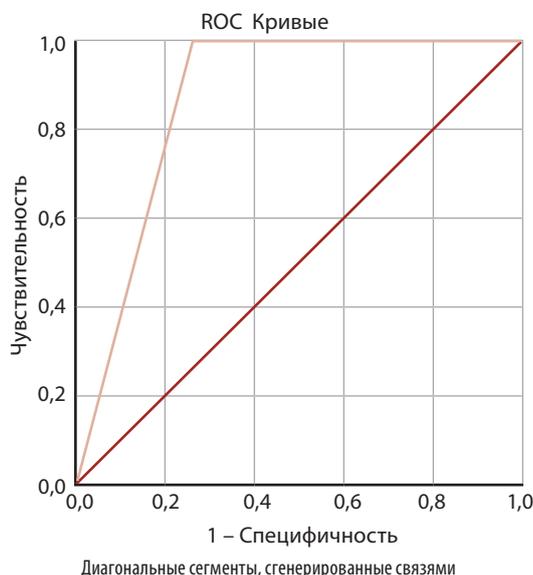


Figure 3. ROC analysis of the relationship between the development of myocardial edema and angiographic signs of atherosclerotic plaque instability

ным МРТ, в сравнении с пациентами, которые не имели указаний в анамнезе на прием указанных лекарственных средств ($p = 0,018$). Развитие отека миокарда также достоверно чаще ($p = 0,033$) зарегистрировано у пациентов с высоким риском по шкале GRACE.

Анализ ангиографических характеристик также не выявил зависимости развития отека миокарда от количества пораженных коронарных артерий, количества стентов, длины стентированного участка и степени поражения коронарного русла по шкале SYNTAX score. Однако выявлена взаимосвязь развития отека миокарда с ангиографическими признаками нестабильности атеросклеротической бляшки с признаками тромбообразования, которые были выявлены у 12 пациентов из Г2 (63,2%) (рисунок 3).

Область под кривой (AUC) составила 0,869, $p = 0,000$, 95% ДИ 0,781-0,957. Наличие ангиографических признаков нестабильности атеросклеротической бляшки с пристеночным тромбозом сопровождалось развитием отека миокарда по данным МРТ ($\chi^2 = 28,515$, ОР 2,7, $p = 0,000$, 95%ДИ 1,724-4,365). Данный феномен может быть связан с разрушением пристеночного тромба во время баллонной дилатации и/или стентирования с формированием микроэмболов, которые могут окклюзировать дистальное русло [3, 4]. По данным коронароангиографии, после стентирования коронарных артерий нарушения коронарного кровотока по шкале TIMI не были выявлены, нарушения перфузии MBG 2 зарегистрированы у 6 пациентов (9,8% от общего количества, и 31,5% у пациентов Г2- из группы с развитием отека по данным МРТ).

При анализе клинических исходов на госпитальном этапе наблюдения выявлено, что короткие пароксизмы желудочковой тахикардии во время процедуры стентирования коронарных артерий зарегистрированы у 5 пациентов из 19 (26,3%) с развитием ишемически-реперфузионного повреждения (Г2), и достоверных отличий от пациентов без реперфузионного повреждения выявлено не было (критерий $\chi^2 = 3,57$, $p > 0,05$).

При анализе данных ЭКГ установлено, что пациенты с развитием ишемически-реперфузионного повреждения характеризовались изменениями з.Т в грудных отведениях в виде формирования «отрицательного» з.Т или «сглаженного» з.Т в первые сутки после стентирования. Изменения ЭКГ зарегистрированы у 13 пациентов (68,4%) из Г2. Продолжительность данных изменений у 12 (63,2%) пациентов составила 1 месяц, и у 7 (36,8%) пациентов ЭКГ осталась неизменной на протяжении года наблюдения.

По данным суточного мониторинга ЭКГ помимо нарушений ритма и проводимости оценивалось наличие изменений сегмента ST и инверсия з.Т. Выявлено, что у пациентов с наличием реперфузионного

повреждения миокарда у 4 пациентов (21%) Г2 отмечалось наличие безболевого ишемии миокарда в виде депрессии сегмента ST более 1 мм и/или инверсии з.Т, общей продолжительностью $14,8 \pm 10$ мин в дневные часы на фоне физической нагрузки. У пациентов Г1 (без отека миокарда) ишемических изменений при суточном мониторингировании ЭКГ выявлено не было ($\chi^2 = 4,0$, $p = 0,046$).

С целью определения предикторов развития ишемически-реперфузионного повреждения миокарда проводился анализ лабораторных и инструментальных данных у пациентов с развитием реперфузионного поражения миокарда (Г2) и без такового (Г1). Установлены достоверные различия между группами по ряду показателей: объем тромбоза (MPV) ($p = 0,012$), по уровню тропонина I ($p = 0,048$), миелопероксидазы ($p = 0,02$), фибриногена ($p = 0,048$). В последующем выполнен однофакторный дисперсионный анализ, и значимые лабораторные предикторы представлены в таблице 2.

Для оценки возможного использования полученных лабораторных и инструментальных данных для прогнозирования реперфузионного повреждения миокарда проведен ROC-анализ. Данные представлены в таблице 3.

Таким образом, выявлена взаимосвязь между развитием отека миокарда после стентирования коронарных артерий у пациентов с нестабильной стенокардией и исходными биомаркерами нестабильности атеросклеротической бляшки (миелопероксидазой AUC = 0,816, $p = 0,000$, тропонина I AUC = 0,682, $p = 0,023$), степенью активации биомаркеров плазменного гемостаза (эндогенный потенциал тромбина AUC = 0,695, $p = 0,015$), а также с изменениями ЭКГ в первые сутки после стентирования (AUC = 0,731, $p = 0,004$). В разработанную модель прогнозирования развития отека миокарда включены исходный уровень миелопероксидазы и изменения ЭКГ. Общая процентная доля правильных предсказаний составила 83,6% (таблица 4).

В дальнейшем проводился анализ взаимосвязи между МРТ картиной и результатами эхокардиографии с оценкой зон нарушения локальной сократимости миокарда. В группе пациентов с наличием отека миокарда (по данным МРТ) установлено, что количество сегментов с отеком составило от 2 до 7 сегментов, причем в большинстве случаев отек миокарда по данным МРТ (у 10 из 19 пациентов) не сопровождался изменениями эхокардиографических данных (отсутствием зон гипокинеза), но из них у 7 пациентов наблюдалась инверсия з.Т в отведениях, характерных для ревазуляризованного сосуда. Большинство ЭКГ изменений сохранялось не менее 10 дней, и не сопровождалось дальнейшей полной нормализацией ЭКГ. Таким образом, отсутствие нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ по дан-

ным трансторакальной эхокардиографии не всегда указывает на отсутствие отека миокарда, выявленное с помощью МРТ сердца с отсроченным контрастированием.

По данным ЭхоКГ между группами пациентов с наличием и без реперфузионных нарушений по основным показателям не выявлено достоверных различий на госпитальном этапе (таблица 5).

При анализе эхокардиографических показателей в динамике выявлено, что в группе с развитием реперфузионного повреждения отмечалось увеличение конечно-диастолического и конечно-систолического индекса, индекса массы миокарда левого желудочка к 6 месяцу наблюдения, в то время как в группе пациентов без реперфузионного повреждения наблюдалось уменьшение указанных

Таблица 2. Данные дисперсионного анализа ANOVA

Показатель	Среднее	Средний квадрат	F	Значимость
Фибриноген, г/л	Между групп	4,165	6,891	0,011
	Внутри групп	0,604		
Миелопероксидаза, пмоль/л	Между групп	138067,537	17,180	0,000
	Внутри групп	8036,325		
Тропонин I, нг/мл	Между групп	2,161	6,714	0,012
	Внутри групп	0,322		
Эндогенный потенциал тромбина, нМ×мин	Между групп	603579,549	5,564	0,022
	Внутри групп	108477,292		

Table 2. ANOVA data

Indicator	Mean	Medium square	F	p
Fibrinogen, g/l	Between groups	4.165	6.891	0.011
	Within groups	0.604		
Myeloperoxidase, pmol/l	Between groups	138067.537	17.180	0.000
	Within groups	8036.325		
Troponin I, pg/ml	Between groups	2.161	6.714	0.012
	Within groups	0.322		
Endogenous thrombin potential, nM×min	Between groups	603579.549	5.564	0.022
	Within groups	108477.292		

Таблица 3. Значения площади под кривыми (AUC) по прогнозу развития отека миокарда

Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка	Достоверность	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Миелопероксидаза	0,814	0,055	0,000	0,706	0,921
Тропонин I	0,682	0,076	0,023	0,534	0,830
Эндогенный потенциал тромбина	0,695	0,076	0,015	0,546	0,845
Фибриноген	0,674	0,075	0,031	0,527	0,820
ЭКГ изменения	0,731	0,068	0,004	0,598	0,864

Table 3. Values of the area under the curves (AUC) according to the prediction of the development of myocardial edema

Validation result variables	Area	Standard error	p	Asymptotic 95% confidence interval	
				Lower bound	Upper bound
Myeloperoxidase	0.814	0.055	0.000	0.706	0.921
Troponin I	0.682	0.076	0.023	0.534	0.830
Endogenous thrombin potential	0.695	0.076	0.015	0.546	0.845
Fibrinogen	0.674	0.075	0.031	0.527	0.820
ECG changes	0.731	0.068	0.004	0.598	0.864

Таблица 4.
Переменные
в уравнении

Показатель	B	Сред.кв. ошибка	Вальд	знач	Exp (B)	95%ДИ, нижняя	95%ДИ, верхняя
Шаг 2							
Миелопероксидаза	0,016	0,005	8,498	0,004	1,016	1,005	1,027
ЭКГ изменения	2,272	0,923	6,056	0,014	9,701	1,588	59,266
Константа	-7,746	2,334	11,015	0,001	0,000		

Table 4.
Variables in the equation

Indicator	B	RMSE	Wald	p	Exp (B)	CI 95% lower	CI 95% upper
Step 2							
Myeloperoxidase	0.016	0.005	8.498	0.004	1.016	1.005	1.027
ECG changes	2.272	0.923	6.056	0.014	9.701	1.588	59.266
Constant	-7.746	2.334	11.015	0.001	0.000		

Таблица 5. Эхокардиографические показатели исходно и в динамике
после чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с нестабильной стенокардией

Показатель	исходно	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев	
КДИ, мл/м ²	G1	80,2±3,8	75,7±3,1*	76,0±2,9*	74,6±2,4*
	G2	78,8±4,1	80,8±4,9	81,6±4,6*	81,4±4,2*
p		н/д	0,048	0,049	0,047
КСИ, мл/м ²	G1	47,3±3,1	45,1±2,5*	46,2±2,3	44,0±2,3*
	G2	45,7±3,8	47,5±4,3	48,1±4,0*	50,1±2,2*
p		н/д	н/д	н/д	0,048
ФВ ЛЖ, %	G1	55,5±1,3	55,9±1,4	56,5±1,1	55,2±1,2
	G2	53,0±1,7	52,2±2,1	51,1±3,6	52,1±4,1
p		н/д	0,045	0,049	0,046
ИЛСМ	G1	1,28±0,05	1,29±0,05	1,28±0,04	1,30±0,04
	G2	1,36±0,07	1,38±0,08	1,38±0,03	1,42±0,04*
p		0,03	0,02	0,01	0,01
ИММЛЖ, г/м ²	G1	124,3±8,2	128,9±7,3*	128,1±3,5*	130,0±2,6*
	G2	128,3±10,8	130,1±9,8	148,3±4,8*	146,5±8,4*
p		н/д	н/д	0,049	0,05
ИОТ	G1	0,34±0,01	0,34±0,01	0,33±0,01*	0,34±0,01
	G2	0,35±0,02	0,35±0,01	0,36±0,03	0,35±0,02

КДИ – конечно-диастолический индекс; КСИ – конечно-систолический индекс, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИЛСМ – индекс локальной сократимости миокарда, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТ – индекс относительной толщины стенки.

* – достоверность различий между рассматриваемым и исходным показателем

* – достоверность (p < 0,05)

Table 5. Echocardiographic parameters at baseline and over time
after percutaneous coronary intervention in patients with unstable angina

Indicator	baseline	1 month	6 month	12 month	
EDI, ml/m ²	G1	80.2±3.8	75.7±3.1*	76.0±2.9*	74.6±2.4*
	G2	78.8±4.1	80.8±4.9	81.6±4.6*	81.4±4.2*
p		NA	0.048	0.049	0.047
ESI, ml/m ²	G1	47.3±3.1	45.1±2.5*	46.2±2.3	44.0±2.3*
	G2	45.7±3.8	47.5±4.3	48.1±4.0*	50.1±2.2*
p		NA	NA	NA	0.048
LVEF, %	G1	55.5±1.3	55.9±1.4	56.5±1.1	55.2±1.2
	G2	53.0±1.7	52.2±2.1	51.1±3.6	52.1±4.1
p		NA	0.045	0.049	0.046
WMI	G1	1.28±0.05	1.29±0.05	1.28±0.04	1.30±0.04
	G2	1.36±0.07	1.38±0.08	1.38±0.03	1.42±0.04*
p		0.03	0.02	0.01	0.01
LVMI, g/m ²	G1	124.3±8.2	128.9±7.3*	128.1±3.5*	130.0±2.6*
	G2	128.3±10.8	130.1±9.8	148.3±4.8*	146.5±8.4*
p		NA	NA	0.049	0.05
WTI	G1	0.34±0.01	0.34±0.01	0.33±0.01*	0.34±0.01
	G2	0.35±0.02	0.35±0.01	0.36±0.03	0.35±0.02

EDI, end-diastolic index; ESI, end systolic index; LVEF, left ventricular ejection fraction; WMI, wall motion index; LVMI, left ventricular mass index; WTI, relative wall thickness index.

* – reliability of differences between the indicator under consideration and the baseline indicator

* – reliability (p < 0.05)

показателей. Таким образом, наличие отека миокарда после стентирования коронарных артерий у пациентов с нестабильной стенокардией может являться маркером сохраняющейся постишемической дисфункции миокарда.

Обсуждение

Пациенты с нестабильной стенокардией являются довольно разнородной группой пациентов. Бытует ошибочное мнение, что это пациенты с благоприятным прогнозом. Результаты многочисленных регистров доказывают обратное. По данным международного регистра GRACE смертность через 6 месяцев после выписки из стационара для пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST составляет 4,8%, для пациентов с нестабильной стенокардией – 3,6%, и к 5 годам наблюдения смертность составляет 22% и 19% соответственно [5, 6, 7]. Данные цифры подтверждаются в российском регистре РЕКОРД-3 [8]. Это обусловлено тем, что в основе патогенеза всех форм ОКС лежит окклюзирующий или неокклюзирующий внутрикоронарный тромбоз. Причем для пациентов с нестабильной стенокардией в большей мере характерно развитие эрозии бляшек с медленным пристеночным тромбообразованием, и развитием клинической картины нестабильной стенокардии, несколько «растянутой» во времени. Развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией зачастую обусловлено отсутствием своевременной ангиографической диагностики, и как следствие, отсутствием реваскуляризации [5]. Помимо указанных фактов, проблема ишемически-реперфузионного повреждения миокарда также важна для пациентов с нестабильной стенокардией, как и для пациентов с инфарктом миокарда.

Развитие отека миокарда, как проявление ишемически-реперфузионного повреждения, у пациентов с нестабильной стенокардией изучено недостаточно. Для пациентов с любыми формами острого коронарного синдрома характерно повреждение эндотелия, что вызывает активацию тромбоцитов и запуск воспалительной реакции, приводит к отеку эндотелия и блокировке микроциркуляторного русла деформированными мембранами отекающего эндотелия, а также сдавлением извне «отеками» кардиомиоцитами. Таким образом, даже при отсутствии эмболизации микроциркуляторного русла частями разрушенного тромба, при восстановлении коронарного кровотока происходит значительное повреждение эндотелия и миокарда, что приводит к обструкции микроцир-

куляторного русла. Несомненно, что описанные выше механизмы не являются исчерпывающими и составляют лишь часть сложного каскада реакций, включающих в себя дистальную эмболию, ишемическое и следующее за ними реперфузионное повреждение, а также активный иммунный ответ [3].

В результате проведенного анализа в группе пациентов с реперфузионным повреждением установлено, что ЭКГ-критерии ишемически-реперфузионного повреждения зарегистрированы у 68,4% пациентов, изменения сегмента ST во время суточного мониторинга ЭКГ выявлены у 21% пациентов, и ангиографические данные, свидетельствующие о замедлении перфузии зафиксированы у 31,5% пациентов.

Включение в прогностическую модель изменений ЭКГ объяснимо большой частотой встречаемости данных изменений у пациентов с ишемически-реперфузионным повреждением миокарда. Включение уровня миелопероксидазы можно объяснить тем, что МПО является лабораторным маркером нестабильности атеросклеротической бляшки, образуется тканевыми макрофагами и моноцитами, расположенными в субэндотелиальном пространстве. При ОКС повышенная концентрация миелопероксидазы ассоциирована со степенью нестабильности бляшки.

В настоящем исследовании у пациентов с нестабильной стенокардией не зарегистрировано развития синдрома микрососудистой обструкции, что можно объяснить небольшим количеством пациентов с выполнением ЧКВ по экстренным показаниям, а также не включением в исследование пациентов с развитием острой сердечной недостаточности из-за невозможности выполнения МРТ.

Изучение предикторов ишемически-реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с нестабильной стенокардией позволяет разносторонне представить патофизиологические процессы у данной категории

пациентов, и указывает на тот факт, что о пациенты с нестабильной стенокардией характеризуются не только наличием нестабильной атеросклеротической бляшки в коронарных артериях, но и наличием «нестабильной крови», что подтверждается активацией всех звеньев гемостаза, а также «нестабильностью миокарда» в виде развития отека.

Заключение

По данным МРТ с гадолинием у 31% пациентов с нестабильной стенокардией после стентирования коронарных артерий регистрировались ишемически-реперфузионные повреждения миокарда в виде отека.

По данным коронароангиографии нарушения перфузии выявлены у 9,4% пациентов из всей выборки, и у 31,5% среди пациентов с наличием МРТ картины отека миокарда.

В группе пациентов с реперфузионным повреждением установлено, что ЭКГ-критерии ишемически-реперфузионного повреждения зарегистрированы у 68,4% пациентов, изменения сегмента ST во время суточного мониторинга ЭКГ выявлены у 21% пациентов.

Наличие ангиографических признаков нестабильности атеросклеротической бляшки сопровождалось развитием отека миокарда по данным МРТ ($\chi^2 = 28,515$, ОР 2,7, $p = 0,000$, 95%ДИ 1,724-4,365).

В разработанную модель прогнозирования реперфузионного повреждения включены исходный уровень миелопероксидазы и изменения ЭКГ в первые сутки после стентирования. Общая процентная доля правильных предсказаний составила 83,6%.

Наличие отека миокарда после стентирования коронарных артерий у пациентов с нестабильной стенокардией может являться маркером сохраняющейся постишемической дисфункции миокарда, и связано с процессами патологического ремоделирования миокарда в отдаленном периоде.

REFERENCES

1. *Otchet o deyatelnosti organizatsii zdravookhraneniya, okazyvayushchikh meditsinskuyu pomoshch v stacionarnykh usloviyakh za 2021 g.* RB. [Report on the activities of health organizations of the system of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, providing medical care in stationary conditions for 2021]. Minsk. Unpublished data/documents. (in Russian).
2. Rusak T.V., Gelis L.G., Medvedeva E.A., Russkikh I.I., Shibeko N.A., Kurganovich S.A., Gevorkyan T.T. Rol biomarkerov povrezhdeniya i vospaleniya miokarda v prognozirovani ishemicheski-reperfuzyonnoho povrezhdeniya u patsientov s ostrym koronarnym sindromom s podemom segmenta ST pri ehndovaskulyarnoi revaskulyarizatsii [Role of biomarkers of myocardial injury and inflammation in predicting ischemia-reperfusion injury in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing endovascular revascularization]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 2021, vol. 26, no 11, pp. 16–22. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4572. (in Russian).
3. Gilyarov M.Yu., Ivanov I.I., Konstantinova E.V., Raschetnova N.I., Shostak N.A. Fenomen no-reflow i reperfuzyonnoe povrezhdenie miokarda: mekhanizmy i metody lecheniya [No-reflow phenomenon and reperfusion injury. Mechanisms and treatment]. *Klinitsist*, 2021, vol. 15, no 1–4, pp. 10–19. DOI: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K645. (in Russian).
4. Vyshlov E.V., Ryabov V.V. *Koronarnaya reperfuzya pri ostrym infarkte miokarda* [Coronary reperfusion in acute myocardial infarction] [electronic resource]. Tomsk: NII kardiologii, Tomskii NIMTS, 2019: 196 p. Available at: <https://cardio-tomsk.ru/storage/doc/izdaniya/2019-5-%D0%6929%D1%8B%D1%88%D0%6B%D0%BE%D0%82.pdf>. (accessed 10.10.2022). (in Russian).
5. Barbarash O.L., Komarov A.L., Panchenko E.P., Staroverov I.I., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S. Evraziiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu ostrogo koronarnogo sindroma bez podema segmenta ST (OKSbpST) [Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS)]. *Evrasiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 2021, no 4, pp. 8–61. DOI: 10.38109/2225-1685-2021-4-6-59. (in Russian).
6. Goldberg R.J., Currie K., White K., Brieger D., Steg P.G., Goodman S.G., Dabbous O., Fox K.A., Gore J.M. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol*, 2004, vol. 93, no 3, pp. 288–293. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.10.006.
7. Fox K.A., Eagle K.A., Gore J.M., Steg P.G., Anderson F.A., GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009 – GRACE. *Heart*, 2010, vol. 96, no 14, pp. 1095–1101. DOI: 10.1136/hrt.2009.190827.
8. Ehrlikh A.D. Shestimesyachnye iskhody u patsientov s ostrym koronarnym sindromom, vlyuchennykh v rossiiskii registr REKORD-3 [Six-month outcomes in acute co-ronary syndrome patients included in the registry REKORD-3]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 2017, no 11, pp. 8–14. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-8-14. (in Russian).

Поступила 07.09.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1730>

АМБУЛАТОРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

В.Я. Хрыщанович^{1,2}, Н.А. Роговой^{1,2}, И.П. Климчук^{1,2}, Д.В. Кресс², Г.Э. Кордзахия²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь¹4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко, г. Минск, Республика Беларусь²

УДК 616.15-007.64-08-039.57

Ключевые слова: варикозная болезнь нижних конечностей, склеротерапия, хроническая венозная недостаточность, эндовенозная лазерная коагуляция.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. В.Я. Хрыщанович, Н.А. Роговой, И.П. Климчук, Д.В. Кресс, Г.Э. Кордзахия. Амбулаторные технологии в лечении варикозной болезни нижних конечностей. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 2, С. 1730–1736.

По данным Всемирной организации здравоохранения варикозной болезнью нижних конечностей (ВБ) страдает каждый третий взрослый человек планеты. В Республике Беларусь насчитывается более 2 миллионов человек с варикозным расширением поверхностных вен нижних конечностей, из них около 400 000 – в г. Минске. Трофические нарушения наблюдаются у 2% пациентов от общего количества населения. По данным исследования RELIEF (Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids in chronic venous insufficiency), которое проводилось с марта 1997 г. по декабрь 1998 г. в 23 странах с учас-

тием более 10 000 пациентов с хронической венозной недостаточностью (ХВН), 78% обследованных с симптомами ХВН не получали лечения. На сегодняшний день арсенал хирургических методов лечения ВБ отличается большим разнообразием. В настоящее время в развитых странах отмечается тенденция к росту малоинвазивных вмешательств в лечении ВБ, выполняемых амбулаторно. Среди предложенных видов инвазивных методов лечения наибольшее распространение получили эндовенозная лазерная коагуляция, склеротерапия, эндовенозная механо-химическая и радиочастотная облитерация.

OUTPATIENT TREATMENT STRATEGIES FOR LOWER EXTREMITY VARICOSE VEIN DISEASE

V. Khryshchanovich^{1,2}, N. Rogovoy^{1,2}, I. Klimchuk^{1,2}, D. Kress², G. Kordzakhia²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus¹4th City Clinical Hospital named after M. Saŭčanka, Minsk, Republic of Belarus²

Key words: varicose vein disease of the lower extremities, sclerotherapy, chronic venous insufficiency, endovenous laser ablation.

FOR REFERENCES. V. Khryshchanovich, N. Rogovoy, I. Klimchuk, D. Kress, G. Kordzakhia. Outpatient treatment strategies for lower extremity varicose vein disease. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1730–1736.

According to the World Health Organization, every third adult on the planet suffers from varicose vein disease of the lower extremities (VVD). In the Republic of Belarus there are more than 2 million people with VVD of the superficial veins of the lower extremities, of which about 400,000 reside in Minsk. Trophic disorders are observed in 2% of the total population. According to the RELIEF study (Reflux assurance and quality of life improvement with micronized Flavonoids in chronic venous insufficiency (CVI) – a study conducted from March 1997

to December 1998 in 23 countries with more than 10,000 patients suffering from CVI), 78% patients with symptoms of CVI did not receive treatment. Nowadays, surgical treatment methods for the VVD are very diverse. Currently, in developed countries, there is a trend towards an increase in minimally invasive interventions in the treatment of VVD performed on an outpatient basis. Among the proposed types of invasive methods of treatment, endovenous laser ablation, sclerotherapy, endovenous mechanochemical and radiofrequency obliteration are most widely used.

Введение

Актуальность проблемы своевременной диагностики и лечения варикозной болезни нижних конечностей (ВБ) заключается в прямых и косвенных экономических затратах государства при развитии ряда осложнений (трофических язв, венозных тромбозов), связанных с длительным пребыванием

пациентов на листе нетрудоспособности, ранним выходом на инвалидность, а также высокими цифрами летальности в случае развития тромбоэмболии легочной артерии [1–6]. За последние десятилетия большинство концепций этиологии и патогенеза ВБ было пересмотрено, что послужило основанием

для разработки более эффективных подходов к диагностике и лечению ВБ [7–9]. Так, в последние годы воспалительная теория повреждения клапанных структур и венозной стенки, которые лежат в основе развития ВБ, стала доминирующей [7, 10]. Консервативное лечение, направленное на купирование воспаления, стало базисом комплексной патогенетической терапии, которая помимо использования фармакологических препаратов включает эластическую компрессию и хирургические вмешательства [9–12]. Начиная с ранних стадий хронических заболеваний вен, веноактивные лекарственные средства способны облегчить описанные выше симптомы и улучшить качество жизни пациентов, поскольку обладают доказанным противоотечным, противовоспалительным и венотонизирующим эффектами [7–9]. Так, микронизированная очищенная флавоноидная фракция, в состав которой входят 5 биофлавоноидов, повышает тонус вен, улучшает лимфатический отток и снижает проницаемость капилляров [13–15]. Кроме того, экстракт иглицы колючей (*Ruscus aculeatus*) продемонстрировал терапевтическое воздействие практически на все звенья патогенеза ХЗВ, что нашло отражение в последних международных рекомендациях по диагностике и лечению ХЗВ 2018 года [7]. Обладая плейотропными фармакологическими эффектами, экстракт иглицы колючей подавляет активацию эндотелиальных клеток и адгезию лейкоцитов, ингибирует активность свободных радикалов и фосфолипазы А₂, уменьшает вязкость крови [16–19].

Несмотря на прогресс, достигнутый в понимании механизмов возникновения ВБ, и появление современных флеботропных препаратов, хирургическая операция по-прежнему остается основным методом лечения, который наиболее приближен к радикальному [9, 10, 20]. Технологические достижения XXI века предопределили появление новых высокоэффективных и малотравматичных вмешательств при ВБ, что позволило оказывать хирургическую помощь указанной когорте пациентов амбулаторно, без необходимости госпитализации и потери трудоспособности [21]. Теоретические и практические разработки последних лет во многом расширили представления о рациональной тактике ведения пациентов с ВБ [7, 20].

На сегодняшний день арсенал хирургических методов лечения ВБ отличается большим разнообразием. Модификация традиционных инвазивных вмешательств по пути наименьшей травматичности предопределило основные преимущества современных операций на венах: возможность выполнения процедуры в амбулаторных условиях и под местной анестезией, хороший косметический эффект, быстрая реабилитация наряду с со-

хранением высокой эффективности вмешательства и длительным безрецидивным периодом [22]. Необходимо отметить, что основной целью всех без исключения методов хирургического лечения ВБ является устранение варикозного синдрома и предотвращение прогрессирования хронической венозной недостаточности (ХВН), что достигается посредством ликвидации патологического венозного рефлюкса и «выключением» из кровотока варикозно расширенных вен [23, 24]. Среди разработанных вариантов минимально инвазивных флебологических вмешательств наибольшее распространение получили склеротерапия, эндовенозная лазерная коагуляция (ЭВЛК), эндовенозная механохимическая (ЭМХО) и радиочастотная облитерация [20].

Флебосклерозирующая терапия

Суть метода склеротерапии при ВБ заключается во введении в просвет сосуда препарата, вызывающего асептическое воспаление вены и последующую ее облитерацию [25]. Впервые метод склеротерапии применен в 1682 году, когда D. Zollikofer использовал кислоту для тромбирования просвета вены. С 1946 года для склерооблитерации используется тетрадецилсульфат натрия под торговым названием «Fibrovein» (STD Pharmaceuticals, Hereford, England) [26]. G. Fegan в 1960 году опубликовал результаты успешного лечения варикозной болезни у 13 тысяч пациентов с помощью склеротерапии [27]. Успех склеротерапии по его мнению зависит от непосредственного введения препарата в просвет вены, оптимальное время нахождения склерозанта внутри вены, постпроцедурная эластическая компрессия. Эти три основных принципа создают условия для формирования процесса склерооблитерации венозной стенки [28]. В процессе эволюции склеротерапии стало возможным использование ультразвукового контроля процедуры и оценка ее эффективности [29].

В нашей стране используется склерозант Лауромакрогол-400 (*Aethoxysclerol*, KreuslerPharma, Wiesbaden, Germany) в различных концентрациях. При аппликации препарата, происходит повреждение внутренней стенки вены, способствуя денатурации белков, уменьшает возбудимость нервных окончаний и проводимость болевого импульса, обеспечивая безболезненность процедуры. При смешивании с кровью образуется «этокситромб», который организуется в течение 7 суток. Ультразвук контролируемое (УЗ) введение препарата и/или транслюминисцентной лампы (для выявления ретикулярных вен), использование пенной (foam-form) формы склерозанта в несколько раз повысило эффективность склеротерапии при лече-

Рисунок 1.
Приготовление пены
по методике Tessari

Figure 1.
Foam preparation using
the Tessari method



нии ВБ и уменьшило количество побочных эффектов [29].

Несмотря на то, что было разработано несколько методов получения пены, наиболее широкое применение получила методика итальянского врача L. Tessari, введшего в обиход относительно простой способ приготовления пенного раствора склерозанта [30]. Автор использовал два шприца (объемом 3 или 2,5 мл), соединенных двух или трехходовым краном. В один шприц набирали раствор склерозанта и воздуха в отношении 1 к 4, затем оба шприца подсоединяли к кранику. Манипуляцию проводили в условиях перевязочного кабинета. Затем осуществляли поочередное и быстрое движение поршней шприцев (вперед-назад), перемещая содержимое из одного шприца в другой и тем самым взбивая склерозант в пену. В итоге в течение 1 минуты образуется устойчивая мелкодисперсная пена. Последовательны движения осуществляют как минимум 20 раз, что говорит о готовности пены к использованию (рис. 1).

Использование пенной формы склерозанта увеличивает площадь соприкосновения с венозной стенкой. По данным мультицентровых исследований на сроках до 30 дней, облитерация целевой вены достигается в 90,3% наблюдений [31], а результаты 5-летних наблюдений свидетельствуют об эффективности метода пенной склеротерапии более чем у 80% пациентов [32, 33]. Недостатком указанного метода по сравнению с термальными вмешательствами является отсутствие полного смыкания стенок обработанных вен и длительное (в течение нескольких месяцев) сохранение гиперпигментации по ходу склерозированной вены.

Эндовенозная лазерная коагуляция

Миниинвазивный метод устранения рефлюкса в варикозных венах с применением твердотельных или диодных лазеров заключается в тепловом повреждении внутренней стенки вены за счет лазерной энергии излучения (коагуляции), в результате которого происходит облитерация просвета вены и в последующем фиброзирование [34]. Проведение различных экспериментальных и клинических исследований показало, что энергия лазерного излучения повреждает стенку

вены опосредованно. Энергии лазера с длиной волны до 1340 нм поглощается преимущественно гемоглобином. При этом также происходит прямое повреждающее действие на эндотелий. Указанный механизм характерен для так называемых «гемоглобиновых» лазеров, которые в настоящее время утратили свою актуальность [20]. Наиболее распространенными являются лазерные аппараты с длинами волн от 1340 до 1560 нм, энергия которых поглощается водой. Принцип действия заключается в воздействии на водную часть стенки вены, вызывая ее повреждение [20, 22, 33]. Под воздействием лазерного импульса в крови образуются пузырьки пара. Тепловое воздействие на стенку вены происходит благодаря ее контакту с этими пузырьками. Именно разрушение стенки вены имеет ведущее значение в исходе лечения. В случае недостаточного повреждающего действия лазерного излучения на стенку вены и сохранения эндотелиоцитов последние могут стать источником регенерации и формирования реканализации. Для надежной деструкции эндотелия при ЭВЛК необходимо обеспечить в просвете сосуда достаточную линейную плотность энергии лазерного излучения.

ЭВЛК выполняется под местной (тумесцентной) анестезией, основанной на паравазальном введении большого объема раствора с низкой концентрацией местного анестетика и адреналина [22]. Метод предполагает пункцию магистральной (большой или малой) подкожной вены (БПВ/МПВ), введении лазерного световода радиального типа в просвет вены, позиционирование световода в области конfluence магистральной подкожной вены в глубокую систему (сафено-фemorальное или сафено-поплитеальное соустье) под УЗ контролем, создании тумесценции, проведении ЭВЛК, наложении компрессионного биндажа (рис. 2). Таким образом, техника проведения ЭВЛК связана безопасным пункционным доступом, является малотравматичной, хорошо переносится пациентом, допускает выполнение в амбулаторных условиях. К недостаткам ЭВЛК относят необходимость выполнения тумесцентной анестезии, риск теплового повреждения близко расположенных нервов, кожи и мышц, вероятность гиперпигментации участков кожи, потребность в закупке специального оборудования [35, 36].

Эндовенозная механо-химическая облитерация

Еще одним современным минимально инвазивным методом лечения ВБ является ЭМХО. На сегодняшний день в мире существует два варианта катетеров для выполнения ЭМХО – ClariVein® (Merit Medical Systems, Inc) и Flebogrif™ (Balton Sp. z o.o.) [37, 38].

В нашей стране зарегистрировано устройство Flebogrif™ для облитерации подкожных магистральных вен нижних конечностей. Девайс представляет собой одноканальный сосудистый катетер 5F длиной 60 или 90 см (с разметкой по 1 см), в просвете которого расположены 5 тонких выдвигаемых металлических стержней с заостренными концами (рис. 3).

Техника имплантации катетера для выполнения процедуры механохимической облитерации аналогична другим эндоваскулярным вмешательствам: под контролем УЗИ по методу Сельдингера осуществляют чрескожную пункцию магистральной вены в дистальной точке рефлюкса и имплантируют ангиографический катетер 6F [39]. По катетеру проводится девайс для выполнения механохимической облитерации. После позиционирования «наконечника» устройства производится обратная тракция раскрытого механизма с одномоментным введением склерозанта. «Наконечник» устройства для механохимической облитерации имеет несколько микрокрючков, которые обеспечивают механическое повреждение внутреннего слоя стенки вены (эндотелия) и ангиоспазм для более эффективного повреждающего воздействия вводимого склеропрепарата. Разница между закрытыми и раскрытыми пружинящими режущими проволоками составляет ~29 мм, чего хватает для контакта и скарификации внутренней стенки вены диаметром до 17–20 мм [40].

Основными достоинствами ЭМХО являются возможность облитерации вен большего диаметра (по сравнению с традиционной катетерной склеротерапией), уменьшение объема вводимого склерозанта, сравнительно невысокая стоимость процедуры, отсутствие потребности в тумесцентной анестезии, высокий профиль безопасности, сокращение времени операции и возможность ее выполнения в амбулаторных условиях [37]. Вместе с тем, отдаленные результаты ЭМХО по-прежнему уступают результатам ЭВЛК в отношении частоты полной или частичной реканализации обработанных вен [41]. В результате мета-анализ десяти сравнительных исследований установлен благоприятный клинический профиль эффективности и безопасности механохимической облитерации в ближайшем послеоперационном периоде, однако через 12 месяцев после операции количество реканализаций превышало таковые по сравнению с термооблитерацией [42–44]. Для получения высокого уровня доказательств использования данной методики требуется проведение больших рандомизированных контролируемых исследований каждого из устройств для механохимической облитерации – ClariVein® и Flebogrif™, с длительным периодом наблюдения и большой выборкой пациентов.



Традиционная или «классическая» флебэктомия

Несмотря на успехи современных малотравматичных методов лечения ВБ, их применение в силу ряда причин может быть ограничено, в том числе и по финансовым соображениям. Именно поэтому до настоящего времени не утратила актуальности традиционная или открытая хирургия ВБ [33]. Как правило, основные этапы «классической» флебэктомии включают в себя следующие: кроссэктомия (операция Троянова-Тренделенбурга) – лигирование притоков и перевязка с пересечением БПВ (проксимальная кроссэктомия) или МПВ (дистальная кроссэктомия) на уровне соустьев с глубокими венами; стриппинг вены с помощью зонда Babcock (сафенэктомия); минифлебэктомия – удаление варикозных выступающих над поверхностью кожи вен через небольшие (1–2 мм) разрезы кожи с использованием крючков Варади (рис. 4) [22]. Современные хирургические техники сафенэктомии включают инвагинационный (инверсионный), PIN- и криостриппинг. Минифлебэктомия может рассматриваться как самостоятельный хирургический метод в случае отсутствия стволовой и клапанной недостаточности БПВ или МПВ при наличии изолированной варикозной трансформации их притоков [45].

Периоперационными осложнениями традиционной флебэктомии являются кровотечения, повреждение подкожных чувствительных нервов, лимфоррея, инфекционно-воспалительные процессы, повреждение магистральных сосудов и нервов, тромбоэмболические осложнения [10, 46]. Необхо-

Рисунок 2. Эндовенозная лазерная коагуляция

Figure 2. Endovenous laser ablation

Рисунок 3. Компоненты набора (А) и режущие элементы катетера Flebogrif™ (Б)

Figure 3. Kit components (A) and Flebogrif™ catheter cutting elements (B)

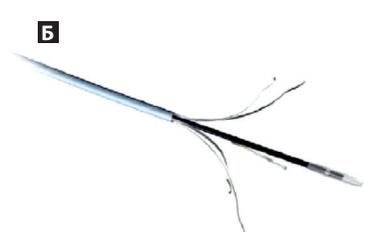




Рисунок 4.
«Классическая»
флебэктомия

Figure 4.
“Classical” phlebectomy

димо отметить, что одно- и двухгодичные результаты «классической» флебэктомии и ЭВЛК не имеют статистически значимых различий и показывают сопоставимость результатов в части рецидива заболевания [33]. Однако, после комбинированной флебэктомии по сравнению с ЭВЛК чаще отмечаются перечисленные выше осложнения: кровотечение и гематомы – 4,8% vs. 1,3%, нагноение послеоперационной раны – 1,9% vs. 0,3%, парестезии – 11,3% vs. 6,7%, при этом значимых различий в частоте послеоперационного флебита не отмечено [47].

Современные тренды в амбулаторной флебологической практике

В настоящее время во многих странах отмечается неуклонный рост количества амбулаторных эндовенозных вмешательств при лечении пациентов с ВБ [4]. Подобная тенденция абсолютно оправдана, поскольку позволяет существенно сэкономить финансовые средства, выделяемые на стационарное лечение и реабилитацию оперированных пациентов, а также сокращает сроки временной нетрудоспособности. Вместе с тем, подход к выбору оперативного вмешательства должен

быть строго дифференцированным и основываться на данных УЗ исследования (картирования), выполненного оперирующим хирургом (рис. 5) [7–10, 20, 22]. На сегодняшний день УЗ диагностика является «золотым стандартом» визуализации при ВБ и методом выбора для определения лечебной стратегии в каждом конкретном случае. В то время как, широкий арсенал малоинвазивных флебологических технологий позволяет эффективно оказывать амбулаторную помощь большинству пациентов, в том числе с далеко зашедшими стадиями ВБ [22]. Исключение составляют пациенты с обширными трофическими язвами, требующими аутодермопластики, что связано с необходимостью постоянного врачебного контроля в раннем послеоперационном периоде [48].

Общемировые тренды в лечении ВБ нашли свое отражение во флебологической практике Минского сосудистого центра на базе учреждения здравоохранения «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко». Появление новых технологий привело к экспоненциальному росту малоинвазивных вмешательств на подкожных венах в 2015–2017 годах (табл. 1). В последнее время подобная динамика замедлилась, что свидетельствует о продуманном организационном подходе и планомерном внедрении малоинвазивных флебологических технологий в других хирургических стационарах г. Минска, в том числе в рамках стратегии «Хирургия одного дня», а также снижение плановой хирургической помощи в связи с пандемией COVID-19. Поскольку современные малоинвазивные операции при ВБ не требуют обязательной госпитализации в стационар и круглосуточного наблюдения медицинского персонала, представляется вполне оправданной организация флебологической помощи в поликлиниках г. Минска, оснащенных необходимым оборудованием, обладающих соответствующей инфраструктурой (операционной, палатой наблюдения, УЗ-аппаратурой) и подготовленными врачами-хирургами (рис. 6). С одной стороны, это позволит хирургическим отделениям стационаров сконцентрироваться на оказании помощи более тяжелым пациентам, а с другой стороны – повысит доступность флебологических пособий для населения, расширит спектр оказываемых амбулаторных услуг и, тем самым, будет способствовать укреплению материально-технической базы поликлиник за счет дополнительных финансовых поступлений от внебюджетной деятельности.

Так, положительный опыт амбулаторного применения склеротерапии и ЭВЛК при лечении пациентов с ВБ в 10-й городской поликлинике г. Минска может быть успешно экстраполирован на другие поликлинические учреждения нашей страны. В соответствии

Рисунок 5.
Пациентка 64 лет
с варикозной болезнью
правой нижней
конечности вследствие
рефлюкса в системе БПВ

Figure 5.
64-year-old patient
with varicose vein disease
of the right lower
extremity due to reflux
in the GSV system



с постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 164 от 20.02.2012 года, лазерные вмешательства на варикозно расширенных венах входят в перечень платных медицинских услуг, оказываемых гражданам Республики Беларусь государственными учреждениями здравоохранения. В связи с этим могут представлять интерес собственные данные, полученные при анкетировании пациентов с ВБ, которые были запланированы для хирургического лечения на платной основе, но впоследствии отказались от него. По данным опроса 37,8% респондентов причиной отказа от вмешательства назвали высокую стоимость операции, 33,7% пациентов отказались от операции в связи с купированием симптомов ВБ на фоне приема венотоников и использования компрессионного трикотажа, 14,9% опрошенных имели медицинские противопоказания к ЭВЛК, 13,6% респондентов воздержались от оперативного вмешательства в связи с изменившимися семейно-бытовыми факторами (сменой места жительства или трудовой деятельности, внеплановым отпуском). Таким образом, ведущими причинами, которые заставили пациентов во время отказаться от проведения эндовенозного вмешательства, являлись стоимость операции (которая в 2–2,5 раза была ниже, чем в частных медицинских центрах) и купирование симптомов ВБ на фоне консервативной терапии.

Назревшая необходимость более широкого внедрения амбулаторных флебологических технологий продиктована еще и недавним опытом работы хирургической службы в условиях пандемии COVID-19, которая вследствие возросшей нагрузки на учреждения здравоохранения стационарного типа и строгие санитарно-эпидемиологические ограничения, привела к фактической отмене плановых оперативных вмешательств у пациентов с ВБ [49].

Заключение

Существующая потребность в хирургическом лечении пациентов с ВБ превышает возможность своевременного оказания фле-

Год	Традиционная флебэктомия	ЭВЛК	Мини-флебэктомия	Склеротерапия
2013	2375	44	45	0
2017	1748	1546	178	145
2018	1567	1653	302	167
2020	352	543	151	45
2021	242	456	162	48

Year	Conventional phlebectomy	EVLA	Micro-phlebectomy	Sclerotherapy
2013	2375	44	45	0
2017	1748	1546	178	145
2018	1567	1653	302	167
2020	352	543	151	45
2021	242	456	162	48

Таблица 1. Динамика количества хирургических операций по поводу варикозной болезни в Минском городском сосудистом центре

Table 1. Dynamics of the number of surgeries for varicose vein disease in the Department of Vascular Surgery, Minsk

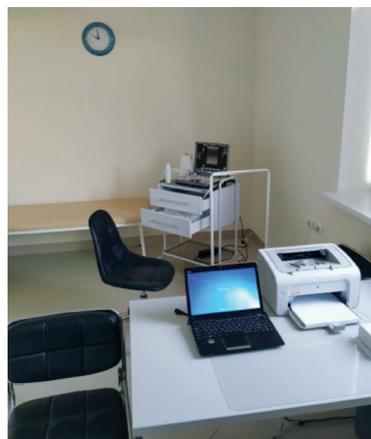


Рисунок 6. Ультразвуковая аппаратура

Figure 6. Ultrasound equipment

бологической помощи городскими и областными стационарами. Современные международные рекомендации и национальный клинический протокол допускают выполнение целого ряда малоинвазивных вмешательств при ВБ в амбулаторных условиях. Их разумное внедрение на уровне поликлинического звена позволит снизить нагрузку на хирургические отделения многопрофильных стационаров, расширить перечень и доступность эндовенозных процедур, сократить сроки временной нетрудоспособности оперированных пациентов с ВБ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- Chiesa R., Marone E.M., Limoni C., Volonte M., Schaefer E., Petrini O. Demographic factors and their relationship with the presence of CVI signs in Italy: the 24-cities cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2005, vol. 30, no. 6, pp. 674–680. doi: 10.1016/j.ejvs.2005.06.016.
- Cornwall J.V., Dore C.J., Lewis J.D. Leg ulcers: epidemiology and aetiology. *Br J Surg*, 1986, vol. 3, no 9, pp. 693–696. doi: 10.1002/bjs.1800730905.
- Cesarone M.R., Belcaro G., Nicolaidis A.N., Geroulakos G., Griffin M., Incandela L. "Real" epidemiology of varicose veins and chronic venous diseases: the San Valentino Vascular Screening Project. *Angiology*, 2002, vol. 53, no 2, pp. 119–130. doi: 10.1177/000331970205300201.
- Rabe E., Pannier F. Societal costs of chronic venous disease in CEAP C4, C5, C6 disease. *Phlebology*, 2010, vol. 25, suppl. 1, pp. 64–67. doi: 10.1258/phleb.2010.010s09.
- Lal B.K. Venous ulcers of the lower extremity: definition, epidemiology, and economic and social burdens. *Semin Vasc Surg*, 2015, vol. 28, no. 1, pp. 3–5. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2015.05.002.
- Davies A.H. The seriousness of chronic venous disease: a review of real-world evidence. *Adv Ther*, 2019, vol. 36, suppl. 1, pp. 5–12. doi: 10.1007/s12325-019-0881-7.
- Nicolaidis A., Kakkos S., Baekgaard N., Comerota A., de Maeseneer M., Eklof B. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol*, 2018, vol. 37, pp. 181–254. doi: 10.23736/S0392-9590.18.03999-8.
- Nicolaidis A., Kakkos S., Eklof B., Perrin M., Nelzen O., Neglen P. Management of chronic venous disorders of the lower limbs – guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol*, 2014, vol. 33, pp. 87–208.

9. Wittens C., Davies A.H., Bækgaard N., Broholm R., Cavezzi A., Chastanet S. Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2015, vol. 49, pp. 678-737. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.02.007.
10. Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu hronicheskikh zabolovanij ven [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic vein disease]. *Flebologiya*, 2018, vol. 12, no. 3, pp. 146-240. doi: 10.17116/flebo20187031146. (in Russian).
11. Martinez M.J., Bonfill X., Moreno R.M., Vargas E., Capella D. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, vol. 20, no. 2, CD003229. doi: 10.1002/14651858.CD003229.pub2.
12. Todd M. Compression in older people. *BMJ*, 2019, vol. 28, no. 9, pp. 566. doi: 10.12968/bjon.2019.28.9.566.
13. Nicolaidis A. The Benefits of Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) Throughout the Progression of Chronic Venous Disease. *Adv Ther*, 2020, vol. 37, suppl. 1, pp. 1-5. doi: 10.1007/s12325-019-01218-8.
14. Bogachev V.Y., Boldin B.V., Lobanov V.N. Benefits of micronized purified flavonoid fraction as adjuvant therapy on inflammatory response after sclerotherapy. *Int Angiol*, 2018, vol. 37, pp. 71-78. doi: 10.23736/S0392-9590.17.03868-8.
15. Mansilha A., Sousa J. Benefits of venoactive drug therapy in surgical or endovenous treatment for varicose veins: a systematic review. *Int Angiol*, 2019, vol. 38, no. 4, pp. 291-298. doi: 10.23736/S0392-9590.19.04216-0.
16. Jawien A., Bouskela E., Allaert F.A., Nicolaidis A.N. The place of Ruscus extract, hesperidin methyl chalcone, and vitamin C in the management of chronic venous disease. *Int Angiol*, 2017, vol. 36, no. 1, pp. 31-41. doi: 10.23736/S0392-9590.16.03788-3.
17. Kakkos S.K., Bouskela E., Jawien A., Nicolaidis A.N. New data on chronic venous disease: a new place for Cyclo 3[®] Fort. *Int Angiol*, 2018, vol. 37, no. 1, pp. 85-92. doi: 10.23736/S0392-9590.17.03935-9.
18. Kakkos S.K., Guex J.J., Lugli M., Nicolaidis A.N. CEAP clinical classes C0S-C4: differences, similarities and role of Ruscus + HMC + vitamin C in patients with chronic venous disease. *Int Angiol*, 2020, vol. 39, no. 2, pp. 118-124. doi: 10.23736/S0392-9590.20.04341-2.
19. De Almeida Cyrino F.Z.G., Balthazar D.S., Sicuro F.L., Bouskela E. Effects of venotonic drugs on the microcirculation: Comparison between Ruscus extract and micronized diosmine. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2018, vol. 68, no. 4, pp. 371-382. doi: 10.3233/CH-170281.
20. Nicolaidis A., Kakkos S., Bækgaard N., Comerota A., de Maeseener M., Eklof B. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. Part II. *Int Angiol*, 2020, vol. 39, no. 3, pp. 175-240. doi: 10.23736/S0392-9590.20.04388-6.
21. Marsden G., Perry M., Kelley K., Davies A.H. Guideline Development Group. Diagnosis and management of varicose veins in the legs: summary of NICE guidance. *BMJ*, 2013, vol. 347, pp. 4279. doi: 10.1136/bmj.f4279.
22. Glociczki P., Comerota A.J., Dalsing M.C. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*, 2011, vol. 53, suppl. 5, pp. 2-48. doi: 10.1016/j.jvs.2011.01.079.
23. Davies A.H. The seriousness of chronic venous disease: a review of real-world evidence. *Adv Ther*, 2019, vol. 36, suppl. 1, pp. 5-12. doi: 10.1007/s12325-019-0881-7.
24. Smith P. The causes of skin damage and leg ulceration in chronic venous disease. *Int J Low Extrem Wounds*, 2006, vol. 5, no. 3, pp. 160-168. doi: 10.1177/1534734606292429.
25. Cavezzi A., Tessari L. Foam sclerotherapy techniques: different gases and methods of preparation, catheter versus direct injection. *Phlebology*, 2009, vol. 24, no. 6, pp. 247-251. doi: 10.1258/phleb.2009.009061.
26. Breu F.X., Guggenbichler S. European Consensus Meeting on Foam Sclerotherapy, April, 4-6, 2003, Tegernsee, Germany. *Dermatol Surg*, 2004, vol. 30, pp. 709-717. doi: 10.1111/j.1524-4725.2004.30209.x.
27. Baeshko A.A. Pennaya skleroterapiya: istoriya razvitiya i sovremennye dannye [Foam sclerotherapy: history of development and current evidence.]. *Novosti hirurgii*, 2012, vol. 20, no. 4, pp. 101-110. (in Russian).
28. Coleridge Smith P. Saphenous ablation: sclerosant or sclerofoam? *Semin Vasc Surg*, 2005, vol. 18, no. 1, pp. 19-24. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2004.12.007.
29. Cavezzi A., Frullini A. The role of sclerosing foam in ultrasound guided sclerotherapy of the saphenous veins of recurrent varicose veins: our personal experience. *Aust N Z J Phlebot*, 1999, vol. 3, pp. 49-50.
30. Tessari L., Cavezzi A., Frullini A. Preliminary experience with a new sclerosing foam in the treatment of varicose veins. *Dermatol Surg*, 2001, vol. 27, no. 1, pp. 58-60.
31. Jia X., Mowatt G., Burr J.M., Cassar K., Cooke J., Fraser C. Systematic review of foam sclerotherapy for varicose veins. *Br J Surg*, 2007, vol. 94, pp. 925-936. doi: 10.1002/bjs.5891.
32. Hamann S.A.S., Giang J., De Maeseener M.G.R., Nijsten T.E.C., van den Bos R.R. Five year results of great saphenous vein treatment: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2017, vol. 54, pp. 760-770. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.08.034.
33. Rasmussen L.H., Lawaetz M., Bjoern L., Vennits B., Blemings A., Eklof B. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg*, 2011, vol. 98, no. 8, pp. 1079-1087. doi: 10.1002/bjs.7555.
34. Wallace T., El-Sheikha J., Nandhra S., Leung C., Mohamed A., Harwood A., Smith G., Carradice D., Chetter I. Long-term outcomes of endovenous laser ablation and conventional surgery for great saphenous varicose veins. *Br J Surg*, 2018, vol. 105, no. 13, pp. 1759-1767. doi: 10.1002/bjs.10961.
35. Van den Bos R.R., Neumann M., De Roos K.P. Endovenous laser ablation-induced complications: review of literature and new cases. *Dermatol Surg*, 2009, vol. 35, pp. 1206-1214. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01215.x.
36. Sichlau M.J., Ryu R.K. Cutaneous thermal injury after endovenous laser ablation of the great saphenous vein. *J Vasc Interv Radiol*, 2004, vol. 15, pp. 865-867. doi: 10.1097/01.RVI.0000136968.64870.07.
37. Sun J.J., Chowdhury M.M., Sadat U., Hayes P.D., Tang T.Y. Mechanochemical ablation for treatment of truncal venous insufficiency: a review of the current literature. *J Vasc Interv Radiol*, 2017, vol. 28, no. 10, pp. 1422-1431. doi: 10.1016/j.jvir.2017.07.002.
38. Ciostek P., Kowalski M., Woźniak W., Miłek T., Myrcha P., Migda B. Phlebogriffe – a new device for mechanochemical ablation of incompetent saphenous veins: a pilot study. *Phlebological Review*, 2015, vol. 23, no. 3, pp. 72-77. doi: 10.5114/pr.2015.57466.
39. Khryshchanovich V.Y., Nebylitsin Y.S., Kosinets V.A. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction-based venoactive therapy after endovenous mechanochemical obliteration: prospective comparative study. *Drugs Real World Outcomes*, 2021, vol. 8, no. 3, pp. 349-358. doi: 10.1007/s40801-021-00249-4.
40. Zubilewicz T., Terlecki P., Terlecki K., Przywara S., Rybak J., Ilzecki M. Application of endovenous mechanochemical ablation (MOCA) with Flebogrif[™] to treat varicose veins of the lower extremities: a single center experience over 3 months of observation. *Acta Angiologica*, 2016, vol. 22, no. 4, pp. 137-142. doi: 10.5603/AA.2016.0012.
41. Johanes N., Wardhana A., Ghea C. Mechanical Occlusion Chemically Assisted Ablation (MOCA) for Saphenous Vein Insufficiency: A Meta-Analysis of a Randomized Trial. *Int J Vasc Med*, 2020, vol. 29. doi: 10.1155/2020/8758905.
42. Tawfik A.M., Sorour W.A., El-Laboudy M.E. Laser ablation versus mechanochemical ablation in the treatment of primary varicose veins: A randomized clinical trial. *J Vasc Surg Venous and Lym Dis*, 2020, vol. 8, no. 2, pp. 211-215. doi: 10.1016/j.jvs.2019.10.025.
43. Vähäaho S., Halmesmäki K., Mahmoud O., Albäck A., Noronen K., Venermo M. Three-year results of a randomized controlled trial comparing mechanochemical and thermal ablation in the treatment of insufficient great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous and Lym Dis*, 2021, vol. 9, no. 3, pp. 652-659. doi: 10.1016/j.jvs.2020.08.007.
44. Mohamed A.H., Leung C., Wallace T., Smith G., Carradice D., Chetter I. A randomized controlled trial of endovenous laser ablation versus mechanochemical ablation with ClariVein in the management of superficial venous incompetence (LAMA trial). *Ann Surg*, 2021, vol. 273, no. 6, pp. e188-e195. doi: 10.1097/SLA.0000000000003749.
45. Smith S.R., Goldman M.P. Tumescence anesthesia in ambulatory phlebectomy. *Dermatol Surg*, 1998, vol. 24, pp. 453. doi: 10.1111/j.1524-4725.1998.tb04187.x.
46. Mansilha A., Sousa J. Benefits of venoactive drug therapy in surgical or endovenous treatment for varicose veins: a systematic review. *Int Angiol*, 2019, vol. 38, no. 4, pp. 291-298. doi: 10.23736/S0392-9590.19.04216-0.
47. Hartmann K., Stenger D., Hartmann M., Rafi-Stenger L. Endochirurgie versus offene Chirurgie der Varikose. Versuch einer Wertung. *Hautarzt*, 2017, vol. 68, no. 8, pp. 603-613. doi: 10.1007/s00105-017-3996-2.
48. O'Donnell T.F., Passman M.A., Marston W.A., Ennis W.J., Dalsing M., Kistner R.L. Management of venous leg ulcers: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery[®] and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*, 2014, vol. 60, pp. 35-59S. doi: 10.1016/j.jvs.2014.04.049.
49. Mahenthiran A.K., Natarajan J.P., Bertges D.J., Huffman K.M., Eldrup-Jorgensen J., Lemmon G.W. Impact of COVID-19 on the Society for Vascular Surgery Vascular Quality Initiative Venous Procedure Registries (varicose vein and inferior vena cava filter). *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2021, vol. 9, no. 5, pp. 1093-1098. doi: 10.1016/j.jvs.2021.01.002.