ISSN 0022-9040
ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIIA

11’2022
Том 62

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ЗАСТОЯ ПРИ СТРЕСС-УЗ ЛЕГКИХ В РАЗВИТИИ СН У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВЫМ ИМ И ЧКВ

ЭхоКГ-ПРЕДИКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ У БОЛЬНЫХ С КВД: РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

ВЛИЯНИЕ ИСХОДНОЙ ТЯЖЕСТИ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА (ПО ШКАЛЕ SYNTAX) НА СРЕДНЕСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ОИМбпST

АНАЛИЗ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕТИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ ТРИПТОФАНА И МЕТАБОЛИТОВ КИНУРЕНИНОВОГО И СЕРОТОНИНОВОГО ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С АГ И ИБС

АДИПОКИНЫ И АДИПОЦИТОКИНЫ У МУЖЧИН С КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

АССОЦИАЦИИ АДИПОКИНОВ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ГОРМОНОВ С ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ДО 45 ЛЕТ

МОДУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ СОКРАТИМОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХСНнФВ

СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ В ВАШИХ РУКАХ

Гипертрофия левого желудочка сегодня может привести к ХСН завтра[1]

- АГ является причиной СН в 95% случаев[2]
- У половины пациентов после постановки диагноза ХСН продолжительность жизни не превышает 5 лет[3]
- Дисбаланс систем САС, РААС и НУП – ведущий механизм прогрессирования ХСН[4-8]
- За год в России умирают более 600 тысяч больных сердечной недостаточностью[2]

АГ – артериальная гипертензия, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, САС - симпато-адреналовая система, РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система, НУП - натрийуретические пептиды.

1. Messerli F.H. et al. JACC: Heart Fail. 2017; 5(8):543 –551. 2. Фомин И.В. Российский кардиологический журнал. 2016; 8 (136): 7–13. 3. Roger V.L. et al. JAMA. 2004;292(3):344-350. 4. Клинические рекомендации по хронической сердечной недостаточности МЗ РФ. http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/134; 5. Braunwald E. JACC. 2015;65:1029–41. 6. Brewster U.C. et al. Am J Med Sci. 2003;326(1):15–24. 7. Pandey K.N. J Am Soc Hypertens. 2008 July 1; 2(4): 210–226. 8. Хирманов В.Н. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016; 6(2):3-25.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Материал подготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма».

ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70. Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

502325/GenMed/AII/0822/1

ISSN 0022-9040
ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIIA

MONTHLY JOURNAL

11’2022
Том 62

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый научно-практический журнал, основанный в 1961 году. Учредитель – Региональная общественная организация популяризации научно-медицинской литературы «Кардиомаг».
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г. «Кардиология» цитируется и индексируется в Web of Science и Scopus

РЕДАКЦИЯ
121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215
тел.: +7 495 7652428
(моб. тел.) +7 926 2038202
E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,
web-сайт: lib.ossn.ru
Руководитель редакции: Круглова И. М.
Научные редакторы: Лякишев А. А., Мареев Ю. В., Савина Н. М., Явелов И. С.

ИЗДАТЕЛЬ
ООО «КлинМед Консалтинг»
Директор Издательства:
Чайковский М. Э.

Адрес для корреспонденции:
121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ
Заведующий отделом рекламы:
Кочеткова И. Л. тел.: +7 495 7652428
E-mail: kochetkova@ossn.ru

ИНДЕКСЫ ПОЧТЫ РОССИИ
Для индивидуальных подписчиков – ПП735
Для юридических лиц и организаций – ПН046

Главный редактор – Беленков Юрий Никитич (Москва)
Заместитель главного редактора – Арутюнов Григорий Павлович (Москва)
Заместитель главного редактора – Беграмбекова Юлия Леоновна (Москва)
Заместитель главного редактора – Мареев Вячеслав Юрьевич (Москва)
Заместитель главного редактора – Сидоренко Борис Алексеевич (Москва)
Ответственный секретарь – Лякишев Анатолий Александрович (Москва)
Ответственный секретарь – Рылова Анна Константиновна (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агеев Ф. Т. (Москва)
Алехин М. Н. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)
Ардашев А. В. (Москва)
Аронов Д. М. (Москва)
Батыралиев Т. А. (Киргизия)
Бойцов С. А. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Галявич А. С. (Казань)
Гарганеева А. А. (Томск)
Гендлин Г. Е. (Москва)
Гиляревский С. Р. (Москва)
Глезер М. Г. (Москва)
Голицын С. П. (Москва)
Гуревич М. А. (Москва)
Деев А. Д. (Москва)
Довгалевский П. Я. (Саратов)
Драпкина О. М. (Москва)
Дупляков Д. В. (Самара)
Задионченко В. С. (Москва)
Затейщиков Д. А. (Москва)
Капелько В. И. (Москва)
Карпов Ю. А. (Москва)
Кобалава Ж. Д. (Москва)
Козиолова Н. А. (Пермь)
Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мамедов М. Н. (Москва)
Марцевич С. Ю. (Москва)
Недогода С. В. (Волгоград)
Орлова Я. А. (Москва)
Палеев Н. Р. (Москва)
Панченко Е. П. (Москва)
Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург)
Першуков И. В. (Воронеж)
Погосова Н. В. (Москва)
Покровский А. В. (Москва)
Соколов Е. И. (Москва)
Сеферович Петар (Сербия)
Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Тарловская Е. И. (Н. Новгород)
Филиппатос Герасимос (Греция)
Фомин И. В. (Н. Новгород)
Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Явелов И. С. (Москва)
Albert Waldo (США)
Cappato Riccardo (Италия)
ČEŠKA Richard (Чехия)
Ma Chang-Sheng (Китай)
C. Michael Valentine (США)
Samuel Lévy (Франция)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян К. Г. (Армения)
Азизов В.А. (Азербайджан)
Атьков О. Ю. (Москва)
Белов Ю. В. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Джусипов А. К. (Казахстан)
Иоселиани Д. Г. (Москва)
Карпов Р. С. (Томск)
Коваленко В. Н. (Украина)
Курбанов Р. Д. (Узбекистан)
Мареев Ю. В. (Москва)
Попович М. И. (Молдавия)
Савина Н. М. (Москва)
Терещенко С. Н. (Москва)
Шалаев С. В. (Тюмень)

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.
Мнение издателя или редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.
Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 18.11.2022. Тираж 17 500 экз.
Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Прогностическое значение субклинического легочного застоя
при стресс-ультразвуковом исследовании легких в развитии сердечной недостаточности
у пациентов с первым инфарктом миокарда и чрескожным коронарным вмешательством
Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Мамедов С.В., Тимофеева Т.М., Кабельо Ф.Э., Шахгильдян Н.В. 3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Эхокардиографические предикторы возникновения желудочковых тахиаритмий у больных
с кардиовертером-дефибриллятором, имплантированным для первичной профилактики
внезапной сердечной смерти: результаты двухлетнего проспективного наблюдения
Илов Н.Н., Бойцов С.А., Стомпель Д.Р., Пальникова О.В., Нечепуренко А.А. 11

Влияние исходной тяжести поражения коронарного русла (по шкале SYNTAX)
на среднесрочный прогноз у пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST
Рафаели И.Р., Киреева А.Ю., Церетели Н.В., Рогатова А.Н., Семитко С.П., Иоселиани Д.Г. 19

Роль модифицируемых и немодифицируемых факторов в становлении дисфункции
миокарда правого и левого желудочков у пациентов из группы высокого риска
Подзолков В.И., Ванина Д.Д., Покровская А.Е., Драгомирецкая Н.А., Козлов В.В. 26

Анализ клинико-биохимических характеристик пациентов
с генетически подтвержденной семейной гиперхолестеринемией
*Корнева В.А., Захарова Ф.М., Мандельштам М.Ю., Богословская Т.Ю.,
Орлов А.В., Васильев В.Б., Кузнецова Т.Ю.* 33

Сравнительный анализ содержания триптофана и метаболитов
кинуренинового и серотонинового путей у пациентов
с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца
*Кожевникова М.В., Кривова А.В., Коробкова Е.О., Агеев А.А., Шестакова К.М.,
Москалева Н.Е., Апполонова С.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н.* 40

Адипокины и адипоцитокины у мужчин с коронарным атеросклерозом и избыточной массой тела
*Шрамко В.С., Стрюкова Е.В., Каштанова Е.В., Полонская Я.В.,
Стахнева Е.М., Чернявский А.М., Рагино Ю.И.* 49

Предикторы развития тахикардия-индуцированной кардиомиопатии среди
пациентов с впервые возникшей декомпенсацией хронической сердечной
недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка
неишемического генеза и персистирующими предсердными тахиаритмиями
Орлов О.С., Асфур А., Богданова А.А., Щекочихин Д.Ю., Аксельрод А.С., НестеровА.П., Андреев Д.А. 56

Ассоциации адипокинов и метаболических гормонов с гиперхолестеринемией
липопротеинов низкой плотности у мужчин и женщин до 45 лет
*Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Шрамко В.С., Щербакова Л.В.,
Стахнёва Е.М., Садовский Е.В., Спиридонов А.Н., Рагино Ю.И.* 63

ОБЗОР

Модуляция сердечной сократимости в лечении пациентов с сердечной
недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка
Чугунов И.А., Мареев Ю.В., Фудим М., Миронова Н.А., Мареев В.Ю., Давтян К.В. 71

Кобалава Ж. Д.[1], Сафарова А. Ф.[1], Мамедов С. В.[2],
Тимофеева Т. М.[1], Кабельо Ф. Э.[1], Шахгильдян Н. В.[3]

[1] ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

[2] ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В. В. Виноградова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

[3] ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

Прогностическое значение субклинического легочного застоя при стресс-ультразвуковом исследовании легких в развитии сердечной недостаточности у пациентов с первым инфарктом миокарда и чрескожным коронарным вмешательством

Цель	Определить клинико-прогностическое значение субклинического легочного застоя, оцененного при стресс-ультразвуковом исследовании (стресс-УЗИ) легких, в развитии сердечной недостаточности (СН) в постинфарктном периоде у пациентов с первым острым инфарктом миокарда (ОИМ) и чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ).
Материал и методы	В проспективное наблюдательное исследование включены 103 пациента без анамнеза СН с первым ОИМ и успешным ЧКВ. Всем пациентам проводили стандартные лабораторные исследования, в том числе оценку уровня NT-proBNP, эхокардиографию, стресс-УЗИ легких с тестом 6-минутной ходьбы (Т6МХ). При суммарном количестве В-линий ≥2 при нагрузке диагностировали легочный застой: легкий (2–4 В-линии), умеренный (5–9 В-линий) и тяжелый (≥10 В-линий). Под субклиническим легочным застоем понимали отсутствие клинических признаков застоя при наличии ультразвуковых признаков легочного застоя (2 В-линии и более) при нагрузке. Фенотип «мокрое» легкое определяли при сумме В-линий менее 2 в покое («сухое» легкое) и увеличении их после нагрузки ≥2; при сумме 2 В-линии и более в покое («мокрое» в покое легкое) и увеличении их после нагрузки ≥2 определяли фенотип как «очень мокрое» легкое. Конечной точкой являлась госпитализация по поводу СН в течение 1,5 года.
Результаты	Установлена высокая частота субклинического легочного застоя по результатам стресс-УЗИ легких: легкой (18,4%), умеренной (37,9%) и тяжелой (42,7%) степеней и фенотипов «мокрое» и «очень мокрое» легкое (65%). Фенотипы «мокрое/очень мокрое» легкое были взаимосвязаны с индексом массы тела (R=0,236; p=0,016), уровнем тропонина при поступлении и через 6–12 ч (R=0,231; p=0,019 и R=0,212; p=0,033 соответственно), NT-proBNP (R=0,276; p=0,035), пиком Е (R=0,241; p=0,019), продольной глобальной деформацией – GLS (R=–0,208; p=0,034) и конечным диастолическим размером левого желудочка (R=0,351; p=0,0004). С более высокой вероятностью госпитализации по поводу развития СН в течение 1,5 года после выписки были ассоциированы ФВ ЛЖ ≤48% (ОР 4,04; 95% ДИ 1,49–10,9; p=0,006), сумма В-линий ≥10 после нагрузки (ОР 3,10; 95% ДИ 1,06–9,52; p=0,038) и систолическое давление в легочной артерии >27 мм рт. ст. (ОР 3,7; 95% ДИ 1,42–9,61; p=0,007).
Заключение	Пациентам с первым ОИМ и ЧКВ без клинических признаков застоя с целью диагностики субклинического легочного застоя целесообразно проводить стресс-УЗИ легких с оценкой суммы В-линий для стратификации риска развития СН в постинфарктном периоде.

Ключевые слова	Острый инфаркт миокарда; сердечная недостаточность; стресс-УЗИ легких; В-линии; субклинический легочный застой; тест с 6-минутной ходьбой
Для цитирования	Kobalava Zh.D., Safarova A.F., Mamedov S.V., Timofeeva T.M., Cabello F.E., Shakhgildian N.V. Prognostic Value of Subclinical Pulmonary Congestion With Stress Ultrasound of the Lungs in the Development of Heart Failure in Patients With Primary Myocardial Infarction and Percutaneous Coronary Intervention. Kardiologiia. 2022;62(11):3–10. [Russian: Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Мамедов С.В., Тимофеева Т.М., Кабельо Ф.Э., Шахгильдян Н.В. Прогностическое значение субклинического легочного застоя при стресс-ультразвуковом исследовании легких в развитии сердечной недостаточности у пациентов с первым инфарктом миокарда и чрескожным коронарным вмешательством. Кардиология. 2022;62(11):3–10].

Автор для переписки Тимофеева Татьяна Михайловна. E-mail: timtan@bk.ru

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) служит одной из наиболее частых причин госпитализации в кардиологическое отделение. Развитие методов лечения привело к росту выживаемости после ОИМ и распространенности сердечной недостаточности (СН) [1, 2]. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) способствует повышению ранней выживаемости после ОИМ [3, 4], но его влияние на развитие СН в долгосрочной перспективе обсуждается. Раннее выявление субклинического легочного застоя у пациентов после ЧКВ может помочь оптимизировать дальнейшее ведение пациентов и предотвратить развитие симптоматической СН. Методом, позволяющим верифицировать субклинический легочный застой до его клинических проявлений, является ультразвуковое исследование (УЗИ) легких с определением В-линий [5, 6]. Имеются данные о применении УЗИ легких при проведении стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) в различных группах пациентов для выявления субклинического легочного застоя [7]. Увеличение или появление В-линий после нагрузки свидетельствует о большей степени функциональных нарушений и худшем прогнозе. Один и тот же профиль В-линий в покое может по-разному выглядеть при нагрузке и свидетельствовать о наличии субклинического застоя в легких [7]. При этом диагностическое и прогностическое значение субклинического застоя, диагностированного по сумме В-линий на УЗИ легких в покое и после нагрузки, для оценки развития СН у пациентов при текущем инфаркте миокарда – ИМ (на 5–6-е сутки) ранее не изучалось.

Цель

Определение прогностического и диагностического значения субклинического легочного застоя, оцененного при стресс-УЗИ легких, в развитии СН в постинфарктном периоде у пациентов с первым ОИМ и ЧКВ.

Материал и методы

В проспективное исследование включены 103 пациента, госпитализированных в реанимационное отделение кардиологического профиля ГКБ им. В. В. Виноградова с диагнозом острый коронарный синдром – ОКС (табл. 1).

Критерии включения: первый ОИМ, диагностированный в соответствии с четвертым универсальным определением ИМ [8]; успешное первичное ЧКВ у пациентов с ИМпST, ранним (в течение 24 ч) ЧКВ у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST), т. е. достижение кровотока TIMI III в пораженном сосуде; отсутствие анамнеза СН, одышки при поступлении, Killip I.

Критерии отказа от включения: внутривенное применение диуретиков и вазопрессоров; первичная патология легких (пневмонии), онкологические заболевания легких;

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика (n=103)

Показатель	Значение
Возраст, годы	62,1±11,8
Мужчины, n (%)	69 (66,9)
Индекс массы тела, кг/м^2	27,4 [25,3; 32,0]
Курение, n (%)	35 (33,9)
САД/ДАД, мм рт. ст.	136 [125; 150]/80 [72; 87]
Фибрилляция предсердий в анамнезе	11 (10,7%)
Сахарный диабет 2-го типа	23 (22,3%)
Дислипидемия	54 (52,4%)
ИМпST/ИМбпST	75 (72,8%)/28 (27,2%)
Одососудистое поражение	33 (32%)
Двух-/трехсосудистое поражение	28 (27,2%)/42 (40,8%)
Оценка по шкале TIMI, баллы	4 [3; 5]
Оценка по шкале CRUSADE, баллы	27 [20; 36]
Оценка по шкале SYNTAX, баллы	21 [14; 28]

Данные представлены в виде абсолютных значений и процентов или медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей или как среднее значение ± стандартное отклонение. ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; TIMI – оценка степени восстановления коронарного кровотока; CRUSADE – шкала оценки риска кровотечения в период госпитализации у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST; SYNTAX – шкала для оценки тяжести поражения коронарного русла при использовании различных тактик реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий.

Таблица 2. Лабораторные показатели при поступлении (n=103)

Показатель	Значение
Креатинин, мкмоль/л	91 [78; 107]
СКФ-EPI, мл/мин/1,73 м^2	70,49 [60,4; 82,7]
Глюкоза, ммоль/л	7,1 [6,0; 9,8]
Натрий, ммоль/л	138,5±5,4
Калий, ммоль/л	4,2±0,6
ОХС, ммоль/л	5,9±1,31
ЛНП, ммоль/л	3,6 [2,8; 4,7]
ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,9;1,2]
Триглицериды, ммоль/л	1,7 [1,1;2,5]
Гемоглобин, г/л	142±17
NT-proBNP, пг/мл	677,2 [227,5; 1775,7]
<125 пг/мл	15 (14,6%)
125–600	35 (33,9%)
>600	53 (51,5%)
Тропонин-1, нг/мл	0,24 [0,05; 1,22]
Тропонин-2, нг/мл	22,8 [4,21; 56,63]

Данные представлены в виде абсолютных значений и процентов или медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей или как среднее значение ± стандартное отклонение. СКФ-EPI – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона (<125 пг/мл – СН маловероятна, 125–600 пг/мл – серая зона, >600 – СН вероятна [9]); тропонин-1 – при поступлении в реанимационное отделение; тропонин-2 – через 6–12 ч после госпитализации.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2234

Таблица 3. Фенотипы субклинического легочного застоя

Динамика фенотипов при нагрузке	«Сухое» легкое	«Мокрое» при нагрузке легкое	«Мокрое» в покое легкое
Легкое в покое	«Сухое»	«Сухое»	«Мокрое»
Легкое при нагрузке	«Сухое»	«Мокрое»	Очень «мокрое»
В-линии в покое	Нет	Нет	Есть
В-линии при нагрузке	Нет	Есть	Есть
Риск развития СН	Низкий	Промежуточный	Высокий

развитие осложнений ОИМ (разрыв межжелудочковой перегородки – МЖП, отрыв папиллярной мышцы); тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца.

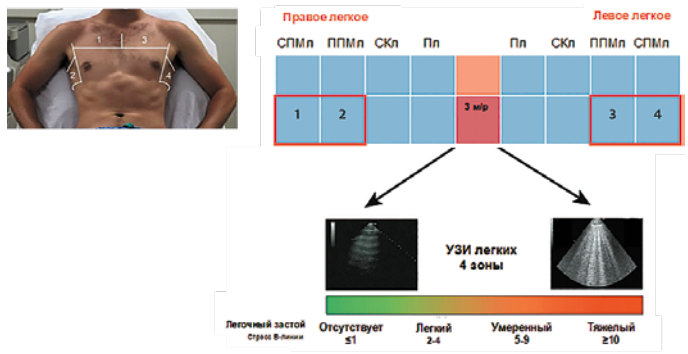
Исследование одобрено комитетом по этике Медицинского института РУДН и ГКБ им. В.В. Виноградова. У всех участников было получено письменное информированное согласие.

Всем пациентам, включенным в исследование, при поступлении проводили сбор анамнеза, стандартное физическое обследование, электрокардиографию (ЭКГ), рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ЧКВ. У пациентов с многососудистым поражением все гемодинамически значимые поражения эндоваскулярно пролечены во время индексной госпитализации. Лабораторные исследования выполняли в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи (общий и биохимический анализ крови, в том числе определение уровней тропонина и N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического гормона – NT-proBNP; табл. 2).

ЭхоКГ выполняли по стандартному протоколу на аппарате Vivid iq перед выпиской из стационара. Оценивали индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС), фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по Симпсону, продольную глобальную деформацию (GLS), пиковые скорости трансмитрального кровотока (E) и движения фиброзного кольца митрального клапана (E/e'), конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ по Симпсону и систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) [10].

Стресс-УЗИ легких проводилось на 5–6-е сутки пребывания в стационаре перед выпиской на портативном ультразвуковом сканере VIVID iq. Абдоминальным датчиком проводили сканирование передней и боковой поверхностей грудной клетки в третьем межреберье между среднеключичной и передней подмышечной линиями, а также в передней подмышечной и средней подмышечной областях с обеих сторон. Исследование выполняли до начала нагрузки и в течение 1–2 мин после ее завершения [7]. При суммарном количестве В-линий 2 и более диагностировали легочный застой: легкий (2–4 В-линии), умеренный (5–9 В-линий) и тяжелый (≥10 В-линий) [7, 11, 12]. Под субклиническим легочным застоем понимали отсутствие клинических признаков застоя при наличии ультразвуковых признаков легочного застоя (2 В-линии и более) при стресс-УЗИ легких

Рисунок 1. Методика выполнения стресс-УЗИ легких



м/р – межреберный промежуток; Пл – парастернальная линия; ППМл – переднеподмышечная линия; СКл – среднеключичная линия; СПМл – среднеподмышечная линия.

при нагрузке к моменту выписки из стационара [7]. Методика проведения стресс-УЗИ легких с подсчетом В-линий в 4 зонах представлена на рис. 1 (адаптировано по [7]).

В качестве альтернативы тесту на беговой дорожке был проведен тест с 6-минутной ходьбой (Т6МХ), учитывая данные о значительной корреляции между данными Т6МХ с максимальной физической нагрузкой в некоторых группах пациентов [13].

Оценивали фенотипы субклинического легочного застоя при стресс-УЗИ легких, определяющие риск развития СН [11] (табл. 3).

Оценка исходов

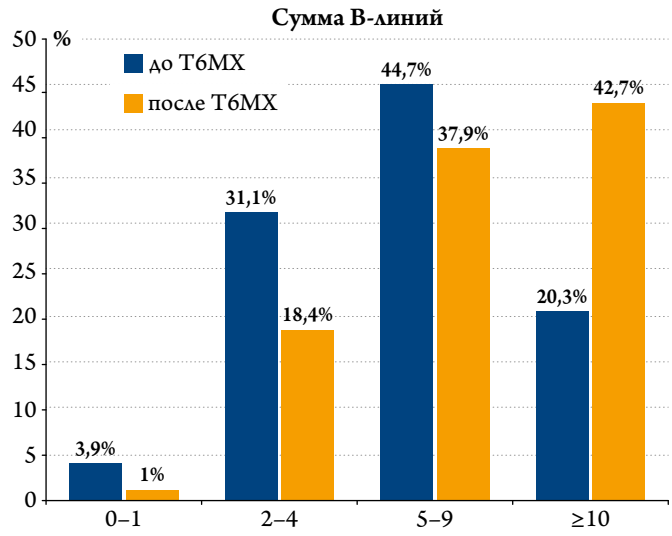
Период наблюдения составил 1,5 года. Конечной точкой исследования была госпитализация по поводу развития СН в течение периода наблюдения.

Статистический анализ

Для статистической обработки данных использовали программные обеспечения Statistica (версия 8.0; Statsoft) и SPSS версия 22.0. Проверку распределений выполняли с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные переменные описывали как среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD) при нормальном распределении или как медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR) при асимметричном распределении. Значимость различий между двумя группами по количественным перемен-

ным оценивали при помощи U-критерия Манна–Уитни. Оценку различий в одной группе в разных точках проводили по W-критерию Вилкоксона. Качественные переменные представляли абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Корреляционный анализ проводили при помощи ранговой корреляции Спирмена (R). Для сравнения групп по частоте качественных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона. Для оценки прогностического значения использовали ROC-анализ с определением площади под ROC-кривой (AUC). Вероятность выживания оценивали методом построения кривых выживаемости Каплана–Мейера, сравнение проводили с помощью лог-рангового критерия. Влияние субклинического легочного застоя на риск госпитализации по поводу развития СН оценивали при одно- и многофакторном регрессионном анализе Кокса. Статистически значимыми считали различий при p<0,05.

Рисунок 2. Распределение пациентов с ОИМ (n=103) в зависимости от суммы B-линий до и после Т6МХ



ОИМ – острый инфаркт миокарда; Т6МХ – тест с 6-минутной ходьбой.

Результаты

У всех пациентов, принимающих участие в исследовании, при выписке отсутствовали клинические признаки застоя.

При УЗИ легких в общей группе в покое у 3,9% (n=4) пациентов сумма B-линий в четырех зонах была менее 2, у 96,1% (n=99) – ≥2. По результатам стресс-УЗИ легких с Т6МХ, наблюдался легкий, умеренный и тяжелый субклинический легочный застой у 18,4% (n=19), 37,9% (n=39) и 42,7% (n=44) пациентов соответственно (рис. 2). За субклинический легочный застой принимали появление или увеличение B-линий ≥2 при нагрузке. Отмечалось увеличение медианы суммы B-линий с 5 [4; 8] до 8 [5; 12] (p<0,001).

При изучении субклинического легочного застоя фенотипы определялись только в сравнении количества B-линий в покое и при нагрузке. Было получены следующие результаты: фенотип «сухое» легкое выявлен у 0,9% пациентов, «мокрое» легкое у 2,9%, «очень мокрое» легкое у 62,1%. В 34,1% случаев увеличение B-линий при нагрузке не наблюдалось. Пациенты с фенотипом «мокрое/очень мокрое» легкое по сравнению с пациентами без динамики имели достоверно большие индекс массы тела (ИМТ), риск кровотечения по шкале CRUSADE, уровни тропонинов и NT-pro-BNP, а также более выраженные морфофункциональные изменения сердца (табл. 4).

Для изучения тяжести и фенотипов субклинического легочного застоя были дополнительно выделены две подгруппы: с ИМпST (n=75) и ИМбпST (n=28). По данным стресс-УЗИ легких, пациенты из данных подгрупп не имели статистически значимых различий по частоте легкого, умеренного и тяжелого субклинического легочного застоя. По этой причине далее проводился анализ общей группы.

Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов без увеличения числа B-линий при нагрузке и пациентов с фенотипом «мокрое/очень мокрое» легкое (n=99)

Параметр	Увеличение числа B-линий менее 2 при нагрузке (n=35)	«Мокрое/очень мокрое» легкое (n=64)	p
CRUSADE	25 [16; 32]	28 [24; 37]	0,016
ИМТ, кг/м²	27,15±4,29	29,57±4,81	0,016
Тропонин-1, нг/мл	0,1 [0,02; 0,73]	0,3 [0,07; 2,12]	0,019
Тропонин-2, нг/мл	3,84 [0,79; 22,62]	17,67 [2,17; 59,92]	0,033
NT-proBNP, пг/мл	332 [263,7; 877,1]	877 [175,5; 3002,2]	0,035
E, см/с	0,52 [0,4; 0,6]	0,53 [0,42; 0,67]	0,019
GLS, %	–14 [–16,75; –12,00]	–14 [–16; –11]	0,657
КДР ЛЖ, см	4,39±0,46	4,82±0,66	<0,001

Данные представлены в виде абсолютных значений и процентов или медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей или как среднее значение ± стандартное отклонение. CRUSADE – шкала оценки риска кровотечения в период госпитализации у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема ST; ИМТ – индекс массы тела; тропонин-1 – при поступлении в реанимационное отделение; тропонин-2 – через 6–12 ч после госпитализации; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона; E – пиковая скорость трансмитрального кровотока; GLS – продольная глобальная деформация; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2234

Таблица 5. Факторы, ассоциирующиеся с нарастанием суммы В-линий при стресс-УЗИ легких после Т6МХ, в общей группе пациентов (n=99)

Параметр	ОШ	95% ДИ	p
ФВ ЛЖ <50%	2,56	1,14–5,73	0,020
Индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ >2	2,58	1,33–11,26	0,001
Фибрилляция предсердий в анамнезе	5,44	1,25–27,6	0,041

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ОШ – отношение шансов (Odds ratio, OR); ДИ – доверительный интервал. Т6МХ – тест с 6-минутной ходьбой.

Таблица 6. Однофакторный регрессионный анализ Кокса для клинико-инструментальных параметров в отношении госпитализации в связи с СН у пациентов с ОИМ

Показатель	ОР	95% ДИ	p
Сумма В-линий ≥10 после Т6МХ	5,24	1,68–16,3	0,004
ФВ ЛЖ ≤48%	5,66	1,99–16,10	0,001
NT-proBNP >877,1 пг/мл	1,00	1,00–1,01	0,024
СДЛА >27 мм рт. ст.	3,49	1,29–9,45	0,014

Т6МХ – тест с 6-минутной ходьбой; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ОР – отношение рисков (Hazard ratio, HR); ДИ – доверительный интервал.

Увеличение числа В-линий при стресс-УЗИ легких коррелировало с NT-proBNP (R=0,312; p=0,017), ФВ ЛЖ (R= –0,299; p=0,022), GLS (R=0,286; p=0,004), E/e' (R=0,283; p=0,032), КДР ЛЖ (R=0,312; p=0,017) и ИНЛС (R=0,361; p=0,005).

При проведении множественного логистического регрессионного анализа установлены предикторы нарастания степени субклинического легочного застоя при стресс-УЗИ легких: ФВ ЛЖ <50%, ИНЛС >2 и фибрилляция предсердий (ФП) в анамнезе (табл. 5).

Фенотипы «мокрое/очень мокрое» легкое были ассоциированы с ИМТ (R=0,236; p=0,016), уровнем тропонина при поступлении и через 6–12 ч (R=0,231; p=0,019 и R=0,212; p=0,033, соответственно), NT-proBNP (R=0,276; p=0,035), E (R=0,241; p=0,019), GLS (R= –0,208; p=0,034) и КДР ЛЖ (R=0,351; p=0,0004).

Проанализировано влияние субклинического легочного застоя на отдаленные исходы. В период наблюдения связь с 2 пациентами была утеряна. Среди 101 (98%) пациента конечная точка зарегистрирована у 17 (16,8%) пациентов. Пациенты с развитием СН по сравнению с пациентами без СН были значимо старше (67,88±10,6 и 60,91±11,7 года соответственно; p=0,011), имели более высокие СДЛА (32 [25; 37] мм рт. ст. и 23 [15; 29] мм рт. ст. соответственно; p=0,002) и оценки по шкале TIMI (5 [4; 5] и 4 [2; 4] соответственно; p=0,001). Результат однофакторного регрессионного анализа Кокса представлен в табл. 6.

Для определения пороговых значений указанных параметров был проведен ROC-анализ с оценкой площади под кривой (AUC). По данным стресс-УЗИ легких, сумма В-линий ≥10 (чувствительность 90%, специфичность 82,8%; AUC 0,918; p<0,0001), NT-proBNP >877,1 пг/мл (чувствительность 100%, специфичность 100%; AUC 0,829; p<0,0001), СДЛА >27 мм рт. ст. (чувствительность 65%, специфичность 69%; AUC 0,722; p<0,001) и ФВ ЛЖ ≤48% (чувствительность 71%, специфичность 73%; AUC 0,669; p<0,0385) ассоциированы с более высоким риском госпитализации по поводу СН в течение периода наблюдения.

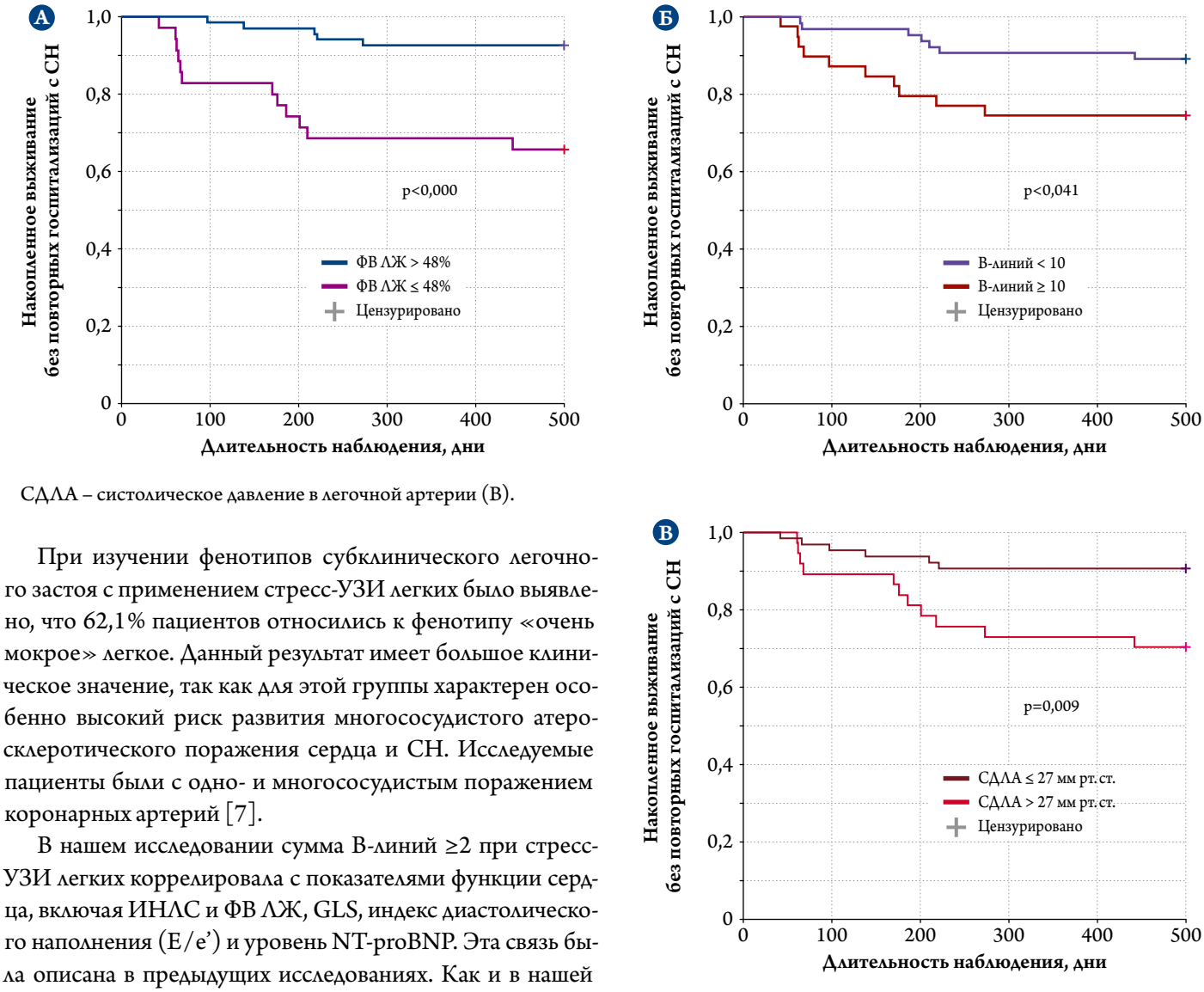
Многофакторный регрессионный анализ, включивший пол, возраст, GLS, ИНЛС, КДР ЛЖ, NT-proBNP, показал, что только ФВ ЛЖ ≤48% (ОР 4,04; 95% ДИ 1,49–10,9; p=0,006), сумма В-линий ≥10 (ОР 3,10; 95% ДИ 1,06–9,52; p=0,038) и СДЛА >27 мм рт. ст. (ОР 3,7; 95% ДИ 1,42–9,61; p=0,007) являлись независимыми предикторами неблагоприятного исхода (рис. 3).

Обсуждение

В представленном исследовании впервые с помощью стресс-УЗИ легких изучены частота, выраженность субклинического легочного застоя и его фенотипы у пациентов с первым ОИМ, перенесших ЧКВ. Показана высокая частота субклинического легочного застоя после стресс-УЗИ легких (99,03%) в отсутствие клинических признаков, в то время как частота уровня NT-proBNP выше диагностического [9] выявлена только в 51,5% случаев.

В настоящее время существует несколько протоколов УЗИ легких, включающих от 4 до 28 зон сканирования [14]. УЗИ легких в нашей работе проводилось в соответствии с методикой 4-зонального исследования, предложенной M. C. Scali и соавт. [12], которая является наиболее предпочтительной и информативной после стресс-теста. Было показано, что сканирование легких в 4 зонах лишь незначительно уступает сканированию в 28 зонах и может быть использовано для диагностики легочно-венозного застоя при стресс-тестах [12, 14].

Рисунок 3. Кривые Каплана–Мейера кумулятивной вероятности выживания (без смерти от всех причин) с госпитализацией по поводу СН в зависимости от ФВ ЛЖ (**А**); наличия и выраженности субклинического легочного застоя после стресс-УЗИ легких (**Б**); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (**В**)



СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (В).

При изучении фенотипов субклинического легочного застоя с применением стресс-УЗИ легких было выявлено, что 62,1% пациентов относились к фенотипу «очень мокрое» легкое. Данный результат имеет большое клиническое значение, так как для этой группы характерен особенно высокий риск развития многососудистого атеросклеротического поражения сердца и СН. Исследуемые пациенты были с одно- и многососудистым поражением коронарных артерий [7].

В нашем исследовании сумма В-линий ≥2 при стресс-УЗИ легких коррелировала с показателями функции сердца, включая ИНЛС и ФВ ЛЖ, GLS, индекс диастолического наполнения (E/e') и уровень NT-proBNP. Эта связь была описана в предыдущих исследованиях. Как и в нашей работе, в одном из исследований продемонстрирован высокий уровень корреляции между суммой В-линий и уровнем NT-proBNP (R=0,65; P<0,001), ФВ ЛЖ (R=–0,46; P<0,001) и E/e' (R=0,62; P<0,001) [15]. В другой работе количество В-линий при УЗИ легких у пациентов с первым ОИМ, выполненном после ЧКВ, коррелировало с уровнем конечного диастолического давления в ЛЖ и более высокими уровнями NT-proBNP [16]. Аналогично нашим данным в исследовании, включавшем пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, сумма В-линий коррелировала с ФВ ЛЖ (R= –0,32; p<0,0001) [17]. У обследованных нами пациентов также наблюдалась корреляция суммы В-линий с ИНЛС ЛЖ. Это, вероятно, отражает большую степень повреждения миокарда, которая была основным предиктором нежелательных исходов в других исследованиях [18, 19].

Согласно нашим данным, предикторами нарастания субклинического легочного застоя при стресс-УЗИ легких являлись ФВ ЛЖ ≤48%, ИНЛС >2 и ФП в анамнезе. В работе M. C. Scali и соавт. [7] у пациентов с суммой В-линий ≥10 при стресс-УЗИ также наблюдались стресс-индуцированное увеличение ИНЛС, нарушение коронарного резерва и сократительной способности ЛЖ.

Впервые изучено прогностическое значение субклинического легочного застоя, оцененного по сумме В-линий при стресс-УЗИ легких, в отношении риска госпитализации по поводу СН в отдаленном периоде. В нашем исследовании ФВ ЛЖ ≤48% и сумма В-линий ≥10 ассоциированы с более высокой вероятностью госпитализации по поводу СН в течение 1,5 года после выписки. Существует ряд работ, посвященных оценке суммы В-линий при стресс-УЗИ легких у пациентов с ОИМ для выявления и прогнозирования развития неблагоприятных отсроченных исходов [15, 16, 20–23] (табл. 7).

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2234

Таблица 7. Прогностическое значение суммы B-линий, подсчитанных по различным методикам, у пациентов с ОКС

Автор, год	Выборка	Число пациентов	Время выполнения стресс-УЗИ	Количество зон и методика определения суммы B-линий	Сумма B-линий	Исход в период наблюдения	Число событий конечной точки
Bedetti, 2010	ИМпST (29%); ИМбпST (49%); Нестабильная стенокардия (22%)	470	1–12 ч после поступления	28 зон, балл в зависимости от суммы	Медиана: 7 [0–31]	Суммарная конечная точка: смерть от всех причин или нефатальный ОИМ (медиана наблюдения 5 мес)	102 (22%) (56 смерть, 46 нефатальный ОИМ)
Ye, 2019	ИМпST передней стенки ЛЖ	96	УЗИ 1: в течение 5 ч после ЧКВ; УЗИ 2: на 3–4-е сутки после ЧКВ (n=39)	28 зон, сумма	Медиана: СН 32 [24–37]; Без СН 5 [2–10]	Кратковременный исход: симптоматическая СН во время госпитализации (класс ≥III по Killip). Отсроченный исход: суммарная конечная точка – смерть от всех причин или госпитализация по поводу СН (средний период наблюдения 25,3 мес)	19 (20%) СН во время госпитализации; 12 (13%) госпитализация по поводу СН, 1 смерть
Araujo, 2020	ИМпST (100%); ИМпST передней стенки ЛЖ (49%)	215	Непосредственно перед КГ	8 зон, балл	«Сухие» легкие: 105 (49%); «Мокрые» легкие: 110 (51%)	Внутрибольничная смертность	30 (14%)
Parras, 2021	ИМпST (67%); ИМпST передней стенки ЛЖ (35%); ИМбпST (33%)	200	При поступлении	8 зон, сумма	Медиана: СН 14; Без СН 2	Кратковременный исход: впервые СН (класс ≥II по Killip)	3 (1,5%) кардиогенный шок, 5 (2,5%) отек легких; 15 (8,5%) умеренная СН, 5 (2,5%) смерть
Araujo, 2021	ИМпST (100%); ИМпST передней стенки ЛЖ (50%)	218	Непосредственно перед ЧКВ	8 зон, балл	Медиана положительных зон: 1 [0–5]	Кратковременный и отсроченный (30 дней) исход: тяжелые сердечно-сосудистые осложнения	50 (23%). Умерли 36 (16%); Тяжелые сердечно-сосудистые осложнения 63 (29%)

ОКС – острый коронарный синдром; УЗИ – ультразвуковое исследование; ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ЛЖ – левый желудочек; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КГ – коронарография; ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST. Тяжелые сердечно-сосудистые осложнения включают внутрибольничную смерть, впервые возникший ОИМ, кардиогенный шок (кроме пациентов с IV классом по Killip при поступлении).

Отличиями нашего исследования от упомянутых крупных многоцентровых исследований являются ранние сроки проведения (на 5–6-е сутки ИМ), альтернативный нагрузочный тест в стресс-УЗИ легких, а также и отсутствие отдельного статистического анализа данной подгруппы в предыдущих больших исследованиях.

В настоящее время инициировано обсервационное проспективное исследование прогностической ценности стресс-УЗИ легких в остром периоде ИМпST (LUS-AMI) [24], а также продолжается исследование Stress Echo 2020, в котором будет определена прогностическая ценность стресс-УЗИ для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [25].

Таким образом, раннее выявление субклинического легочного застоя с помощью стресс-УЗИ легких, особенно в сочетании с эхокардиографическими показателями, позволяет выявлять пациентов с ОИМ, у которых повышен риск развития неблагоприятных исходов в отдаленном периоде.

Ограничения и перспективы исследования

Ограничения работы связаны с небольшой выборкой пациентов, проведением исследования на базе только одного центра и относительно коротким сроком наблюдения. Кроме того, исследуемая популяция была представлена пациентами с классом I по Killip без значительной дисфункции ЛЖ, поэтому наши результаты не могут быть перенесены на пациентов с более тяжелыми клиническими проявлениями.

В нашем исследовании за период наблюдения у 10 пациентов зарегистрирован повторный ИМ, у 3 – смерть от всех причин. Однако мы не выявили достоверной связи между субклиническим легочным застоем и перечисленными исходами. Возможно, это связано с коротким периодом наблюдения и небольшим количеством исходов.

Необходимо проведение дальнейших крупных рандомизированных многоцентровых исследований, в которых будет изучаться роль стресс-УЗИ легких в прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с первым ОИМ.

Заключение

Сумма B-линий по данным стресс-ультразвукового исследования легких является доступным и высокоинформативным методом для выявления субклинического легочного застоя у пациентов с первым острым инфарктом миокарда, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, и выявления группы повышенного риска развития сердечной недостаточности в отдаленном периоде.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.07.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2018 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2018;137(12):e67–492. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000558
2. Gho JMIH, Schmidt AF, Pasea L, Koudstaal S, Pujades-Rodriguez M, Denaxas S et al. An electronic health records cohort study on heart failure following myocardial infarction in England: incidence and predictors. BMJ Open. 2018;8(3):e018331. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018331
3. Averkov O.V., Duplyakov D.V., Gilyarov M.Yu., Novikova N.A., Shakhnovich R.M., Yakovlev A.N. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):251–310. [Russian: Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Шахнович Р.М., Яковлев А.Н. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):251-310]. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103
4. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Beckman JA, Bangalore S, Berger JS. Trends in cardiovascular risk factor and disease prevalence in patients undergoing non-cardiac surgery. Heart. 2018;104(14):1180–6. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312391
5. Platz E, Lewis EF, Uno H, Peck J, Pivetta E, Merz AA et al. Detection and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in ambulatory heart failure patients. European Heart Journal. 2016;37(15):1244–51. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv745
6. Muniz RT, Mesquita ET, Souza Junior CV, Martins W de A. Pulmonary Ultrasound in Patients with Heart Failure - Systematic Review. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2018;110(6):577–84. DOI: 10.5935/abc.20180097
7. Scali MC, Zagatina A, Ciampi Q, Cortigiani L, D'Andrea A, Daros CB et al. Lung Ultrasound and Pulmonary Congestion During Stress Echocardiography. JACC: Cardiovascular Imaging. 2020;13(10):2085–95. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.04.020
8. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). European Heart Journal. 2019;40(3):237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
9. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. European Journal of Heart Failure. 2019;21(6):715–31. DOI: 10.1002/ejhf.1494
10. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. 2016;17(12):1321–60. DOI: 10.1093/ehjci/jew082
11. Scali MC, Cortigiani L, Simionuc A, Gregori D, Marzilli M, Picano E. Exercise-induced B-lines identify worse functional and prognostic stage in heart failure patients with depressed left ventricular ejection fraction: Exercise B-lines in heart failure. European Journal of Heart Failure. 2017;19(11):1468–78. DOI: 10.1002/ejhf.776
12. Scali MC, Zagatina A, Simova I, Zhuravskaya N, Ciampi Q, Paterni M et al. B-lines with Lung Ultrasound: The Optimal Scan Technique at Rest and During Stress. Ultrasound in Medicine & Biology. 2017;43(11):2558–66. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.07.007
13. Ramírez Meléndez A, Arias Vázquez PI, Lucatero Lecona I, Luna Garza R. Correlación entre prueba de marcha de 6 minutos y prueba de esfuerzo máxima en pacientes con diabetes mellitus de tipo ii. Rehabilitación. 2019;53(1):2–7. DOI: 10.1016/j.rh.2018.09.001
14. Coiro S, Rastogi T, Girerd N. How and When to Use Lung Ultrasound in Patients with Heart Failure? Reviews in Cardiovascular Medicine. 2022;23(6):198. DOI: 10.31083/j.rcm2306198
15. Ye X, Li N, Li J, Wu W, Li A, Li X. B-lines by lung ultrasound predict heart failure in hospitalized patients with acute anterior wall STEMI. Echocardiography. 2019;36(7):1253–62. DOI: 10.1111/echo.14420
16. Neves de Araujo G, Beltrame R, Pinheiro Machado G, Luchese Custodio J, Zimerman A, Donelli da Silveira A et al. Comparison of Admission Lung Ultrasound and Left Ventricular End-Diastolic Pressure in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. Circulation: Cardiovascular Imaging. 2021;14(4):e011641. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.120.011641
17. Gargani L, Pugliese NR, Frassi F, Frumento P, Poggianti E, Mazzola M et al. Prognostic value of lung ultrasound in patients hospitalized for heart disease irrespective of symptoms and ejection fraction. ESC Heart Failure. 2021;8(4):2660–9. DOI: 10.1002/ehf2.13206
18. Jarnert C, Edner M, Persson HE. Prognosis in myocardial infarction patients with heart failure and normal or mildly impaired systolic function. International Journal of Cardiology. 2007;117(2):184–90. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.06.008
19. Bauters C, Fertin M, Delhaye C, Goeminne C, Le Tourneau T, Lamblin N et al. Late recovery in left ventricular systolic function after discharge of patients with a first anterior myocardial infarction. Archives of Cardiovascular Diseases. 2010;103(10):538–45. DOI: 10.1016/j.acvd.2010.10.001
20. Lindner M, Lindsey A, Bain PA, Platz E. Prevalence and prognostic importance of lung ultrasound findings in acute coronary syndrome: A systematic review. Echocardiography. 2021;38(12):2069–76. DOI: 10.1111/echo.15262
21. Bedetti G, Gargani L, Sicari R, Gianfaldoni ML, Molinaro S, Picano E. Comparison of Prognostic Value of Echocardiacgraphic Risk Score With the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) and Global Registry In Acute Coronary Events (GRACE) Risk Scores in Acute Coronary Syndrome. The American Journal of Cardiology. 2010;106(12):1709–16. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.08.024
22. Araujo GN, Silveira AD, Scolari FL, Custodio JL, Marques FP, Beltrame R et al. Admission Bedside Lung Ultrasound Reclassifies Mortality Prediction in Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. Circulation: Cardiovascular Imaging. 2020;13(6):e010269. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.119.010269
23. Parras JI, Onocko M, Traviesa LM, Fernández EG, Morel PM, Cristaldo NG et al. Lung ultrasound in acute myocardial infarction. Updating Killip & Kimball. Indian Heart Journal. 2021;73(1):104–8. DOI: 10.1016/j.ihj.2020.11.148
24. Prognostic Value of Lung Ultrasound in ST Segment Elevation Acute Myocardial Infarction (LUS-AMI) - Tabular View - ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04526535. [Internet] Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04526535
25. Scali MC, Ciampi Q, Picano E, Bossone E, Ferrara F, Citro R et al. Quality control of B-lines analysis in stress Echo 2020. Cardiovascular Ultrasound. 2018;16(1):20. DOI: 10.1186/s12947-018-0138-7

Илов Н. Н.[1, 2], Бойцов С. А.[3], Стомпель Д. Р.[2], Пальникова О. В.[2], Нечепуренко А. А.[2]

[1] ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия

[2] ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань, Россия

[3] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Эхокардиографические предикторы возникновения желудочковых тахиаритмий у больных с кардиовертером-дефибриллятором, имплантированным для первичной профилактики внезапной сердечной смерти: результаты двухлетнего проспективного наблюдения

Цель	Провести сравнительный анализ показателей трансторакальной ЭхоКГ, установить эхокардиографические предикторы и их прогностическую роль в возникновении устойчивых пароксизмов желудочковых тахиаритмий (ЖТ) у больных ХСН ишемического генеза, которым с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (КД).
Материал и методы	В одноцентровое проспективное исследование были включены 176 больных с ХСН ишемической природы в возрасте 58,7±7,4 года с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 30% [25; 34] %, которым был имплантирован КД. Длительность наблюдения составила 24 мес. Первичной конечной точкой был впервые возникший устойчивый пароксизм ЖТ (продолжительностью ≥30 с), детектированный в «мониторной» зоне ЖТ, либо пароксизм ЖТ, потребовавший применения электротерапии. Эхокардиографическую картину оценивали с помощью 28 показателей. Для обработки и анализа данных использовали критерии хи-квадрат, Фишера, Манна–Уитни, однофакторную логистическую регрессию (ЛР), а для разработки прогностических моделей – многофакторную ЛР. Точность моделей оценивали по 4 метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность, специфичность и диагностическая эффективность.
Результаты	Первичная конечная точка была зарегистрирована у 60 (34%) больных. Среднее время возникновения устойчивого эпизода ЖТ составило 19,2±0,8 мес (95% доверительный интервал – ДИ 17,5–20,8). Показано, что верхненижние размеры правого и левого предсердий (ППдл и ЛПдл соответственно), объем левого предсердия (VЛП) являются независимыми предикторами возникновения ЖТ. Шансы возникновения ЖТ у пациентов изучаемой когорты возрастали при ППдл ≥4,5 см (отношение шансов – ОШ 1,6; 95% ДИ 1,4–1,9; p=0,03), ЛПдл ≥5,5 см (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,01–6,1; p=0,04), VЛП ≥95 мл (ОШ 3,2; 95% ДИ 1,3–17,5; p=0,01). Комплексный анализ эхокардиографических показателей доказал прогностический потенциал VЛП, линейно связанного с возникновением ЖТ. Метрики лучшей прогностической модели составили: AUC – 0,7±0,07 с 95% ДИ 0,54–0,83; специфичность – 20,9%, чувствительность – 95,7%; диагностическая эффективность – 47%.
Заключение	Проведенное исследование позволило оценить возможности трансторакальной ЭхоКГ в прогнозировании вероятности возникновения ЖТ у больных с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ ишемической природы. Выявлено, что линейные и объемные размеры предсердий могут быть использованы для стратификации риска развития ЖТ и определения тактики первичной профилактики внезапной сердечной смерти у больных этой категории.

Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; желудочковые тахиаритмии; прогностические модели; трансторакальная эхокардиография; ишемическая болезнь сердца
Для цитирования	Ilov N.N., Boytsov S.A., Stompel D.R., Palnikova O.V., Nechepurenko A.A. Echocardiographic Predictors of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Cardioverter-Defibrillator Implanted for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death. Results From a two-Year Prospective Follow-up Study. Kardiologiia. 2022;62(11):11–18. [Russian: Илов Н.Н., Бойцов С.А., Стомпель Д.Р., Пальникова О.В., Нечепуренко А.А. Эхокардиографические предикторы возникновения желудочковых тахиаритмий у больных с кардиовертером-дефибриллятором, имплантированным для первичной профилактики внезапной сердечной смерти: результаты двухлетнего проспективного наблюдения. Кардиология. 2022;62(11):11–18].

Автор для переписки	Илов Николай Николаевич. E-mail: nikolay.ilov@gmail.com

Согласно действующим клиническим рекомендациям, больные с ХСН и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ≤35% имеют высокий риск внезапной сердечной смерти (ВСС), сценарий которой преимущественно реализуется манифестацией желудочковых тахиаритмий (ЖТ) [1]. В ряде крупных исследований доказано, что имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) являются эффективным средством профилактики ВСС, особенно при ишемической кардиомиопатии (ИКМП) [2–4]. Сочетание этих доказанных гипотез привело к росту числа имплантаций устройств и существенному снижению частоты ВСС у больных с ХСН [5]. Между тем продемонстрировано, что оправданную спасающую электротерапию получают лишь около 20% пациентов с ИКД, имплантированными для первичной профилактики ВСС [6]. В остальных случаях наличие ИКД не увеличивает продолжительность жизни и требует регулярной замены устройства (каждые 5–6 лет), что ассоциируется с высоким финансовым бременем и может сопровождаться опасными послеоперационными осложнениями [7].

Определение показаний к интервенционной первичной профилактике ВСС только на основании ФВ ЛЖ, по мнению многих экспертов, требует пересмотра. В связи с этим поиск новых предикторов для выявления группы очень высокого риска ВСС среди больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) признается актуальным и востребованным. Для решения этих задач в настоящее время наиболее перспективным является выявление электрокардиографических маркеров фатальных желудочковых аритмий, использование современных методик кардиовизуализации – ультразвуковых технологий оценки деформации миокарда, контрастной магнитно-резонансной томографии сердца [8].

Возможно, ценность трансторакальной ЭхоКГ в стратификации риска ВСС не ограничивается предоставлением информации о ФВ ЛЖ, для проверки этой гипотезы и было запланировано данное исследование.

Цель

Провести сравнительный анализ показателей трансторакальной ЭхоКГ, установить эхокардиографические предикторы и их прогностическую роль в возникновении устойчивых пароксизмов ЖТ, либо пароксизмов ЖТ, потребовавших проведение электротерапии (антитахикардитической стимуляции или шоковой терапии) у пациентов с ХСН ишемического генеза с ФВ ЛЖ ≤35% без синкопальных состояний либо устойчивых желудочковых нарушений ритма в анамнезе.

Материал и методы

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. Все пациенты, подвергнутые наблюдению, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения:

Набор больных проводили в период с 2013 г. по 2021 г. Изначально в исследование были включены 540 больных с ХСН 3–4-го функционального класса по NYHA с ФВ ЛЖ ≤35%.

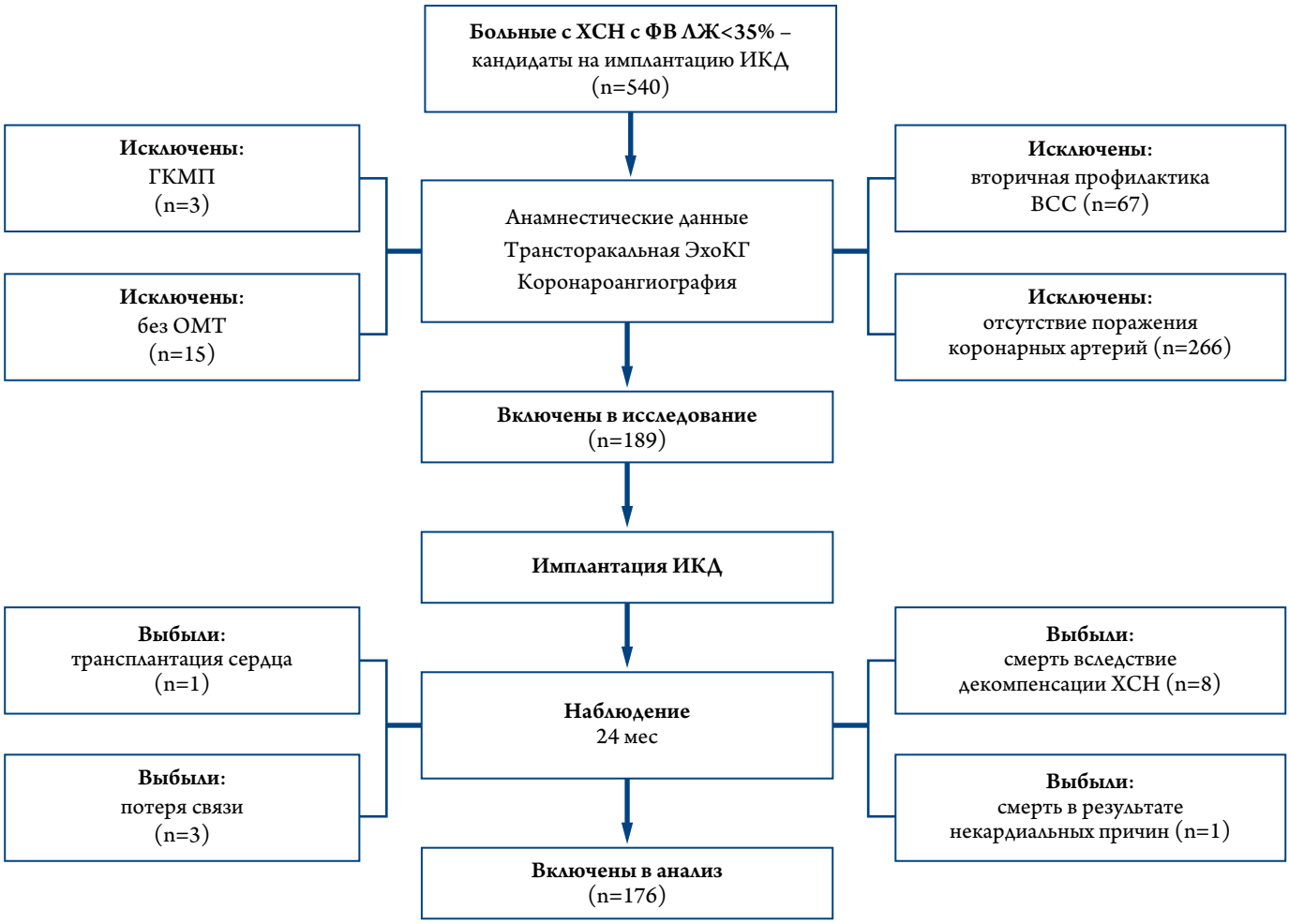
Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Клинический показатель	Все больные (n=176)	Больные без ЖТ (n=116)	Больные с ЖТ (n=60)	p_{3-4}
Возраст, годы M±SD	58,7±7,4	58,7±6,4	58,7±9,2	0,991
Мужской пол, n (%)	146 (83)	96 (83)	50 (83)	0,282
ПИКС, n (%)	130 (74)	86 (74)	44 (73)	0,864
АГ, n (%)	118 (67)	82 (71)	36 (60)	0,521
Сахарный диабет, n (%)	36 (20)	22 (19)	14 (23)	0,512
Ожирение, n (%)	70 (40)	48 (41)	22 (37)	0,863
Мозговой инсульт, n (%)	8 (5)	8 (7)	0	0,154
ХБП, n (%)	98 (56)	70 (60)	28 (47)	0,761
Анемия, n (%)	8 (5)	6 (5)	2 (3)	0,744
ФП (пароксизмальная/персистирующая форма), n (%)	52 (30)	38 (33)	14 (23)	0,462
ФП (постоянная форма), n (%)	10 (6)	6 (5)	4 (7)	0,721
Медикаментозная терапия				
Бета-адреноблокаторы, n (%)	176 (100)	116 (100)	60 (100)	0,992
Ингибиторы АПФ/АРА II, n (%)	120 (68)	80 (69)	40 (67)	0,901
Ингибиторы АРНИ, n (%)	56 (32)	36 (31)	20 (33)	0,822
Антагонисты минералокортикоидов, n (%)	158 (90)	103 (88)	52 (92)	0,212
Петлевые диуретики, n (%)	174 (99)	114 (99)	60 (100)	0,891
Соталол, n (%)	26 (15)	14 (12)	12 (20)	0,190
Амиодарон, n (%)	70 (40)	51 (44)	19 (32)	0,110
Хирургическая реваскуляризация в анамнезе, n (%)	167 (95)	109 (94)	58 (97)	0,351
Имплантированный двухкамерный ИКД, n (%)	112 (64)	72 (62)	40 (67)	0,523
Имплантированный СРТ-Д, n (%)	64 (36)	44 (38)	20 (33)	0,382
Использование систем удаленного мониторинга за ИКД, n (%)	92 (52)	64 (55)	28 (47)	0,131

ЖТ – желудочковые тахиаритмии; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ХБП – хроническая болезнь почек; ФП – фибрилляция предсердий; СРТ-Д – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор с функцией ресинхронизирующей терапии; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II, АРНИ – ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2122

Рисунок 1. Дизайн исследования



ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия; ВСС – внезапная сердечная смерть.

Критерии исключения:

Из исследования исключали больных с документированными устойчивыми пароксизмами ЖТ, анамнестическими данными о перенесенном эпизоде ВСС, гипертрофической кардиомиопатией, аритмогенной дисплазией правого желудочка, клапанной болезнью сердца и верифицированными наследственными каналопатиями.

После проверки на соответствие критериям включения/исключения ИКД был имплантирован 189 больным. Полный протокол послеоперационного наблюдения прошли 176 пациентов (рис. 1).

Основные клинико-демографические показатели включенных в исследование больных представлены в табл. 1.

Имплантация и программирование кардиовертера-дефибриллятора

Всем включенным в исследование пациентам в качестве средства первичной профилактики ВСС был имплантирован ИКД [9, 10]. Включенные в исследование пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию сердечной недостаточности и наблюдались в течение 2 лет. Протокол программирования ИКД, наблюдения и регистрации конечных точек описан авторами ранее [11].

Анализ эхокардиограммы

Всем пациентам двумя экспертами перед или непосредственно после имплантации в условиях нормосистолии проводилась трансторакальная ЭхоКГ с использованием следующих методик: двухмерная ЭхоКГ (М-режим), допплеровская ЭхоКГ (режим цветового допплеровского картирования кровотока). У всех пациентов получали стандартные трансторакальные проекции и сечения. С целью определения фаз сердечного цикла использовали синхронную запись с электрокардиограммой.

Определяли размеры левого предсердия: переднезадний (ЛПпз), медиально-латеральный (ЛПшир) и верхненижний (ЛПдл), объем ЛП (VЛП); правого предсердия: медиально-латеральный (ППшир) и верхненижний (ППдл); правого желудочка; толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП); задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ); ли-

Таблица 2. Изучаемые эхокардиографические показатели в зависимости от достижения конечной точки

Эхокардиографический показатель	Все больные (n=176)	Больные без ЖТ (n=116)	Больные с ЖТ (n=60)	p_{3-4}
КДО ЛЖ, мл (Me [Q1; Q3])	215 [190; 278]	219 [190; 277]	211 [190; 278]	0,991
иКДО ЛЖ, мл/м² (Me [Q1; Q3])	110 [89; 132]	108 [90; 134]	112 [89; 132]	0,992
КСО ЛЖ, мл (Me [Q1; Q3])	150 [127; 198]	150 [128; 198]	156 [127; 190]	0,911
иКСО ЛЖ, мл/м² (Me [Q1; Q3])	77 [62; 95]	77 [61; 95]	79 [64; 93]	0,784
КДР ЛЖ, см (Me [Q1; Q3])	6,5 [6,1; 7,2]	6,5 [6; 7,2]	6,5 [6,3; 7]	0,792
иКДР ЛЖ, см/м² (Me [Q1; Q3])	3,2 [2,9; 3,6]	3,3 [2,9; 3,6]	3,2 [2,9; 3,6]	0,561
КСР ЛЖ, мм (M±SD)	5,6±0,8	5,6±0,8	5,6±0,8	0,844
иКСР ЛЖ, см/м² (M±SD)	2,8±0,5	2,8±0,5	2,8±0,5	0,983
ТМЖП, см (Me [Q1; Q3])	1 [0,8; 1,1]	1 [0,9; 1,1]	1 [0,9; 1,1]	0,283
ТЗСЛЖ, см (Me [Q1; Q3])	1,1 [1; 1,1]	1,1 [1; 1,1]	1 [1; 1,2]	0,541
СрТСЛЖ, см (Me [Q1; Q3])	1,05 [0,95; 1,15]	1,05 [0,9; 1,15]	1 [0,95; 1,1]	0,182
иОТСЛЖ, см (M±SD)	0,31±0,07	0,32±0,07	0,3±0,06	0,484
ФВ Simpson, % (Me [Q1; Q3])	30 [25; 34]	30 [26; 33]	30 [23; 35]	0,673
ММЛЖ, г (M±SD)	305±88	309±90	298±85	0,563
иММЛЖ, г/м² (Me [Q1; Q3])	144 [120; 181]	146 [125; 181]	136 [110; 176]	0,442
ЛПдл, см (M±SD)	6±0,8	5,9±0,8	6,4±0,7	0,004
ЛПшир, см (M±SD)	4,6±0,6	4,5±0,5	4,7±0,6	0,081
ЛПпз, см (M±SD)	4,7±0,6	4,7±0,6	4,8±0,6	0,341
VЛП, мл (Me [Q1; Q3])	97 [83; 112]	93 [83; 100]	110 [91; 138]	0,014
ППдл, см (Me [Q1; Q3])	5,3 [4,7; 5,9]	5,2 [4,6; 5,8]	5,6 [5; 6]	0,041
ППшир, см (Me [Q1; Q3])	4 [3,6; 4,7]	4 [3,4; 4,7]	4,2 [3,7; 4,5]	0,252
СДЛА, мм рт. ст. (Me [Q1; Q3])	40 [32; 51]	40 [32; 50]	39 [35; 57]	0,692
Концентрическая гипертрофия ЛЖ, n (%)	10 (6)	8 (7)	2 (3)	0,432
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, n (%)	166 (94)	108 (93)	58 (97)	0,441
АРпат, n (%)	4 (2)	4 (3)	0	0,321
МРпат, n (%)	68 (39)	46 (40)	22 (37)	0,483
ТРпат, n (%)	40 (23)	24 (21)	16 (27)	0,442

КДО – конечный диастолический объем; ЛЖ – левый желудочек; иКДО – индексированный КДО; КСО – конечный систолический объем; иКСО – индексированный КСО; КДР – конечный диастолический размер; иКДР – индексированный КДР; КСР – конечный систолический размер; иКСР – индексированный КСР; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; СрТСЛЖ – средняя толщина стенки левого желудочка; иОТСЛЖ – индекс относительной толщины стенки левого желудочка; ФВ – фракция выброса; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ЛПпз – переднезадний размер левого предсердия; ЛПшир – медиально-латеральный размер левого предсердия; ЛПдл – верхненижний размер левого предсердия; VЛП – объем левого предсердия; ППшир – медиально-латеральный размер правого предсердия; ППдл – верхненижний размер правого предсердия; АРпат – регургитация на аортальном клапане; МРпат, ТРпат – регургитация II степени и более высокой на митральном или трикуспидальном клапане.

нейные размеры ЛЖ: конечный систолический (КСР) ЛЖ и конечный диастолический (КДР); объемные характеристики ЛЖ: конечный систолический объем (КСО) и конечный диастолический объем (КДО); индексированные показатели линейных и объемных измерений ЛЖ: иКСР, иКДР, иКСО, иКДО; ФВ ЛЖ [12].

Рассчитывали среднюю толщину стенок ЛЖ (СрТСЛЖ), индекс относительной толщины стенок ЛЖ (иОТСЛЖ), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индексированный показатель к площади поверхности тела (иММЛЖ). На основании значений иММЛЖ и иОТСЛЖ определяли тип ремоделирования ЛЖ [12].

Конечные точки исследования

В качестве первичной конечной точки выступал впервые возникший устойчивый пароксизм ЖТ (продолжительностью ≥30 с), детектированный в «мониторной» зоне ЖТ, либо пароксизм ЖТ, потребовавший применения электротерапии (антитахикардитической стимуляции или шоковой терапии).

Статистический анализ

Материалы исследования подвергнуты статистической обработке методами параметрического и непараметрического анализа с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Использованные статистические методы описаны авторами ранее [11]. При подтверждении нормальности распределения данные описывались с помощью средней арифметической (M) и стандартного отклонения (SD). При отсутствии нормальности распределения указывались значения медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Взаимосвязи между переменными

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2122

анализировали, используя корреляционный анализ Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Построение многофакторной прогностической модели выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Отбор независимых переменных производился методом пошаговой обратной селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальдовского. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил показатель R^2 Найджелкерка. Для оценки прогностической значимости модели и нахождения порогового значения полученной функции в точке cut-off проводился ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC).

Результаты

В целом для изучаемой когорты больных были характерны увеличение линейных и объемных размеров ЛЖ и значительное снижение ФВ ЛЖ (табл. 2). Преобладало патологическое ремоделирование ЛЖ по типу эксцентрической гипертрофии (166 пациентов, 94%).

В ходе двухлетнего наблюдения первичная конечная точка была зарегистрирована у 60 (34%) больных. Среднее время до возникновения устойчивого эпизода ЖТ составило 19,2±0,8 мес (95% ДИ 17,5–20,8).

Сформированные в зависимости от достижения конечной точки группы не различались по основным клинико-демографическим характеристикам (табл. 1). При анализе исследуемых эхокардиографических параметров выявлены статистически значимые различия по ЛПдл (p=0,004), ППдл (p=0,04), VЛП (p=0,014).

С помощью метода ROC-кривых найдены оптимальные разделяющие значения ЛПдл, ППдл и VЛП, позволяющие классифицировать пациентов по степени риска регистрации конечной точки (табл. 3).

Шансы возникновения ЖТ у пациентов изучаемой когорты при размерах ППдл ≥4,5 см увеличивались почти в 2 раза (ОШ 1,6; 95% ДИ 1,4–1,9; p=0,03). Верхненижний размер ЛП ≥5,5 см у больных с ИКМП и низкой ФВ ЛЖ повышал шансы на реализацию аритмогенного сценария ВСС в 2,5 раза (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,01–6,1; p=0,04). Прогностически значимой оказалась и величина VЛП ≥95 мл (ОШ 3,2; 95% ДИ 1,3–17,5; p=0,01).

При однофакторной логистической регрессии выделено 7 факторов с наибольшим прогностическим потенциалом (p<0,01), линейно связанных с возникновением ЖТ. К ним относились ЛПдл, ЛП шир; VЛП; ППдл; ЛПдл ≥5,5 см; VЛП ≥95 мл; ППдл ≥4,5 см (табл. 4). Для устранения возможной мультиколлинеарности была построена

Таблица 3. Прогностические возможности эхокардиографических показателей для определения вероятности ЖТ

Показатель	ЛПдл	VЛП	ППдл
Площадь под ROC-кривой	0,69	0,685	0,619
Стандартная ошибка	0,07	0,072	0,071
p	0,005	0,011	0,095
95% доверительный интервал	0,559–0,822	0,543–0,826	0,479–0,758
Пороговое значение в точке отсечения	5,5 см	95 мл	4,5 см
Чувствительность, %	91,3	73,9	91,3
Специфичность, %	79,1	46,5	81,4

ЖТ – желудочковые тахикардии; ЛПдл – верхненижний размер левого предсердия; VЛП – объем левого предсердия; ППдл – верхненижний размер правого предсердия.

Таблица 4. Взаимосвязь между исследуемыми факторами и конечной точкой

Фактор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
ЛПдл	2,4	1,3–4,4	0,006	–	–	–
ЛПшир	2,2	0,9–5,1	0,081	0,6	0,2–2,5	0,521
VЛП	1,03	1,01–1,05	0,008	1,03	1,01–1,05	0,083
ППдл	1,7	0,99–3,03	0,052	1,1	0,5–2,5	0,782
ЛПдл ≥5,5 см	2,5	1,01–6,1	0,042	1,6	0,3–9,3	0,623
VЛП ≥95 мл	3,2	1,3–17,5	0,013	–	–	–
ППдл ≥4,5 см	1,6	1,4–1,9	0,031	–	–	–
ППшир	1,2	0,7–2,1	0,441	–	–	–

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ЛПдл – верхненижний размер левого предсердия; ЛПшир – медиально-латеральный размер левого предсердия; VЛП – объем левого предсердия; ППдл – верхненижний размер правого предсердия; ППшир – медиально-латеральный размер правого предсердия; КДР – конечный диастолический размер; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; ЛЖ – левый желудочек; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка.

Таблица 5. Сравнительные характеристики полученных многофакторных прогностических моделей

Показатель	Переменные в уравнении	R^2	Se	Sp	p
Модель 1	ППдл; ЛПшир; VЛП; ЛПдл ≥5,5 см	0,21	30,4	90,7	0,031
Модель 2	ЛПшир; VЛП; ЛПдл ≥5,5 см	0,2	30,4	90,7	0,014
Модель 3	ЛПшир; VЛП	0,2	30,4	90,7	0,006
Модель 4	VЛП	0,19	30,4	90,7	0,002

ППдл – верхненижний размер правого предсердия; ЛПшир – медиально-латеральный размер левого предсердия; VЛП – объем левого предсердия; ЛПдл – верхненижний размер левого предсердия; R^2 – коэффициент детерминации Найджелкерка; Se – чувствительность; Sp – специфичность.

корреляционная матрица. Выявлено, что показатель ЛПдл имеет тесную корреляцию с другими факторами: ППдл (r=0,77; p<0,01) и ЛПдл ≥5,5 см (r=0,71; p<0,01).

Для многофакторного логистического регрессионного анализа были включены показатели ЛПшир; VЛП; ППдл; ЛПдл ≥5,5 см. Полученные статистически значимые прогностические модели мало различались по коэффициенту детерминации Найджелкерка и не различались по своим метрикам (табл. 5).

Метрики лучшей модели составили: AUC – 0,7±0,07 с 95% ДИ 0,54–0,83; специфичность – 90,7%, чувствительность – 30,4%; диагностическая эффективность – 69,7% (p=0,002). По результатам ROC-анализа в качестве порогового было выбрано значение функции, равное 0,211. После корректировки порога классификации, исходя из результатов анализа ROC-кривой, диагностическая эффективность лучшей прогностической модели (модель 4) составила 47% (чувствительность 95,7%, специфичность 20,9%).

Обсуждение

Не вызывает сомнений, что ФВ ЛЖ нелинейно связана с риском ВСС у больных с ХСН [13], но, вероятно, лишена достаточной чувствительности [14]. С этим связывают имеющиеся данные о том, что у пациентов с ФВ ЛЖ <35% устойчивые ЖТ возникают лишь в 20–25% случаев [6, 15]. Полученные в ходе данного исследования результаты указывают на то, что среди больных с ХСНнФВ этот эхокардиографический параметр теряет прогностический потенциал и не может быть использован для определения вероятности возникновения ЖТ.

Согласно нашим результатам, не выявлено статистически значимых связей ММЛЖ и толщины стенок ЛЖ с изучаемой конечной точкой, хотя эти показатели могут как выступать в качестве независимых предикторов ЖТ [16], так и использоваться в составе многофакторных прогностических моделей [17]. Полученные данные продемонстрировали, что у всех включенных в исследование больных с ХСНнФВ был инициирован процесс ремоделирования камер сердца с существенным нарушением локальной сократимости в 4 и более сегментах ЛЖ и значительным снижением ФВ ЛЖ, что снижает прогностическую значимость выявления миокардиального рубца в качестве фактора для прогнозирования ЖТ у больных ИКМП с выраженной систолической дисфункцией.

Прогностическая значимость VЛП подтверждена результатами многофакторного анализа. Еще более убедительными кажутся результаты однофакторного анализа, свидетельствующие о независимом прогностическом значении других линейных размеров предсердий (ППдл, ЛПдл) и VЛП. Для каждого из этих факторов были предложены разделяющие значения, при равном или превышающем значении которых определяется высокий риск развития ЖТ (ППдл ≥4,5 см; ЛПдл ≥5,5 см; VЛП ≥95 мл).

Известно, что ЛП играет критическую роль в обеспечении наполнения ЛЖ из легочных вен и оптимизации сердечного выброса. При регулярной перегрузке объемом развивается предсердная кардиомиопатия, выступающая в качестве одного из механизмов инициации и прогрессирования ХСН [15]. В контексте обсуждаемой проблемы главным клиническим проявлением нарушения резервуарной функции ЛП служит манифестация ФП. В крупном мета-анализе ФП повышала риск ВСС у больных ИБС (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,17–6,25; p<0,001) и при наличии ХСН (ОШ 1,75; 95% ДИ 1,4–2,19; p<0,001) [18]. Наличие ассоциации между ФП и ЖТ подтверждено и собственными ранее опубликованными результатами [15].

Функции ЛП не ограничиваются гемодинамикой, описано участие этой камеры сердца в эндокринных и нейровегетативных процессах, оказывающих влияние на сердечно-сосудистую систему [19]. Нейроэндокринные эффекты, сопровождающие это состояние: повышенный уровень симпатической активности, высвобождение вазопрессина, гиперсекреция натрийуретических пептидов, существенно повышают вероятность манифестации ЖТ [20, 21].

В ходе исследования получена многофакторная прогностическая модель, позволяющая с высокой чувствительностью (95,7%) определять высокий риск возникновения ЖТ у больных ИКМП с ФВ ЛЖ ≤35%. Существенными недостатками полученной модели являются низкая специфичность (20,9%) и небольшое значение коэффициента детерминации (0,19), указывающего на долю дисперсии зависимой переменной, объясняемую рассматриваемой моделью. Метрики модели можно существенно улучшить, включив дополнительные факторы, не имею-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2122

щие связей с выявленными эхокардиографическими предикторами, к примеру, клинико-анамнестических данных, результатов электрокардиографии и магнитно-резонансной томографии сердца. Представленные в публикации данные являются промежуточными результатами продолжающегося одноцентрового проспективного исследования, в которое будут включены не менее 450 больных с ХСНнФВ. Несомненно, увеличение количества наблюдений по мере включения новых больных может повысить значимость будущих результатов.

Ограничение исследования

К ограничениям проведенного исследования можно отнести относительно небольшое число участников и отсутствие анализа влияния проводимой ресинхрозирующей терапии на регистрацию конечной точки.

Идентификация эпизодов ЖТ была ограничена величиной интервала детекции, запрограммированной в ИКД, что ограничивало диагностику аритмий с более низкой частотой сердечных сокращений.

Заключение

Полученные данные позволяют утверждать, что фракция выброса левого желудочка, масса миокарда левого желудочка и толщина стенок левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с фракцией выброса левого желудочка ≤35% не имеют достоверных связей с частотой регистрации устойчивых желудочковых тахикардий, в то время как патологическое ремоделирование предсердий может повышать вероятность возникновения желудочковых тахикардий. Данные о линейных и объемных размерах предсердий могут быть использованы для стратификации риска развития желудочковых тахикардий и определения стратегии первичной профилактики ВСС у больных этой категории.

Финансирование

Исследование проведено при поддержке Астраханского государственного медицинского университета, Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии (г. Астрахань), Национального медицинского исследовательского центра кардиологии.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 11.04.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Packer M. What causes sudden death in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction? European Heart Journal. 2020;41(18):1757–63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz553
2. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. New England Journal of Medicine. 2002;346(12):877–83. DOI: 10.1056/NEJMoa013474
3. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. New England Journal of Medicine. 2005;352(3):225–37. DOI: 10.1056/NEJMoa043399
4. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A Randomized Study of the Prevention of Sudden Death in Patients with Coronary Artery Disease. New England Journal of Medicine. 1999;341(25):1882–90. DOI: 10.1056/NEJM199912163412503
5. Higgins SL. Impact of the multicenter automatic defibrillator implantation trial on implantable cardioverter defibrillator indication trends. The American Journal of Cardiology. 1999;83(5):79–82. DOI: 10.1016/S0002-9149(98)01007-8
6. Amara N, Boveda S, Defaye P, Klug D, Treguer F, Amet D et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy among patients with non-ischaemic vs. ischaemic cardiomyopathy for primary prevention of sudden cardiac death. EP Europace. 2017;20(1):65–72. DOI: 10.1093/europace/euw379
7. Boriani G, Merino J, Wright DJ, Gadler F, Schaer B, Landolina M. Battery longevity of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy defibrillators: technical, clinical and economic aspects. An expert review paper from EHRA. EP Europace. 2018;20(12):1882–97. DOI: 10.1093/europace/euy066
8. Ilov N.N., Palnikova O.V., Stompel D.R., Nikolaeva E.V., Nechepurenko A.A. Risk stratification of sudden cardiac death in heart failure patients: is left ventricular ejection fraction alone sufficient? Russian Journal of Cardiology. 2021;26(1):172–9. [Russian: Илов Н.Н., Пальникова О.В., Стомпель Д.Р., Николаева Е.В., Нечепуренко А.А. Стратификация риска внезапной сердечной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью: достаточно ли одной фракции выброса левого желудочка? Российский кардиологический журнал. 2021;26(1):172-9]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-3959
9. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2018;138(13):e210–71. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000548
10. Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Popov S.V., Pokushalov E.A., Shkolnikova M.A., Sulimov V.A. et al. Clinical recommendations for electrophysiological studies, catheter ablation and implantable antiarrhythmic devices. -M.: VNOA;2017. - 702 p. [Russian: Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Попов С.В., Покушалов Е.А., Школьникова М.А., Сулимов В.А. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной аблации и применению имплантируемых антиаритмических устройств. - М.:ВНОА, 2017. - 702с. (Доступно на: http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/vnoa.pdf)]. ISBN 978-5-9500922-0-6
11. Ilov N.N., Surikova O.N., Boytsov S.A., Zorin D.A., Nechepurenko A.A. Possibilities for predicting ventricular tachyarrhythmias in patients with heart failure with reduced ejection fraction based on surface electrocardiography. First results from a single-center prospective study. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(12):80–9. [Russian: Илов Н.Н., Сурикова О.Н., Бойцов С.А., Зорин Д.А., Нечепуренко А.А. Возможности прогнозирования риска возникновения желудочковых тахиаритмий у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка на основе анализа поверхностной электрокардиограммы. Первые результаты одноцентрового проспективного исследования.

Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):80-9]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4661
12. Lang R, Bierig M, Devereux R, Flachskampf F, Foster E, Pellikka P et al. Recommendations for chamber quantification. European Journal of Echocardiography. 2006;7(2):79–108. DOI: 10.1016/j.euje.2005.12.014
13. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
14. Zaman S, Goldberger JJ, Kovoor P. Sudden Death Risk-Stratification in 2018–2019: The Old and the New. Heart, Lung and Circulation. 2019;28(1):57–64. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.08.027
15. Ilov N.N., Palnikova O.V., Stompel D.R., Nechepurenko A.A. Clinical Predictors of Occurrence of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients with Reduced Left Ventricle Ejection Fraction. Results of Single-Center Prospective Study. Kardiologiia. 2021;61(5):32–40. [Russian: Илов Н.Н., Пальникова О.В., Стомпель Д.Р., Нечепуренко А.А. Клинические предикторы возникновения желудочковых тахиаритмий у больных со сниженной систолической функцией левого желудочка. Результаты одноцентрового проспективного исследования. Кардиология. 2021;61(5):32–40]. DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1480
16. Ghali JK, Kadakia S, Cooper RS, Liao Y. Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. Journal of the American College of Cardiology. 1991;17(6):1277–82. DOI: 10.1016/S0735-1097(10)80135-4
17. Falsing MM, Brainin P, Andersen DM, Larroudé CE, Lindhardt TB, Modin D et al. Usefulness of echocardiography for predicting ventricular tachycardia detected by implantable loop recorder in syncope patients. The International Journal of Cardiovascular Imaging. 2021;37(11):3157–66. DOI: 10.1007/s10554-021-02295-z
18. Rattanawong P, Upala S, Riangwiwat T, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Vutthikraivit W et al. Atrial fibrillation is associated with sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology. 2018;51(2):91–104. DOI: 10.1007/s10840-017-0308-9
19. Triposkiadis F, Pieske B, Butler J, Parissis J, Giamouzis G, Skoularigis J et al. Global left atrial failure in heart failure: Global left atrial failure. European Journal of Heart Failure. 2016;18(11):1307–20. DOI: 10.1002/ejhf.645
20. Osman J, Tan SC, Lee PY, Low TY, Jamal R. Sudden Cardiac Death (SCD) – risk stratification and prediction with molecular biomarkers. Journal of Biomedical Science. 2019;26(1):39. DOI: 10.1186/s12929-019-0535-8
21. Sroubek J, Matos J, Locke A, Kaplinskiy V, Levine YC, Shen C et al. N-terminal pro–B-type natriuretic peptide is a specific predictor of appropriate device therapies in patients with primary prevention implantable cardioverter-defibrillators. Heart Rhythm. 2021;18(1):71–8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.08.014

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2122

Рафаели И. Р., Киреева А. Ю., Церетели Н. В.,
Рогатова А. Н., Семитко С. П., Иоселиани Д. Г.
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Влияние исходной тяжести поражения коронарного русла (по шкале SYNTAX) на среднесрочный прогноз у пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST

Цель	Изучить влияние исходной тяжести поражения коронарного русла на основании шкалы SYNTAX (исходный индекс поражения коронарных артерий – ИИП КА) на среднеотдаленный прогноз у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) без подъема сегмента ST (ОИМбпST), установить пороговое значение ИИП КА, определяющее высокий и низкий риски неблагоприятных кардиальных исходов.
Материал и методы	Проведен ретроспективный анализ госпитального лечения пациентов с ОИМбпST (n=421), которым было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Для исследования отобраны 256 больных с повторной госпитализацией в среднеотдаленном периоде (11,6±3,2 мес), у которых оценивалась частота острого коронарного синдрома (ОКС), незапланированной повторной реваскуляризации (НПР) миокарда и комбинированной конечной точки (ККТ), включающей хотя бы одно из событий: смерть, повторный ОИМ, нестабильную стенокардию (НС) и НПР. Было доказано влияние ИИП КА на частоту возникновения указанных событий в среднеотдаленном периоде (p<0,05), после чего определено его пороговое значение, позволившее разделить пациентов на группы высокого и низкого риска неблагоприятных кардиальных исходов.
Результаты	В отношении риска развития ОКС пороговое значение ИИП КА определено на уровне 14 баллов (отношение шансов – ОШ 2,79; 95% доверительный интервал – ДИ 1,32–5,89), для НПР и ККТ – 13 баллов (ОШ 2,21; 95% ДИ 1,22–4,01 и ОШ 2,38; 95% ДИ 1,32–4,31 соответственно). Учитывая, что полученные пороговые показатели сопоставимы, и для обобщенной категории событий (ККТ) порог ИИП КА составил 13 баллов – именно это значение было взято за основу. По данным многофакторной регрессии Кокса, при ИИП КА ≥13 баллов вероятность более раннего наступления ККТ в среднеотдаленном периоде в 2,44 раза выше, чем при меньших его значениях (отношение рисков – ОР 2,44; 95% ДИ 1,41–4,21; p=0,001). При этом, согласно прогнозу по методу Каплана–Мейера, влияние ИИП КА на выживаемость без неблагоприятных кардиальных исходов становится значимым, начиная со второго полугодия (p=0,001, логранговый тест).
Заключение	У пациентов с ОИМбпST исходное поражение коронарного русла по шкале SYNTAX ≥13 баллов является независимым предиктором неблагоприятных кардиальных исходов в среднеотдаленном периоде, начиная со второго полугодия. Соответственно больным с ИИП КА ≥13 баллов целесообразно назначать контрольное обследование не позднее чем через 6 мес независимо от их клинического состояния.

Ключевые слова	Острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; шкала SYNTAX; чрескожное коронарное вмешательство; среднеотдаленный прогноз
Для цитирования	Rafaeli I.R., Kireeva A.Iu., Tsereteli N.V., Rogatova A. N., Semitko S.P., Ioseliani D.G. The influence of the Initial Severity of Coronary Artery Lesion (by the Syntax Score) on the Midterm Prognosis of Patients With Acute Myocardial Infarction Without ST Segment Elevation. Kardiologiia. 2022;62(11):19–25. [Russian: Рафаели И.Р., Киреева А.Ю., Церетели Н.В., Рогатова А.Н., Семитко С.П., Иоселиани Д.Г. Влияние исходной тяжести поражения коронарного русла (по шкале SYNTAX) на среднесрочный прогноз у пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST. Кардиология. 2022;62(11):19–25].

Автор для переписки | Рафаели Ионатан Рафаелович. E-mail: rafaeli50@yandex.ru

С каждым годом все больше внимания уделяется изучению острого инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (ОИМбпST). Это связано с высокой распространенностью данной патологии (около ⅔ всех случаев острого инфаркта миокарда – ОИМ [1–3]) и с неблагоприятным отдаленным прогнозом. Если в госпитальном периоде летальность у пациентов с ОИМбпST ниже, чем у больных с ОИМ с подъемом сегмента ST (ОИМпST) [3, 4], то спустя 3 года данный показатель при ОИМбпST в среднем в 2 раза выше [2, 5].

По данным многих исследований, основной причиной столь неблагоприятного прогноза является то, что пациенты с ОИМбпST старше по возрасту, чаще имеют сопутствующие заболевания и многососудистое поражение

коронарного русла [3, 6]. Все это значительно осложняет выбор тактики ведения как госпитального, так и последующего периодов пациентов данной группы. Очевидно, что для улучшения результатов необходима объективная стратификация риска развития осложнений. Четкая дифференциация пациентов из групп высокого и низкого риска позволит подбирать наиболее рациональные алгоритмы лечения и профилактики.

Сегодня не существует идеальной шкалы стратификации риска развития осложнений [7, 8]. В последние годы активно изучается прогностическая роль ангиографической шкалы SYNTAX в различных популяциях пациентов с ИБС [9–12]. Доказано, что чем выше исходная тяжесть поражения коронарного русла по шкале SYNTAX, тем больше вероятность развития неблагоприятных кардиальных исходов [9–12]. Однако до сих пор нет стандартизированных пороговых значений исходного индекса поражения коронарных артерий (ИИП КА), дифференцирующих высокий и низкий риск развития осложнений. Так, в литературе пороговые показатели ИИП КА приводятся от 8 до 36 баллов [9–12]. Важно отметить, что данный вопрос практически не исследовался у пациентов с ОИМбпST.

Таким образом, ввиду высокой частоты многососудистого поражения коронарного русла у пациентов с ОИМбпST (60–70%) [3, 6] очевидно, что изучение прогностической ценности ИИП КА и определение его порогового значения необходимы для объективизации тактики ведения больных данной группы.

Цель

Изучить влияние исходной тяжести поражения коронарного русла (на основании шкалы SYNTAX) на среднеотдаленный прогноз у пациентов с ОИМбпST и определить пороговое значение ИИП КА, разделяющее больных на группы высокого и низкого риска развития неблагоприятных кардиальных исходов.

Материал и методы

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Выполнен ретроспективный анализ стационарного лечения 421 пациента с ОИМбпST. Критериями включения служили повышение маркеров повреждения миокарда и проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Исключали пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, с ранее выполненными операциями по реваскуляризации миокарда, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Селективную коронарографию выполняли по методу M. P. Judkins. Тяжесть исходного поражения коронарного русла оценивали по шкале SYNTAX. Гемодинамически значимыми считали стенозы КА ≥70%, а для ствола левой КА – ≥50% при диаметре сосуда ≥1,5 мм [3].

В постгоспитальном периоде (11,6±3,2 мес) пациенты поступали повторно как по каналу скорой медицинской помощи с диагнозом ОКС, так и в плановом порядке со стабильными формами ИБС или для контрольной коронарографии примерно через 6 мес после ЧКВ, которая была стандартной рекомендацией при выписке для всех больных с ОИМбпST даже в отсутствие жалоб и клинических симптомов.

Результаты первого этапа работы опубликованы ранее [13], где было доказано влияние ИИП КА на клинический статус пациентов с ОИМбпST до проведения ЧКВ и установлены его пороговые значения.

На втором этапе, представленном в данной публикации, изучалось влияние ИИП КА на среднеотдаленный прогноз. Для этого из общей группы пациентов с ОИМбпST были отобраны 256 больных, повторно поступивших в стационар в среднем через 11,6±3,2 мес. В исследуемом периоде оценивалась частота ОКС, незапланированной повторной реваскуляризации (НПР) и комбинированной конечной точки (ККТ), включающей хотя бы одно из событий: смерть, повторный ОИМ, нестабильную стенокардию (НС) и НПР. Первоначально было установлено статистически значимое влияние ИИП КА на частоту развития неблагоприятных кардиальных исходов в среднеотдаленном периоде. Далее определены пороговые значения ИИП КА в отношении высокого риска каждого события в отдельности и ККТ. Относительно установленных пороговых значений проводили разделение пациентов на группы.

Статистический анализ

Обработку полученных данных проводили с помощью IBM SPSS Statistics 26.0. Количественные данные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD) при нормальном распределении, в противном случае – в виде медианы (Me) и межквартильного интервала [Q1; Q3]. Качественные характеристики представлены абсолютными (n) и относительными (%) значениями. При сравнении двух независимых групп по количественному показателю использовали критерии Стьюдента или U Манна–Уитни в зависимости от вида распределения переменных. При сравнении по качественному показателю применяли критерий хи-квадрат Пирсона/точный критерий Фишера и отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). С целью определения пороговых значений ИИП КА использовали ROC-анализ. Для оценки влияния ИИП КА на развитие неблагоприятных кардиальных исходов в среднеотдаленном периоде применяли многофакторную регрессию Кокса. В качестве уровня статистической значимости была принята величина $p<0,05$.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n1984

Таблица 1. Сравнение значений ИИП КА в зависимости от наличия неблагоприятных кардиальных исходов в среднеотдаленном периоде

Исход	ИИП КА, баллы (Me [Q1; Q3])		p
	наличие исхода	отсутствие исхода	
ОКС (n=35; 13,7%)	19 [10; 24,5]	12 [9; 19]	0,028
НПР (n=60; 23,4%)	17,5 [10; 23]	11 [9; 19]	0,029
ККТ (n=62; 24,2%)	17,5 [10; 23]	11 [9; 19]	0,017

ИИП КА – исходный индекс поражения коронарных артерий; ОКС – острый коронарный синдром; НПР – незапланированная повторная реваскуляризация миокарда; ККТ – комбинированная конечная точка.

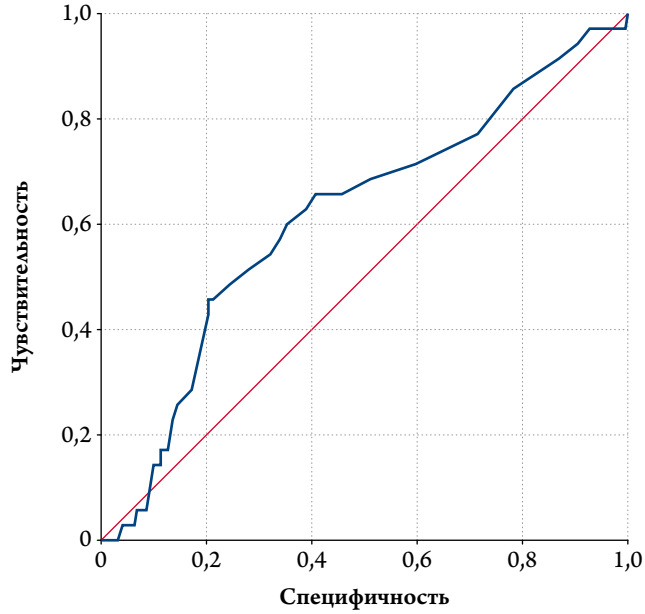
Результаты

В среднеотдаленном периоде из 256 повторно госпитализированных больных ККТ была зарегистрирована у 62 (24,2%). С ОКС поступили 35 (13,7%) пациентов, из которых у 28 (10,9%) была установлена НС, а у 7 (2,8%) – повторный ОИМ. Умерли от осложнений повторного ОИМ при госпитализации 2 (0,8%) пациента. НПР миокарда была проведена 60 (23,4%) больным.

В ходе изучения влияния ИИП КА на среднеотдаленный прогноз оказалось, что данный показатель статистически значимо выше при наличии ОКС, НПР и ККТ, чем при отсутствии этих событий (табл. 1).

В отношении ОКС, НПР и ККТ проведен ROC-анализ для определения пороговых значений ИИП КА, позволяющих разделить пациентов на группы высокого и низкого риска развития данных исходов в исследуемом периоде.

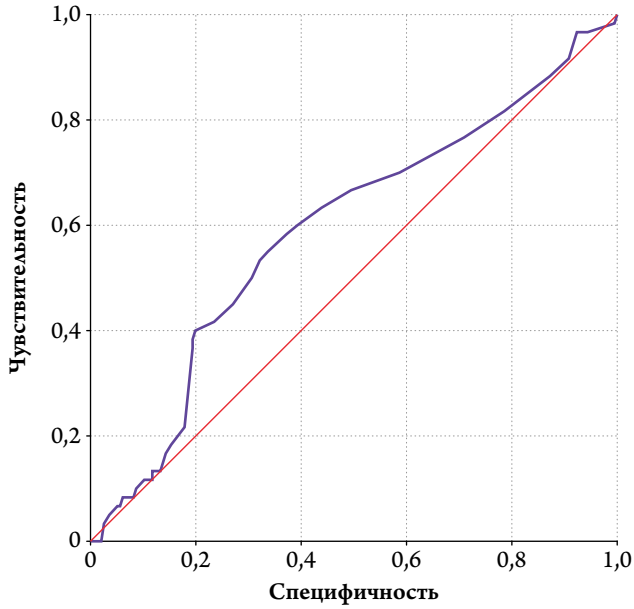
Рисунок 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость риска ОКС от значений ИИП КА



ИИП КА – исходный индекс поражения коронарных артерий.

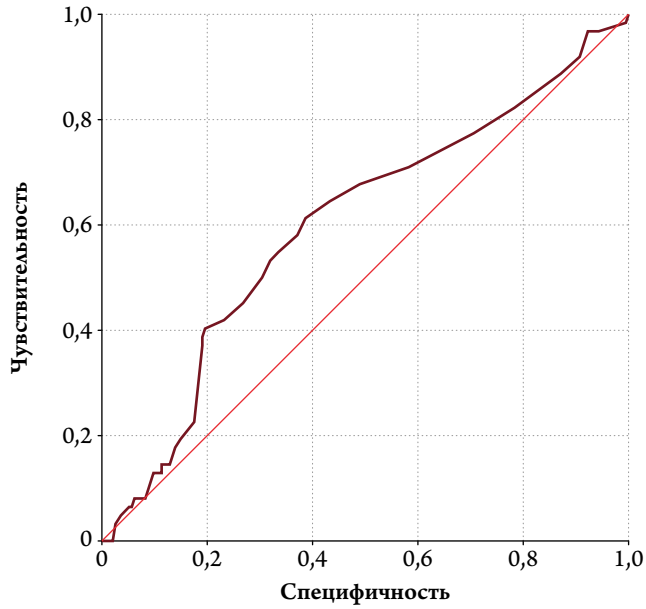
На рис. 1 представлена ROC-кривая, характеризующая зависимость риска развития ОКС от значений ИИП КА (AUC 0,62±0,05; 95% ДИ 0,51–0,72; p=0,029). Пороговое значение ИИП КА было определено на уровне 14 баллов (чувствительность 62,9%, специфичность 61,1%). При этом шансы возникновения ОКС при ИИП КА ≥14 баллов в 2,79 раза выше, чем при более низких его значениях (ОШ 2,79; 95% ДИ 1,32–5,89).

Рисунок 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость риска НПР от значений ИИП КА



ИИП КА – исходный индекс поражения коронарных артерий; НПР – незапланированная повторная реваскуляризация миокарда.

Рисунок 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость риска ККТ от значений ИИП КА



ИИП КА – исходный индекс поражения коронарных артерий; ККТ – комбинированная конечная точка.

Таблица 2. Результаты регрессионного анализа Кокса для оценки предикторов развития ККТ в течение исследуемого периода

Показатель	Однофакторный анализ Кокса			Многофакторный анализ Кокса		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
ИИП КА ≥13 баллов	2,69	1,59–4,57	<0,001	2,44	1,41–4,21	0,001
Возраст, годы	1,03	1,002–1,06	0,037	1,02	0,99–1,05	0,203
Отсутствие лечения статинами	1,66	1,003–2,75	0,049	1,68	1,01–2,78	0,044

ККТ – комбинированная конечная точка; ОР – отношение рисков;
ДИ – доверительный интервал; ИИП КА – исходный индекс поражения коронарных артерий.

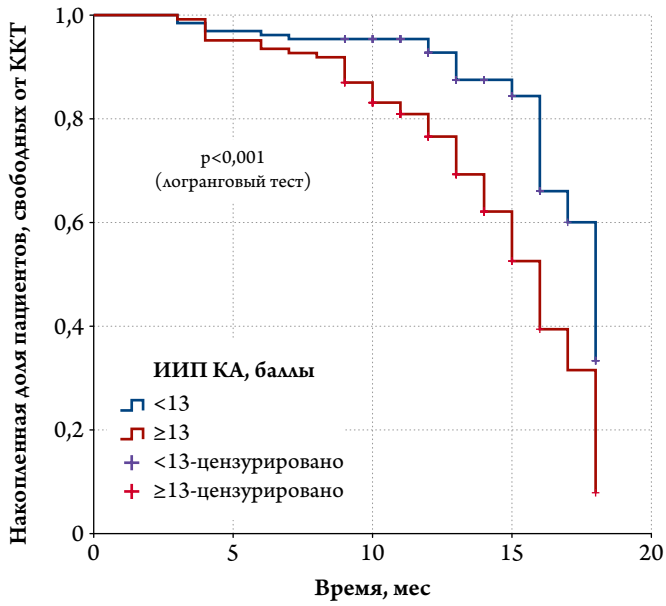
По результатам ROC-анализа, характеризующего зависимость риска НПР от значений ИИП КА (рис. 2), AUC составила 0,59±0,04 (95% ДИ 0,51–0,68; p=0,029). Пороговое значение ИИП КА определено на уровне 13 баллов (чувствительность 60,0%, специфичность 60,7%). Шансы НПР при ИИП КА ≥13 баллов в 2,21 раза выше, чем при более низких его значениях (ОШ 2,21; 95% ДИ 1,22–4,01).

В отношении вероятности ККТ пороговое значение ИИП КА было установлено на уровне 13 баллов (чувствительность 61,3%, специфичность 62,3%). AUC составила 0,60±0,04 (95% ДИ 0,52–0,68; p=0,017; рис. 3). При этом шансы развития ККТ при ИИП КА ≥13 баллов в 2,38 раза выше, чем при ИИП КА <13 баллов (ОШ 2,38; 95% ДИ 1,32–4,31).

С учетом того, что полученные пороговые значения ИИП КА (13 и 14 баллов) сопоставимы и что для обобщенной категории событий (ККТ) порог ИИП КА составил 13 баллов, именно это значение было взято за основу.

Для определения прогностической ценности порогового значения ИИП КА (13 баллов) с учетом его взаимодействия с другими факторами, способными влиять на постгоспитальный период, проведена многофакторная регрессия Кокса (табл. 2). В качестве исхода принята ККТ, а предполагаемыми предикторами были: ИИП КА ≥13 баллов, возраст (как непрерывная переменная, а не конкретный диапазон), мужской пол, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, курение, общий холестерин (как непрерывная переменная, а не конкретный диапазон) при повторной госпитализации, отсутствие терапии ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелом и статинами в постгоспитальном периоде. В результате получена статистически значимая модель пропорциональных рисков (хи-квадрат 18,47; p<0,001), где независимыми предикторами развития ККТ в среднеотдаленном периоде были ИИП КА ≥13 (отношение рисков (ОР) 2,44; 95% ДИ: 1,41–4,21; p=0,001) и отсутствие терапии статинами (ОР 1,68; 95% ДИ: 1,01–2,78; p=0,044). Так, у пациентов с ИИП КА ≥13 вероятность более раннего наступления ККТ в среднеотдаленном периоде в 2,44 раза выше, чем у больных с данным показателем <13 баллов (p=0,001).

Рисунок 4. Кривые Каплана–Мейера для прогнозирования риска ККТ у пациентов с ИИП КА <13 баллов и ИИП КА ≥13 баллов



ИИП КА – исходный индекс поражения коронарных артерий; ККТ – комбинированная конечная точка.

Анализ Каплана–Мейера (рис. 4) показал, что в первые полгода ИИП КА существенно не влияет на выживаемость без неблагоприятных кардиальных исходов (p=0,345, логранговый тест). Однако к концу года различия становятся статистически значимыми: доля больных с ИИП КА <13 баллов без ККТ составляет 92,8%, а при ИИП КА ≥13 баллов – 76,6% (p=0,001, логранговый тест). По истечении 15 мес по данному показателю наблюдается разница более 30% (84,4 и 52,6%; p<0,001, логранговый тест).

Таким образом, мы доказали, что у пациентов с ОИМбпST ИИП КА ≥13 баллов является независимым предиктором неблагоприятных кардиальных исходов в среднеотдаленном периоде. На этой основе больные были разделены на 2 группы: 1-я (132 пациента) с ИИП КА <13 баллов и 2-я (124 пациента) с ИИП КА ≥13 баллов.

По исходным клинико-анамнестическим характеристикам в группах имелись некоторые различия (табл. 3).

С учетом принципа деления пациентов на группы очевидно, что 2-я группа отличалась от 1-й большей тяже-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n1984

Таблица 3. Исходная клинико-анамнестическая характеристика групп пациентов с ИИП КА <13 баллов и ИИП КА ≥13 баллов

Показатель	1-я группа, ИИП КА <13 баллов (n=132)	2-я группа, ИИП КА ≥13 баллов (n=124)	p
Возраст, годы (M±SD)	56±9,1	63±10,1	<0,001
Мужчины, n (%)	100 (75,8)	81 (65,3)	0,067
Отягощенная по сердечно-сосудистым заболеваниям наследственность, n (%)	46 (34,8)	40 (32,3)	0,661
Артериальная гипертензия, n (%)	102 (77,3)	104 (83,9)	0,183
Курение, n (%)	69 (52,3)	47 (37,9)	0,021
Сахарный диабет, n (%)	19 (14,4)	25 (20,2)	0,222
Хроническая болезнь почек, n (%)	15 (11,4)	9 (7,3)	0,362
Индекс риска GRACE >140 баллов, n (%)	31 (23,5)	49 (39,5)	0,006
Креатинфосфокиназа МВ, ммоль/л (Me [Q1; Q3])	41,0 [32,0; 59,5]	69,5 [42,0; 105,5]	<0,001
Депрессия сегмента ST ≥1,0 мм, n (%)	74 (56,1)	85 (68,5)	0,040
Фракция выброса левого желудочка ≤45%, n (%)	9 (6,8)	21 (16,9)	0,012

ИИП КА – исходный индекс поражения коронарных артерий.

Таблица 4. Ангиографическая характеристика групп пациентов с ИИП КА <13 баллов и ИИП КА ≥13 баллов

Показатель	1-я группа, ИИП КА <13 баллов (n=132)	2-я группа, ИИП КА ≥13 баллов (n=124)	p
ИИП КА, баллы (Me [Q1; Q3])	9 [8; 11]	21 [17; 28]	<0,001
Правый тип коронарного кровообращения, n (%)	126 [95,5]	49 [94,4]	0,908
ИСА:			
• ствол левой КА, n (%)	0	7 (5,6)	0,006
• передняя межжелудочковая ветвь, n (%)	83 (62,9)	61 (49,2)	0,028
• огибающая ветвь, n (%)	22 (16,6)	30 (24,2)	0,135
• правая КА, n (%)	27 (20,5)	26 (21,0)	0,920
Многососудистое поражение, n (%)	59 (44,7)	110 (88,7)	<0,001
Окклюзия ИСА, n (%)	7 (5,3)	41 (33,1)	<0,001
Хроническая окклюзия КА, n (%)	3 (2,3)	20 (16,1)	<0,001
Полная реваскуляризация миокарда, n (%)	108 (81,8)	45 (36,3)	<0,001
Стентирование 2 КА и более, n (%)	32 (24,2)	46 (37,1)	0,026
Голометаллический стент в ИСА, n (%)	38 (28,8)	39 (31,5)	0,642

ИИП КА – исходный индекс поражения коронарных артерий; ИСА – инфарктсвязанная артерия; КА – коронарная артерия.

стью исходного поражения коронарного русла (табл. 4). Следует отметить, что частота имплантации голометаллических стентов в инфарктсвязанную артерию (ИСА) была сопоставима – 28,8% в 1-й группе и 31,5% во 2-й (p=0,642). Полная реваскуляризация миокарда проводилась в 81,8% случаев в 1-й группе и лишь в 36,3% – во 2-й (p<0,001).

По данным коронарографии, в среднеотдаленном периоде частота рестеноза ИСА в группах была сопоставима – 16,7% (n=22) и 16,9% (n=21) соответственно (p=0,954).

На госпитальном этапе медикаментозная терапия различалась только в отношении нитратов, которые чаще назначались больным 2-й группы (39,5 и 16,7% соответственно; p<0,001), что вполне закономерно, учитывая бóльшую частоту неполной реваскуляризации у них. В постгоспитальном периоде доля пациентов в группах, принимавших клопидогрел и статины, была сопоставима (p>0,05). Однако больные 2-й группы чаще принимали ацетилсалициловую кислоту (79,0 и 62,9% соответственно; p=0,005).

Обсуждение

Несмотря на стремительный прогресс методов лечения ИБС, пациенты с ОИМбпST до сих пор имеют неблагоприятный среднеотдаленный и отдаленный прогноз [2, 3]. В большинстве случаев госпитальный период протекает у них без клинически значимых осложнений, что нередко приводит к недооценке риска возможных неблагоприятных кардиальных исходов в будущем [8]. Поэтому поиск критериев для максимальной объективизации прогноза у пациентов с ОИМбпST является крайне важной задачей. Нами в качестве инструмента стратификации риска была выбрана ангиографическая шкала SYNTAX [9–12].

Мы доказали, что исходная тяжесть поражения коронарного русла влияет на частоту неблагоприятных кардиальных исходов у пациентов с ОИМбпST в сред-

неотдаленном периоде. Указанная зависимость была выявлена и ранее в различных популяциях ИБС [9–12]. Однако в предложенном исследовании впервые определены конкретные пороговые значения ИИП КА, разделяющие пациентов с ОИМбпST на группы высокого и низкого риска развития осложнений. Так, в отношении ОКС пороговое значение установлено на уровне 14 баллов (ОШ 2,79; 95% ДИ 1,32–5,89), для НПР и ККТ – 13 баллов (ОШ 2,21; 95% ДИ 1,22–4,01 и ОШ 2,38; 95% ДИ 1,32–4,31 соответственно). Проведенный многофакторный анализ Кокса доказал роль ИИП КА ≥13 баллов как независимого предиктора развития ККТ (ОР 2,44; 95% ДИ 1,41–4,21; p=0,001) в среднеотдаленном периоде. Так, у пациентов с ИИП КА ≥13 баллов, даже с учетом коррекции на взаимодействие с другими факторами, риск более раннего наступления ККТ в 2,44 раза выше, чем у больных с ИИП КА <13 баллов.

Следует отметить, что для определения порогового значения ИИП КА мы использовали математический подход (ROC-анализ), тогда как в большинстве источников литературы оно выбиралось эмпирически, можно сказать, вслепую, а затем проверялась его прогностическая значимость [10, 11]. В одном из немногочисленных исследований в этом направлении у больных с ОКСбпST, в котором также применялся ROC-анализ, были установлены пороговые значения ИИП КА 10–13 баллов [9], сопоставимые с полученным нами (13 и 14 баллов), однако их прогностическая ценность оказалась несколько ниже. Так, для НПР мы получили AUC 0,59 (95% ДИ 0,51–0,68), тогда как в работе T. Palmerini и соавт. [9] она составила 0,56 (95% ДИ 0,52–0,59), а для ККТ AUC была соответственно 0,60 (95% ДИ 0,52–0,68) и 0,57 (95% ДИ 0,54–0,60). Возможно, данные расхождения связаны с разным подходом к расчету тяжести поражения коронарного русла. В исследовании T. Palmerini и соавт. [9] учитывались стенозы от 50%, а в настоящей работе – от 70%. Наш выбор был обоснован тем, что в клинической практике гемодинамически значимыми, требующими реваскуляризации, считаются сужения ≥70%.

Согласно прогнозу по методу Каплана–Мейера, выживаемость без неблагоприятных кардиальных исходов в первые полгода не зависит от ИИП КА (p=0,345, логранговый тест). Однако к концу года различия становятся статистически значимыми: доля больных без ККТ при ИИП КА <13 баллов составила 92,8%, а при ИИП КА ≥13 баллов – 76,6% (p=0,001, логранговый тест). Следовательно, пациентам с ИИП КА ≥13 баллов целесообразно рекомендовать повторное кардиологическое обследование не позднее чем через 6 мес, даже в отсутствие жалоб и клинических симптомов.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования можно отнести его ретроспективность и одноцентровую организацию. Однако следует отметить, что репрезентативность выборки и применение современных общепризнанных статистических методов обеспечивают достоверность полученных результатов.

В ходе анализа итоговых данных обращают внимание статистически значимые различия в исследуемых группах по частоте полной реваскуляризации миокарда (81,8% в 1-й группе и 36,3% во 2-й; p<0,001). В ранее опубликованной нами статье у пациентов с ОИМбпST было доказано влияние степени полноты реваскуляризации по шкале SYNTAX (остаточный индекс поражения КА – ОИП КА) на среднесрочный прогноз [14]. Соответственно следует сделать вывод, что как ИИП КА, так и ОИП КА являются предикторами развития неблагоприятных кардиальных исходов. Это ожидаемо, учитывая статистически значимую прямую корреляцию между этими показателями, выявленную нами ранее (r=0,604; p<0,001) [14], и по данным литературы [3]. Очевидно, что тяжесть исходного поражения коронарного русла во многом определяет степень полноты реваскуляризации миокарда. В то же время результаты сравнения данных ROC-анализа показали преимущество ОИП КА над ИИП КА в прогнозировании риска смерти и/или развития ОКС у больных с ОИМбпST в среднеотдаленном периоде (AUC 0,71±0,05 и 0,62±0,05 соответственно) [14]. Несмотря на это, по нашему мнению, в клинической практике целесообразно использовать оба показателя SYNTAX Score для стратификации риска развития осложнений с целью определения оптимальной тактики ЧКВ и постгоспитального ведения пациентов с ОИМбпST.

Заключение

У пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST тяжесть исходного поражения коронарного русла по шкале SYNTAX ≥13 баллов является независимым предиктором развития неблагоприятных кардиальных событий в среднеотдаленном периоде, начиная со второго полугодия. Следовательно, больным с исходным индексом поражения коронарных артерий ≥13 баллов целесообразно назначать контрольное кардиологическое обследование не позднее чем через 6 мес, даже в отсутствие жалоб и клинических симптомов.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.01.2022

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n1984

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Syrkin A.L., Novikova N.A., Terekhin S.A. Acute Coronary Syndrome. -M.: Medical Information Agency;2010. - 440 p. [Russian: Сыркин А.Л., Новикова Н.А., Терехин С.А. Острый коронарный синдром. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 440с]. ISBN 978-5-89481-825-2
2. Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateischikov D.A., Panchenko E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):149–202. [Russian: Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затейщиков Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):149-202]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4449
3. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal. 2020;32(23):2999–3054. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575
4. García-García C, Subirana I, Sala J, Bruguera J, Sanz G, Valle V et al. Long-Term Prognosis of First Myocardial Infarction According to the Electrocardiographic Pattern (ST Elevation Myocardial Infarction, Non-ST Elevation Myocardial Infarction and Non-Classified Myocardial Infarction) and Revascularization Procedures. The American Journal of Cardiology. 2011;108(8):1061–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.06.003
5. Griffin B., Topol E. Cardiology. -M.: Praktika;2011. - 1248 p. [Russian: Гриффин Б., Тополь Э. Кардиология. – М.: Практика; 2011. - 1248с]. ISBN 978-5-89816-083-8
6. Iantorno M, Shlofmitz E, Rogers T, Torguson R, Kolm P, Gajanana D et al. Should Non-ST-Elevation Myocardial Infarction be Treated like ST-Elevation Myocardial Infarction With Shorter Door-to-Balloon Time? The American Journal of Cardiology. 2020;125(2):165–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.10.012
7. Ioseliani D.G., Petrosyan Yu.S. On the total assessment of the state of the coronary arteries in patients with coronary heart disease. Kardiologiia. 1976;16(12):41–6. [Russian: Иоселиани Д.Г., Петросян Ю.С. О суммарной оценке состояния коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 1976;16(12):41-6]
8. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). BMJ. 2006;333(7578):1091. DOI: 10.1136/bmj.38985.646481.55
9. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R et al. Prognostic Value of the SYNTAX Score in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage StrategY) trial. Journal of the American College of Cardiology. 2011;57(24):2389–97. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.02.032
10. Kim Y-H, Park D-W, Kim W-J, Lee J-Y, Yun S-C, Kang S-J et al. Validation of SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) Score for Prediction of Outcomes After Unprotected Left Main Coronary Revascularization. JACC: Cardiovascular Interventions. 2010;3(6):612–23. DOI: 10.1016/j.jcin.2010.04.004
11. Wykrzykowska JJ, Garg S, Girasis C, de Vries T, Morel M-A, van Es G-A et al. Value of the SYNTAX Score for Risk Assessment in the All-Comers Population of the Randomized Multicenter LEADERS (Limus Eluted from A Durable versus ERodable Stent coating) Trial. Journal of the American College of Cardiology. 2010;56(4):272–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.044
12. Yadav M, Généreux P, Palmerini T, Caixeta A, Madhavan MV, Xu K et al. SYNTAX score and the risk of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: An ACUITY trial substudy. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2015;85(1):1–10. DOI: 10.1002/ccd.25396
13. Rafaeli I.R., Kireeva A.Yu., Kuchkina N.V., Rogatova A.N., Tsereteli N.V., Chernysheva I.E. et al. The correlation of the severity of the clinical condition in patients with acute myocardial infarction without ST-segment elevation and the degree of coronary artery lesion by SYntaX score. Consilium Medicum. 2020;22(1):61–6. [Russian: Рафаели И.Р., Киреева А.Ю., Кучкина Н.В., Рогатова А.Н., Церетели Н.В., Чернышева И.Е. и др. Зависимость тяжести клинического состояния пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST от степени поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX при поступлении в стационар. Consilium Medicum. 2020;22(1):61-6]. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200004
14. Rafaeli I.R., Kireeva A.Yu., Rogatova A.N., Azarov A.V., Semitko S.P. Prognostic Value of Residual Coronary Artery Lesions on the SYNTAX Scale in Patients with Acute Myocardial Infarction without ST Segment Elevation in the Mid-Term Period. Kardiologiia. 2021;61(7):36–43. [Russian: Рафаели И.Р., Киреева А.Ю., Рогатова А.Н., Азаров А.В., Семитко С.П. Прогностическая ценность показателя остаточного поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX Score у пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST на среднеотдаленном этапе наблюдения. Кардиология. 2021;61(7):36-43]. DOI: 10.18087/cardio.2021.7.n1501

Подзолков В. И., Ванина Д. Д.,
Покровская А. Е., Драгомирецкая Н. А., Козлов В. В.
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Роль модифицируемых и немодифицируемых факторов в становлении дисфункции миокарда правого и левого желудочков у пациентов из группы высокого риска

Цель	Изучение ранних проявлений ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) и правого желудочка (ПЖ) у пациентов группы высокого риска.
Материал и методы	83 пациентам (средний возраст 61,1±8,9 года) с сохранной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ по данным эхокардиографии и индексом массы тела (ИМТ) >25 кг/м^2, страдающим ожирением и сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа), выполнено исследование внутрисердечной гемодинамики методом радионуклидной равновесной вентрикулографии (РРВГ). Проведен сравнительный анализ параметров внутрисердечной гемодинамики у пациентов с разной степенью ожирения, разной длительностью СД 2-го типа, в возрастных группах пациентов моложе 60 и старше 60 лет.
Результаты	У всех наблюдаемых пациентов выявлена диастолическая дисфункция как ЛЖ, так и ПЖ. С возрастом и увеличением длительности СД 2-го типа отмечено прогрессирование диастолической дисфункции, преимущественно по рестриктивному типу. Повышение ИМТ, наоборот, сопряжено с увеличением объемных показателей желудочков. Отмечено, что именно модифицируемые факторы риска (ожирение и СД 2-го типа), но не возраст, в большей степени способствуют нарушению релаксации ПЖ.
Заключение	Стратегия нормализации массы тела и параметров углеводного обмена является приоритетной в борьбе с возникновением и прогрессированием хронической сердечной недостаточности у больных из групп высокого риска.
Ключевые слова	Ожирение; индекс массы тела; возраст; сахарный диабет 2-го типа; радионуклидная равновесная вентрикулография
Для цитирования	Podzolkov V.I., Vanina D.D., Pokrovskaya A.E., Dragomiretskaya N.A., Kozlov V.V. The Role of Modifiable and Non-Modifiable Factors in the Development of Right and Left Ventricular Myocardial Dysfunction in High-Risk Patients. Kardiologiia. 2022;62(11):26–32. [Russian: Подзолков В.И., Ванина Д.Д., Покровская А.Е., Драгомирецкая Н.А., Козлов В.В. Роль модифицируемых и немодифицируемых факторов в становлении дисфункции миокарда правого и левого желудочков у пациентов из группы высокого риска. Кардиология. 2022;62(11):26–32].
Автор для переписки	Покровская Анна Евгеньевна. E-mail: a.e.pokrovskaya@mail.ru

В настоящее время ожирение и сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) рассматриваются как «эпидемии XXI века» наряду с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фибрилляцией предсердий [1]. Проблема ожирения и СД 2-го типа приобретает все более актуальный характер также вследствие растущей социальной значимости данных состояний, являющихся известными факторами риска развития многих сердечно-сосудистых (гипертонической болезни (ГБ), ишемической болезни сердца (ИБС), ХСН, аритмий) и иных заболеваний [2, 3].

В современной литературе представлено множество исследований, посвященных изучению взаимоотношений ожирения, СД 2-го типа и ХСН, в первую очередь с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) [4, 5]. Результаты большинства современных работ по изучению ремоделирования и формирования диастолической дисфункции (ДД) описывают состояние миокарда ЛЖ; в то же время известно, что ожирение, а также связанные с ним нарушения дыхания, служат мощными факторами риска формирования правожелудочковой недостаточности, которая в свою очередь служит более значимым предиктором неблагоприятного исхода [6, 7].

Согласно имеющимся представлениям о фенотипических кластерах среди больных ХСНсФВ, именно пациенты с избыточной массой тела и СД 2-го типа с наиболее выраженными признаками ДД, а также более пожилые пациенты с легочной гипертензией и дисфункцией правого желудочка (ПЖ) имеют больший риск неблагоприятных клинических исходов [8].

Однако диагностика ХСНсФВ сопряжена с объективными трудностями, связанными со сложностью применения необходимых инструментальных методик [9]. Диагностическими критериями ХСНсФВ в рекомендациях Европейского кардиологического общества наряду с симптомами и признаками ХСН являются сохраненная ФВ ЛЖ (≥50%), эхокардиографические доказательства ДД

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2154

и повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) [10, 11]. В то же время у пациентов с ожирением оценка правых отделов сердца методом стандартной трансторакальной ЭхоКГ может быть затруднена вследствие неудовлетворительного ультразвукового окна и анатомических особенностей ПЖ, а концентрация рекомендованных в качестве биохимических маркеров ХСН – BNP и его N-концевого предшественника (NT-proBNP) снижена из-за их повышенной деградации в жировой ткани [12–14].

Учитывая изложенное, используемый нами метод радионуклидной равновесной вентрикулографии (РРВГ) при обследовании пациентов с ожирением и избыточной массой тела представляется ценным, поскольку в сравнении с традиционно применяемыми ЭхоКГ или МРТ демонстрирует высокую воспроизводимость, не зависящую от квалификации специалиста, точность, возможность более подробного изучения диастолической функции не только ЛЖ, но и ПЖ. Кроме того, РРВГ может применяться для обследования пациентов с внутрисердечными устройствами, информативна при наличии аритмий и не имеет ограничений по массе тела [15].

Приоритетным направлением современной медицины является ранняя диагностика и коррекция заболеваний. В связи с этим выявление процессов патологического ремоделирования миокарда ПЖ и ЛЖ на этапе ранних, доклинических проявлений ХСНсФВ с целью своевременного начала терапии и мониторинга у пациентов из группы высокого риска представляется особенно актуальным.

Цель

Изучить ранние проявления ремоделирования миокарда ЛЖ и ПЖ у пациентов из группы высокого риска.

Материал и методы

В исследование включены 83 пациента в возрасте от 43 до 84 лет с избыточной массой тела и ожирением, имеющие СД 2-го типа. Диагнозы установлены согласно критериям ВОЗ. Критериями включения служили индекс массы тела – ИМТ ≥25 кг/м^2; СД 2-го типа; синусовый ритм; ФВ ЛЖ (≥50%) по данным ЭхоКГ. Критерии невключения: симптоматическая артериальная гипертония (АГ), клинические проявления ИБС, в том числе перенесенный инфаркт миокарда, гемодинамически значимые пороки сердца, воспалительные заболевания любой этиологии, болезни накопления, бронхообструктивные заболевания, хроническое легочное сердце, ХСН III–IV ФК, заболевания крови, тяжелая патология печени, почек, онкологические заболевания.

С целью сравнительного изучения изменений параметров внутрисердечной гемодинамики ЛЖ и ПЖ в зависимости от возраста и длительности СД 2-го типа все пациенты были разделены на 2 подгруппы: 1-я подгруппа – пациенты моложе 60 лет (n=35), 2-я подгруппа – старше 60 лет (n=48).

Для изучения влияния ожирения на состояние внутрисердечной гемодинамики все пациенты были дополнительно разделены на 3 подгруппы (A, B, C) в зависимости от избытка массы тела или степени ожирения, определяемой на основании ИМТ в соответствии с рекомендациями ВОЗ [1]: группа А (n=31) – пациенты с избыточной массой тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м^2), группа В (n=32) – пациенты с ожирением I степени (ИМТ 30,0–34,9 кг/м^2), группа С (n=20) – пациенты с ожирением II степени (ИМТ 35,0–39,9 кг/м^2).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом, все больные подписывали информированное добровольное согласие.

Для изучения параметров гемодинамики обоих желудочков сердца использовали метод РРВГ. Исследование выполняли с применением радиофармпрепарата ^{99m}Tc-АЧС в объеме 1–2 мл. Информацию регистрировали с помощью гамма-камеры BASICAM и системы анализа данных «Голд Рада+». Комплексную оценку систолической функции проводили на основании таких показателей, как фракция выброса (ФВ), максимальная скорость изгнания (МСИ), выброс за ⅓ систолы (выб. ⅓ с.), конечный систолический объем (КСО), ударный объем (УО) ЛЖ и ПЖ. Диастолическую функцию оценивали по величине максимальной скорости наполнения (МСН), наполнению за ⅓ диастолы (нап.⅓ д.), значениям конечного диастолического объема (КДО) обоих желудочков сердца.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы SPSS Statistics ver.22.0. Числовые данные представлены в виде средней арифметической (M) и ее среднеквадратичного отклонения (σ) в случае нормального распределения, а также с использованием медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]) в случае ненормального распределения. С целью выявления межгрупповых различий использовали критерий Манна–Уитни. Для корреляционного анализа применены критерии Пирсона и Спирмена. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Наряду со значимо более старшим возрастом, пациенты 2-й подгруппы отличались большей длительностью СД 2-го типа. Значимых различий выраженности ожирения, распространенности ГБ, уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) выявлено не было.

Анализируя представленные клинико-антропометрические данные, можно сделать вывод, что типичным пациентом в нашем исследовании является женщина 60 лет, с ожирением I степени, страдающая ГБ и СД 2-го типа более 10 лет, при этом не достигшая целевого индивидуального уровня HbA1c, что указывает на неадекватность получаемой сахароснижающей терапии.

Данные РРВГ, полученные в ходе обследования пациентов, представлены в табл. 2.

У всех пациентов ФВ ЛЖ, по данным РРВГ, была сохранной, отсутствовали признаки дилатации камер сердца. При этом все показатели ЛЖ, кроме КСО, были выше, чем аналогичные параметры ПЖ, что соответствует физиологической норме. Основным проявлением ДД служило уменьшение наполнения ⅓ диастолы обоих желудочков, нормальное значение которого должно соответствовать 50% от ФВ соответствующего желудочка [16]. Таким образом, у всех обследованных пациентов выявлены диастолические нарушения ЛЖ и в большей степени ПЖ.

Среди больных моложе 60 лет соотношение мужчин и женщин было сопоставимым, в то время как в группе пациентов старше 60 лет преобладали женщины, что является отражением общей демографической ситуации в РФ. Исследуемые группы были сопоставимы по показателям ИМТ, уровня HbA1c и ЧСС.

При сравнительном анализе показателей РРВГ 1-й и 2-й подгрупп пациентов достоверных различий по ФВ ЛЖ и ПЖ не отмечено (табл. 2). При этом КДО ЛЖ и КСО ЛЖ были значительно меньше в группе пациентов более пожилого возраста, более длительно страдающих СД 2-го типа.

Пациенты в подгруппах А, В, С, выделенных на основании ИМТ (табл. 3), были сопоставимы по возрасту, длительности СД 2-го типа, уровню HbA1c, ЧСС (p>0,05).

При сравнении параметров внутрисердечной гемодинамики между группами пациентов с избыточной массой тела и ожирением I степени отмечено значимое увеличение объемных показателей ЛЖ (КДО, КСО, УО) в отсутствие различий по ФВ. Схожая тенденция зафиксирована для аналогичных параметров ПЖ (табл. 4).

При ИМТ >35 кг/м² отмечена тенденция лишь к увеличению КДО и УО ПЖ, в то время как параметры ЛЖ у больных с ожирением I и II степени статистически значимо не различались (p>0,05), как и не наблюдалось динамики наполнение за ⅓ диастолы (табл. 4).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с учетом возрастных подгрупп

Параметр	Группа в целом	1-я подгруппа (моложе 60 лет)	2-я подгруппа (старше 60 лет)
Число больных	83	35	48
Средний возраст, годы	61,1±8,9	53±4,9	67±5,5*
Мужчины/женщины, n (%)	25 (30)/58 (70)	17 (48,5)/18 (51,5)	8 (16,6)/40 (83,4)*
Средний ИМТ, кг/м²	33,2 [28,2; 36,3]	33,2 [30,6; 35,6]	32,8 [27,8; 36,4]
Избыточная масса тела (ИМТ 25–30 кг/м²), n (%)	31 (37,3)	10 (28,6)	21 (43,7)
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м²), абс. (%)	52 (62,7)	25 (71,4)	27 (56,3)
Длительность СД 2-го типа, годы	10,0 [4; 19]	6 [4; 12]	13 [8; 20]*
HbA1c, %	8,9 [7,4; 9,8]	9,2 [7,8; 11,2]	8,3 [7,3; 9,4]
Гипертоническая болезнь, n (%)	62 (74,6)	23 (65,7)	33 (68,75)
ЧСС, уд/мин	80 [69; 95]	85 [73; 98]	80 [68; 92]

* – p<0,05 при сравнении с 1-й подгруппой. ИМТ – индекс массы тела;; HbA1c – гликированный гемоглобин.

Таблица 2. Параметры внутрисердечной гемодинамики по данным РРВГ всех пациентов, а также в группах до 60 и старше 60 лет

Показатель РРВГ	Группа в целом	1-я подгруппа (моложе 60 лет)	2-я подгруппа (старше 60 лет)	Группа в целом	1-я подгруппа (моложе 60 лет)	2-я подгруппа (старше 60 лет)
	ЛЖ			ПЖ		
ФВ, %	63 [56; 69]	61 [55; 66]	64 [58; 69]	52 [45; 59]	51 [46; 56]	52 [43; 61]
Наполнение за ⅓ диастолы, %	20 [15; 26]	20 [15; 27]	20 [14; 25]	15 [11; 18]	14 [11; 18]	15 [12; 19]
Выброс за⅓ систолы, %	18 [13; 27]	16 [12; 24]	20 [15; 27]	15 [10; 22]	14 [9; 21]	16 [11; 23]
МСИ, %/с	326 [277; 382]	326 [297; 382]	320 [266; 381]	293 [240; 343]	299 [259; 338]	290 [223; 354]
МСН, %/с	255 [206; 308]	254 [202; 343]	265 [206; 307]	202 [161;238]	203 [172; 238]	200 [156; 239]
КДО, мл	117 [97; 139]	126 [104; 145]	115 [90; 127]*	121 [95; 149]	128 [103; 154]	116 [85; 136]
КСО, мл	42 [33; 56]	49 [37; 63]	37 [31; 53]*	55 [41; 70]	59 [45; 78]	50 [39; 66]
УО, мл	72 [58; 89]	76 [62; 91]	72 [58; 88]	61 [49; 80]	63 [49; 83]	60 [47; 73]

* – p<0,05 при сравнении с 1-й подгруппой. РРВГ – радионуклидная равновесная вентрикулография;
МСИ – максимальная скорость изгнания; МСН – максимальная скорость наполнения; УО – ударный объем.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2154

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов с учетом ИМТ

Параметр	Группа А (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²)	Группа В (ИМТ 30,0–34,9 кг/м²)	Группа С (ИМТ 35,0–39,9 кг/м²)
Число пациентов, n	31	32	20
Средний возраст, годы	65±7,6	63±5,9	62±4,5
Мужчины/женщины, n (%)	7 (22,6)/24 (77,4)	13 (40,6)/19 (59,4)	5 (25)/15 (75)
Средний ИМТ, кг/м²	26,9 [25,5; 27,9]	32,4 [30,8; 33,2]	36,5 [35,6; 37,8]
Длительность СД 2-го типа, годы	14 [8; 18]	12,5 [5,5; 15]	13,1 [6; 16,7]
HbA1c, %	8,1 [7,4; 9,2]	9,2 [6,8; 11,1]	8,9 [7,6; 9,8]
ГБ, n (%)	12 (57,1)	15 (51,7)	23 (63,6)

HbA1c – гликированный гемоглобин.

Таблица 4. Показатели внутрисердечной гемодинамики у пациентов с избыточной массой тела, ожирением I и II степени

Показатель РРВГ	Группа А (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²), n=31	Группа В (ИМТ 30,0–34,9 кг/м²), n=32	Группа С (ИМТ 35,0–39,9 кг/м²), n=20	Группа А (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²), n=31	Группа В (ИМТ 30,0–34,9 кг/м²), n=32	Группа С (ИМТ 35,0–39,9 кг/м²), n=20
	ЛЖ			ПЖ		
ФВ, %	62,5 [57; 72]	63 [54; 67]	64 [60; 69]	47,5 [43,5; 55,5]	48 [46; 53]	55,5 [50; 63]#
Наполнение за ⅓ диастолы, %	22,5 [15; 26]	19 [15; 21]	21,5 [15; 27]	17 [14; 19,5]	13 [11; 17]*	15,5 [12; 18]
Выброс за ⅓ систолы, %	17 [15,5; 27]	21 [12; 30]	18 [11; 24]	16 [11,5; 25]	14 [10; 21]	15,5 [9; 22]
МСИ, %/с	332,5 [276,5; 382,5]	308 [273; 375]	341,5 [304; 379]	300,5 [205,5; 353]	274,5 [236; 316]	307,5 [265; 365]
МСН, %/с	242,5 [213,5; 270]	249,5 [202; 343]	260,5 [228; 297]	179,5 [151,5; 224,5]	192 [150; 220]	205 [172; 264]
КДО, мл	89 [83,5; 103,5]	127 [108; 142]*	119 [103; 139]*	99,5 [81; 119]	126 [98; 143]	131,5 [113; 160]*
КСО, мл	33 [24; 44]	48 [34; 63]*	40,5 [33; 55]*	42 [36,5; 64]	58,5 [48; 78]*	58,5 [43; 78]
УО, мл	55 [49; 73]	75 [61; 90]*	81 [66; 89]*	49,5 [43; 60]	59,5 [48; 71]	71,5 [54; 94]*#

* – p<0,05 при сравнении с группой А; # – p<0,05 при сравнении с группой В. РРВГ – радионуклидная равновесная вентрикулография; МСИ – максимальная скорость изгнания; МСН – максимальная скорость наполнения; УО – ударный объем.

Таблица 5. Коэффициенты корреляции показателей РРВГ и основных клинико-демографических параметров у пациентов с ХСНсФВ

Показатель	Ожирение	Возраст	Длительность СД 2-го типа	Ожирение	Возраст	Длительность СД 2-го типа
	ЛЖ			ПЖ		
ФВ	0,071	0,150	–0,044	0,241*	0,130	–0,093
Наполнение за ⅓ диастолы	0,022	–0,090	–0,098	–0,087	0,056	–0,011
Выброс за ⅓ систолы	–0,225	0,217*	0,079	–0,128	0,177	0,071
МСИ	0,156	–0,082	–0,147	0,139	–0,112	–0,045
МСН	0,079	–0,150	0,060	0,180	–0,037	–0,016
КДО	0,256*	–0,262*	–0,261	0,325*	–0,217*	–0,337*
КСО	0,104	–0,266*	–0,064	0,163	–0,163	–0,195
УО	0,263*	–0,175	–0,275*	0,340*	–0,176	–0,363*

* – достоверная корреляция при p<0,05. ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; РРВГ – радионуклидная равновесная вентрикулография; МСИ – максимальная скорость изгнания; МСН – максимальная скорость наполнения.

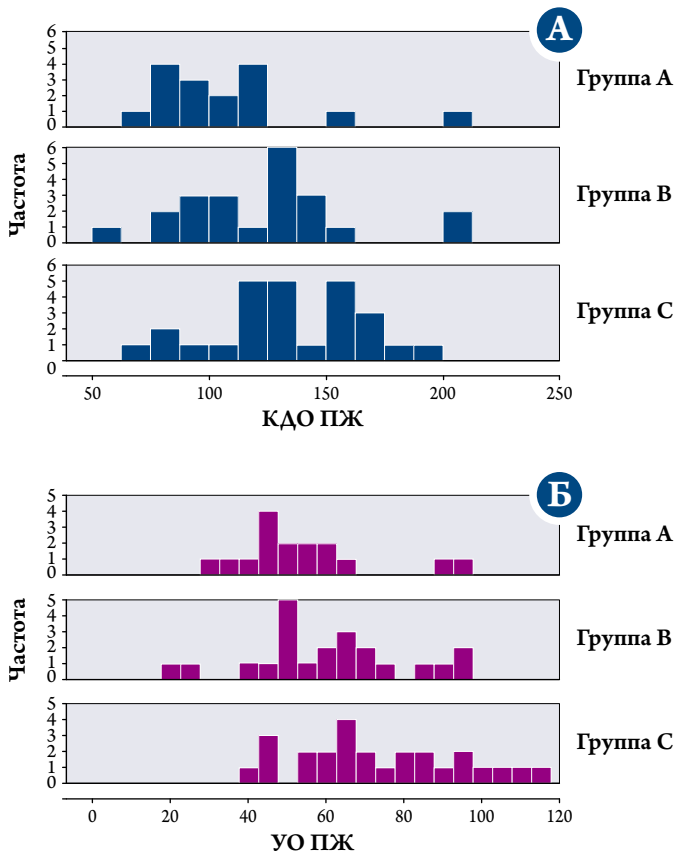
С целью оценки значимости влияния на показатели РРВГ ЛЖ и ПЖ таких факторов, как возраст, ожирение и длительность анамнеза СД 2-го типа, среди всех пациентов выполнен корреляционный анализ (табл. 5).

Согласно результатам корреляционного анализа, не выявлено статистически значимых взаимосвязей показателей внутрисердечной гемодинамики ЛЖ и изучаемых факторов риска развития ХСНсФВ – ожирения, длительности СД 2-го типа и возраста. Однако выявлена достоверная корреляция КДО ПЖ и УО ПЖ с ожирением, а именно нарастание данных параметров при увеличении ИМТ, что наглядно отображено на рис. 1. Обнаружена также отрицательная корреляция КДО ПЖ и УО ПЖ с длительностью СД 2-го типа (рис. 2).

Обсуждение

У обследованных нами пациентов, страдающих СД 2-го типа и имеющих избыток массы тела или ожирение I–II степени, при нормальной ФВ ЛЖ по результатам РРВГ выявлено снижение наполнения за ⅓ диастолы обоих желудочков, расцениваемое нами как проявление ДД в рамках ХСНсФВ. В основе последней лежит нарушение рас-

Рисунок 1. Частотное распределение показателей КДО ПЖ (**А**) и УО ПЖ (**Б**) в исследуемых подгруппах



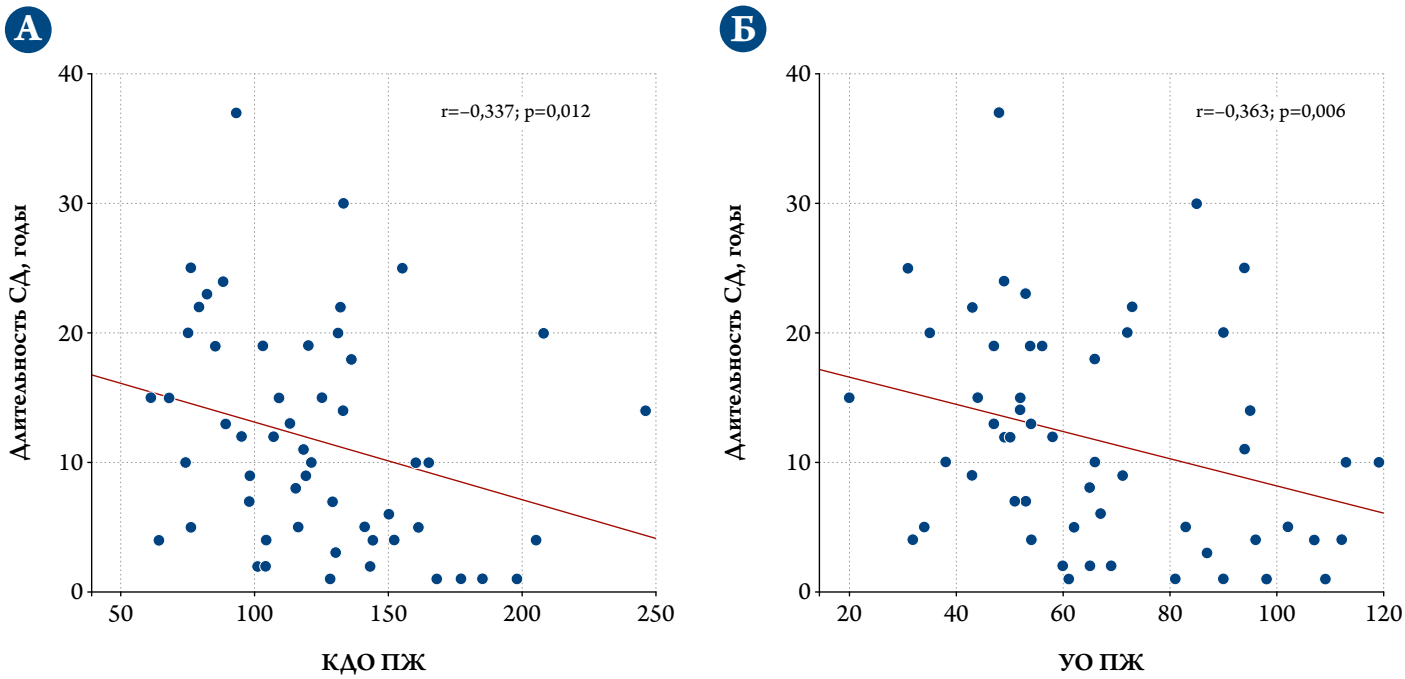
слабления миокарда, обусловливающее снижение диастолического наполнения камер сердца и в соответствии с законом Франка–Старлинга уменьшение сердечного выброса [17].

Выявленное нами уменьшение объемных параметров ЛЖ с возрастом служит отражением прогрессирования ДД, что обусловлено естественным процессом гибели кардиомиоцитов и накоплением коллагена. Содержание коллагена в миокарде практически удваивается на протяжении жизни, независимо от наличия патологии [18]. Сходные результаты, а именно меньшие размеры ЛЖ у лиц более пожилого возраста, были продемонстрированы и в исследовании J. Tromp и соавт. [19].

В то же время уменьшение КДО, КСО ЛЖ соответствует рестриктивному фенотипу диабетической кардиомиопатии [20]. Считается, что длительная гипергликемия (анамнез СД 2-го типа у наших больных составил 10,0 [4; 19] лет, HbA1c – 8,9 [7,4; 9,8] %) и гиперинсулинемия, липотоксичность приводят к дисфункции эндотелия коронарных сосудов, снижению синтеза NO, активации гипертрофии кардиомиоцитов и интерстициальному фиброзу [21]. Уменьшение объемных показателей обоих желудочков сердца по мере увеличения длительности СД 2-го типа получены также в исследовании M. Jensen и соавт. [22] с помощью МРТ-визуализации.

При изучении изолированного влияния ожирения на параметры внутрисердечной гемодинамики отмечена тенденция к увеличению КДО обоих желудочков по мере увеличения ИМТ, достигающая статистической значимости только в ПЖ. Расширение камер сердца можно расценивать как дилатационный фенотип диабетической кардиомиопатии [20]. Жировая ткань имеет интенсивное кровоснабжение, поэтому при ее накоплении увеличивается объем циркулирующей крови, повышается пред- и посленагрузка на миокард [23, 24]. Увеличение

Рисунок 2. Корреляция между длительностью СД 2-го типа и КДО ПЖ (**А**) и УО ПЖ (**Б**)



ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2154

объемных показателей обоих желудочков служит закономерным отражением гемодинамической перегрузки, возникающей при ожирении, и одной из причин снижения толерантности к физическим нагрузкам у пациентов [25].

Возможность детального изучения функции ПЖ с помощью РРВГ является преимуществом нашего исследования. Полученная нами статистически более значимая корреляция ожирения и длительности СД 2-го типа с изменением параметров именно ПЖ может свидетельствовать о большей его подверженности дезадаптивному ремоделированию, а значит, более слабых компенсаторных возможностях. Сопоставляя силу корреляций между КДО ПЖ и ожирением, длительностью СД 2-го типа и возрастом, мы отметили больший вклад ожирения и длительности СД 2-го типа в развитие ремоделирования ПЖ по сравнению с возрастом. С учетом того что данные состояния являются потенциально модифицируемыми факторами риска развития ХСНсФВ, стратегия изменения образа жизни, а именно нормализации массы тела и параметров углеводного обмена, составляет приоритет в борьбе с прогрессированием ХСНсФВ.

Ограничениями данного исследования можно считать небольшой размер выборки, неоднородный половой состав, невозможность достоверного исключения безболевых и малосимптомных форм ИБС, небольшую силу полученных корреляций, в связи с чем мы можем судить лишь о тенденции к выявленным закономерностям. Можно полагать, что обследование данных пациентов в динамике с учетом соблюдения ими рекомендаций по изменению образа жизни, медикаментозной коррекции было бы интересным, как и включение в состав изучаемых факторов риска развития АГ, что оставляет место для будущих исследований.

Заключение

У пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа с возрастом отмечается усиление диастолических нарушений, обусловленное патологическим ремоделированием сердца и сосудов. Характерно, что у пациентов более старшего возраста изменения параметров внутрисердечной гемодинамики по данным радионуклидной равновесной вентрикулографии соответствовали признакам рестриктивного фенотипа, в то время как увеличение индекса массы тела приводило к дилатации полости преимущественно правого желудочка, что обусловливает необходимость прицельного изучения его функции у пациентов с метаболическими нарушениями. Необходима тщательная коррекция избыточной массы тела, ожирения и сахарного диабета 2-го типа как факторов более значимых (по сравнению с возрастом) в развитии патологического ремоделирования миокарда правого желудочка, но в то же время потенциально модифицируемых.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 30.04.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, McGowan CJ, Wallace C, Imamura F et al. The obesity transition: stages of the global epidemic. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2019;7(3):231–40. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30026-9
2. Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Bragina A.E., Oganesyan K.A., Gataulin R.G., Osadchiy K.K. The importance of metabolic factors in the development of atrial fibrillation in patients with obesity. Medical business. 2021;2:72–7. [Russian: Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., Оганесян К.А., Гатаулин Р.Г., Осадчий К.К. Значение метаболических факторов в развитии фибрилляции предсердий при ожирении. Лечебное дело. 2021;2:72-7]. DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12333
3. Stepanova E.V., Loranskaya I.D., Rakitskaya L.G., Mamedova L.D. Obesity as the omni-factor for serious diseases. Effective pharmacotherapy. 2019;15(18):68–77. [Russian: Степанова Е.В., Лоранская И.Д., Ракитская Л.Г., Мамедова Л.Д. Ожирение как универсальный фактор риска серьезных заболеваний. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(18):68-77]. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-18-68-77
4. Litwin SE, Adams TD, Davidson LE, McKinlay R, Simper SC, Ranson L et al. Longitudinal Changes in Cardiac Structure and Function in Severe Obesity: 11-Year Follow-Up in the Utah Obesity Study. Journal of the American Heart Association. 2020;9(12):e014542. DOI: 10.1161/JAHA.119.014542
5. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. Circulation. 2019;140(7):e294–324. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000691
6. Nakanishi K, Daimon M, Yoshida Y, Ishiwata J, Sawada N, Hirokawa M et al. Relation of Body Mass Index to Adverse Right Ventricular Mechanics. The American Journal of Cardiology. 2021;144:137–42. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.12.069
7. Melenovsky V, Hwang S-J, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. European Heart Journal. 2014;35(48):3452–62. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu193
8. Tsygankova O.V., Veretyuk V.V. Phenotypic clusters in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: new data and perspectives. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):81–92. [Russian: Цыганкова О.В., Веретюк В.В. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):81-92]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4436
9. Ovchinnikov A.G., Ageev F.T., Alekhin M.N., Belenkov Yu.N., Vasyuk Yu.A., Galyavich A.S. et al. The role of diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload in the evaluation of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation. Kardiologiia. 2021;60(12):48–63. [Russian: Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Алёхин М.Н., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галявич А.С. и др. Диастолическая трансторакальная стресс-

эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов. Кардиология. 2020;60(12):48–63]. DOI: 10.18087/cardio.2020.12.n1219
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Journal of Heart Failure. 2016;18(8):891–975. DOI: 10.1002/ejhf.592
11. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2019;40(40):3297–317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641
12. Titov V.N., Dmitriev V.A. Obesity as pathology of adipocytes: number of cells, volume of arterial bloodstream,local pools of circulation in vivo, natriuretic peptides and arterial hypertension. Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2015;60(3):4–13. [Russian: Титов В.Н., Дмитриев В.А. Ожирение – патология адипоцитов: число клеток, объем артериального русла, локальные пулы циркуляции in vivo, натрийуретические пептиды и артериальная гипертония. Клиническая лабораторная диагностика. 2015;60(3):4-13]
13. Kozhevnikova M.V., Belenkov Yu.N. Biomarkers in Heart Failure: Current and Future. Kardiologiia. 2021;61(5):4–16. [Russian: Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. Кардиология. 2021;61(5):4-16]. DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1530
14. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA. 2003;289(2):194–202. DOI: 10.1001/jama.289.2.194
15. Sachpekidis C, Sachpekidis V, Moralidis E, Arsos G. Equilibrium radionuclide ventriculography: still a clinically useful method for the assessment of cardiac function? Hellenic Journal of Nuclear Medicine. 2018;21(3):213–20. PMID: 30534636
16. Pierson RN, Kriss JP, Jones RH, Macintyre WJ. Quantitative nuclear cardiography. -New York: Wiley;1975. - 289 p. ISBN 978-0-471-68950-8
17. Miklishanskaya S.V., Mazur N.A., Shestakova N.V. Mechanisms for the formation myocardial fibrosis in norm and in certain cardiovascular diseases, how to diagnose it. Medical Council. 2017;12:75–81. [Russian: Миклишанская С.В., Мазур Н.А., Шестакова Н.В. Механизмы формирования миокардиального фиброза в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Методы его диагностики. Медицинский совет. 2017;12:75-81]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-12-75-81
18. Oneglia A, Nelson MD, Merz CNB. Sex Differences in Cardiovascular Aging and Heart Failure. Current Heart Failure Reports. 2020;17(6):409–23. DOI: 10.1007/s11897-020-00487-7
19. Tromp J, Shen L, Jhund PS, Anand IS, Carson PE, Desai AS et al. Age-Related Characteristics and Outcomes of Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Journal of the American College of Cardiology. 2019;74(5):601–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.05.052
20. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. European Heart Journal. 2015;36(27):1718–27. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv134
21. van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, Falcao-Pires I, Musters RJ, Kupreishvili K et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. Circulation. 2008;117(1):43–51. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728550
22. Jensen MT, Fung K, Aung N, Sanghvi MM, Chadalavada S, Paiva JM et al. Changes in Cardiac Morphology and Function in Individuals With Diabetes Mellitus: The UK Biobank Cardiovascular Magnetic Resonance Substudy. Circulation. Cardiovascular Imaging. 2019;12(9):e009476. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009476
23. Abudureyimu M, Luo X, Wang X, Sowers JR, Wang W, Ge J et al. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in type 2 diabetes mellitus: from pathophysiology to therapeutics. Journal of Molecular Cell Biology. 2022;mjac028. [Online ahead of print]. DOI: 10.1093/jmcb/mjac028
24. Podzolkov V.I., Pokrovskaya A.E., Bazhanova U.S., Vanina D.D., Vargina T.S. Impact of obesity on cardiac structural and functional changes. Russian Open Medical Journal. 2022;11(1):103. DOI: 10.15275/rusomj.2022.0103
25. Ovchinnikov A.G., Potekhina A.V., Ibragimova N.M., Barabanova E.A., Yushchyuk E.N., Ageev F.T. Mechanisms of exercise intolerance in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Part II: The role of right heart chambers, vascular system and skeletal muscles. Kardiologiia. 2019;59(8S):4–14. [Rusian: Овчинников А.Г., Потехина А.В., Ибрагимова Н.М., Барабанова Е.А., Ющук Е.Н., Агеев Ф.Т. Механизмы плохой переносимости физической нагрузки у больных с СНсФВ. Часть II: роль правых камер сердца, сосудов и скелетной мускулатуры. Кардиология. 2019;59(8S):4-14]. DOI: 10.18087/cardio.n393

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2154

Корнева В. А.[1], Захарова Ф. М.[2, 3], Мандельштам М. Ю.[2],
Богословская Т. Ю.[2], Орлов А. В.[4], Васильев В. Б.[2, 3], Кузнецова Т. Ю.[1]

[1] ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

[2] ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

[3] Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

[4] Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Москва, Россия

Анализ клинико-биохимических характеристик пациентов с генетически подтвержденной семейной гиперхолестеринемией

Цель	Сопоставить результаты клинического, лабораторного и генетического обследования пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС).
Материал и методы	Обследованы 112 пациентов, средний возраст 40,2±17,9 года, 49 мужчин. Анализ гена рецептора липопротеидов низкой плотности – ЛНП (LDLR) проводили у пациентов с оценкой по критериям Dutch LipidClinic Network (DLCN) ≥6 баллов. Поиск мутации гена LDLR выполняли с помощью анализа конформационного полиморфизма и последующего секвенирования ДНК отдельных экзонов гена LDLR.
Результаты	Средние показатели липидного состава крови: общий ХС 10,12±2,32 ммоль/л, ХС ЛНП 7,72±2,3 ммоль/л. Липоидная дуга роговицы выявлена у 15% пациентов, сухожильные ксантомы – у 31,8%, ксантелазмы век – у 5,3%. Типы мутаций гена LDLR: миссенс-мутации – 42,8%, мутации, приводящие к преждевременному окончанию синтеза белка, – 41,1%, делеции/инсерции в рамке считывания – 16,1%. У пациентов с ИБС по сравнению с пациентами без ИБС при наличии мутации в 4-м экзоне выявлены достоверно более высокие уровни общий ХС (10,88±2,08 ммоль/л против 8,74±1,57 ммоль/л соответственно; p=0,001) и ХС ЛНП (8,60±2,14 ммоль/л против 6,62±1,79 ммоль/л соответственно; p=0,005). У пациентов с ИБС по сравнению с пациентами без ИБС и мутацией в 9-м экзоне гена LDLR выше был только уровень ХС ЛНП (8,96±1,53 ммоль/л против 6,92±1,59 ммоль/л соответственно; p=0,022). При дифференцированном сравнении пациентов с ИБС в зависимости от выявленного типа мутаций гена LDLR с помощью логистической регрессии получены формулы расчета отношения шансов развития ИБС и инфаркта миокарда (ИМ) с учетом возраста пациента и исходного уровня ЛНП.
Заключение	Частота выявления типов мутаций гена LDLR: миссенс-мутации – 42,8%, мутации, приводящие к преждевременному окончанию синтеза белка, – 41,1%, делеции/инсерции в рамке считывания – 16,1%. Показатели липидного состава крови не различались у пациентов в разных городах и с различными типами мутаций гена LDLR. Выявлены различия в показателях липидного состава крови в зависимости от типов мутаций у больных ИБС.

Ключевые слова	Семейная гиперхолестеринемия; ишемическая болезнь сердца; мутации; ген рецептора липопротеида низкой плотности
Для цитирования	Korneva V.A., Zakharova F.M., Mandelshtam M.Yu., Bogoslovskaya T.Yu., Orlov A.V., Vasilyev V.B. et al. Analysis of Clinical and Biochemical Characteristics of Patients With Genetically Confirmed Familial Hypercholesterolemia in Russian North Western District Residents. Kardiologiia. 2022;62(11):33–39. [Russian: Корнева В.А., Захарова Ф.М., Мандельштам М.Ю., Богословская Т.Ю., Орлов А.В., Васильев В.Б. и др. Анализ клинико-биохимических характеристик пациентов с генетически подтвержденной семейной гиперхолестеринемией. Кардиология. 2022;62(11):33–39].

Автор для переписки	Корнева Виктория Алексеевна. E-mail: vikkorneva@mail.ru

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – врожденный порок метаболизма, чаще с аутосомно-кодоминантным наследованием, сопровождающийся повышенным уровнем общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП), высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза в молодом возрасте, обусловленный мутацией в генах рецептора ЛНП (гена LDLR), аполипопротеида B-100, пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа, и реже в других генах, вызывающих аутосомно-доминантную или аутосомно-рецессивную форму заболевания [1–3]. При СГХС именно ССЗ в молодом возрасте служат первым проявлением заболевания, что свидетельствует о несвоевременной диагностике СГХС [3].

Совокупный экономический ущерб от гиперхолестеринемии в Российской Федерации составляет 1295 трлн руб. в год, включая прямые затраты (неотложная помощь, пособия по инвалидности) и непрямые потери в экономике (потери заработка из-за временной нетрудоспособности; потери внутреннего валового продукта в связи с инвалидностью, преждевременной смертностью в активном трудовом возрасте) [4].

Исследования генетики СГХС систематически проводились в России в Санкт-Петербурге, Москве, Новосибирске, Петрозаводске, и лишь в последнее время с внедрением полногеномного секвенирования немногочисленные мутации гена LDLR найдены в Иванове, Оренбурге, Томске, Омске, Тюмени, Вологде, Кемерово, Владивостоке и Красноярске [5].

В связи с этим пополнение национальной базы данных, а также сопоставление клинических и генетических особенностей заболевания необходимы для улучшения диагностики заболевания в России.

Наиболее часто мутации разных типов у больных СГХС в России выявляются в гене LDLR [6]: мутации, приводящие к преждевременному окончанию синтеза белка на рибосомах (нонсенс-мутации и мутации сдвига рамки считывания), – мутации первого типа; миссенс-мутации (мутации второго типа); делеции/инсерции в рамке считывания (мутации третьего типа). Данная классификация мутаций позволяет разделить их по степени воздействия на функциональную активность рецептора.

Выявление мутаций помогает определить дальнейшую тактику лечения не только пациента, но и его ближайших родственников, тем самым проводить как вторичную, так и раннюю первичную профилактику осложнений атеросклероза.

Цель

Сопоставить результаты клинического, лабораторного и генетического обследования пациентов с СГХС из разных мест проживания на территории России.

Материал и методы

Проанализированы клинические данные и результаты биохимического и генетического обследования 112 пациентов (31 из Петрозаводска и 81 из Санкт-Петербурга), средний возраст 40,2±17,9 года, 49 мужчин. Достоверных различий по возрасту и полу между пациентами из Санкт-Петербурга и Петрозаводска не выявлено (средний возраст жителей Петрозаводска 39,3±17,9 года, 14 мужчин; средний возраст жителей Санкт-Петербурга 41,9±15,6 года, 35 мужчин). СГХС диагностировали по критериям Dutch Lipid Clinic Network Criteria (DLCN). Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации по правам человека и одобрено на заседании Комитета по медицинской этике Петрозаводского ГУ (14 ноября 2013 г.).

Проводили анализ показателей липидного состава крови: уровня ОХС, ХС ЛНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ), а также печеночных трансаминаз (АлАТ, АсАТ), креатинина, мочевины, глюкозы, гормонов щитовидной железы с целью исключения вторичной гиперхолестеринемии при отборе пациентов для генетического обследования. Генетический анализ выполняли у пациентов с оценкой по DLCN ≥6 баллов методом анализа конформационного полиморфизма с последующим секвенированием последовательности гена LDLR. Экзоны гена LDLR амплифицировали методом полимеразной цепной реакции с помощью праймеров с 5'-концевой флуоресцентной меткой цианин Cy5 фирмы «Синтол» [6, 7]. Амплифицированные образцы исследовали с помощью анализа конформационного полиморфизма ДНК [6] при разделении фрагментов на автоматическом секвенаторе «ALFExpress-2», образцы с измененной подвижностью отправляли на секвенирование в фирму «Евроген».

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10.0. Использовались методы описательной статистики – расчет абсолютных и относительных (в %) частот. Для проверки значимости межгруппового различия частот использовали критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера. Для исследования информативности переменных и построения прогностической модели ИБС и инфаркта миокарда (ИМ) применяли пошаговую логистическую регрессию. Данные представлены в виде среднего (Me) и стандартного отклонения (SD).

Результаты

Характерные клинические признаки СГХС – липоидная дуга роговицы, ксантомы, ксантелазмы. Среди пациентов с подтвержденным диагнозом СГХС как клинически, так и генетически, липоидная дуга роговицы выявлена у 17 (15%), сухожильные ксантомы – у 36 (31,8%), ксантелазмы век – у 6 (5,3%). Таким образом, отсутствие данных признаков не исключает диагноза СГХС.

Таблица 1. Показатели липидного состава крови у пациентов с СГХС

Показатель	Пациенты из Петрозаводска (n=31)	Пациенты из Санкт-Петербурга (n=81)	p
ОХС, ммоль/л	10,12±2,32	10,12±2,29	0,998
ЛНП, ммоль/л	7,44±2,23	7,91±2,21	0,331
ЛВП, ммоль/л	1,37±0,55	1,15±0,29	0,012
ТГ, ммоль/л	1,67±0,52	1,63±0,70	0,796

Здесь и далее: СГХС – семейная гиперхолестеринемия.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2232

Таблица 2. Показатели липидного состава крови у пациентов с СГХС с мутациями гена LDLR различного типа

Показатель	Первая группа – пациенты с мутациями первого типа (n=44)	Вторая группа – пациенты с мутациями второго типа (n=46)	Третья группа – пациенты с мутациями третьего типа (n=18)	p_{1-2}; p_{1-3}; p_{2-3}
Возраст, годы	38,2±15,5	43,8±17,3	41,8±	0,104; 0,398; 0,662
ОХС, ммоль/л	9,67±1,99	10,59±2,51	9,98±2,26	0,055; 0,599; 0,364
ЛНП, ммоль/л	7,37±1,84	8,12±2,5	7,82±2,20	0,131; 0,431; 0,658
ЛВП, ммоль/л	1,21±0,35	1,21±0,45	1,23±0,34	0,959; 0,839; 0,834
ТГ, ммоль/л	1,63±0,65	1,62±0,57	1,73±0,81	0,947; 0,600; 0,541

У всех пациентов выявлена выраженная дислипидемия со средними уровнями ОХС 10,12±2,32 ммоль/л, ЛНП 7,72±2,3 ммоль/л, при этом уровни ЛВП и ТГ – в пределах нормы (1,26±0,36 ммоль/л и 1,65±0,68 ммоль/л соответственно). Достоверных различий по концентрации ОХС, ЛНП, ТГ между пациентами из Санкт-Петербурга и Петрозаводска не выявлено (табл. 1).

Генетическая характеристика пациентов с СГХС

В обследуемой группе пациентов наиболее часто выявлялись миссенс-мутации – у 48 (42,8%) и мутации, приводящие к преждевременному окончанию синтеза белка, – у 46 (41,1%). Делеции/инсерции в рамке считывания выявлены у 18 (16,1%) пациентов.

Было проведено сопоставление показателей липидного состава крови пациентов с типами мутаций (табл. 2). У пациентов из Санкт-Петербурга и Петрозаводска не выявлено различий по показателям липидного состава крови в зависимости от типа мутации гена LDLR. Не выявлено достоверных различий у пациентов, относящихся к одной группе мутаций, но проживающих в разных городах. Единственное исключение – более высокий уровень ЛВП среди пациентов с мутациями первого типа у жителей Петрозаводска (1,50±0,36 ммоль/л) по сравнению с жителями Санкт-Петербурга (1,11±0,30 ммоль/л; p=0,003).

Наибольшее количество мутаций, выявленных у пациентов из Петрозаводска и Санкт-Петербурга, локализовались в 4-м экзоне – у 38 (33,6%) и 9-м экзоне – у 27 (23,8%) пациентов, данные экзоны являются наиболее протяженными в гене. В 8-м экзоне мутаций не выявлено. Частота мутаций в других экзонах: во 2-м – у 3 (2,65%) пациентов, в 3-м – у 9 (7,96%), в 5-м – у 2 (1,8%), в 6-м – у 9 (7,96%), в 7-м – у 5 (4,4%), в 10-м – у 2 (1,76%), в 11-м – у 2 (1,76%), в 12-м – у 6 (5,3%), в 13-м – у 4 (3,5%), в 14-м – у 1 (0,88%), в 15-м – у 3 (2,7%), в 16-м – у 3 (2,6%), в 17-м – у 1 (0,88%) пациента.

ИБС и мутации гена LDLR

ИБС диагностирована у 46 пациентов – у 10 (32,3%) из Петрозаводска и у 36 (44,4%) из Санкт-Петербурга. ИМ в анамнезе был у 26 больных: у 7 (22,5%) из Петрозаводска и у 19 (23,4%) из Санкт-Петербурга.

При наличии мутации в 4-м экзоне выявлены более высокие уровни ОХС (10,88±2,08 ммоль/л), ЛНП (8,60±2,14 ммоль/л) и ТГ (1,96±0,86) по сравнению с таковыми у пациентов без ИБС (уровень ОХС 8,74±1,57 ммоль/л, p=0,001; ЛНП 6,62±1,79 ммоль/л, p=0,005; ТГ 1,28±0,47 ммоль/л, p=0,005). У пациентов с ИБС и мутацией в 9-м экзоне гена LDLR выше был только уровень ЛНП (8,96±1,53 ммоль/л); у пациентов без ИБС – 6,92±1,59 ммоль/л (p=0,022). Результаты представлены в табл. 3.

У пациентов с мутацией в 3-м экзоне выявлен более низкий уровень ЛВП в подгруппе пациентов с ИБС (1,10±0,09 ммоль/л по сравнению с таковым у лиц без ИБС – 1,35±0,12 ммоль/л; p=0,027). Статистическая обработка различий в показателях липидного состава крови из-за ограниченного размера выборки невозможна при локализации мутаций во 2, 5, 7, 8, 10, 11 и 13-м экзонах. При локализации мутаций в 6-м и 12-м экзонах достоверных различий между показателями не выявлено.

При сравнении пациентов с ИБС из обоих городов с подгруппой пациентов без ИБС (табл. 4) выявлено, что пациенты с ИБС старше (51,1±10,1 года), чем лица без ИБС (35,1±16,5 года). У пациентов с ИБС с выявленной мутацией гена LDLR были выше, чем у пациентов без ИБС, уровни ОХС (11,01±2,1 и 9,23±2,03 ммоль/л соответственно; p=0,000070), а также холестерина

Таблица 3. Показатели липидного состава крови у пациентов с различной локализацией мутации (экзоны) в зависимости от наличия ИБС

Параметр	Пациенты без ИБС (n=58)	Пациенты с ИБС (n=39)	p
4-й экзон			
Число пациентов	20	17	–
ОХС, ммоль/л	8,74±1,57	10,88±2,08	0,001
ЛНП, ммоль/л	6,62± 1,79	8,60±2,14	0,005
ЛВП, ммоль/л	1,33± 0,32	1,20±0,36	0,255
ТГ, ммоль/л	1,28± 0,47	1,96±0,86	0,005
9-й экзон			
Число пациентов	16	5	–
ОХС, ммоль/л	9,59±2,58	10,74±1,39	0,358
ЛНП, ммоль/л	6,92±1,59	8,96±1,53	0,022
ЛВП, ммоль/л	1,23±0,56	1,29±0,39	0,825
ТГ, ммоль/л	1,52±0,47	1,08±0,23	0,065

Таблица 4. Показатели липидного состава крови у пациентов с ИБС и мутацией гена LDLR

Параметр	Пациенты с ИБС (n=46)	Пациенты без ИБС (n=66)	p
Возраст, годы	51,1 ±10,1	35,1±16,5	0,000001
ОХС, ммоль/л	11,01±2,1	9,23±2,03	0,000070
ЛНП, ммоль/л	8,88±2,18	6,97±1,97	0,00003
ЛВП, ммоль/л	1,17±0,33	1,26±0,42	0,314
ТГ, ммоль/л	1,85±0,78	1,51±0,54	0,014

Таблица 5. Показатели липидного состава крови у пациентов с ИМ и мутацией гена LDLR

Параметр	Пациенты с ИМ (n=26)	Пациенты без ИМ (n=87)	p
Возраст, годы	49,8±11,9	38,4±16,7	0,002
ОХС, ммоль/л	10,95±2,5	9,60±2,02	0,008
ЛНП, ммоль/л	8,87±2,62	7,35±1,99	0,004
ЛВП, ммоль/л	1,09±0,32	1,27±0,40	0,048
ТГ, ммоль/л	1,84±0,67	1,58±65	0,100

ЛНП (8,88±2,18 и 6,97±1,7 ммоль/л соответственно; p=0,00003) и ТГ (1,85±0,78 и 1,51±0,54 ммоль/л соответственно; p=0,014). Уровень ЛВП достоверно не различался между подгруппами.

Пациенты с ИМ с мутацией гена LDLR были старше (49,8±11,9 года) по сравнению с пациентами без ИМ (38,4±16,7 года; p=0,002). Данные представлены в табл. 5.

Пациенты с ИМ характеризовались более высокими уровнями ОХС (10,95±2,5 ммоль/л), ЛНП (8,87±2,62 ммоль/л) и ТГ (1,84±0,67 ммоль/л) по сравнению с пациентами без ИМ в анамнезе, имевших уровень ОХС 9,60±2,02 ммоль/л (p=0,008), ЛНП 7,35±1,99 ммоль/л (p=0,004). Уровень ЛВП у пациентов с ИМ был ниже (1,09±0,32 ммоль/л) по сравнению с пациентами без ИМ (1,27±0,40 ммоль/л; p=0,048).

Нами также проведено дифференцированное сравнение пациентов с ИБС и без ИБС в зависимости от того, мутации какого типа выявлены у пациентов (табл. 6). Пациенты с ИБС и мутациями первого типа были старше (50,1±9,3 года) по сравнению с пациентами без ИБС (30,4±13,8 года; p=0,00001). У подгруппы с ИБС и мутациями первого типа был выше уровень ОХС (10,75±1,82 ммоль/л) и ЛНП (8,55±0,34 ммоль/л) по сравнению с пациентами без ИБС (уровень ОХС 8,75±1,6 ммоль/л; p=0,0008) и ЛНП (6,57±1,40 ммоль/л; p=0,0006). Пациенты с ИБС и мутациями второго типа были старше (53,6±12,6 года) пациентов без ИБС (39,2±18,1 года; p=0,014). У подгруппы с ИБС и мутациями второго типа был выше уровень ЛНП (9,35±2,65 ммоль/л, p=0,026). Пациенты с ИБС и мутациями третьего типа были старше (49,2±7,6 года) пациентов без ИБС (34,3±16,3 года; p=0,024). У подгруппы с ИБС и мутациями третьего типа выше уровень

Таблица 6. Показатели липидного состава крови у пациентов с ИБС и с мутациями гена LDLR различного типа

Параметр	Пациенты без ИБС (n=58)	Пациенты с ИБС (n=39)	p
Мутации первого типа			
Число пациентов	22	17	–
Возраст, годы	30,4±13,8	50,1±9,3	0,00001
ОХС, ммоль/л	8,75±1,6	10,75±1,82	0,0008
ЛНП, ммоль/л	6,57±1,40	8,55±0,34	0,0006
ЛВП, ммоль/л	1,25±0,35	1,20±0,76	0,695
ТГ, ммоль/л	1,47±0,55		0,079
Мутации второго типа			
Число пациентов	27	13	–
Возраст, годы	39,2±18,1	53,6±12,6	0,014
ОХС, ммоль/л	9,79±2,35	11,20±2,54	0,093
ЛНП, ммоль/л	7,35±2,38	9,35±2,65	0,026
ЛВП, ммоль/л	1,23±0,51	1,17±0,32	0,705
ТГ, ммоль/л	1,56±0,58	1,73±0,60	0,425
Мутации третьего типа			
Число пациентов	9	9	–
Возраст, годы	34,3±16,3	49,2±7,6	0,024
ОХС, ммоль/л	8,75±1,75	11,20±2,1	0,016
ЛНП, ммоль/л	6,81±1,78	8,82±2,21	0,050
ЛВП, ммоль/л	1,34±0,31	1,12±0,35	0,175
ТГ, ммоль/л	1,46±0,40	2,01±1,04	0,162

ОХС (11,20±2,1 ммоль/л) и ЛНП (8,82±2,21 ммоль/л) по сравнению с пациентами без ИБС (уровень ОХС 8,75±1,75 ммоль/л; p=0,016 и ЛНП 6,81±1,78 ммоль/л; p=0,050).

В ходе логистического регрессионного анализа получены формулы оценки отношения шансов (ОШ) ИБС у пациентов с мутациями различного типа с учетом возраста и исходного уровня ЛНП:

- Мутация второго типа:

Мужчины: ОШ = exp (-7,33 + 0,08·×Возраст + 0,43×ЛНП)
Женщины: ОШ = exp (–8,58 + 0,08×Возраст + 0,43×ЛНП)

- Мутация первого или третьего типа:

Мужчины: ОШ = exp (–6,03 + 0,08×Возраст + 0,43×ЛНП)
Женщины: ОШ = exp (–7,28 + 0,08×Возраст + 0,43×ЛНП)

Табл. 7–16 для расчета вероятности ИБС и ИМ представлены в Приложении, размещенном на сайте журнала «Кардиология» (адрес сайта: https://lib.ossn.ru/jour). На рис. 1 отражено распределение вероятности ИБС в зависимости от типа мутации и возраста пациентов при уровне ЛНП 5 ммоль/л. Так, в возрасте 40 лет у женщин с уровнем ЛНП 5 ммоль/л и вторым типом мутации (миссенс-мутации) вероятность ИБС составляет 3,8% (табл. 7), при мутациях, относящихся к первому или третьему типу, вероятность ИБС у женщин достигает 12,7% (табл. 8). У мужчин с уровнем ЛНП 5 ммоль/л и вторым типом мутаций в возрасте 40 лет вероятность ИБС выше, чем у женщин, составляя 12,1% (табл. 9); у пациентов с мутациями первого и третьего типа – 33,6% (табл. 10).

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2232

Рисунок 1. Вероятность ИБС у женщин и мужчин с различными типами мутаций гена LDLR и уровнем ХС ЛНП

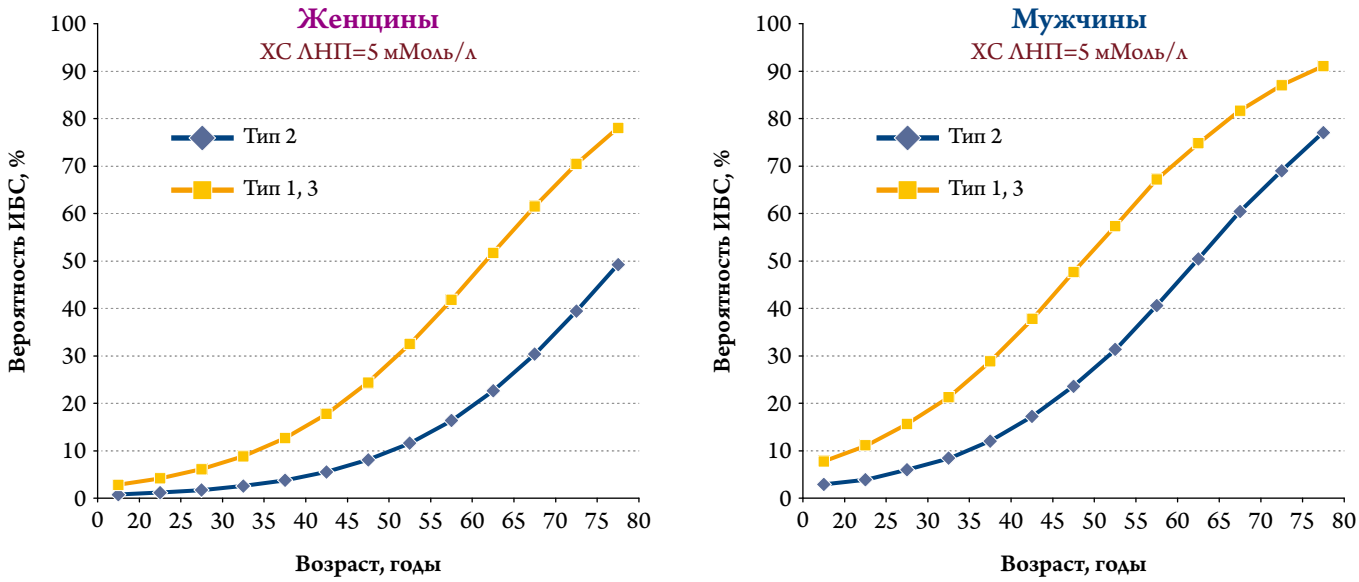
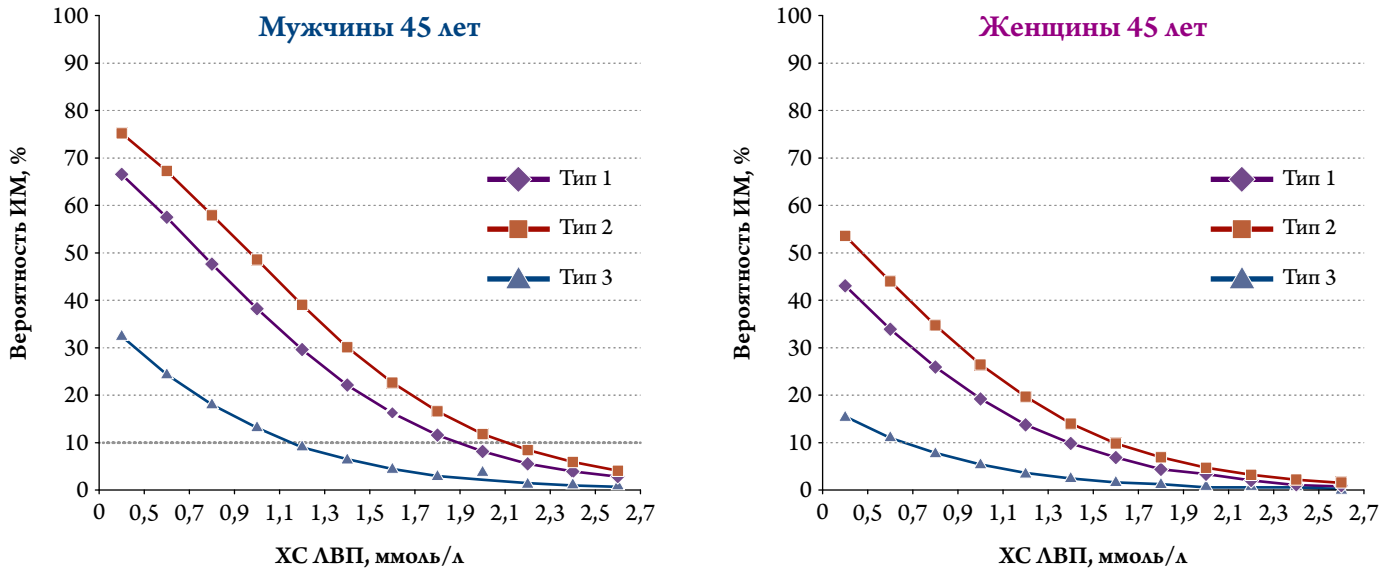


Рисунок 2. Вероятность развития ИМ у мужчин 45 лет в зависимости от типа мутаций гена LDLR и уровня ХС ЛВП

Рисунок 3. Вероятность развития ИМ у женщин 45 лет в зависимости от типа мутаций гена LDLR и уровня ХС ЛВП



Отношение шансов развития ИМ ассоциировалось прежде всего со снижением уровня ЛВП

Ниже представлены формулы расчета ОШ развития ИМ у пациентов с различными типами мутаций в зависимости от уровня ЛВП:

- Для мутаций первого типа:

у мужчин: ОШ = exp (–0,13 + 0,04 × Возраст – 1,95 × ЛВП)
у женщин: ОШ = exp (–1,1 + 0,04 × Возраст – 1,95 × ЛВП)

- Для мутаций второго типа:

у мужчин: ОШ = exp (0,29 + 0,04 × Возраст – 1,95 × ЛВП)
у женщин: ОШ = exp (–0,68 + 0,04 × Возраст – 1,95 × ЛВП)

- Для мутаций третьего типа:

у мужчин: ОШ = exp (1,56 + 0,04 × Возраст – 1,95 × ЛВП)
у женщин: ОШ = exp (–2,53 + 0,04 × Возраст – 1,95 × ЛВП)

На рис. 2 и 3 представлен пример вероятности ИМ у пациентов 45 лет с учетом типа мутации, уровня ХС ЛВП, пола. Так, в возрасте 45 лет у мужчин с уровнем ХС ЛВП 0,9 ммоль/л при втором типе мутаций вероятность ИМ составляет 58,3% (табл. 15), при мутациях первого типа – 47,8% (табл. 14), при третьем типе (делеции/инсерции в рамке считывания) вероятность ИМ достигает 18,02% (табл. 16). У женщин этого же возраста с уровнем ХС ЛВП 0,9 ммоль/л при втором типе мутаций вероятность ИМ ниже, чем у мужчин, составляя 34,6% (как и у мужчин, при этом типе мутаций вероятность ИМ максимальная, табл. 12); у пациентов с мутациями первого типа – прак-

тически в 2 раза ниже, 25,8% (табл. 11), третьего типа – 7,69% (табл. 13), что в 3 раза ниже, чем у мужчин со сходными показателями.

Обсуждение

СГХС является мало диагностируемым заболеванием, в ряде стран частота выявления данной нозологии составляет менее 1% [1]. В рамках исследования ЭССЕ–РФ распространенность определенной СГХС, согласно модифицированным голландским критериям, составила 1:407 человек, а вероятной СГХС – 1:148 [8]. Предположительно число лиц с гетерозиготной формой СГХС в России может достигать 1 млн, и большинство из них на данный момент не выявлено [8].

Высокая смертность при СГХС обусловлена более ранним, чем в среднем в популяции, дебютом ИБС; СГХС служит причиной преждевременной сердечно-сосудистой смерти в 20% случаев [9–12]. Однако несмотря на высокую вероятность развития ССЗ в молодом возрасте у пациентов с моногенной СГХС, ряд пациентов имеют нормальную продолжительность жизни без гиполипидемической терапии [13]. Учет разнообразия фенотипических проявлений СГХС позволяет проводить индивидуальную стратификацию риска развития сердечно-сосудистых осложнений, осуществлять выбор своевременной и адекватной терапии.

При обследовании наших пациентов из Петрозаводска и Санкт-Петербурга установлено, что липоидная дуга роговицы, ксантомы, ксантелазмы – выявляются не у всех пациентов, даже среди лиц с определенной СГХС. Так, среди обследованных пациентов с клиническим и генетическим подтверждением СГХС липоидная дуга роговицы выявлена у 15%, сухожильные ксантомы – у 31,8% пациентов, ксантелазмы век – у 5,3% пациентов. Согласно полученным данным, отсутствие ксантелазм век, липоидной дуги роговицы, ксантом не исключает диагноза СГХС, что подтверждается данными других исследований; распространенность имеет гендерные различия, зависит от возраста пациентов, уровня ОХС и ЛНП [14]. Ранее мы сравнивали генетические черты СГХС у пациентов из Петрозаводска и Санкт-Петербурга, при этом была выявлена лишь одна общая мутация, северокарельская – c.925-931delCCCATCA, p. (Pro309fs), FH North Karelia [15]. К настоящему времени количество мутаций, обнаруженных как в Санкт-Петербурге, так и в Петрозаводске, увеличилось до четырех – общими оказались еще три мутации: c.1202T>A, p. (Leu401His) [16, 17]; c.1775G>A, p. (Gly592Glu) [17–19]; c.2389G>A, p. (Val797Met) [16, 17]. Полные списки мутаций гена LDLR в Петрозаводске и Санкт-Петербурге с подробным описанием приведены в табл. 17 Приложения. Однако частота выявления различных типов мутаций гена LDLR была схожей: миссенс-мутации – 42,5%, мутации, приводящие к преждевременному окончанию синтеза белка, – 40,7%, делеции/инсерции в рамке считывания выявлены у 15,9%, схожей была и наиболее частая локализация мутаций в так называемых горячих экзонах. При этом показатели липидного состава не различались у пациентов в разных городах и с различными типами мутаций. У пациентов с ИБС более высокие уровни ОХС, ХС ЛНП и ТГ выявлены при локализации мутации в 4-м экзоне, более высокий уровень ХС ЛНП – при локализации в 9-м экзоне. Полученные данные позволили рассчитать вероятность развития ИБС и ИМ в зависимости от типов мутаций, возраста и пола.

В настоящее время предпринимается попытка стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СГХС; существует несколько прогностических шкал (Монреальская шкала, данные регистра SAFEHEART), основывающихся на учете вклада классических факторов в риск развития ССЗ у пациентов с СГХС [20, 21]. При СГХС выявлены и отличия во влиянии факторов риска на развитие ССЗ по сравнению с общей популяцией. Так, у пациентов с СГХС повышенный уровень гомоцистеина играет меньшую роль, а снижение уровня ЛВП – большую роль в качестве фактора риска развития атеросклероза. Такое изменение вклада факторов риска по сравнению с общей популяцией связывают с влиянием повышенного уровня ЛНП [22, 23].

Нами продемонстрировано, что вероятность развития ИБС у пациентов с СГХС в большей степени коррелировала с возрастом пациента и уровнем ЛНП, в то время как ИМ – с уровнем ЛВП.

Ограничения исследования

Проведено секвенирование кодирующей области гена LDLR, а не таргетное или полноэкзомное секвенирование, что не позволяло выявить мутации других генов, вызывающих СГХС, а также интронные мутации гена LDLR. Относительно небольшой объем выборки не позволяет с уверенностью говорить о полной характеристике мутационного спектра. Наконец, многие новые мутации не были функционально охарактеризованы, т. е. заключение о патогенности делалось по сегрегационному анализу и аналогиям с функционально охарактеризованными мутациями, а не прямым тестом на активность рецептора в культивируемых фибробластах.

Заключение

Частота выявления различных типов мутаций гена рецептора липопротеидов низкой плотности: миссенс-мутации – 42,8%; мутации, приводящие к преждевременному окончанию синтеза белка, – 41,1%; делеции/инсерции в рамке считывания – 16,1%. Показатели липидного состава крови не различались у пациентов

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2232

в разных городах и с различными типами мутаций. Рассчитана вероятность развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда в зависимости от типов мутаций гена рецептора липопротеидов низкой плотности, возраста и пола.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.07.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Berberich AJ, Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. Nature Reviews Cardiology. 2019;16(1):9–20. DOI: 10.1038/s41569-018-0052-6
2. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. Nature Reviews Disease Primers. 2017;3(1):17093. DOI: 10.1038/nrdp.2017.93
3. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal. 2013;34(45):3478–90. DOI: 10.1093/eurheartj/eht273
4. Kontsevaya A.V., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Khudyakov M.B., Karpov O.I., Drapkina O.M. Economic burden of hypercholesterolemia in the Russian Federation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(3):393–401. [Russian: Концевая А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Худяков М.Б. Карпов О.И., Драпкина О.М. Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(3):393-401]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401
5. Vasilyev V.B., Zakharova F.M., Bogoslovskaya T.Yu., Mandelshtam M. Yu. Analysis of the low density lipoprotein receptor gene (LDLR) mutation spectrum in Russian familial hypercholesterolemia. Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2022;26(3):319–26. [Russian: Васильев В.Б., Захарова Ф.М., Богословская Т.Ю., Мандельштам М.Ю. Анализ спектра мутаций гена рецептора липопротеинов низкой плотности (LDLR) в России. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2022;26(3):319-26]. DOI: 10.18699/VJGB-22-38
6. Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. Human Mutation. 1992;1(6):445–66. DOI: 10.1002/humu.1380010602
7. Jensen HK, Jensen LG, Hansen PS, Faergeman O, Gregersen N. High sensitivity of the single-strand conformation polymorphism method for detecting sequence variations in the low-density lipoprotein receptor gene validated by DNA sequencing. Clinical Chemistry. 1996;42(8 Pt 1):1140–6. PMID: 8697568
8. Ershova AI, Meshkov AN, Bazhan SS, Storozhok MA, Efanov AY, Medvedeva IV et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. PLOS ONE. 2017;12(7):e0181148. DOI: 10.1371/journal.pone.0181148
9. Neefjes LA, ten Kate G-JR, Alexia R, Nieman K, Galema-Boers AJ, Langendonk JG et al. Accelerated subclinical coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2011;219(2):721–7. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.052
10. Pang J, Poulter EB, Bell DA, Bates TR, Jefferson V-L, Hillis GS et al. Frequency of familial hypercholesterolemia in patients with early-onset coronary artery disease admitted to a coronary care unit. Journal of Clinical Lipidology. 2015;9(5):703–8. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.07.005
11. Krogh HW, Mundal L, Holven KB, Retterstøl K. Patients with familial hypercholesterolaemia are characterized by presence of cardiovascular disease at the time of death. European Heart Journal. 2016;37(17):1398–405. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv602
12. Gidding SS, Ann Champagne M, de Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2015;132(22):2167–92. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000297
13. Sijbrands EJG, Westendorp RG, Defesche JC, de Meier PH, Smelt AH, Kastelein JJ. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. BMJ. 2001;322(7293):1019–23. DOI: 10.1136/bmj.322.7293.1019
14. Meshkov A.N., Malyshev P.P., Kukharchuk V.V. Familial hypercholesterolemia in Russia: genetic and phenotypic characteristics. Therapeutic Archive. 2009;81(9):23–8. [Russian: Мешков А.Н., Малышев П.П., Кухарчук В.В. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика. Терапевтический архив. 2009;81(9):23-8. PMID: 19827648]
15. Komarova TY, Korneva VA, Kuznetsova TY, Golovina AS, Vasilyev VB, Mandelshtam MY. Familial hypercholesterolemia mutations in Petrozavodsk: no similarity to St. Petersburg mutation spectrum. BMC Medical Genetics. 2013;14(1):128. DOI: 10.1186/1471-2350-14-128
16. Zakharova FM, Damgaard D, Mandelshtam MY, Golubkov VI, Nissen PH, Nilsen GG et al. Familial hypercholesterolemia in St.-Petersburg: the known and novel mutations found in the low density lipoprotein receptor gene in Russia. BMC Medical Genetics. 2005;6(1):6. DOI: 10.1186/1471-2350-6-6
17. Korneva VA, Kuznetsova TYu, Bogoslovskaya TYu, Polyakov DS, Vasilyev VB, Orlov AV et al. Cholesterol Levels in Genetically Determined Familial Hypercholesterolaemia in Russian Karelia. Cholesterol. 2017;2017:9375818. DOI: 10.1155/2017/9375818
18. Zakharova F.M., Golubkov V.I., Mandelshtam M.Yu., Lipovetskii B.M., Gaitskhoki V.S. Identification of novel missense mutation G571E, novel silent mutation H229H, nonsense mutation C74X, and four single nucleotide polymorphisms in the low-density lipoprotein receptor gene in patients with familial hypercholesterolemia from St. Petersburg. Bioorganic chemistry. 2001;27(5):393–6. [Russian: Захарова Ф.М., Голубков В.И., Мандельштам М.Ю., Липовецкий Б.М., Гайцхоки В.С. Идентификация новой миссенс-мутации G571E, новой молчащей мутации H229H, нонсенс-мутации C74X и четырех однонуклеотидных полиморфизмов в гене рецептора липопротеидов низкой плотности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в Санкт-Петербурге. Биоорганическая химия. 2001;27(5):393-6]
19. Miroshnikova V, Romanova O, Ivanova O, Fedyakov M, Panteleeva A, Barbitoff Y et al. Identification of novel variants in the LDLR gene in Russian patients with familial hypercholesterolemia using targeted sequencing. Biomedical Reports. 2020;14(1):15. DOI: 10.3892/br.2020.1391
20. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernández-Pérez C, Muñiz O, Díaz-Díaz JL et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). Circulation. 2017;135(22):2133–44. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541
21. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health. Journal of the American College of Cardiology. 2018;72(10):1141–56. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.046
22. Allard MD, Saeedi R, Yousefi M, Frohlich J. Risk stratification of patients with familial hypercholesterolemia in a multi-ethnic cohort. Lipids in Health and Disease. 2014;13(1):65. DOI: 10.1186/1476-511X-13-65
23. Ray KK, Hovingh GK. Familial hypercholesterolaemia: a common disease. European Heart Journal. 2016;37(17):1395–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw130

Кожевникова М.В., Кривова А.В., Коробкова Е.О., Агеев А.А., Шестакова К.М., Москалева Н.Е., Апполонова С.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н.
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Сравнительный анализ содержания триптофана и метаболитов кинуренинового и серотонинового путей у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца

Цель	Сравнительный анализ содержания триптофана (Трп) и его метаболитов в сыворотке крови лиц без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и пациентов с такими ССЗ, как артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС).
Материал и методы	В исследование был включен 131 участник: в группу АГ вошло 58 участников, среди которых 11 были с доказанным периферическим атеросклерозом, в группу ИБС вошли 46 человек, контрольная группа составила 27 участников без признаков ССЗ. Для измерения концентраций Трп и его метаболитов в плазме крови использовали сверхпроизводительную жидкостную хроматографию в сочетании с тройным квадрупольным анализатором.
Результаты	При сравнении трех групп было выявлено статистически значимое различие по уровню концентраций триптофана (p=0,029), кинуренина (p<0,001), соотношения кинуренин:Трп (p<0,001), хинолиновой (p=0,007) и кинурениновой (p=0,003) кислот, серотонина (p<0,001), 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) (p=0,011). При дополнительном разделении группы пациентов с АГ на подгруппы без периферического атеросклероза и с доказанным периферическим атеросклерозом различия между группами сохранялись по уровням кинуренина, соотношения кинуренин:Трп, хинолиновой и кинурениновой кислот, серотонина, 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК). Также были выявлены взаимосвязи между концентрациями исследуемых метаболитов и лабораторно-инструментальными данными, в большей степени с маркерами воспаления.
Заключение	По результатам анализа содержания триптофана и его метаболитов в сыворотке крови у пациентов с ССЗ было выявлено нарастание уровней кинуренина, соотношения кинуренин:Трп, хинолиновой, кинурениновой кислот и 5-ГИУК, а также снижение концентраций триптофана и серотонина в группах АГ, АГ с наличием доказанного периферического атеросклероза и ИБС.

Ключевые слова	Триптофан; катаболизм триптофана; артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца
Для цитирования	Kozhevnikova M.V., Krivova A.V., Korobkova E.O., Ageev A.A., Shestakova K.M., Moskaleva N.E. et al. Comparative analysis of tryptophan and downstream metabolites of the kynurenine and serotonin pathways in patients with arterial hypertension and coronary artery disease. Kardiologiia. 2022;62(11):40–48. [Russian: Кожевникова М.В., Кривова А.В., Коробкова Е.О., Агеев А.А., Шестакова К.М., Москалева Н.Е. и др. Сравнительный анализ содержания триптофана и метаболитов кинуренинового и серотонинового путей у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2022;62(11):40–48].

Автор для переписки	Кривова Анастасия Викторовна. E-mail: krivovanastya@yandex.ru

Введение

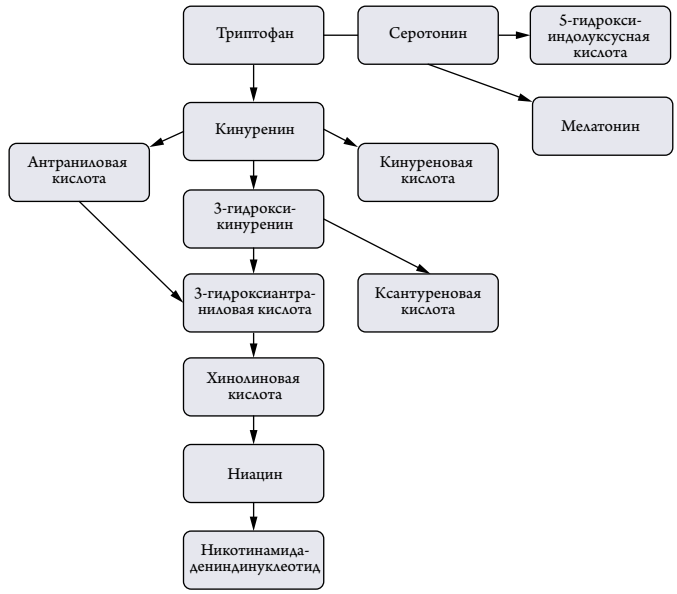
Исследования последних лет продемонстрировали участие провоспалительных цитокинов в развитии и прогрессировании атеросклероза [1]. Более того, данные исследования CANTOS показали эффективность противовоспалительной терапии в отношении снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда [2]. Предполагается, что повышение активности провоспалительных цитокинов приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, усилению пролиферации гладкомышечных клеток и активации макрофагов [3]. Активация клеток сопровождается метаболическими изменениями, такими как альтернация гликолиза трикарбоновой кислоты, b-окисление и окислительное фосфорилирование жирных кислот, нарушение синтеза и метаболизма аминокислот. Одним из важных компонентов регуляции системного воспаления и иммунного ответа является катаболизм триптофана, сдвиг в метаболических путях которого возникает на более ранних, в том числе доклинических, этапах развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Триптофан (Трп) – одна из незаменимых аминокислот, которая в своей структуре содержит ароматическое ядро индола. Кинурениновый путь (КУП) является основным путем мета-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2283

болизма Трп, при котором происходит разрушение индольного кольца вследствие окисления, катализируемого индоламин-2,3-диоксигеназой (ИДО) или триптофан-2,3-диоксигеназой с образованием кинуренина. В свою очередь, кинуренин, являясь субстратом для различных ферментов, превращается в антраниловую, кинуреновую, ксантуреновую и хинолиновую кислоты. В конечном счете завершением КУП является продукция кофермента никотинамидадениндинуклеотид (НАД+) из хинолиновой кислоты [4]. В меньшей степени Трп расходуется на образование серотонина и мелатонина с помощью фермента триптофангидроксилазы, тогда как часть идет на бактериальную деградацию, в результате чего образуются индольные кислоты и индол [4]. С учетом большого разнообразия производных триптофанового цикла, получаемых в ходе одного из трех путей превращения (кинуренинового, серотонинового и индольного) (рис. 1), вовлеченность метаболитов Трп в патологические процессы активно исследуется в настоящее время.

Так, в настоящее время наиболее хорошо изучена роль метаболитов серотонинового пути при нервно-психических заболеваниях, таких как шизофрения, депрессивные расстройства, хроническая бессонница, нарушения когнитивных функций и т. д. [5–8]. Также в последние годы исследование роли Трп при системном воспалении получает широкое распространение в области ССЗ [9–11]. Наибольший интерес в регуляции воспаления представляет изучение активности КУП. Считается, что активация провоспалительными цитокинами экспрессии фермента ИДО способствует распаду Трп по КУП с увеличением продукции хинолиновой и ксантуреновой кислот. Кроме того, увеличивается и экспрессия фермента кинуренинмонооксигеназы, приводящей к повышенному образованию хинолиновой и ксантуреновой кислот. Стоит отметить, что последняя вносит существенный вклад в развитие метаболического синдрома и диабета [4]. Сдвиг метаболизма Трп в сторону КУП, обусловленный активацией цитокинов, дает возможность предположить, что метаболиты КУП могут являться отражением системного воспаления и их концентрации в плазме крови могут изменяться при ССЗ, что, в свою очередь, может помочь выявить эти заболевания на более ранних стадиях. Несмотря на то, что исследования катаболизма Трп при ССЗ получают все большее распространение, работ по сравнительному анализу содержания метаболитов у клинически здоровых людей, пациентов с факторами риска развития атеросклероза и пациентов с клинически выраженным атеросклерозом не проводилось. Это позволило сформулировать гипотезу: по мере развития и прогрессирования ССЗ уровень метаболитов Трп будет прогрессивно изменяться, а значит, уже на ранней (доклинической) стадии заболевания, концентрация циркулирующих метаболитов может явиться индикатором болезни.

Рисунок 1. Кинурениновый и серотониновый пути катаболизма триптофана



Цель

Сравнительный анализ содержания Трп и его метаболитов в сыворотке крови у пациентов с ССЗ (артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС)) и у лиц без признаков ССЗ.

Материал и методы

В рамках представленного исследования был обследован 131 пациент на базе отделения кардиологии № 1 УКБ № 1 Сеченовского университета в период с 2018 по 2020 г. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Сеченовского университета, исследование соответствовало этическим принципам проведения медицинских исследований с участием людей, изложенных в Хельсинкской декларации. Группу контроля составили лица без ССЗ (n=27, группа 1). В исследование были включены пациенты с АГ (n=58, группа 2) и пациенты с ИБС (n=46, группа 3). В группы АГ и ИБС пациенты включались при наличии верифицированного диагноза АГ или ИБС в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [12, 13]. Для выявления атеросклероза периферических артерий проводилось ультразвуковое допплерографическое исследование (УЗДГ) брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий нижних конечностей, благодаря чему в группе АГ идентифицировано 11 пациентов с наличием стенозирующего периферического атеросклероза. Для визуализации и оценки степени поражения коронарных артерий (КА) проводилась коронароангиография (КАГ) или мультиспиральная ком-

пьютерная томография (МСКТ), в зависимости от предтестовой вероятности (ПТВ) ИБС, которая рассчитывалась с помощью шкалы CAD Consortium [14].

К критериям невключения относились вторичные формы АГ, острая и хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, приобретенные и врожденные пороки сердца, гемодинамически значимые клапанные поражения, кардиомиопатии, бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких в стадии обострения, заболевания соединительной ткани, онкологические заболевания, хронические вирусные инфекции, заболевания желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы в стадии обострения, хроническая болезнь почек 4–5-й стадии.

Всем пациентам проводили оценку антропометрических показателей, общеклиническое обследование (измерение офисного систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), биохимический и гормональный анализы крови, эхокардиография) (см. табл. 1 и 2, представленные в дополнительных материалах на сайте журнала). В обеих группах число мужчин и женщин было сопоставимым, однако группы различались по возрасту, индексу массы тела (ИМТ) и наличию дислипидемии. На момент включения в исследование среди пациентов с АГ комбинированную антигипертензивную терапию получали 58,6%: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) (75,9%), β-блокаторы (ББ) (43,1%), блокаторы кальциевых каналов (БКК) (22,4%), диуретики (34,5%). Пациенты с ИБС находились на терапии: иАПФ или БРА (60,9%), ББ (63,0%), БКК (19,6%), диуретики (28,3%), антиагреганты (65,2%). Гиполипидемическую терапию получали 34,5% в группе АГ и 65,2% в группе ИБС.

Профилирование метаболитов, связанных с катаболизмом триптофана, было проведено в Лаборатории фармакокинетики и метаболомного анализа Института трансляционной медицины и биотехнологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Университет им. И. М. Сеченова). Для проведения метаболомного анализа проводился забор венозной крови утром натощак в две пробирки, содержащие дегидратдикалиевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты. Для оценки профиля продуктов распада триптофана проводили количественное определение эндогенных соединений кинуренинового и серотонинового путей (рис. 1). Количественный анализ выполняли с использованием смеси изотопно-меченых стандартов исследуемых соединений.

Таблица 1. Различия уровня Трп и его производных между группой контроля и группами с ССЗ: АГ без атеросклероза, АГ с доказанным периферическим атеросклерозом и ИБС

Метаболиты	Группа 1 (контроль; n=27)	Группа 2а (АГ без атеросклероза; n=47)	Группа 2б (АГ с атеросклерозом; n=11)	Группа 3 (ИБС; n=46)	p
Трп	49 823,09 (45 302,29;55278,25)	47 192,10 (41 652,91;51 621,69)	45 930,12 (42 207,88;52 200,23)	45 323,39 (40 254,81;49 533,31)	0,068[a]
Кинуренин	1204,02 (979,91;1368,74)	1304,26 (1092,89;1477,26)	1513,81 (1261,41;1720,65)	1491,02 (1302,16;1656,96)	<0,001[a] p_{1-3}=0,002[b] p_{2a-3}=0,033[b]
Соотношение кинуренин:Трп	0,0224 (0 0,0195; 0,0264)	0,0272 (0,0243; 0,0311)	0,0339 (0,0265;0,0384)	0,0320 (0,0282; 0,0370)	<0,001[a] p_{1-2a}=0,049[b] p_{1-26}=0,002[b] p_{1-3}<0,001[b] p_{2a-3}=0,008[b]
Хинолиновая кислота	53,31 (41,53;78,26)	65,23 (48,09;90,05)	91,24 (64,96;130,09)	78,98 (60,17;108,30)	0,003[a]
Антраниловая кислота	7,89 (4,53;10,16)	10,02 (6,22;12,84)	13,32 (7,11;16,45)	10,56 (6,82;14,76)	0,056[a]
Ксантуреновая кислота	16,43 (10,08;32,14)	15,82 (8,55;30,27)	25,01 (7,13;29,34)	19,57 (9,95;30,51)	0,818[a]
Кинуреновая кислота	13,37 (9,95;16,69)	13,25 (10,90; 18,95)	17,38 (12,47; 23,84)	17,16 (13,96;20,33)	0,004[a] p_{1-3}=0,023[b]
Серотонин	77,28 (24,09;182,43)	45,04 (14,72;105,65)	31,52 (19,39;77,08)	14,34 (7,26;44,27)	<0,001[a] p_{1-3}=0,009[b]
5-ГИУК	11,98 (9,93;15,56)	14,6 (10,07;17,93)	17,61 (15,08;24,45)	16,03 (13,72;22,56)	0,002[a]

[a] – критерий Краскела–Уоллиса, [b] – критерий апостериорного попарного сравнения групп с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Данные представлены в виде Me (Q1 – Q3). АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, Трп – триптофан, 5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2283

АТТЕНТО®

амлодипин + олмесартана медоксомил

Фиксированная комбинация:

- Эффективное снижение АД[1,2]
- Кардио- и ангиопротективный эффект[3*]

Краткая инструкция по медицинскому применению Аттенто® (фиксированная комбинация олмесартана медоксомила и амлодипина 20+5, 40+5, 40+10 мг)
Показания к применению: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии олмесартана медоксомилом или амлодипином). **Способ применения и дозы.** Препарат Аттенто® принимают внутрь 1 раз в сутки, в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды). Максимальная суточная доза амлодипина составляет 10 мг; олмесартана медоксомила - 40 мг. **Противопоказания:** гиперчувствительность к олмесартану медоксомилу, амлодипину и другим производным дигидропиридина или к любому из вспомогательных веществ; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); обструкция желчевыводящих путей; тяжелая артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.); шок (включая кардиогенный); острый инфаркт миокарда (и период в течение 1 месяца после него); нестабильная стенокардия; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина менее 20 мл/мин; опыт клинического применения отсутствует); состояние после трансплантации почки (опыт клинического применения отсутствует); гемодинамически значимая обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, стеноз устья аорты тяжелой степени); беременность; период грудного вскармливания; одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м2 площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией. **С осторожностью:** стеноз аортального или митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; синдром слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия); одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4; ангионевротический отек в анамнезе; гипонатриемия; одновременное применение с препаратами лития; гиперкалиемия; гиповолемия (в том числе вследствие диареи, рвоты или одновременного применения диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением потребления поваренной соли; почечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (клиренс креатинина 20-60 мл/мин); первичный гиперальдостеронизм; вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); прочие состояния, сопровождающиеся активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; одновременное применение с ингибиторами АПФ или препаратами, содержащими алискирен; хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации NYHA); хронические формы ишемической болезни сердца; артериальная гипотензия; ишемические цереброваскулярные заболевания; печеночная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); пожилой возраст (старше 65 лет); применение у пациентов негроидной расы. Применение препарата Аттенто® у пациентов с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией не рекомендуется в связи с недостаточным опытом клинического применения. Препарат Аттенто® не следует применять для купирования гипертонического криза. **Нежелательные реакции:** Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении препарата Аттенто® являются периферические отеки (11,3%), головная боль (5,3%) и головокружение (4,5%).
Более подробная информация об Аттенто® содержится в общей характеристике лекарственного препарата ЛП-№(000590)-(РГ-RU)-180222.

* Олмесартан продемонстрировал способность предотвращать или замедлять темпы прогрессирования поражения органов-мишеней
АД – артериальное давление

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495)785-01-00, факс: (495) 785-01-01,
http://www.berlin-chemie.ru.
Информация для специалистов здравоохранения. Отпускают по рецепту.

1. Redon J, Fabia MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147-56.
2. Chrysant SG et al. Clin Ther.2008 Apr;30 (4):587-604
3. De la Sierra A, Volpe M. J.Hypertens.2013 Mar;31 Suppl 1:S13-7

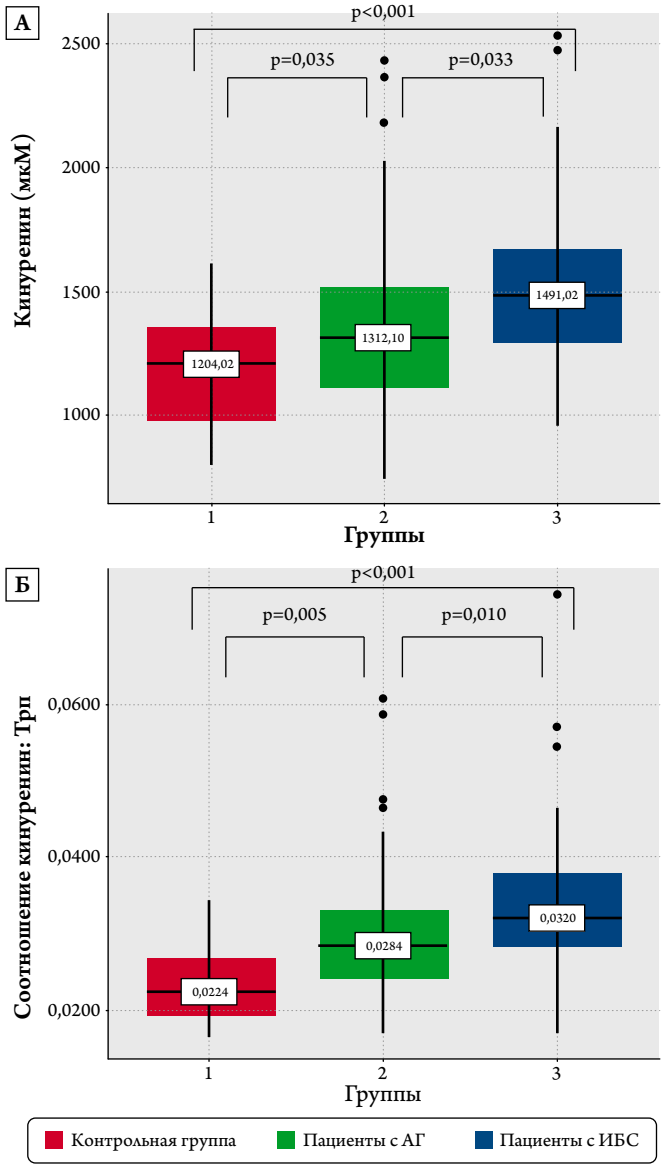
RU-ATT-04-2022-V01-print Дата утверждения 09.2022

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Инструментальный анализ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии проводили с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200, соединенного с трехквадрупольным масс-спектрометром 6450C (Agilent Technologies, PaoloAlto, CA, США). Хроматографическое разделение выполняли на колонке Discovery PFP HS F 52,1 × 150,3 мкм (SupelcoInc, США) с использованием предколонки Waters WAT084560 (WatersInc. США) (см. протокол проведения метаболомного анализа, представленный в дополнительных материалах на сайте журнала).

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы Statistica 10.0 (StatSoftInc., США). В дополнительных таблицах 1 и 2 представлены описательные данные. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3) или числа и пропорций (%). Сравнение трех групп по количественному показателю выполнялось с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса. Попарные апостериорные («post-hoc») сравнения групп между собой проводились с использованием критерия Данна с поправкой Холма. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении, отличном от нормального) или коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении). Многофакторный анализ проводился с помощью метода линейной регрессии. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Рисунок 2. Диаграммы уровня концентрации кинуренина (А) и соотношения кинуренин:Трп (Б) в зависимости от группы



АГ – артериальная гипертензия,
ИБС – ишемическая болезнь сердца, Трп – триптофан.

Результаты

При анализе данных было выявлено, что больные всех групп были сопоставимы по полу, однако группы пациентов с АГ и ИБС относились к более старшей возрастной когорте (см. табл. 1, представленную в дополнительных материалах на сайте журнала). Следует отметить, что наиболее существенное повышение уровней метаболитов триптофана, за исключением самого триптофана и серотонина, уровни которых понижались, было отмечено в группе ИБС. При сравнении трех групп было выявлено статистически значимое различие по уровню концентраций Трп (p=0,029), кинуренина (p<0,001), соотношения кинуренин:Трп (p<0,001), хинолиновой (p=0,007) и кинурениновой (p=0,003) кислот, серотонина (p<0,001), 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) (p=0,011) между группой контроля и пациентами с АГ и ИБС. При проведении попарного сравнения групп было выявлено значимое различие между всеми тремя группами по уровням кинуренина (p_{1-2}=0,035; p_{1-3}<0,001; p_{2-3}=0,033) и соотношения кинуренин:Трп (p_{1-2}=0,005; p_{1-3}<0,001; p_{2-3}=0,010) (рис. 2), между группами контроля и ИБС по уровням Трп (p_{1-3}=0,024), хинолиновой кислоты (p_{1-3}=0,005), кинурениновой кислоты (p_{1-3}=0,003), серотонина (p_{1-3}<0,001), 5-ГИУК (p_{1-3}=0,008), между группами контроля и АГ по уровню хинолиновой кислоты (p_{1-2}=0,036) и между группами АГ и ИБС по уровню серотонина (p_{2-3}=0,002).

Учитывая полученные данные, мы дополнительно проанализировали уровни концентраций Трп и его производных у здоровой группы и пациентов с ССЗ на различных стадиях атеросклеротического поражения. В соответствии с этим среди пациентов с ССЗ были выделены

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2283

группы АГ без атеросклероза (n=47), АГ с доказанным периферическим атеросклерозом (n=11) и ИБС (n=46). Значимые различия между группами сохранялись по уровням кинуренина, серотонина, хинолиновой кислоты, 5-ГИУК и соотношению кинуренин:Трп. Уровень значимости различий по концентрации триптофана снизился, однако сохранялась тенденция к различиям между группами. При сравнении группы АГ с наличием доказанного атеросклероза периферических артерий выявлено статистически значимое различие по уровню соотношения кинуренин:Трп с группой контроля (p=0,002), при сравнении группы АГ без атеросклероза с группой ИБС выявлено статистически значимое различие по уровню кинуренина и соотношению кинуренин:Трп (p=0,033 и p=0,008 соответственно). Интересно отметить, что между группами АГ с атеросклерозом и пациентами с ИБС различий в циркулирующих метаболитах не выявлено (табл. 1).

Взаимосвязи между концентрациями исследуемых метаболитов и лабораторно-инструментальными показателями были исследованы с помощью корреляционного анализа выявленные корреляционные связи представлены на рисунке 3.

В связи с тем, что участники контрольной группы были несколько моложе пациентов с сердечно-сосудистой патологией, нами дополнительно была проведена статистическая обработка данных, которая выявила лишь слабую или умеренную взаимосвязь уровней циркулирующих метаболитов с возрастом, а полученные регрессионные модели с поправкой на возраст сохраняли статистическую значимость.

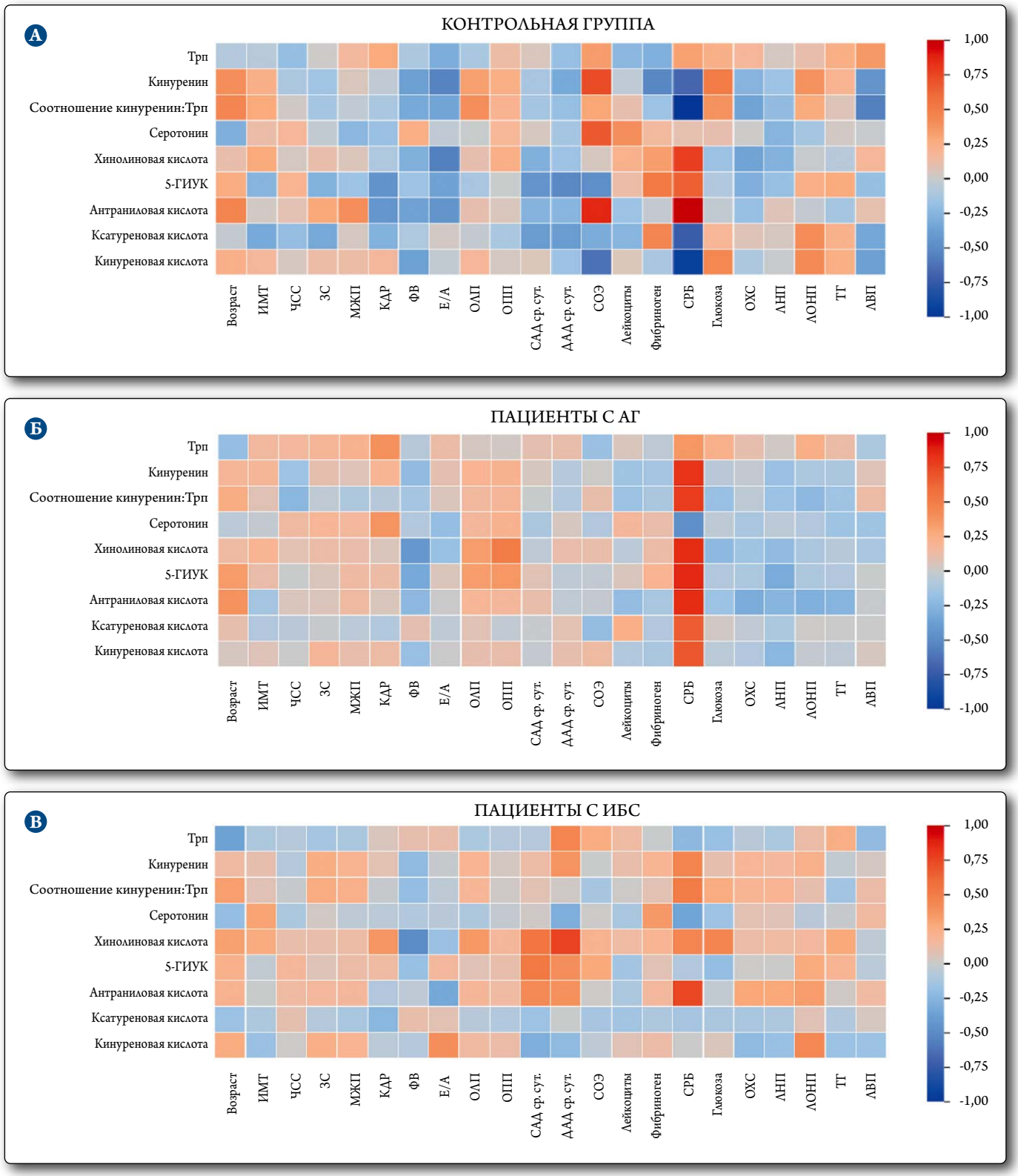
Обсуждение

Согласно современным представлениям, низкоуровневое системное воспаление служит одним из ключевых механизмов прогрессирования атеросклероза и эндотелиальной дисфункции (ЭД). Повреждение эндотелия кровеносных сосудов запускает процесс иммунного ответа, что приводит к активации цитокинов, Т-клеток и дальнейшему усугублению ЭД. Среди провоспалительных цитокинов особое внимание уделяется интерлейкину-6 (ИЛ-6) и интерферону-γ, которые действуют как медиаторы и индукторы метаболизма триптофана [11]. При этом продукты катаболизма Трп, такие как кинуренин, рассматриваются как регуляторы иммунных реакций, способствующие дифференцировке регуляторных Т-клеток. Следовательно, изучение особенностей метаболизма триптофана может быть предложено для поиска новых маркеров ССЗ и возможных терапевтических мишеней [14–18].

В физиологических условиях из Трп происходит образование никотиновой кислоты (витамина B3), а значит, Трп опосредованно через ниацин способен положительно влиять на углеводный обмен, липидный профиль, микроциркуляцию (сосудорасширяющее действие), способствовать клеточному энергетическому гомеостазу в форме НАД+, который является распространенным окислительно-восстановительным кофактором в различных биологических процессах [19]. Вместе с тем снижение концентрации Трп и преобладание других подпутей КУП при ССЗ способствует снижению концентрации ниацина. С другой стороны, роль остальных метаболитов основного пути деградации триптофана в развитии и прогрессировании ССЗ, в том числе и атеросклерозе, до конца не изучена. Однако есть предположения, что некоторые метаболиты КУП (кинуренин, ксантуреновая кислота) могут способствовать регуляции сосудистого тонуса, особенно при воспалении [20]. Интересным представляется экспериментальное исследование на мышах, которое показало, что дефицит ИДО в гладкомышечных клетках сосудов способствует кальцификации и нестабильности атеросклеротической бляшки. С другой стороны, введение кинуренина посредством внутрибрюшинной инъекции замедляло прогрессирование кальцификации интимы сосудов [21]. Ассоциация метаболитов КУП и системного воспалительного ответа была продемонстрирована в исследовании Farouk A. с соавт. при операции аортокоронарного шунтирования [22]. Отмечалось повышение интраоперационных уровней кинуренина, ИЛ-6 и лейкоцитов в плазме крови, в то же время, отношение Трп:кинуренин было снижено, а также выявлены положительная корреляция лейкоцитов с ИЛ-6 и отрицательная корреляционная связь с отношением Трп:кинуренин.

Полученные в настоящем исследовании результаты продемонстрировали значимую альтернацию уровней всех метаболитов КУП и серотонина у пациентов с ССЗ по сравнению со здоровыми добровольцами. Более того, в поперечном сравнении уровни пяти метаболитов и соотношения кинуренин:Трп постепенно увеличивались у пациентов с АГ без признаков атеросклероза, АГ с клиническими признаками атеросклероза периферических артерий и у пациентов с ИБС. Также нами выявлены положительные корреляционные связи метаболитов КУП с таким показателем воспаления, как С-реактивный белок (СРБ), в группах АГ и ИБС. Интересно, что возраст пациентов в исследуемых группах положительно коррелировал с содержанием метаболитов кинурениового и серотонинового путей и отрицательно коррелировал с уровнем Трп. Эти результаты согласуются с несколькими клиническими исследованиями [14–18, 22, 23]. Так, в исследовании Wirleitner B. с соавт. было продемонстрировано снижение концентрации Трп и повышение концентрации кинуренина и кинуренин-трипто-

Рисунок 3. Корреляционные связи между концентрациями Трп, его метаболитов и лабораторно-инструментальными показателями: (**А**) для группы контроля; (**Б**) для группы АГ; (**В**) для группы ИБС



Сила корреляционной связи и ее направленность показана интенсивностью цвета: красный – сильная положительная взаимосвязь, синий – сильная отрицательная взаимосвязь. АГ – артериальная гипертензия, ДАД – диастолическое артериальное давление, Е/А – отношение скоростей раннего (Е) и позднего (А) наполнения левого желудочка, ЗС – задняя стенка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела; КДР – конечно-диастолический размер, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности, МЖП – межжелудочковая перегородка, ОЛП – объем левого предсердия, ОПП – объем правого предсердия, ОХС – общий холестерин, САД – систолическое артериальное давление, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С – реактивный белок, ТГ – триглицериды, Трп – триптофан, ТТГ – тиреотропный гормон, ФВ – фракция выброса, 5 – ГИУК – 5– гидроксииндолуксусная кислота.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2283

фанового отношения в крови у пациентов с ИБС и атеросклерозом КА, подтвержденным по данным КАГ [23]. В другом многоцентровом рандомизированном исследовании PREDIMED была показана прогностическая роль кинурининовой кислоты и Трп в отношении развития сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда или любая другая причина сосудистой смерти) у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [14]. В отличие от ранее проведенных исследований мы изучали уровни метаболитов, связанных с катаболизмом триптофана на разных этапах сердечно-сосудистого континуума, показав, что первые изменения происходят уже на ранней стадии доклинического проявления атеросклероза и усугубляются по мере прогрессирования ССЗ.

Хотя в нашем и ряде других исследований показано, что уровни триптофана и его метаболитов зависят от возраста [24, 25], важно отметить, что при проведении анализа с поправкой на возраст различия по уровням метаболитов в исследуемых группах сохранялись.

Серотониновый путь катаболизма Трп также представляет отдельный научный интерес. Так, серотонин, воздействуя на серотониновые рецепторы, способен влиять на сосудистый тонус, что, в свою очередь, вызывает тахикардию с предшествующей краткой рефлекторной брадикардией, повышение сократимости предсердий, развитие предсердных аритмий и легочной артериальной гипертензии через воздействие на сократимость гладких мышц и ремоделирование сосудов [4]. Однако большая часть серотонина в крови адсорбируется тромбоцитами и его уровень в плазме крови непостоянен. Тем не менее в нашем исследовании показано значимое различие уровня серотонина и ее производного 5-ГИУК между пациентами с ССЗ и здоровыми добровольцами.

Таким образом, в представленном исследовании мы попытались ответить на вопросы, с чем в большей степени ассоциировано изменение концентрации метаболитов Трп: с артериальной гипертензией или атеросклерозом и на каком этапе сердечно-сосудистого континуума появляются значимые изменения. Продемонстрированные различия концентраций Трп и его метаболитов между группой АГ, группой АГ с доказанным атеросклерозом периферических артерий и ИБС позволили предположить, что метаболиты Трп в большей степени связаны с развитием атеросклероза, что позволяет рассмотреть их в качестве ранних маркеров атеросклероза. Мы не можем полностью исключить влияния на изучаемые метаболиты начальных атеросклеротических изменений в выделенной подгруппе АГ без атеросклероза, у которых отсутствовали клинические проявления атеросклероза. Также обращает на себя внимание наличие ассоциации метаболитов КУП с маркерами воспаления у пациентов ИБС, что косвенно подтверждает взаимосвязь катаболизма Трп и воспаления. Таким образом, дальнейшее изучение регуляции катаболизма Трп может открыть новые терапевтические мишени в лечении и профилактике ИБС.

Выводы

Результаты нашего исследования показывают, что по мере развития и прогрессирования ССЗ происходит постепенное усугубление нарушений в КУП, как одном из основных этиологических факторов системного воспаления. По результатам анализа изменений содержания триптофана и его метаболитов в сыворотке крови у пациентов с ССЗ мы выявили последовательное нарастание уровней кинуренина, соотношения кинуренин:Трп, хинолиновой, кинурениновой и 5-ГИУК и снижение концентраций триптофана и серотонина в группах АГ, АГ с наличием доказанного периферического атеросклероза и ИБС. Продемонстрированная нами зависимость, является основой для дальнейшего исследования данных метаболитов, как потенциальных маркеров развития раннего атеросклероза, так и возможных мишеней для терапевтического воздействия.

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования является небольшое количество участников и отсутствие рандомизации. Также к ограничениям можно отнести небольшую выборку подгруппы АГ с атеросклерозом периферических артерий и невозможность полностью исключить влияния на изучаемые метаболиты начальных атеросклеротических изменений в выделенной подгруппе АГ без атеросклероза. С другой стороны, преимущество нашей работы заключается в более жестких рамках отбора пациентов в исследование, а именно исключение любых состояний, связанных с воспалительным процессом (онкология, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания дыхательной и желудочно-кишечной систем), что позволяет исключить возможное влияние других провоспалительных состояний на изменения метаболизма триптофана и интерпретировать результаты с позиции ассоциации с наличием атеросклероза.

Финансирование

Исследование проведено при поддержке Сеченовского университета.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 27.08.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nitz K, Lacy M, Atzler D. Amino Acids and Their Metabolism in Atherosclerosis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2019;39(3):319–30. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311572
2. Anti-inflammatory therapy with kanakinumab for the treatment of atherosclerosis-related diseases: results of a double-blind placebo-controlled study CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study). Evidence-based Cardiology. 2017;10(3):11–6. [Russian: Противовоспалительная терапия канакинумабом для лечения заболеваний, обусловленных атеросклерозом: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study). Доказательная кардиология. 2017;10(3):11-6]
3. Lutgens E, Atzler D, Döring Y, Duchene J, Steffens S, Weber C. Immunotherapy for cardiovascular disease. European Heart Journal. 2019;40(48):3937–46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz283
4. Getsina M.L., Chernevskaya E.A., Beloborodova N.V. The role of human and microbial metabolites of triptophane in severe diseases and critical ill (review). Journal of Clinical Practice. 2020;11(1):92–102. [Russian: Гецина М.Л., Черневская Е.А., Белобородова Н.В. Роль общих для человека и микробиоты метаболитов триптофана при тяжелых заболеваниях и критических состояниях (обзор). Клиническая практика. 2020;11(1):92–102]. DOI: 10.17816/clinpract19068
5. Wei J, Zhang Z, Du Y, Yang X, Zhao L, Ni P et al. A combination of neuroimaging and plasma metabolomic analysis suggests inflammation is associated with white matter structural connectivity in major depressive disorder. Journal of Affective Disorders. 2022;318:7–15. DOI: 10.1016/j.jad.2022.08.108
6. Mendelsohn D, Riedel WJ, Sambeth A. Effects of acute tryptophan depletion on memory, attention and executive functions: A systematic review. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2009;33(6):926–52. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.03.006
7. Hue JJ, Graor H, Zarei M, Katayama ES, Ji K, Hajihassani O et al. IDO1 is a therapeutic target for pancreatic cancer-associated depression. Molecular Cancer Therapeutics. 2022;MCT-22-0055. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-22-0055
8. Weinlich G, Murr C, Richardsen L, Winkler C, Fuchs D. Decreased Serum Tryptophan Concentration Predicts Poor Prognosis in Malignant Melanoma Patients. Dermatology. 2007;214(1):8–14. DOI: 10.1159/000096906
9. Jamshed L, Debnath A, Jamshed S, Wish JV, Raine JC, Tomy GT et al. An Emerging Cross-Species Marker for Organismal Health: Tryptophan-Kynurenine Pathway. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(11):6300. DOI: 10.3390/ijms23116300
10. Karimi Z, Chenari M, Rezaie F, Karimi S, Parhizgari N, Mokhtari-Azad T. Proposed Pathway Linking Respiratory Infections with Depression. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. 2022;20(2):199–210. DOI: 10.9758/cpn.2022.20.2.199
11. Pertovaara M, Raitala A, Juonala M, Lehtimäki T, Huhtala H, Oja SS et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase enzyme activity correlates with risk factors for atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Clinical and Experimental Immunology. 2007;148(1):106–11. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2007.03325.x
12. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):149–218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149-218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
13. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boshchenko A.A., Ruda M.Ya., Akchurin R.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):201–50. [Russian: Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., Бощенко А.А., Руда М.Я., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):201-50]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
14. Yu E, Ruiz-Canela M, Guasch-Ferré M, Zheng Y, Toledo E, Clish CB et al. Increases in Plasma Tryptophan Are Inversely Associated with Incident Cardiovascular Disease in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) Study. The Journal of Nutrition. 2017;147(3):314–22. DOI: 10.3945/jn.116.241711
15. Polyzos KA, Ketelhuth DFJ. The role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in cardiovascular disease: An emerging field. Hämostaseologie. 2015;35(2):128–36. DOI: 10.5482/HAMO-14-10-0052
16. Murr C, Grammer TB, Kleber ME, Meinitzer A, März W, Fuchs D. Low serum tryptophan predicts higher mortality in cardiovascular disease. European Journal of Clinical Investigation. 2015;45(3):247–54. DOI: 10.1111/eci.12402
17. Song P, Ramprasath T, Wang H, Zou M-H. Abnormal kynurenine pathway of tryptophan catabolism in cardiovascular diseases. Cellular and Molecular Life Sciences. 2017;74(16):2899–916. DOI: 10.1007/s00018-017-2504-2
18. Gáspár R, Halmi D, Demján V, Berkecz R, Pipicz M, Csont T. Kynurenine Pathway Metabolites as Potential Clinical Biomarkers in Coronary Artery Disease. Frontiers in Immunology. 2022;12:768560. DOI: 10.3389/fimmu.2021.768560
19. Savitz J. The kynurenine pathway: a finger in every pie. Molecular Psychiatry. 2020;25(1):131–47. DOI: 10.1038/s41380-019-0414-4
20. Fazio F, Carrizzo A, Lionetto L, Damato A, Capocci L, Ambrosio M et al. Vasorelaxing Action of the Kynurenine Metabolite, Xanthurenic Acid: The Missing Link in Endotoxin-Induced Hypotension? Frontiers in Pharmacology. 2017;8:214. DOI: 10.3389/fphar.2017.00214
21. Ouyang L, Yu C, Xie Z, Su X, Xu Z, Song P et al. Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 Deletion–Mediated Kynurenine Insufficiency in Vascular Smooth Muscle Cells Exacerbates Arterial Calcification. Circulation. 2022;145(24):1784–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057868
22. Farouk A, Hamed RA, Elsawy S, Abd El Hafez NF, Moftah FM, Nassar MAY et al. Measuring the Systemic Inflammatory Response to On- and Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Surgeries Using the Tryptophan/Kynurenine Pathway. Journal of Investigative Surgery. 2022;35(8):1621–5. DOI: 10.1080/08941939.2022.2084188
23. Wirleitner B, Rudzite V, Neurauter G, Murr C, Kalnins U, Erglis A et al. Immune activation and degradation of tryptophan in coronary heart disease: Tryptophan in coronary heart disease. European Journal of Clinical Investigation. 2003;33(7):550–4. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2003.01186.x
24. Herberth G, Offenberg K, Rolle-Kampczyk U, Bauer M, Otto W, Röder S et al. Endogenous metabolites and inflammasome activity in early childhood and links to respiratory diseases. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2015;136(2):495–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.01.022
25. Trabado S, Al-Salameh A, Croixmarie V, Masson P, Corruble E, Fève B et al. The human plasma-metabolome: Reference values in 800 French healthy volunteers; impact of cholesterol, gender and age. PLOS ONE. 2017;12(3):e0173615. DOI: 10.1371/journal.pone.0173615

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2283

Шрамко В.С.[1], Стрюкова Е.В.[1], Каштанова Е.В.[1],
Полонская Я.В.[1], Стахнева Е.М.[1], Чернявский А.М.[2], Рагино Ю.И.[1]

[1] НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

[2] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава РФ, Новосибирск, Россия

Адипокины и адипоцитокины у мужчин с коронарным атеросклерозом и избыточной массой тела

Цель	Изучить уровни адипокинов и их ассоциации с провоспалительными цитокинами у мужчин с атеросклерозом коронарных артерий и избыточной массой тела.
Материал и методы	В исследование было включено 79 мужчин в возрасте 45–60 лет с коронарным атеросклерозом, перенесших эндартерэктомию из коронарных артерий в ходе операции коронарного шунтирования, имевших избыточную массу тела (индекс массы тела (ИМТ) 25,0–29,9 кг/м^2). Согласно гистологическому анализу бляшек пациенты были разделены на 2 подгруппы: 43 мужчин со стабильными атеросклеротическими бляшками, 36 мужчин – с нестабильными бляшками в коронарных артериях. Группу контроля составили 40 мужчин, сопоставимых по возрасту и ИМТ и не имевших клинических проявлений ИБС. Методом мультиплексного анализа с использованием панели MILLIPLEX MAP Human Adipokine Panel 1 в крови определяли уровни адипокинов: адипонектина, адипсина, липокалина-2, резистина и ингибитора активатора плазминогена-1. Методом иммуноферментного анализа определяли концентрации провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкина (ИЛ) – 1β, ИЛ-6 и С-реактивного белка (СРБ).
Результаты	Концентрация в крови липокалина-2 у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий как со стабильными, так и с нестабильными атеросклеротическими бляшками оказалась выше, чем в контрольной группе ($p<0,01$). Обе подгруппы мужчин с коронарным атеросклерозом характеризовались значимыми отличиями от группы контроля в содержании ФНО-α ($p<0,05$), СРБ и ИЛ-6 ($p<0,01$). Наиболее значимые прямые ассоциации были выявлены между содержанием адипокинов с ФНО-α, ИЛ-6 и СРБ ($p<0,01$). Результаты логистического регрессионного анализа показали, что относительный шанс наличия значимых стенозов коронарных артерий увеличивается с повышением уровня липокалина-2 (ОШ=1,005, 95% ДИ: 1,002–1,008, p=0,011) и ИЛ-6 (ОШ=1,58295% ДИ:1,241–2,017, p=0,001) в крови.
Заключение	Изменения в содержании адипокинов крови, ассоциированные с повышением уровней провоспалительных цитокинов, могут являться фактором, повышающим вероятность наличия клинически значимого стеноза коронарных артерий у мужчин с коронарным атеросклерозом и избыточной массой тела.

Ключевые слова	Коронарный атеросклероз; атеросклеротическая бляшка; адипокины; провоспалительные цитокины
Для цитирования	Shramko V.S., Stryukova E.V., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya. V., Stakhneva E.M., Chernyavsky A.M. et al. Adipokines and adipocytokines in men with coronary atherosclerosis and overweight. Kardiologiia. 2022;62(11):49–55. [Russian: Шрамко В.С., Стрюкова Е.В., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Стахнева Е.М., Чернявский А.М. и др. Адипокины и адипоцитокины у мужчин с коронарным атеросклерозом и избыточной массой тела. Кардиология. 2022;62(11):49–55].

Автор для переписки	Виктория Сергеевна Шрамко. E-mail: nosova@211.ru

Введение

Атеросклероз является ведущей причиной сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые наиболее широко распространены и имеют высокие показатели заболеваемости и смертности [1]. В зависимости от локализации и характера атеросклеротического поражения сосудов клиническая картина атеросклероза может значительно различаться. Так, острый коронарный синдром (ОКС) является одним из наиболее клинически значимых проявлений коронарного атеросклероза [1, 2].

Согласно современным данным в развитии атеросклероза подчеркивается значимость таких факторов, как процессы воспаления, дислипидемия, окислительный стресс и др. [3]. Исследователи полагают, что из-за сильной корреляции между атеросклерозом и воспалением маркеры воспаления могут быть лучшими предикторами атеросклероза. Было показано, что провоспалительные цито-

кины, такие как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкины (ИЛ), и многие другие являются неспецифическими предикторами атеросклероза, отражая только воспалительное состояние [4, 5]. Другие маркеры, в частности, цитокины жировой ткани (более известные как адипокины), могут вызывать не только системное воспаление, но и дисфункцию эндотелия, гиперкоагуляцию, резистентность к инсулину, что, в свою очередь, способствует развитию атеросклероза [6, 7]. Стоит отметить, что исследования, показывающие независимую связь между различными адипокинами, провоспалительными цитокинами и ССЗ с достаточным уровнем доказательности, немногочисленны, а их результаты противоречивы [8–12]. Поэтому целью нашего исследования было изучить содержание адипокинов в крови и их ассоциации с провоспалительными цитокинами у мужчин с атеросклерозом коронарных артерий и избыточной массой тела.

Материал и методы

Дизайн исследования – одномоментное обсервационное исследование. Исследование проводилось в рамках совместных научных исследований НИИТПМ – филиала ИЦГ СО РАН и НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина. Исследование было одобрено локальными этическими комитетами обоих учреждений. Данные и биологические образцы были собраны после получения письменного информированного согласия от всех участников исследования.

Общая характеристика обследованных пациентов

На предварительном этапе в исследование были включены 120 мужчин (средний возраст 55,48±7,33 лет) с коронароангиографически верифицированным атеросклерозом коронарных артерий (табл. 1), со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, без ОКС, госпитализированные в клинику «НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина» для проведения операции коронарного шунтирования (2011–2021 гг.).

Критерии включения на предварительном этапе: мужской пол; диагноз ишемическая болезнь сердца (ИБС); наличие в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) или эпизодов стабильной стенокардии напряжения.

Критерии исключения на предварительном этапе: женский пол; наличие ОКС давностью менее 6 месяцев до поступления (нестабильная стенокардия или ИМ); клинически значимая тяжелая сопутствующая патология в острой форме или в стадии обострения (хронические заболевания); известные активные онкологические заболевания.

В настоящем исследовании значимым коронарным поражением мы считали наличие у пациента ангиографически подтвержденного стеноза >70% диаметра коронарной артерии [13].

На этапе окончательного отбора пациентов необходимыми условиями были выполнение эндартерэктомии из коронарных артерий и забор биологического материала эндартерэктомии, содержащий интима-медиа коро-

Таблица 1. Коронароангиографическая характеристика поражения коронарных артерий у пациентов с коронарным атеросклерозом (n=120)

Поражение коронарных артерии (КА)	Частота поражения коронарных артерий	
	Кол-во мужчин	%
Количество: однососудистое	25	21
двухсосудистое	41	34
трехсосудистое	54	45
Передняя нисходящая КА	93	77,5
Правая КА	102	85
Левая огибающая КА	57	47,5
Степень поражения просвета:		
• стеноз (25–50%)	51	42,5
• субокклюзия (60–80%)	42	35
• окклюзия (90–100%)	27	22,5
Преимущественная локализация:		
• проксимальные сегменты	34	28
• средние сегменты	36	30
• дистальные сегменты	19	16
• тотальное поражение	31	26

Таблица 2. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с коронарным атеросклерозом

Параметр	Подгруппа со стабильными АБ, n=43	Подгруппа с нестабильными АБ, n=36	p
Средний возраст	54,57±3,61	55,01±2,90	0,707
ЧСС уд./мин	67,96±8,4	69,67±8,37	0,222
Систолическое АД, мм рт. ст.	133,53±14,28	135,44±11,77	0,524
Диастолическое АД, мм рт. ст.	82,23±8,48	82,5±8,68	0,891
ИМТ, кг/м^2	28,79±4,32	29,47±3,84	0,470
Окружность талии, см	92,14±10,37	93,56±9,47	0,540
Избыточная масса тела*	86,1%	91,6%	0,211
Наличие ожирения*	39,5%	41,6%	0,587
Абдоминальное ожирение*	18,6%	19,4%	0,628
ИМ в анамнезе*	69,8%	71,3%	0,398
СД 2 типа*	22,2%	18,91%	0,218
Статус курения*	76,19%	73,33%	0,851

* – % от абсолютного числа (n). Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение – M±SD. АБ – атеросклеротическая бляшка; АД – артериальное давление; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; СД2 – сахарный диабет второго типа; ЧСС – частота сердечных сокращений.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2237

нарных артерий. Основную группу исследования составили 79 мужчин (средний возраст 54,75±3,29 лет).

Изучение гистологического материала проводили в патоморфологической лаборатории «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина». После макроскопического описания образцов изучали распространенность атеросклеротической бляшки (АБ), степень стенозирования коронарной/-ых артерии/-ий, кровоизлияния в структуры АБ, участки обызвествления, тромбы; каждый материал эндартерэктомии, содержащий интима-медиа коронарных артерий, был продольно и поперечно симметрично разделен на 3–5 фрагментов для проведения гистологических и биохимических исследований. Гистологический анализ фрагментов интима-медиа коронарных артерий изучали на бинокулярном микроскопе Axiostar Plus после стандартной окраски. Исследование фрагментов интима-медиа выявило наличие АБ. Нестабильную бляшку дифференцировали по следующим критериям: поврежденная бляшка с толщиной фиброзной покрышки <65 мкм, инфильтрация макрофагами и Т-лимфоцитами (>25 клеток в поле зрения 0,3 мм), крупное липидное ядро (>40%) [14]. Затем, основная группа была разделена на 2 подгруппы: I подгруппа – пациенты со стабильными бляшками в коронарных артериях – 43 мужчин, II подгруппа – пациенты с наличием хотя бы одной нестабильной АБ в коронарных артериях – 36 мужчин. В таблице 2 представлены исходные характеристики пациентов в зависимости от типа АБ (стабильная/нестабильная).

Все пациенты с атеросклерозом коронарных артерий получали высокоинтенсивную терапию статинами в максимально переносимых дозировках (аторвастатин 40–80 мг, розувастатин 20–40 мг), а также антигипертензивные препараты до достижения целевых значений артериального давления <140/90 мм рт. ст. Характеристика и дозы сопутствующей терапии в подгруппах были сопоставимы.

В контрольную группу вошли 40 мужчин (средний возраст 53,9±5,2 лет), сопоставимых по индексу массы тела (ИМТ), не имевших клинических проявлений заболеваний, связанных с атеросклерозом, таких как ИБС. Скрининг контрольной группы выполняли на базе НИИ ТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН.

Одним из критериев включения являлось отсутствие терапии сердечно-сосудистыми препаратами. Наличие ИБС было исключено по результатам полного клинико-инструментального обследования.

Лабораторные методы исследования

Всем пациентам выполнялся забор биологического материала (кровь). Все исследования проводили в Лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИ ТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. Методом мультиплексного анализа с использованием панели Human Adipokine Panel 1 (MILLIPLEX MAP, Германия), на проточном флуориметре Luminex MAGPIX определяли уровни адипокинов: адипонектина, адипсина, липокалина-2, резистина и ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1). Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрации фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), ИЛ-1β, ИЛ-6 и СРБ с использованием стандартных тест систем ELISA на ИФА-анализаторе MultiscanEX (Финляндия).

Статистический анализ

Полученные результаты были статистически обработаны с использованием программного пакета SPSS 13.0. Для оценки характера распределения признаков использовали тест Колмогорова–Смирнова. Сравнительное исследование клинико-анамнестических характеристик в группах проводили с помощью t-критерия Стьюдента. В тексте данные характеристики признаков представлены в виде средней арифметической величины (M) и стандартного отклонения (SD). В случае ненормального распределения использовали непараметрический U-критерий Mann–Whitney. Полученные данные представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильного размаха – 25-й и 75-й процентилей. Для анализа зависимости количественных признаков выборочных данных из совокупностей применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена (rs). Для оценки вероятности наличия клинически значимого стеноза коронарных артерий применяли многофакторный логистический регрессионный анализ. Результаты представлены как отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) для ОШ. Уровень значимости был установлен на уровне p<0,05.

Таблица 3. Уровни адипокинов у мужчин с коронарным атеросклерозом и в группе контроля

Параметр	Контрольная группа	Пациенты со стабильными АБ	Пациенты с нестабильными АБ
Адипонектин, пг/мл	1,56 (0,01; 4,55)	2,65 (1,47; 4,42)	2,34 (1,31; 3,95)
Адипсин, пг/мл	9,82 (6,88; 14,64)	10,34 (8,17; 14,95)	10,77 (8,44; 13,96)
Липокалин-2, нг/мл	196,64 (129,95; 253,75)	325,96 (185,53; 577,11) **	285,18 (189,38; 539,49) *
PAI-1, пг/мл	17,21 (11,7; 21,41)	17,97 (11,9; 26,55)	18,93 (12,74; 25,62)
Резистин, пг/мл	0,92 (0,49; 1,46)	0,98 (0,55; 1,45)	1,01 (0,39; 1,62)

* – (p<0,05), ** – (p<0,001) – значимость при сравнении с группой контроля. Данные представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха 25-й и 75-й процентилей – Me (25%; 75%). АБ – атеросклеротическая бляшка; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1.

Результаты

У мужчин с атеросклерозом коронарных артерий в сравнении с контрольной группой наблюдаются изменения в содержании адипокинов сыворотки крови (табл. 3).

Установлено, что концентрация липокалина-2 у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий и стабильными АБ в 1,65 раза выше (p<0,01), чем в контрольной группе, а у мужчин с нестабильными бляшками – в 1,45 раза выше (p<0,05). Анализ содержания адипокинов между подгруппами пациентов с коронарным атеросклерозом значимых отличий не выявил.

Среди изученных маркеров воспаления обе подгруппы мужчин с коронарным атеросклерозом показали значимые отличия от величин в группе контроля в содержании ФНО-α (p<0,05), СРБ и ИЛ-6 (p<0,01) (табл. 4). Однако между пациентами с атеросклерозом коронарных артерий статистически значимой разницы установлено не было.

Согласно попарному корреляционному анализу наиболее значимые прямые ассоциации были выявлены между содержанием липокалина-2 и маркерами воспаления: ФНО-α (0,286; p<0,05), ИЛ-6 (0,248; p<0,05) и СРБ (0,338; p<0,01). Содержание PAI-1 прямо коррелировало с уровнями ФНО-α (0,274; p<0,05) и СРБ (0,332; p<0,01). Также установлена положительная корреляционная связь между содержанием резистина с ИЛ-6 (0,299; p<0,05) и СРБ (0,227; p<0,05). Ассоциации с адипонектином и адипсином не были отмечены.

Следующим этапом оценивали шанс наличия клинически значимого стеноза в коронарных артериях (>70%), в зависимости от содержания изучаемых адипокинов (табл. 5) и провоспалительных цитокинов (табл. 6) в моделях многофакторного логистического регрессионного анализа.

Результаты показали, что относительный шанс наличия значимого стеноза коронарных артерий увеличивается с повышением в крови уровня липокалина-2 и ИЛ-6 (p<0,01).

Таблица 4. Маркеры воспаления у мужчин с коронарным атеросклерозом и в группе контроля

Параметр	Контрольная группа	Пациенты со стабильными АБ	Пациенты с нестабильными АБ
СРБ, мкг/мл	1,98 (0,51; 4,13)	6,4 (1,67; 16,97)**	7,61 (2,18; 21,47)**
ФНО-α, пг/мл	3,49 (2,54; 4,94)	4,74 (2,64; 6,5)*	4,89 (3,24; 6,42)*
ИЛ-1 β, пг/мл	1,21 (0,51; 1,77)	1,35 (0,76; 1,93)	1,37 (0,84; 1,95)
ИЛ-6, пг/мл	0,84 (0,66; 1,52)	4,97 (1,9; 12,32)**	5,45 (2,36; 12,46)**

* – (p<0,05), ** – (p<0,001) – значимость при сравнении с группой контроля. Данные представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха 25-й и 75-й процентили – Me (25%; 75%). АБ – атеросклеротическая бляшка; ИЛ – интерлейкин; СРБ – С-реактивный белок; ФНО-α – фактор некроза опухоли-α.

Таблица 5. Логистический регрессионный анализ вероятности наличия значимого стеноза коронарных артерий в зависимости от содержания адипокинов

Параметр	Модель 1	Модель 2 (с учетом возраста)	Модель 3 (с учетом окружности талии)
Адипонектин	0,965 (0,830–1,122), p=0,606	0,949 (0,763–1,181), p=0,638	0,962 (0,822–1,126), p=0,630
Адипсин	1,030 (0,960–1,105), p=0,410	1,002 (0,860–1,168), p=0,981	0,995 (0,920–1,076), p=0,897
Липокалин-2	1,005 (1,002–1,008), p=0,011	1,006 (1,001–1,010), p=0,013	1,004 (1,001–1,007), p=0,004
PAI-1	0,991 (0,945–1,040), p=0,722	0,938 (0,842–1,045), p=0,244	0,997 (0,949–1,046), p=0,891
Резистин	1,011 (0,998–1,004), p=0,379	1,003 (0,997–1,009), p=0,303	1,001 (0,998–1,005), p=0,371

PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1.

Обсуждение

Адипокины и адипоцитокины в настоящее время считаются ключевыми факторами в процессе воспаления, так как уровни большинства из них увеличиваются при ожирении и способствует «вялотекущему воспалительному состоянию», связанному с ожирением [15]. Вместе с тем установлено, что каждое увеличение ИМТ человека на один пункт выше нормального веса

Таблица 6. Логистический регрессионный анализ вероятности наличия значимого стеноза коронарных артерий в зависимости от уровней провоспалительных цитокинов

Параметр	Модель 1	Модель 2 (с учетом возраста)	Модель 3 (с учетом окружности талии)
СРБ	1,458 (0,841–2,526); p=0,179	1,425 (0,679–2,991); p=0,350	1,307 (0,732–2,333); p=0,365
ФНО-α	1,044 (0,836–1,302); p=0,705	1,180 (0,816–1,706); p=0,380	0,942 (0,752–1,180); p=0,601
ИЛ-1β	1,002 (0,997–1,007); p=0,456	1,001 (0,991–1,010); p=0,960	1,003 (0,995–1,007); p=0,518
ИЛ-6	1,582 (1,241–2,017); p=0,001	1,281 (1,496–2,035); p=0,010	1,622 (1,253–2,098); p=0,002

ИЛ – интерлейкин; СРБ – С-реактивный белок; ФНО-α – фактор некроза опухоли-α.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2237

вызывает десятипроцентное увеличение риска развития атеросклероза и ИБС [16]. В нашем исследовании средний ИМТ у мужчин с атеросклерозом коронарных артерий составил 29,13 кг/м^2, а окружность талии – 92,85 см, что находится на критической границе в отношении ожирения, в том числе абдоминального типа. При этом мы отмечаем увеличение концентрации адипокинов в крови и их положительные ассоциации с повышенными уровнями адипоцитокинов. Полученные результаты демонстрируют, что лица с избыточной массой тела имеют повышенный риск развития не только ожирения, но и ССЗ.

Липокалин-2 представляет собой секретируемый гликопротеин, который первоначально был идентифицирован, как продукт нейтрофилов [17]. Во время воспаления липокалин-2 может действовать как медиатор воспаления. Кроме того, он может образовывать комплекс с матриксной металлопротеиназой-9, тем самым предотвращая ее ингибирование тканевым ингибитором металлопротеиназ-1 [18]. Экспрессия липокалина-2 адипоцитами индуцируется различными провоспалительными цитокинами, которые, как известно, играют роль в развитии ожирения, включая ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 [19]. Например, было показано, что уровни липокалина-2 в сыворотке коррелируют с уровнями СРБ и предсказывают серьезные неблагоприятные сердечные события, а также смертность от всех причин у пациентов с ССЗ [20]. Недавние исследования показывают, что повышенный уровень липокалина-2 в сыворотке повышается при ИБС [21, 22] и что такое повышение может быть связано с тяжестью атеросклеротического процесса. В другом исследовании Şahinarslan et al. [23] продемонстрировали более высокие уровни липокалина-2 у пациентов с ОКС по сравнению с пациентами со стабильной ИБС.

В нашем исследовании у пациентов с коронарным атеросклерозом были обнаружены значительно более высокие уровни липокалина-2 по сравнению с пациентами группы контроля. Тем не менее разницы между пациентами со стабильными и нестабильными АБ установлено не было. Кроме того, повышенный уровень липокалина-2 в нашем исследовании достоверно коррелировал с маркерами воспаления, это может быть обусловлено его действием как на метаболические, так и на воспалительные процессы. Полученные результаты позволяют прийти к выводу, что липокалин-2 можно использовать в качестве биомаркера для заболеваний воспалительного генеза и повышенного риска коронарного атеросклероза.

Резистин – является членом семейства резистиноподобных молекул [24]. Свою воспалительную роль опосредует посредством внутриклеточной активации транскрипционного фактора, что приводит к секреции различных цитокинов. Эти цитокины инициируют множественные внутриклеточные воспалительные каскады, что, в свою очередь, может приводить к атеротромбозу [25]. Повышенные уровни резистина могут являться предикторами коронарного атеросклероза, повторного стеноза после стентирования коронарных артерий и серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС. Более того, уровни резистина коррелируют с воспалительными и фибринолитическими маркерами, такими как СРБ, ФНО-α и ИЛ-6, в общей популяции и у лиц с коронарным атеросклерозом, СД2, хронической болезнью почек, ревматоидным артритом [26]. Несмотря на то, что в нашем исследовании не было значимой разницы в содержании резистина между пациентами с коронарным атеросклерозом и пациентами без ИБС, нами были установлены прямые корреляционные связи содержания резистина с СРБ и ИЛ-6, что может говорить о тяжести течения ИБС.

Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) является основным антагонистом тканевого активатора плазминогена. В литературе классифицируется как реагент острой фазы [27]. Воспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α, могут стимулировать его эндотелиальную продукцию [28]. При атеросклерозе повышенные концентрации PAI-1 отрицательно сказываются на формировании АБ. Было установлено, что повышенное содержание PAI-1 может являться предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как ИМ, тромбоз и рестеноз стента, у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства [29]. Однако до оперативного вмешательства исходные значения PAI-1 не всегда повышаются [30]. В нашей работе забор биологического материала производился до операции коронарного шунтирования, а наличие острых коронарных событий, таких как нестабильная стенокардия или ИМ, были давностью более 6 месяцев до поступления. Следовательно, повышения уровня PAI-1 у пациентов с коронарным атеросклерозом не наблюдалось. Установленные ассоциации между PAI-1, ФНО-α и СРБ демонстрируют взаимодействие окислительно-воспалительных механизмов и, возможно, могут быть связаны с увеличением сердечно-сосудистого риска (ССР).

Как известно, ИЛ-6 является не только провоспалительной биомолекулой, но также и адипоцитокином, вырабатываемым висцеральной жировой тканью [31, 32]. Благодаря тому, что ИЛ-6 выполняет множество функций, включая активацию эндотелиальных клеток, стимулируя выработку белков острой фазы в печени, усиление коагуляции и стимулирование пролиферации и дифференцировки лимфоцитов [33], он может влиять на развитие, прогрессирование и осложнения атеросклероз-ассоциированных болезней [34]. Zamani et al. [35] было

показано, что ИЛ-6 может способствовать образованию и разрыву АБ, ускоряя прогрессирование атеросклероза. Кроме того, высокие уровни ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с избыточной массой тела могут указывать на высокий ССР и необходимость инвазивного подхода в лечении [36]. В нашем исследовании содержание ИЛ-6 в крови у мужчин с нестабильными АБ было в 6,5 раз выше, а в подгруппе мужчин со стабильными АБ в 5,9 раз выше, чем у мужчин без ИБС. Кроме того, по данным логистического регрессионного анализа шанс наличия значимого стеноза коронарных артерий увеличивается с повышением ИЛ-6 в 2,5 раза. Таким образом, ИЛ-6 может представлять собой адипоцитокин, который отражает воспалительную реакцию [37], а также являться биомаркером-кандидатом для прогнозирования риска ССЗ.

Ограничения

Данное исследование является пилотным и ограничено небольшой выборкой пациентов. Поэтому исследование будет продолжено в более крупном формате, что позволит более полно представить изменения адипокино-цитокинового профиля у лиц с верифицированным коронарным атеросклерозом.

Заключение

Изменения в содержании адипокинов крови, ассоциированные с повышением уровней провоспалительных цитокинов, могут являться фактором, повышающим вероятность наличия клинически значимого стеноза (>70%) коронарных артерий у мужчин с коронарным атеросклерозом и избыточной массой тела.

Финансирование

Работа проведена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № 122031700094-5 и гранта Президента РФ № МК-1641.2022.3.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 07.07.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chaulin A.M., Grigorieva Yu.V., Duplyakov D.V. Modern ideas about the pathophysiology of atherosclerosis. Part 1. The role of lipid metabolism disorders and endothelial dysfunction (literature review). Medicine in Kuzbass. 2020;19(2):34–41. [Russian: Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Часть 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы). Медицина в Кузбассе. 2020;19(2):34-41]. DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10015
2. Soylu K, Aksan G, Nar G, Ozdemir M, Gulel O, Inci S et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are correlated with the complexity and the severity of atherosclerosis in acute coronary syndrome. The Anatolian Journal of Cardiology. 2015;15(16):450–5. DOI: 10.5152/akd.2014.5513
3. Akhmedov V.A., Shevchenko A.S., Isaeva A.S. Current view on the atherosclerosis emergence and progression factors. Russian Medical Journal. Medical Review. 2019;1(II):57–62. [Russian: Ахмедов В.А., Шевченко А.С., Исаева А.С. Современные взгляды на факторы возникновения и прогрессирования атеросклероза. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019;1(II):57–62]
4. Ikonomidis I, Michalakeas CA, Parissis J, Paraskevaidis I, Ntai K, Papadakis I et al. Inflammatory markers in coronary artery disease. BioFactors. 2012;38(5):320–8. DOI: 10.1002/biof.1024
5. Martinez E, Martorell J, Riambau V. Review of serum biomarkers in carotid atherosclerosis. Journal of Vascular Surgery. 2020;71(1):329–41. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.04.488
6. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. Journal of Cardiology. 2014;63(4):250–9. DOI: 10.1016/j.jjcc.2013.11.006
7. Van de Voorde J, Pauwels B, Boydens C, Decaluwé K. Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. Metabolism. 2013;62(11):1513–21. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.06.004
8. Ragino Yu.I., Shcherbakova L.V., Oblaukhova V.I., Polonskaya Ya.V., Stakhneva E.M., Kuzminykh N.A. et al. Blood Adipokins in Young People with Early Ischemic Heart Disease on the Background of Abdominal Obesity. Kardiologiia. 2021;61(4):32–8. [Russian: Рагино Ю.И., Щербакова Л.В., Облаухова В.И., Полонская Я.В., Стахнева Е.М., Кузьминых Н.А. и др. Адипокины крови у молодых людей с ранней ишемической болезнью сердца на фоне абдоминального ожирения. Кардиология. 2021;61(4):32-8]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1369
9. Qasim A, Mehta NN, Tadesse MG, Wolfe ML, Rhodes T, Girman C et al. Adipokines, Insulin Resistance, and Coronary Artery Calcification. Journal of the American College of Cardiology. 2008;52(3):231–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.016
10. Reilly MP, Iqbal N, Schutta M, Wolfe ML, Scally M, Localio AR et al. Plasma Leptin Levels Are Associated with Coronary Atherosclerosis in Type 2 Diabetes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;89(8):3872–8. DOI: 10.1210/jc.2003-031676
11. Martin SS, Qasim AN, Rader DJ, Reilly MP. C-Reactive Protein Modifies the Association of Plasma Leptin With Coronary Calcium in Asymptomatic Overweight Individuals. Obesity. 2012;20(4):856–61. DOI: 10.1038/oby.2011.164
12. Jover E, Hernández-Romero D, Hurtado JA, Romero-Aniorte AI, Casas T, Valdés M. Serum adiponectin level as a biomarker of coronary artery calcification and severe coronary lesions. Revista Española de Cardiología. 2012;65(11):1060–1. DOI: 10.1016/j.recesp.2012.03.031
13. Miller SW, Boxt LM, Abbara S. Cardiac Imaging: The Requisites E-Book. 3rd ed. -Elsevier Health Sciences: Mosby;2009. - 456 p. ISBN 978-0-323-07674-6
14. Handbook of the Vulnerable Plaque. 1st Edition. Waksman R, Serruys PW, editors -London: CRC Press;2004. - 48 p. ISBN 978-0-203-48989-5
15. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. Nature Reviews Immunology. 2006;6(10):772–83. DOI: 10.1038/nri1937
16. Hu FB. Obesity epidemiology. -Oxford: Oxford Univ. Press;2008. - 498 p. ISBN 978-0-19-531291-1
17. Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse. Biochimica et Biophysica Acta. 2000;1482(1–2):272–83. DOI: 10.1016/S0167-4838(00)00152-7
18. Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L, Moses MA. The High Molecular Weight Urinary Matrix Metalloproteinase (MMP) Activity Is a Complex of Gelatinase B/MMP-9 and Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL). Journal of Biological Chemistry. 2001;276(40):37258–65. DOI: 10.1074/jbc.M106089200

19. Zhang Y, Foncea R, Deis JA, Guo H, Bernlohr DA, Chen X. Lipocalin 2 Expression and Secretion Is Highly Regulated by Metabolic Stress, Cytokines, and Nutrients in Adipocytes. PLoS ONE. 2014;9(5):e96997. DOI: 10.1371/journal.pone.0096997
20. Lindberg S, Pedersen SH, Mogelvang R, Jensen JS, Flyvbjerg A, Galatius S et al. Prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting mortality and cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. Journal of the American College of Cardiology. 2012;60(4):339–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.017
21. Zografos T, Haliassos A, Korovesis S, Giazitzoglou E, Voridis E, Katritsis D. Association of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin With the Severity of Coronary Artery Disease. The American Journal of Cardiology. 2009;104(7):917–20. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.05.023
22. Choi KM, Lee JS, Kim EJ, Baik SH, Seo HS, Choi DS et al. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. European Journal of Endocrinology. 2008;158(2):203–7. DOI: 10.1530/EJE-07-0633
23. Sahinarslan A, Kocaman SA, Bas D, Akyel A, Ercin U, Zengin O et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in acute myocardial infarction and stable coronary artery disease: Coronary Artery Disease. 2011;22(5):333–8. DOI: 10.1097/MCA.0b013e3283472a71
24. Niaz S, Latif J, Hussain S. Serum resistin: A possible link between inflammation, hypertension and coronary artery disease. Pakistan Journal of Medical Sciences. 2019;35(3):641–6. DOI: 10.12669/pjms.35.3.274
25. Calabrò P, Cirillo P, Limongelli G, Maddaloni V, Riegler L, Palmieri R et al. Tissue Factor Is Induced by Resistin in Human Coronary Artery Endothelial Cells by the NF-κB-Dependent Pathway. Journal of Vascular Research. 2011;48(1):59–66. DOI: 10.1159/000318775
26. Park HK, Kwak MK, Kim HJ, Ahima RS. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. The Korean Journal of Internal Medicine. 2017;32(2):239–47. DOI: 10.3904/kjim.2016.229
27. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2005;3(8):1879–83. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01420.x
28. Badran M, Gozal D. PAI-1: A Major Player in the Vascular Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea? International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(10):5516. DOI: 10.3390/ijms23105516
29. Golukhova E.Z., Grigoryan M.V., Ryabinina M.N., Bulaeva N.I. Clinical and Laboratory Predictors of Major Adverse Cardiac Events in Patients with Ischemic Heart Disease Following Elective Percutaneous Coronary Intervention. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(5):528–35. [Russian: Голухова Е.З., Григорян М.В., Рябинина М.Н., Булаева Н.И. Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятных кардиальных событий у больных ишемической болезнью сердца после планового чрескожного коронарного вмешательства. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(5):528-35]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-528-535
30. Pärsson H, Holmberg A, Siegbahn A, Bergqvist D. Activation of Coagulation and Fibrinolytic Systems in Patients with CLI is not Normalized after Surgical Revascularisation. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2004;27(2):186–92. DOI: 10.1016/j.ejvs.2003.10.015
31. Dragunov D.O., Sokolova A.V., Arutyunov G.P., Mitrokhin V.M., Kamkin A.G., Latyshev T.V. Correlations of IL-18 and IL-6 with sodium consumption in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus. Kardiologiia. 2017;17(S1):355–9. [Russian: Драгунов Д.О., Соколова А.В., Арутюнов Г.П., Митрохин В.М., Камкин А.Г., Латышев Т.В. Взаимосвязь уровня ИЛ-18, ИЛ-6 и уровня потребления натрия у пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом. Кардиология. 2017;57(S1):355-9]. DOI: 10.18087/cardio.2389
32. Markova T.N., Mishchenko N.K., Petina D.V. Adipocytokines: modern definition, classification and physiological role. Problems of Endocrinology. 2022;68(1):73–80. [Russian: Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокины: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме. Проблемы Эндокринологии. 2022;68(1):73-80]. DOI: 10.14341/probl12805
33. Wang Y, Meng R, Liu G, Cao C, Chen F, Jin K et al. Intracranial atherosclerotic disease. Neurobiology of Disease. 2019;124:118–32. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.11.008
34. Su J-H, Luo M-Y, Liang N-, Gong S-X, Chen W, Huang W-Q et al. Interleukin-6: A Novel Target for Cardio-Cerebrovascular Diseases. Frontiers in Pharmacology. 2021;12:745061. DOI: 10.3389/fphar.2021.745061
35. Zamani P, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Bao W, Libby P et al. Inflammatory Biomarkers, Death, and Recurrent Nonfatal Coronary Events After an Acute Coronary Syndrome in the MIRACL Study. Journal of the American Heart Association. 2013;2(1):e003103. DOI: 10.1161/JAHA.112.003103
36. Wainstein MV, Mossmann M, Araujo GN, Gonçalves SC, Gravina GL, Sangalli M et al. Elevated serum interleukin-6 is predictive of coronary artery disease in intermediate risk overweight patients referred for coronary angiography. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2017;9(1):67. DOI: 10.1186/s13098-017-0266-5
37. Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. Journal of Cardiology. 2019;73(1):22–7. DOI: 10.1016/j.jjcc.2018.05.010

Орлов О.С.[1], Асфур А.[1], Богданова А.А.[1],
Щекочихин Д.Ю.[1], Аксельрод А.С.[1], НестеровА.П.[2], Андреев Д.А.[1]
[1] ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия
[2] ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

Предикторы развития тахикардия-индуцированной кардиомиопатии среди пациентов с впервые возникшей декомпенсацией хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка неишемического генеза и персистирующими предсердными тахиаритмиями

Цель — Выявить возможные предикторы развития тахикардия-индуцированной кардиомиопатии (ТИКМП) у пациентов с впервые возникшей декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) неишемического генеза и персистирующими предсердными тахиаритмиями.

Материал и методы — В исследование отобрано 88 пациентов с впервые возникшей декомпенсацией ХСН со сниженной ФВ ЛЖ неишемического генеза и персистирующими предсердными тахиаритмиями. Всем пациентам за время госпитализации проводилась 12-канальная электрокардиография (ЭКГ) покоя и трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) при поступлении и после проведения электроимпульсной терапии, а также проводился суточный мониторинг ЭКГ для подтверждения устойчивого синусового ритма. После восстановления синусового ритма проводился амбулаторный мониторинг в течение трех месяцев: повторное ЭхоКГ с целью оценки динамики размеров камер сердца и ФВ ЛЖ.

Результаты — Пациенты были разделены на две группы в зависимости от увеличения ФВ ЛЖ: 68 ответчиков (пациенты с ТИКМП, у которых ФВ ЛЖ увеличилась на 10% и более) и 20 неответчиков (пациенты, у которых после восстановления синусового ритма ФВ ЛЖ увеличилась менее чем на 10% в течение 3 месяцев наблюдения). При анализе данных исходной ЭхоКГ, ФВ ЛЖ достоверно не различалась в 2 подгруппах (ТИКМП 40±8,3%, 18–50% и неответчики – 38,55±7,9%, 24–50%), более того встречаемость случаев с ФВ ЛЖ менее 30% также не различалась (9 пациентов с ТИКМП и 2 – в группе неответчиков, p=1,0). У пациентов с ТИКМП по сравнению с неответчиками отмечались статистически значимо меньшие размеры левого предсердия (4,53±1,14 (2–7) см и 5,68±1,41 (4–8) см, p=0,034; 80,8±28,9 (27–215) мл и 117,8±41,3 (46–230) мл, p=0,03 соответственно) и конечный систолический объем (КСО) левого желудочка (67,7±33,1 (29–140) мл и 104,5±44,7 (26–172) мл, p=0,02 соответственно). Влияние основных параметров ЭхоКГ на вероятность развития ТИКМП оценивалась в однофакторном и многофакторном регрессионным анализах с поправкой на возраст и пол. Вероятность ТИКМП увеличивалась при следующих исходных показателях ЭхоКГ: конечный диастолический обьем (КДО) менее 174 мл [отношение шансов (ОШ) 0,115, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,035–0,371], КСО менее 127 мл [ОШ 0,034, 95% ДИ: 0,007–0,181], объем левого предсердия менее 96 мл [ОШ 0,0895% ДИ: 0,023–0,274], размер правого желудочка менее 4 см [ОШ 0,04295% ДИ: 0,005–0,389].

Заключение — Среди пациентов с впервые возникшей декомпенсацией ХСН со сниженной ФВ ЛЖ неишемического генеза и персистирующими предсердными аритмиями ТИКМП выявлена у 72% пациентов. Вероятность наличия ТИКМП не зависела от исходной ФВ и длительности аритмии. Однако увеличивалась при следующих исходных показателях ЭхоКГ: КДО менее 174 мл, КСО менее 127 мл, объем левого предсердия менее 96 мл, размер правого желудочка менее 4 см. В результате проведения многофакторного анализа независимым предиктором развития ТИКМП явился объем левого предсердия менее 96 мл.

Ключевые слова — Фибрилляция предсердия; ХСН; тахикардия-индуцированная кардиомиопатия

Для цитирования — Orlov O.S., Asfour A., Bogdanova A.A., Shchekochikhin D.Yu., Akselrod A.S., Nesterov A.P. et al. Predictors of tachycardia-induced cardiomyopathy in patients with first-time decompensation of chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction of nonischemic etiology and persistent atrial tachyarrhythmia. Kardiologiia. 2022;62(11):56–62. [Russian: Орлов О.С., Асфур А., Богданова А.А., Щекочихин Д.Ю., Аксельрод А.С., НестеровА.П. и др. Предикторы развития тахикардия-индуцированной кардиомиопатии среди пациентов с впервые возникшей декомпенсацией хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка неишемического генеза и персистирующими предсердными тахиаритмиями. Кардиология. 2022;62(11):56–62].

Автор для переписки — Орлов Олег Сергеевич. E-mail: viborchik@mail.ru

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2262

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) относится к основной группе патологий, приводящих к инвалидизации и смертности взрослого населения. Одной из возможных нераспознанных причин ХСН может быть тахикардия-индуцированная кардиомиопатия (ТИКМП) – заболевание сердца, возникающее при устойчивой тахиаритмии и характеризующееся частично или полностью обратимыми изменениями полостей сердца после восстановления ритма или достижения контроля частоты сердечных сокращений [1–4]. По некоторым данным ее распространенность составляет от 10 до 37% среди пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), направленных на радиочастотную абляцию [5, 6].

В настоящее время дифференциальная диагностика ТИКМП у пациентов с недавно выявленной систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и неконтролируемой наджелудочковой тахикардией остается сложной клинической проблемой. В литературных источниках представлены лишь разрозненные данные о возможном использовании размера ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) или динамического снижения уровня мозгового натрийуретического пептида в качестве прогностических маркеров наличия ТИКМП. При этом крупных исследований по этой теме не проводилось [7–10].

Целью данного исследования является определение возможных предикторов наличия тахикардия-индуцированной кардиомиопатии у пациентов с впервые возникшей декомпенсацией ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) неишемического генеза и персистирующими предсердными тахиаритмиями. В соответствии с вышеуказанной целью в данном исследовании поставлены следующие задачи: определить прогностическую ценность показателей ЭхоКГ у пациентов с впервые возникшей декомпенсацией хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка неишемического генеза в развитии ТИКМП. Оценить влияние конституциональных и клинических данных, в том числе коморбидных состояний в качестве предикторов ТИКМП.

Материал и методы

Данное исследование является сплошным, проспективным, обсервационным. Были обследованы все пациенты, госпитализированные в стационар кардиологического отделения Университетской клинической больницы № 1 и городской клинической больницы № 1 поводу сердечной недостаточности (СН) со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ (менее 50%) на фоне персистирующей фибрилляции/трепетания предсердий (ФП/ТП) с января 2020 года по май 2022 года.

Пациенты, включенные в исследование, соответствовали следующим критериям: госпитализация в связи с декомпенсацией СН; предсердная тахиаритмия с частотой сердечных сокращения (ЧСС) >100 уд./мин; сниженная и умеренно сниженная ФВ ЛЖ на момент госпитализации <50%; отсутствие в анамнезе ранее перенесенного инфаркта миокарда. Также в исследование были включены пациенты, которым по результатам чреспищеводной ЭхоКГ был исключен тромбоз ушка левого предсердия и далее был восстановлен синусовый ритм при помощи электроимпульсной терапии (ЭИТ), некоторым после подготовки амиодароном. Всем пациентам проводилась 12-канальная ЭКГ покоя и трансторакальная ЭхоКГ при поступлении и после проведения электроимпульсной терапии (ЭИТ), а также проводился суточный мониторинг ЭКГ для подтверждения устойчивого синусового ритма.

Критериями невключения пациентов в исследование являлись доказанный ишемический генез СН, ранее известный и доказанный специфический генез СН, невозможность удержания синусового ритма, первичные клапанные пороки сердца любого генеза, гипертрофическая кардиомиопатия, рестриктивная кардиомиопатия, хроническое легочное сердце, тиреотоксикоз, беременность, нежелание пациента участвовать в исследовании, психические расстройства, тяжелые сопутствующие заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни не более года. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностировалась на основании перенесенного в прошлом инфаркта миокарда или при наличии значимого коронарного атеросклероза по результатам коронароангиографии (КАГ). Клапанная патология устанавливалась на основании трансторакальной ЭхоКГ. В соответствии с действующими российскими и международными рекомендациями определялись врожденные пороки сердца, амилоидоз, гипертрофическая кардиомиопатия, миокардит, некомпактная кардиомиопатия, послеродовая кардиомиопатия, аритмогенная дисплазия правого желудочка, болезнь Фабри [11–13].

Пациентам во время госпитализации или в течение года до госпитализации проводилась селективная КАГ или мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), коронарография (МСКТ коронарных артерий с контрастированием) для исключения ишемического генеза СН. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием проводилась после восстановления синусового ритма и уменьшения клинических проявлений СН.

Пациентам, включенным в исследование, в течение последующих трех месяцев проводилась повторная ЭхоКГ с целью оценки динамики размеров камер сердца и фракции выброса по методу Симпсона.

На втором (амбулаторном) этапе пациенты были разделены на две группы: ответчики (пациенты, у которых ФВ ЛЖ увеличилась на 10% и более) и неответчики (пациенты, у которых после восстановления синусового ритма ФВ ЛЖ увеличилась менее чем на 10% в течение 3 месяцев наблюдения).

Все диагностические исследования (включая КАГ и МРТ сердца), медикаментозное лечение ХСН, а также выбор стратегии лечения проводились согласно назначениям лечащего врача в соответствии с действующими российскими и международными рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи.

Первичной конечной точкой данного исследования являлось увеличение ФВ ЛЖ на 10% и более от исходной в течение 3 месяцев наблюдения. Для объективизации выраженности мультиморбидного статуса использовали индекс коморбидности Charlson [14]. Для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у взрослых использовалась формула CKD-EPI [15].

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского университета (протокол № 31–20 от 11.11.2020 г.).

Статистический анализ

Все количественные переменные тестировали на наличие нормального распределения при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Переменные с нормальным распределением описывались, как среднее значение со стандартным отклонением и указанием разброса. Переменные с распределением, отличным от нормального, описывались с помощью медианы и межквартильного размаха между 25 и 75 перцентилем и сравнивались при помощи непараметрических тестов. Для сравнения групп по количественным переменным использовался t-критерий Стьюдента (при условии нормального распределения) и критерий Манна–Уитни (при отсутствии нормального). Категориальные переменные были представлены в виде абсолютных и относительных значений, для их сравнения, в зависимости от параметров выборки, использовались критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера. Все тесты были двусторонними, а уровень $p<0,05$ считался статистически значимым.

С целью определения влияния клинических характеристик пациентов на вероятность развития ТИКМП был проведен одномерный и многофакторный логистический регрессионный анализ. Оценку качества бинарной классификации проводили с помощью анализа ROC-кривых с определением критических значений и использованием индекса Юдена. Все статистические анализы проводились с помощью программного обеспечения SPSS версии 22 (SPSS Inc, Чикаго, США).

Результаты

В исследование последовательно включено 88 пациентов со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ и соответствующих критериям включения. Средний возраст этих пациентов составил 65±13,5 лет (18–92 года), среди них преобладали женщины (46 пациенток, 52,2%). Наиболее частыми сопутствующим заболеваниями являлись артериальная гипертензия (АГ; 60 пациентов, 68,0%) и сахарный диабет (СД; 18 пациентов, 20,5%). Медиана индекса коморбидности по Charlson составила 4 (3; 5) балла. При поступлении в стационар у 81 пациента (92%) зарегистрирована ФП, у остальных регистрировалось трепетание предсердий (ТП).

После восстановления синусового ритма у 68 пациентов прирост ФВ ЛЖ составил более 10% от исходного уровня, у 20 больных ФВ ЛЖ не изменилась или прирост составил менее 10%. Таким образом, диагноз соответствовал критериям ТИКМП в 72%. Характеристики пациентов приведены в таблице 1. Группы статистически значимо не различались по полу и возрасту (65±13 и 64±14 лет соответственно, $p=0,925$), а также физикальным данным (артериальное давление (АД), ЧСС, класс NYHA).

Распространенность отдельных коморбидных заболеваний (СД, АГ) среди пациентов не различалась, однако у пациентов в группе ТИКМП индекс коморбидности Charlson был значимо ниже (4 балла по сравнению с группой неответчиков 5 баллов, $p=0,022$). Средняя расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI составила 59,9±22,6 мл/мин/1,72 м^2 (16–120), при этом у 14 пациентов (16%) была ХБП с3Б, т. е. рСКФ составила менее 45 мл/мин/1,72 м^2. Средние значения рСКФ не различались между группами [59,4±20,6 мл/мин/1,72 м^2 (20–107) в группе ТИКМП, 58,6±25,1 мл/мин/1,72 м^2 (28–120) в группе неответчиков, $p=0,936$].

Длительность аритмии более чем у половины пациентов (66 человек, 78,0%) составила более 48 часов, в т.ч у некоторых пациентов она регистрировалась в течение нескольких лет, у 8 больных (9,0%) пароксизм длился более суток, но менее 48 часов; 13 пациентов (14,7%) были госпитализированы в течение первых суток от начала пароксизма. Медиана длительности аритмии составила 36 дней (1; 3 705) (в группе ТИКМП – 42 дня (1; 2 745), неответчиков – 39 (1; 3 705) дней, $p=0,871$).

При анализе данных исходной ЭхоКГ, ФВ ЛЖ достоверно не различалась в 2 подгруппах (ТИКМП 40±8,3%,18–50% и неответчики – 38,55±7,9%, 24–50%), более того, встречаемость случаев с ФВ менее 30% также не различалась (9 пациентов с ТИКМП и 2 – в группе неответчиков, $p=1,0$). Размеры левого предсердия и конечный систолический объем левого желудочка были значимо меньше у пациентов с ТИКМП по сравнению с неответчиками. Также у пациентов с ТИКМП размер правого желудочка и объем

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2262

Таблица 1. Характеристика пациентов с ТИКМП и пациентов, у которых фракция выброса левого желудочка увеличилась менее чем на 10% после восстановления синусового ритма (неответчики)

Параметры	Группа ТИКМП (n=68)	Группа неответчиков (n=20)	p
Возраст, лет	65±13 (18–92)	64±14 (29–83)	0,925
Мужчины, n (%)	34 (50)	8 (40)	0,457
Артериальная гипертензия, n (%)	49 (72)	11 (55)	0,506
Сахарный диабет, n (%)	14 (20)	4 (20)	0,744
ХБП с3Б, n (%)	9 (10,2)	5 (5,6)	0,263
Индекс коморбидности Charlson	4 (3;5)	5 (3;5)	0,022
Мерцательная аритмия, n (%)	64 (94)	17 (85)	0,609
Трепетание предсердий, n (%)	4 (8)	3 (15)	0,609
ЧСС при поступлении, уд./мин	121,1±20,0 (101-181)	120,2±20,8 (100–179)	0,94
Систолическое АД, мм рт. ст.	129,7±22,9 (90-214)	127,6±27,2 (100–214)	0,845
Диастолическое АД, мм рт. ст.	81,8±14,1 (60-141)	81,3±19,6 (60–141)	0,962
Эхокардиография при первом скрининге			
ФВ ЛЖ, %	40±8.3 (18-50)	38,55±7,9 (24-50)	0,446
КСО ЛЖ, мл	67,7±33,1 (29-140)	104,5±44,7 (26-172)	0,02
КДО ЛЖ, мл	109,2±41,5 (45-192)	104,5±44,8 (26-172)	0,203
КДР ЛЖ, мм	5,03±0,795 (4-7)	5,6±1,14 (4-7)	0,745
Размер ЛП, см	4,53±1,14 (2-7)	5,68±1,41 (4-8)	0,034
Объем ЛП, мл	80,8±28,9 (27-215)	117,8±41,3 (46-230)	0,003
Объем ПП, мл	59,6±24,3 (17-125)	71,95,6±27,8 (25-118)	0,183
Размер ПЖ, см	3,26±0,78 (2-7)	4,04±1,12 (2-6)	0,184
Митральная регургитация средней/тяжелой степени, %	6 (9)	1 (5)	0,76
Трикуспидальная регургитация умеренная/тяжелая, %	6 (9)	2 (10)	0,38
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	40,66±14,4 (20-95)	46,7±15,64 (23-70)	0,165
Контроль ритма			
Радиочастотная катетерная абляция в анамнезе, n (%)	9 (13)	2 (10)	0,588
Кардиоверсия в анамнезе, n (%)	38 (56)	9 (45)	0,762
Терапия в период наблюдения			
β-адреноблокаторы, n (%)	26 (38)	9 (45)	1,0
иАПФ/БРА, n (%)	25 (36)	4 (20)	0,85
Амиодарон, n (%)	7 (10)	6 (30)	0,06
Дигоксин, n (%)	5 (7)	1 (5)	0,55

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me (25%;75%), среднего ± стандартное отклонение – M±SD; *p<0,05 по сравнению с первым скринингом; иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокатор рецепторов ангиотензина; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; ТИКМП – тахикардия-индуцированная кардиомиопатия.

правого предсердия были меньше, однако различия не достигли статистической значимости. Тяжесть митральной и трикуспидальной регургитации, среднее расчетное давление в легочной артерии были сходны между группами (табл. 1). Из лекарственных препаратов наиболее часто назначались бета-блокаторы. Достоверных различий в лекарственной терапии среди 2 групп получено не было.

Для уточнения критического значения исходных эхокардиографических параметров, позволяющих дифференцировать ТИКМП, были построены ROC-кривые. Критическое значение (с использованием индекса Yuden) КСО составило менее 127 мл с чувствительностью 96,7% и специфичностью 50%, критическое значение КДО составило менее 174 мл с чувствительностью 89,7% и специфичностью 50%, критическое значение объема левого предсердия составило менее 96 мл с чувствительностью 75,8%, специфичностью 80%, критический размер правого желудочка составил менее 4 мм с чувствительностью 97% и специфичностью 30%.

Влияние основных параметров ЭхоКГ на вероятность развития ТИКМП оценивалась в однофакторном (табл. 2) и многофакторном регрессионных анализах с поправкой на возраст и пол. В результате проведения многофакторного анализа независимым предиктором развития ТИКМП явился объем левого предсердия менее 96 мл (табл. 3).

Обсуждение

К развитию ТИКМП может привести практически любое нарушение ритма с высокой частотой: ФП, ТП,

суправентрикулярные тахикардии, желудочковая тахикардия, а также частая желудочковая экстрасистолия [16]. В настоящее время в связи со сложностью выявления диагноз ставится ретроспективно, распространенность ТИКМП среди пациентов с СН неизвестна. Основным диагностическим критерием является прирост ФВ ЛЖ после восстановления ритма или контроля ЧСС. По данным некоторых исследований, у пациентов с непрерывно рецидивирующей наджелудочковой тахикардией (>90% ритма в течение суток) ТИКМП возникает в 10% случаев [17]. В ряде экспериментальных работ также показано, что наибольший риск развития ТИКМП связан с постоянной частой стимуляцией желудочков [1, 18–21]. Хотя точный механизм, ответственный за кардиомиопатию, вызванную тахикардией, неизвестен, истощение энергии миокарда, ишемия миокарда, аномалии регуляции кальция в сердце и ремоделирование миоцитов и/или внеклеточного матрикса являются потенциальными механизмами этой бивентрикулярной дисфункции [20]. При анализе крупного регистра пациентов с ТП исходное снижение ФВ ЛЖ выявлено в 15% случаев ТИКМП. По всей вероятности, распространенность ТИКМП составляет 8–10% среди всех пациентов с постоянными формами предсердных тахиаритмий. Поскольку ФП способствует развитию СН, а сама СН предрасполагает к ФП, трудно определить точную долю ТИКМП у этих пациентов [22]. По результатам нашего исследования 10% пациентов, госпитализированных по поводу СН на фоне нарушений сердечного ритма, соответствовали диагностическим критериям ТИКМП, что вполне согласуется с ранее опубликованными работами [23].

Таблица 2. Связь между параметрами эхокардиографии и их влиянием на развитие ТИКМП у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка

Параметр	Отношение шансов	Доверительный интервал (95%)	p в модели
КСО менее 127 мл	0,034	0,007–0,181	0,001
КДО менее 174 мл	0,115	0,035–0,371	0,001
Объем левого предсердия менее 96 мл	0,08	0,023–0,274	0,0001
Размер правого желудочка менее 4 мм	0,042	0,005–0,389	0,005

КСО – конечный систолический объем левого желудочка, КДО – конечный диастолический объем левого желудочка; ТИКМП – тахикардия-индуцированная кардиомиопатия.

Таблица 3. Многофакторный анализ предикторов ТИКМП

Параметр	Отношение шансов	Доверительный интервал (95%)	p в модели
КСО менее 127 мл	0,08	0,003-1,921	0,119
КДО менее 174 мл	1,354	0,084-21,803	0,831
Объем левого предсердия менее 96 мл	0,175	0,034-0,889	0,036
Размер правого желудочка менее 4 мм	0,331	0,0165-6,795	0,296

КСО – конечный систолический объем левого желудочка, КДО – конечный диастолический объем левого желудочка; ТИКМП – тахикардия-индуцированная кардиомиопатия.

По данным наиболее крупного из опубликованных к настоящему времени регистров ТИКМП, наиболее частой аритмией-субстратом ТИКМП оказывается ФП (84%) [24]. В нашей когорте пациентов у 98% пациентов ТИКМП развивалась в результате ФП.

В соответствии с имеющимися данными ТИКМП может развиться в течение первых суток после начала пароксизма тахикардии или может пройти несколько лет после дебюта аритмии [25]. В исследованной когорте пациентов у подавляющего большинства пациентов (78,0%) развитие ТИКМП диагностировано более чем через 48 часов после дебюта ФП, также имеются пациенты, длительно (более 6 месяцев) страдающие ФП.

На сегодняшний день не существует достоверного и общепризнанного параметра, который может дифференцировать ТИКМП от других форм неишемических кардиомиопатий. Имеются лишь разрозненные результаты исследований, демонстрирующие, что размер ЛЖ по данным ЭхоКГ у пациентов с ТИКМП был меньше, чем у пациентов из группы неответчиков [7, 8]. Также Jeong et al. в своей работе показали, что диастолический размер ЛЖ ≤61 мм может предсказать ТИКМП с чувствительностью 100% и специфичностью 71,4% [8]. Сходные результаты были получены и в исследовании, где оценивалась биветрикулярная дисфункция у пациентов с дебютом СН при помощи МРТ сердца с контрастированием (гадолиниевый тест). Было показано, что меньший объем и меньшая масса миокарда ЛЖ отличали пациентов с ТИКМП от пациентов-неответчиков [26]. Наше исследование также свидетельствует в пользу того факта, что более сохранные размеры левых отделов сердца также могут предсказать развитие ТИКМП, однако их чувствительность и специфичность несколько меньше по сравнению с представленными выше исследованиями. Возможно, это связано с особенностями выборки (объем левого предсердия – ОШ 0,08, 95% ДИ: 0,023–0,274, p=0,0001, чувствительность 75,8% и специфичность 80%; КСО – ОШ 0,034, 95% ДИ: 0,007–0,181, p=0,001, чувствительность 96,7% и специфичность 50%,). Полученные нами данные свидетельствуют в пользу того, что более выраженная дилатация ЛП характерна для группы неответчиков.

Ранее были представлены данные исследований, демонстрирующие, что ТИКМП встречается в любом возрасте, включая детей и подростков, при этом чаще она ре-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2262

гистрируется у более молодых пациентов [6]. Fenelon et al. также показали, что возраст является фактором развития ТИКМП [27]. В нашем исследовании не было получено достоверных данных о влиянии возраста на развитие ТИКМП. Неизменно высокая распространенность ФП у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями подчеркивает перспективность дальнейших исследований в этом направлении.

Ограничения исследования

Данное исследование является одноцентровым проспективным обсервационным исследованием с относительно небольшой когортой пациентов. Отбор пациентов для кардиоверсии определялся лечащими врачами. Текущие данные должны быть подтверждены в дальнейших крупномасштабных клинических испытаниях.

Выводы

Среди пациентов с впервые возникшей декомпенсацией ХСН со сниженной ФВ ЛЖ неишемического генеза и персистирующими предсердными аритмиями ТИКМП выявлена у 72% пациентов. Вероятность наличия ТИКМП не зависела от исходной ФВ и длительности аритмии. Однако увеличивалась при следующих исходных показателях ЭхоКГ: КДО менее 174 мл [ОШ 0,115, 95% ДИ: 0,035–0,371], КСО менее 127 мл [ОШ 0,034, 95% ДИ: 0,007–0,181], объем левого предсердия менее 96 мл [ОШ 0,0895% ДИ: 0,023–0,274], размер правого желудочка менее 4 мм [ОШ 0,04295% ДИ: 0,005–0,389].

В результате проведения многофакторного анализа независимым предиктором развития ТИКМП явился объем левого предсердия менее 96 мл.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 09.08.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gopinathannair R, Etheridge SP, Marchlinski FE, Spinale FG, Lakkireddy D, Olshansky B. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathies: Mechanisms, recognition, and management. Journal of the American College of Cardiology. 2015;66(15):1714–28. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.038
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Russian Journal of Cardiology. 2021;26(9):234–329. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4701
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. European Heart Journal. 2020;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
4. Stronati G, Guerra F, Urbinati A, Ciliberti G, Cipolletta L, Capucci A. Tachycardiomyopathy in Patients without Underlying Structural Heart Disease. Journal of Clinical Medicine. 2019;8(9):1411. DOI: 10.3390/jcm8091411
5. Dandamudi G, Rampurwala AY, Mahenthiran J, Miller JM, Das MK. Persistent left ventricular dilatation in tachycardia-induced cardiomyopathy patients after appropriate treatment and normalization of ejection fraction. Heart Rhythm. 2008;5(8):1111–4. DOI: 10.1016/j.hrthm.2008.04.023
6. Medi C, Kalman JM, Haqqani H, Vohra JK, Morton JB, Sparks PB et al. Tachycardia-Mediated Cardiomyopathy Secondary to Focal Atrial Tachycardia: Long-term outcome after catheter ablation. Journal of the American College of Cardiology. 2009;53(19):1791–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.014
7. Fujino T, Yamashita T, Suzuki S, Sugiyma H, Sagara K, Sawada H et al. Characteristics of Congestive Heart Failure Accompanied by Atrial Fibrillation With Special Reference to Tachycardia-Induced Cardiomyopathy. Circulation Journal. 2007;71(6):936–40. DOI: 10.1253/circj.71.936
8. Jeong Y-H, Choi K-J, Song J-M, Hwang E-S, Park K-M, Nam G-B et al. Diagnostic Approach and Treatment Strategy in Tachycardia-induced Cardiomyopathy. Clinical Cardiology. 2008;31(4):172–8. DOI: 10.1002/clc.20161
9. Nia AM, Gassanov N, Dahlem KM, Caglayan E, Hellmich M, Erdmann E et al. Diagnostic accuracy of NT-proBNP ratio (BNP-R) for early diagnosis of tachycardia-mediated cardiomyopathy: a pilot study. Clinical Research in Cardiology. 2011;100(10):887–96. DOI: 10.1007/s00392-011-0319-y
10. Bubeshka D.A., Snezhitskiy V.A. On the mechanism of tachycardia-induced cardiomyopathy in patients with atrial fibrillation. Grodno State Medical University Journal. 2015;2(50):24–9. [Russian: Бубешко Д.А., Снежицкий В.А. К вопросу о механизмах развития тахиндуцированной кардиомиопатии у пациентов с фибрилляцией предсердий. Журнал Гродненского Государственного медицинского университета. 2015;2(50):24-9]
11. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography. 2015;28(1):1-39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
12. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography. 2010;23(7):685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010
13. Zoghbi W. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and doppler echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography. 2003;16(7):777–802. DOI: 10.1016/S0894-7317(03)00335-3
14. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Quan H, Ghali WA. Adapting the charlson comorbidity index for use in patients with ESRD. American Journal of Kidney Diseases. 2003;42(1):125–32. DOI: 10.1016/S0272-6386(03)00415-3
15. Cattran DC, Feehally J, Cook HT, Liu ZH, Fervenza F, Mezzano SA et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glo-

merulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney International Supplements. 2012;2(2):139–274. DOI: 10.1038/kisup.2012.9
16. Berdibekov B.Sh., Aleksandrova S.A., Mrikaev D.V., Golukhova E.Z. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. Creative Cardiology. 2020;14(2):125–37. [Russian: Бердибеков Б.Ш., Александрова С.А., Мрикаев Д.В., Голухова Е.З. Кардиомиопатия, индуцированная желудочковыми экстрасистолами. Креативная кардиология. 2020;14(2):125–37]. DOI: 10.24022/1997-3187-2020-14-2-125-137
17. Cruz FES, Cheriex EC, Smeets JLRM, Atié J, Peres AK, Penn OCKM et al. Reversibility of tachycardia-induced cardiomyopathy after cure of incessant supraventricular tachycardia. Journal of the American College of Cardiology. 1990;16(3):739–44. DOI: 10.1016/0735-1097(90)90368-Y
18. Wilson JR, Douglas P, Hickey WF, Lanoce V, Ferraro N, Muhammad A et al. Experimental congestive heart failure produced by rapid ventricular pacing in the dog: cardiac effects. Circulation. 1987;75(4):857–67. DOI: 10.1161/01.CIR.75.4.857
19. Spinale FG, Hendrick DA, Crawford FA, Smith AC, Hamada Y, Carabello BA. Chronic supraventricular tachycardia causes ventricular dysfunction and subendocardial injury in swine. American Journal of Physiology. 1990;259(1):H218–29. DOI: 10.1152/ajpheart.1990.259.1.H218
20. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM. Tachycardia-Induced Cardiomyopathy: A Review of Animal Models and Clinical Studies. Journal of the American College of Cardiology. 1997;29(4):709–15. DOI: 10.1016/S0735-1097(96)00592-X
21. Chow E, Woodard JC, Farrar DJ. Rapid ventricular pacing in pigs: an experimental model of congestive heart failure. American Journal of Physiology. 1990;258(5):H1603–5. DOI: 10.1152/ajpheart.1990.258.5.H1603
22. Batul SA, Gopinathannair R. Atrial Fibrillation in Heart Failure: a Therapeutic Challenge of Our Times. Korean Circulation Journal. 2017;47(5):644–62. DOI: 10.4070/kcj.2017.0040
23. Atabegashvili M.R., Shchekochikhin D.Yu., Gromyko G.A., Pershina E.S., Bogdanova A.A., Nesterov A.P. et al. Tachicardia-induced cardiomyopathy. Case report. Therapeutic Archive. 2021;93(4):465–9. [Russian: Атабегашвили М.Р., Щекочихин Д.Ю., Громыко Г.А., Першина Е.С., Богданова А.А., Нестеров А.П. и др. Кардиомиопатия, индуцированная тахикардией. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021;93(4):465–9]. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200803
24. Mueller KAL, Heinzmann D, Klingel K, Fallier-Becker P, Kandolf R, Kilias A et al. Histopathological and Immunological Characteristics of Tachycardia-Induced Cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology. 2017;69(17):2160–72. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.049
25. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2016;134(23):e579–646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000455
26. Oka S, Kai T, Hoshino K, Watanabe K, Nakamura J, Abe M et al. Rate Versus Rhythm Control in Tachycardia-Induced Cardiomyopathy Patients with Persistent Atrial Flutter. International Heart Journal. 2021;62(1):119–26. DOI: 10.1536/ihj.20-266
27. Fenelon G, Wijns W, Andries E, Brugada P. Tachycardiomyopathy: Mechanisms and Clinical Implications. Pacing and Clinical Electrophysiology. 1996;19(1):95–106. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1996.tb04796.x

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2262

Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Шрамко В.С., Щербакова Л.В.,
Стахнёва Е.М., Садовский Е.В., Спиридонов А.Н., Рагино Ю.И.

НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, Россия

Ассоциации адипокинов и метаболических гормонов с гиперхолестеринемией липопротеинов низкой плотности у мужчин и женщин до 45 лет

Цель	Изучить адипокиновый профиль у молодых людей с гиперхолестеринемией липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и оценить связь между уровнями холестерина ЛНП (ХС-ЛНП) и метаболических гормонов у мужчин и женщин в возрасте до 45 лет.
Материал и методы	В исследование включено 304 человека (группа 1 – 56 мужчин с уровнем ХС-ЛНП <2,1 ммоль/л; группа 2 – 87 мужчин с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л; группа 3–90 женщин с уровнем ХС-ЛНП <2,1 ммоль/л; группа 4 – 71 женщина с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л). Содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов, ХС липопротеинов высокой плотности и глюкозы в сыворотке крови определяли энзиматическим методом с использованием наборов «ThermoFisher Scientific» на биохимическом анализаторе «KonelabPrime 30i». ХС-ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда. Методом мультиплексного анализа (панели Human Metabolic Hormone V3 и Human Adipokine Panel 1) определяли уровни амилина, С-пептида, грелина, глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, глюкагон-подобного пептида 1 (ГПП-1), глюкагона, интерлейкина 6, инсулина, лептина, моноцитарного хемотаксического фактора 1 (MCP-1), панкреатического полипептида (PP), пептида YY (PYY), фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α), адипонектина, адипсина, липокалина-2, ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) и резистина.
Результаты	В группах были обнаружены различия по традиционным кардиометаболическим факторам риска. В исследуемых группах мужчин и женщин с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л была выше распространенность нарушений уровня глюкозы натощак, встречаемость инсулинорезистентности, уровни ТГ и ОХС, чем у лиц с ХС-ЛНП <2,1 ммоль/л. Шанс наличия гиперхолестеринемии ЛНП (ХС-ЛНП≥4,2 ммоль/л) у мужчин был статистически значимо ассоциирован с увеличением концентрации С-пептида и уровня липокалина-2, а у женщин – с повышением уровня липокалина-2 и уменьшением уровня ГПП-1 (p<0,05).
Заключение	Повышение уровня ХС-ЛНП у молодых людей ассоциировано с изменениями адипокинового профиля и наличием компонентов метаболического синдрома. Эти данные подтверждаются изменениями в крови метаболических маркеров, характеризующих нарушения обменных процессов в организме человека.

Ключевые слова	Холестерин липопротеинов низкой плотности; глюкагон-подобный пептид-1; липидный обмен; углеводный обмен; липокалин-2; адипокины
Для цитирования	Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Shramko V. S., Shcherbakova L.V., Stakhneva E.M., Sadovski E.V. et al. Associations of adipokines and metabolic hormones with low-density lipoprotein hypercholesterolemia in men and women under 45 years of age. Kardiologiia. 2022;62(11):63–70. [Russian: Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Шрамко В.С., Щербакова Л.В., Стахнёва Е.М., Садовский Е.В. и др. Ассоциации адипокинов и метаболических гормонов с гиперхолестеринемией липопротеинов низкой плотности у мужчин и женщин до 45 лет. Кардиология. 2022;62(11):63–70].

Для цитирования Каштанова Елена Владимировна. E-mail: elekastanova@yandex.ru

Введение

До недавнего времени считалось, что факторы сердечно-сосудистого риска в основном влияют на заболеваемость и смертность в пожилом возрасте, при этом лиц молодого возраста относили к группе низкого риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Однако появившиеся в последнее время результаты целого ряда исследований свидетельствуют о необходимости учета факторов риска ССЗ в молодом возрасте [1–3]. Одним из наиболее важных поддающихся изменению факторов риска ССЗ является холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) [4, 5]. Известно, что накопление молекул липидов и их метаболитов, таких как холестерин липопротеинов низкой плотности, триглицериды (ТГ) и свободные жирные кислоты, может приводить к дисфункции β-клеток поджелудочной железы и индуцировать периферическую инсулинорезистентность (ИР) [6]. В то же время у лиц, имеющих ИР, уровень инсулина в кро-

ви имеет тенденцию к повышению, что также может способствовать липидным нарушениям, таким как снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), повышение уровней ТГ и ХС-ЛНП. Данные нарушения являются ключевыми в патофизиологии метаболического синдрома, который характеризуется увеличением массы висцерального жира. Метаболические нарушения в жировой ткани приводят к изменению секреторного профиля адипокинов, дисбалансу между образованием про- и противовоспалительных адипокинов, что способствует формированию кардиометаболического синдрома и риску развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Поэтому исследования, направленные на изучение биохимических молекул, отражающих различные нарушения обменных процессов у молодых людей на фоне повышенного уровня ХС-ЛНП, являются актуальными и могут быть использованы для организации первичной профилактики выявленных нарушений. Цель исследования – изучить адипокиновый профиль у молодых людей с гиперхолестеринемией ЛНП и оценить связь между уровнями ХС-ЛНП и метаболических гормонов у мужчин и женщин в возрасте до 45 лет.

Материал и методы

Исследование проведено на базе популяционной выборки жителей города Новосибирска 25–44 лет, сформированной в период 2013-2016 гг. в НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. За весь период в рамках одномоментного популяционного скрининга было обследовано 1512 человек, осуществлен забор биологического материала, создана база данных. Все пациенты подписали информированное согласие на обследование и обработку персональных данных. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом (протокол №167 от 26.11.2019).

Вся популяционная выборка была распределена по децилям на основе уровня ХС-ЛНП. В данное исследование было включено 304 человека, входящих в первый (146 человек с уровнем ХС-ЛНП <2,1 ммоль/л) и последний дециль (158 человек с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л). Все обследуемые были разделены на 4 группы:

- 1 группа – 56 мужчин с уровнем ХС-ЛНП <2,1 ммоль/л;
- 2 группа – 87 мужчин с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л;
- 3 группа – 90 женщин с уровнем ХС-ЛНП <2,1 ммоль/л;
- 4 группа – 71 женщина с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л.

Клиническое обследование пациентов проводили в ФГБУ НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. В программу обследования входили: сбор демографических и социальных данных, опрос о привычке курения, об истории хронических заболеваний и употреблении медикаментов, диетологический опрос, 2-кратное измерение артериального давления (АД), спирометрия, антропометрия (измерение роста, массы тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ)), функциональные обследования,

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика и биохимические показатели крови мужчин

Показатели	Группа 1, n=56	Группа 2, n=87	p
Возраст, лет	35,8±6,6	38±5,47	0,052
САД, мм рт. ст.	125,9±13,4	129,4±16,1	0,189
ДАД, мм рт. ст.	83,2±9,6	85,8±11,0	0,127
Окружность талии, см	88,4±13,2	95,9±10,7	<0,0001
Артериальная гипертензия, %	25	35,6	0,181
Гипергликемия, %	25	44,8	0,017
Глюкоза, ммоль/л	5,86±0,89	6,32±2,12	0,008
HOMA IR >2,7, %	64	92,7	0,003
Абдоминальное ожирение, %	28,6	54	0,003
ОХС, ммоль/л	3,56±0,45	6,76±0,73	<0,0001
ХС-ЛНП, ммоль/л	1,8±0,28	4,79±0,53	<0,0001
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,32±0,31	1,16±0,27	0,001
ТГ, ммоль/л	0,97±0,71	1,78±1,1	<0,0001

Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение – M±SD, % от количества наблюдений (n) в группе. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерин, ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

Таблица 2. Клинико-анамнестическая характеристика и биохимические показатели крови женщин

Показатели	Группа 3, n=90	Группа 4, n=71	p
Возраст, лет	35,6±5,2	38,0±5,6	0,005
САД, мм рт. ст.	111,8±12,7	118,0±15,0	0,004
ДАД, мм рт. ст.	71,9±9,5	78,6±9,9	<0,0001
Окружность талии, см	77,1±12,1	83,0±15,6	0,10
Артериальная гипертензия, %	3,3	11,4	0,045
Гипергликемия %	11,1	28,2	0,006
Глюкоза, ммоль/л	5,38±0,59	5,78±0,51	<0,0001
HOMA IR >2,7, %	47,4	71,9	0,025
Абдоминальное ожирение, %	31,5	45,1	0,077
ОХС, ммоль/л	3,66±0,49	6,63±0,62	<0,0001
ХС-ЛНП, ммоль/л	1,76±0,27	4,61±0,49	<0,0001
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,51±0,36	1,41±0,32	0,063
ТГ, ммоль/л	0,86±1,13	1,33±0,71	<0,0001

Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение – M±SD, % от количества наблюдений (n) в группе. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерин, ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2239

ультразвуковое исследование и др. Систолическое артериальное давление (САД) выше 140 мм рт. ст. и диастолическое артериальное давление (ДАД) выше 90 мм рт. ст. расценивали как артериальную гипертензию. Абдоминальное ожирение констатировали при ОТ >80 см у женщин и >94 см у мужчин. Увеличение концентрации глюкозы в плазме крови более 6,1 ммоль/л расценивалось как гипергликемия. Для оценки резистентности к инсулину определяли индекс HOMA-IR, который рассчитывали по формуле:

HOMA-IR = концентрация глюкозы (ммоль/л) × уровень инсулина (мкЕД/мл) / 22,5.

Нормальными считались значения индекса HOMA-IR 0 – 2,7.

У всех пациентов кровь для биохимического исследования брали утром натощак из локтевой вены не ранее, чем через 12 часов после последнего приема пищи. Содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов, ХС липопротеинов высокой плотности и глюкозы в сыворотке крови определяли энзиматическим методом с использованием «набора реагентов Thermo Fisher Scientific (кат. номер 981812, 981301, 981823, 981304, Thermo Fisher Scientific, Финляндия) на биохимическом анализаторе «Konelab Prime 30i» (Финляндия). Вычисление значений концентрации ХС-ЛНП проводили по формуле Фридвальда. Методом мультиплексного анализа с использованием «набора реагентов Human Metabolic Hormone V3 (кат. номер HMH3-34K, MerckMillipore, США) и Human Adipokine Panel 1 (кат. номер HADK1MAG-61K, MerckMillipore, США) на проточном флуориметре Luminex MAGPIX (США) определяли уровни амилина, С-пептида, грелина, глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, глюкагон-подобного пептида 1 (ГПП-1), глюкагона, интерлейкина 6, инсулина, лептина, моноцитарного хемотаксического фактора 1 (MCP-1), панкреатического полипептида (PP), пептида YY (PYY), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), адипонектина, адипсина, липокалина-2, ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) и резистина.

Статистическая обработка результатов проводилась в программе SPSS 13.0. Проверка на нормальность распределения непрерывных признаков проводилась методом Колмогорова–Смирнова. Количественные признаки, распределение которых было отличным от нормального, представлены в виде медиан (Me) и 25 и 75 процентилей (Q25%; Q75%) (табл. 3 и 4), для нормального распределения – в виде M±SD, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение (табл. 1 и 2). Категориальные показатели представлены в виде относительных значений (%). Статистическая значимость различий количественных показателей в двух группах оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Для определения статистической значимости различий качественных признаков применяли критерий Пирсона (χ^2). Ассоциативные связи были изучены с помощью многофакторной логистической регрессионной модели. Результаты представлены как отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) для ОШ. Статистически значимым различие считали при p<0,05.

Таблица 3. Уровни биохимических показателей у мужчин исследуемых групп

Показатели	Группа 1, n=56	Группа 2, n=87	p
Амилин, пг/мл	12,95 [7,83; 18,52]	13,78 [8,59; 19,94]	0,344
С-пептид, нг/мл	0,71 [0,45; 1,03]	0,91 [0,61; 1,56]	0,013
Грелин, пг/мл	54,65 [29,24; 138,08]	66,83 [29,24; 125,12]	0,768
GIP, пг/мл	37,34 [19,23; 54,81]	28,84 [19,27; 48,54]	0,354
ГПП-1, пг/мл	244,78 [138,9; 375,11]	186,43 [119,74; 270,46]	0,121
Глюкагон, пг/мл	26,48 [15,57; 37,64]	26,47 [16,38; 41,97]	0,703
ИЛ-6, пг/мл	1,09 [0,61; 3,6]	1,5 [0,67; 3,97]	0,558
Инсулин, пг/мл	584,55 [305,17; 1291,56]	719,05 [584,55; 931,03]	0,402
Лептин, пг/мл	1323,25 [358,24; 2592,31]	2994,09 [1169,01; 4445,7]	0,001
MCP-1, пг/мл	157,07 [110,62; 233,65]	143,69 [114,96; 208,96]	0,338
PP, пг/мл	39,65 [22,07; 65,14]	36,67 [22,54; 54,82]	0,355
PYY, пг/мл	60,27 [33,45; 86,65]	54,14 [40,76; 84,0]	0,678
Секретин, пг/мл	14,12 [3,97; 34,53]	12,73 [5,55; 29,73]	0,930
ФНО-α, пг/мл	3,8 [2,66; 4,84]	2,95 [2,06; 4,98]	0,225
Адипонектин, мкг/мл	29,55 [13,99; 41,65]	32,09 [14,97; 48,2]	0,499
Адипсин, мкг/мл	7,8 [4,84;15,33]	8,46 [5,69; 22,86]	0,187
Липокалин-2, нг/мл	160,5 [53,85; 232,03]	311,15 [167,38; 592,2]	<0,0001
ИАП-1, нг/мл	14,01 [9,46; 24,68]	21,94 [13,79; 31,71]	0,004
Резистин, нг/мл	22,09 [0,47; 54,03]	123,62 [67,48; 177,2]	<0,0001

Данные представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха 25-й и 75-й процентили – Me (25–75%). GIP – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, ГПП-1 – глюкагон-подобный пептид 1, ИЛ-6 – интерлейкин 6, MCP-1 – моноцитарный хемотаксический фактор 1, PP – панкреатический полипептид, PYY – пептид YY, ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа, ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена-1.

Таблица 4. Уровни биохимических показателей у женщин исследуемых групп

Показатели	Группа 3, n=90	Группа 4, n=71	p
Амилин, пг/мл	8,88 [7,28; 14,47]	8,88 [7,04; 13,89]	0,968
С-пептид, нг/мл	0,69 [0,48; 0,98]	0,79 [0,51; 1,09]	0,126
Грелин, пг/мл	62,49 [23,62; 135,6]	84,47 [39,39; 155,28]	0,361
GIP, пг/мл	24,78 [16,58; 39,63]	23,52 [15,86; 34,34]	0,555
ГПП-1, пг/мл	251,92 [154,76; 348,88]	157,68 [110,38; 201,45]	<0,0001
Глюкагон, пг/мл	15,9 [8,62; 33,06]	17,45 [9,59; 31,72]	0,765
ИЛ-6, пг/мл	0,84 [0,67; 1,27]	2,0 [0,38; 3,53]	0,518
Инсулин, пг/мл	406,89 [272,95; 719,05]	651,8 [406,89; 998,17]	0,008
Лептин, пг/мл	4 360,55 [1 881,54; 10 362,75]	6 240,97 [3 098,36; 11 456,21]	0,028
МСР-1, пг/мл	139,75 [111,37; 200,71]	124,67 [96,4; 159,56]	0,032
PP, пг/мл	39,3 [18,62;63,8]	31,63 [18,78; 46,53]	0,448
PYY, пг/мл	46,49 [29,55; 66,71]	48,23 [35,99; 66,97]	0,809
Секретин, пг/мл	14,33 [4,88; 48,29]	21,22 [6,5; 61,56]	0,567
ФНО-α, пг/мл	3,25 [2,01; 4,66]	3,15 [1,83; 4,27]	0,397
Адипонектин, мкг/мл	35,37 [29,73; 42,88]	32,54 [23,98; 41,18]	0,397
Адипсин, мкг/мл	6,84 [4,7; 10,12]	7,59 [5,59; 15,16]	0,105
Липокалин-2, нг/мл	157,65 [84,05; 243,71]	368,32 [157,68; 639,24]	<0,0001
ИАП-1, нг/мл	13,10 [7,61; 20,92]	20,76 [12,87; 29,91]	<0,0001
Резистин, нг/мл	18,4 [11,89; 52,02]	113,45 [67,74; 144,76]	<0,0001

Данные представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха 25-й и 75-й процентили – Me (25–75%). GIP – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, ГПП-1 – глюкагон-подобный пептид 1, ИЛ-6 – интерлейкин 6, МСР-1 – моноцитарный хемотаксический фактор 1, PP – панкреатический полипептид, PYY – пептид YY, ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа, ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена-1.

Результаты

Клинико-анамнестическая характеристика и липидный профиль обследованных групп представлены в таблицах 1 и 2.

В исследуемых группах были обнаружены различия по некоторым традиционным кардиометаболическим факторам риска (табл. 1, 2). Так, у мужчин с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л была более высокая распространенность нарушений уровня глюкозы натощак, в 1,8 раза чаще встречались гипергликемия (p=0,017) и наличие абдоминального ожирения (p=0,003) по сравнению с первой группой. Уровни ТГ и ОХС плазмы были выше, а показатель ХС-ЛВП - ниже у лиц второй группы (p<0,0001). В группе пациентов с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л как само значение индекса HOMA-IR, так и встречаемость ИР в соответствии с индексом HOMA-IR были выше в сравнении с мужчинами, у которых уровень ХС-ЛНП был <2,1 ммоль/л (p=0,003).

У женщин с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л также наблюдались более высокие распространенность нарушений уровня глюкозы натощак (p<0,0001) и встречаемость гипергликемии (p=0,006) по сравнению с женщинами, у которых уровень ХС-ЛНП был ниже 2,1 ммоль/л. Из показателей липидного спектра в группах женщин выявлена статистически значимая разница в уровнях ТГ и ОХС (p<0,0001). В группе женщин с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л встречаемость ИР в соответствии с индексом HOMA-IR была выше в 1,5 раза, а артериальной гипертензии – в 3,5 раза в сравнении с женщинами, у которых уровень ХС-ЛНП <2,1 ммоль/л (p=0,025).

Результаты исследований биохимических показателей, отражающих нарушения обменных процессов, представлены в таблицах 3 и 4.

Статистически значимые отличия в уровнях изучаемых показателей между 1-й и 2-й группой были получены для С-пептида, лептина, липокалина-2, ИАП-1 и резистина. Так, у мужчин с ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л уровни С-пептида и инсулина были выше в сравнении с пациентами, у которых ХС-ЛНП был меньше 2,1 ммоль/л. Изучение группы адипокинов показало повышенный уровень лептина, резистина и липокалина-2 у мужчин второй группы. Из исследуемых маркеров воспаления значимая разница была получена только для ИАП-1. Уровень данного показателя был выше у мужчин с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л.

У женщин были выявлены статистически значимые отличия по уровню ГПП-1, инсулина, лептина, МСР-1, липокалина-2, ИАП-1 и резистина. Так, у женщин с ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л уровень инсулина был выше, а уровни ГПП-1 и МСР-1 ниже по сравнению с пациентами, у которых ХС-ЛНП был меньше 2,1 ммоль/л. Изучение группы адипокинов показало повышенные уровни лептина, резистина и липокалина-2 у женщин четвертой группы.

На следующем этапе статистической обработки все исследуемые нами биохимические показатели были включены в модель логистического регрессионного анализа. В качестве зависимой переменной использовали наличие крайне высокого и крайне низкого уровня ХС-ЛНП. В ка-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2239

ОССН

Общество Специалистов по Сердечной Недостаточности

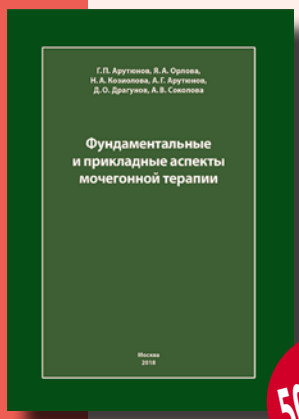
Для профессионалов в области здравоохранения ОССН и издательство «КлинМедКонсалтинг» представляет уникальные монографии и пособия.

500 руб.*

Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В.

Монография «Кардиоонкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения»

В монографии описаны многие аспекты кардиоонкологии – важной дисциплинарной проблемы до настоящего времени остающейся малоизученной. Кардиотоксичность у онкологических пациентов является актуальной проблемой. Количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активная противоопухолевая терапия, в том числе новыми, весьма агрессивными препаратами сопряжена с увеличением риска различных сердечно-сосудистых осложнений.



500 руб.*

Арутюнов Г.П., Орлова Я.А., Козиолова Н.А., Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В.

Фундаментальные и прикладные аспекты мочегонной терапии

В данном учебном пособии описаны теоретические и прикладные аспекты мочегонной терапии. Особое внимание уделено диуретикам в лечении хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертонии.

500 руб.*

Арутюнов Г.П.

Монография «Этюды дифференциального диагноза»

В монографии описаны навыки построения диагностической концепции на основе пропедевтического подхода к осмыслению жалоб и результатов физикального осмотра. Издание, созданное на основе личного 40-летнего опыта работы автора в многопрофильном терапевтическом стационаре будет полезно молодым специалистам, ординаторам и врачам общей практики.

Вы можете прибрести издания, обратившись в ОССН или «КлинМедКонсалтинг».

На все вопросы по заказу и доставке вам ответят по e-mail: anastasia.tarabrina@ossn.ru или по адресу 121087, г. Москва, Береговой проезд, д.5, корп. 2, 215. Тел.: +7 (495) 765 24 28.

*** – стоимость почтовых услуг по пересылке оплачивается отдельно и расчитывается в зависимости от тарифов почты России или других служб доставки для каждого региона РФ.**

честве независимых переменных – все исследуемые нами биохимические показатели, возраст, ОТ, наличие артериальной гипертензии и гипергликемии.

Результаты многофакторного анализа показали, что шанс наличия повышенного уровня ХС-ЛНП у мужчин наиболее ассоциирован с увеличением уровня С-пептида (ОШ=3,290, 95% ДИ: 1,219–8,883, p=0,019) и менее выраженно с уровнем липокалина-2 (ОШ=1,005, 95% ДИ: 1,001–1,008, p=0,006). У женщин шанс наличия повышенного уровня ХС-ЛНП ассоциирован с повышением уровня липокалина-2 (ОШ=1,003, 95% ДИ: 1,001–1,005, p=0,013) и уменьшением уровня ГПП-1 (ОШ=0,991, 95% ДИ: 0,986–0,996, p=0,001).

Обсуждение

Исследования, проводимые в течение последнего десятилетия, демонстрируют важную роль адипокинов в регуляции различных физиологических процессов, в том числе чувствительности к инсулину, метаболизме глюкозы и липидов, а также эндотелиальной функции, воспалительной реакции, передаче сигналов цитокинов [7] и, следовательно, могут являться значимыми предикторами кардиометаболических и других хронических заболеваний.

Хотя основным биологическим эффектом лептина в центральной нервной системе является контроль потребления пищи и расхода энергии, существует значительная взаимосвязь между уровнем лептина и хроническим субвоспалительным состоянием при ожирении, что предполагает другие возможные периферические биологические эффекты, связанные с цитокинами [8]. Известно, что при гиперлептинемии наблюдается усиленный провоспалительный ответ [9], что может быть связано со способностью лептина контролировать продукцию фактора некроза опухоли и активацию макрофагов [8]. Лептин может запускать синтез эндотелина-1 и оксида азота (NO)-синтазы, а также экспрессию моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 [10] и пролиферацию эндотелиальных клеток [11]. Кроме того, лептин способствует агрегации тромбоцитов и накоплению холестерина в макрофагах при гипергликемии [12, 13] и ангиогенезе. В совокупности эти наблюдения указывают на потенциально вредное воздействие лептина на стенки артерий. С другой стороны, лептин улучшает чувствительность к инсулину за счет активации аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы [14], в результате происходит снижение внутриклеточного малонил-КоА и снижение липогенеза, связанное с усилением бета-окисления жирных кислот. Однако при обычном ожирении наблюдаются высокие уровни циркулирующего лептина, что свидетельствует о резистентности к лептину. В данном исследовании мы наблюдали увеличение концентрации лептина в группах пациентов с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л.

Механизмы, посредством которых резистин оказывает свое биологическое действие на человека, изучены лишь частично. Основная физиологическая роль резистина может заключаться в модуляции воспалительных, иммунных и аутоиммунных реакций. Резистин вовлечен в широкий спектр физиологических и патологических процессов, таких как атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания [15, 16]. В нашем исследовании уровень резистина был значительно выше в группах пациентов с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2, что может быть связано с начальными стадиями развития метаболического синдрома, характеризующимися сильным воспалительным всплеском, обнаруживаемым на первых стадиях развития нарушения обмена веществ [17–19]. Malo и соавт. показали, что резистин в значительной степени способствует возникновению сахарного диабета 2 типа, который является дополнительным фактором риска более высокой заболеваемости и смертности у лиц с ожирением из-за метаболических нарушений [20]. Заковряшина И.Н. и соавт. рассматривают резистин в качестве неблагоприятного маркера метаболических нарушений [21].

Исследования, изучающие роль резистина в дислипидемии, противоречивы. Резистин, по-видимому, активирует печеночный липогенез de novo и контролирует периферический метаболизм липидов [22, 23]. Некоторые исследования показали, что уровни резистина в плазме положительно коррелируют с уровнями триглицеридов, холестерина и липопротеинов очень низкой плотности и обратно коррелируют с уровнями ХС-ЛВП [24, 25]. Owecki M. и соавт. показали положительную корреляцию уровней резистина и ХС-ЛВП и обратную ХС-ЛНП с резистином [26].

Wang Yu. и соавт. (2007) показали, что концентрации липокалина-2 в сыворотке тесно связаны с ожирением и связанными с ним хроническими воспалениями и метаболическими осложнениями [27]. В некоторых исследованиях обнаружена значимая корреляция между липокалином-2 и атеросклерозом у пациентов с сахарным диабетом, ожирением и метаболическим синдромом [28, 29]. Другие исследования коррелировали его с неконтролируемым сахарным диабетом 2 типа [30] и диабетическими заболеваниями почек [31–33]. В нашей работе было выявлено статистически значимое повышение уровня липокалина-2 в группах мужчин и женщин с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л, что может указывать на их предрасположенность к развитию осложнений, связанных с липокалином-2, таких как метаболический синдром, резистентность к инсулину, ишемическая болезнь сердца и диабетическая нефропатия. Результаты многофакторного анализа показали, что относительный шанс наличия ХС-ЛНП≥4,2 ммоль/л из исследуемых показателей как у мужчин, так и у женщин ассоциирован с повышением

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2239

уровня липокалина-2. Дальнейшие исследования позволят понять, является ли повышенный уровень липокалина-2 причинным фактором или же лишь второстепенным звеном в патогенезе метаболических нарушений, связанных с ожирением.

Проведенное нами исследование показало, что у молодых людей с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л имеются нарушения не только липидного, но и углеводного обмена, что характеризуется повышением у мужчин уровня С-пептида, глюкозы и индекса HOMA-IR, а у женщин - повышением уровня инсулина, глюкозы, индекса HOMA-IR и снижением ГПП-1. Полученные нами результаты согласуются с рядом работ. Исследования Seino и соавт., Holst и соавт. указывают на то, что одной из ранних и характерных черт патогенеза диабета 2 типа является снижение инкретинового эффекта [34, 35]. В работе Wang и соавт. показано снижение уровня ГПП у пациентов с наличием сахарного диабета 2 типа [36]. Снижение секреции ГПП-1 может способствовать развитию ожирения [37]. Хотя основная физиологическая функция ГПП-1 связана с гликемическим контролем, появляется все больше доказательств того, что он может также играть важную роль в сердечно-сосудистой системе [34, 35].

Помимо нарушений липидного и углеводного обмена, нами были выявлены изменения показателей, отражающих нарушения в системе свертывания крови. Так, у пациентов с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 были повышены уровни ИАП-1. Важно отметить, что у пациентов с метаболическим синдромом и/или диабетом 2 типа концентрация ИАП-1 в плазме повышена, что способствует гипофибринолитической среде [38, 39]. В дополнение к влиянию на лизис сгустка увеличение ИАП-1 в сосудах может непосредственно ускорять атеротромботический процесс, способствуя образованию неоинтимы [40]. Это указывает на то, что нарушения в системе свертывания не только влияют на потенциал тромбообразования, но также могут способствовать прогрессированию атеросклероза.

Ограничение исследования

Исследование имеет ограничение в связи с тем, что изучалась только популяционная выборка мужчин и женщин в возрасте 25-44 лет.

Заключение

Таким образом, данные этого исследования показывают, что повышение уровня ХС-ЛНП у молодых людей ассоциировано с изменениями адипокинового профиля и наличием компонентов метаболического синдрома. Эти данные подтверждаются изменениями в крови биохимических маркеров, характеризующих нарушения обменных процессов в организме человека. Так, у молодых людей с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 наблюдается повышение уровней С-пептида, инсулина, лептина, липокалина-2, ИАП-1, резистина и снижение ГПП-1. Наиболее значимыми биомолекулами, ассоциированными с наличием повышенного уровня ХС-ЛНП, являются – липокалин-2 (прямая ассоциация), С-пептид (прямая ассоциация), ГПП-1 (обратная ассоциация). Результаты нашего исследования показали явную ассоциацию биомолекул секреторной активности висцеральных адипоцитов с повышенным уровнем ХС-ЛНП. Это указывает на необходимость первичной профилактики не только липидных нарушений, но и ожирения у молодых людей.

Финансирование

Работа выполнена в рамках бюджетной темы Рег. № 122031700094-5 и гранта Российского научного фонда № 21-15-00022.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 08.09.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kallio P, Pahkala K, Heinonen OJ, Tammelin TH, Pälve K, Hirvensalo M et al. Physical inactivity from youth to adulthood and adult cardiometabolic risk profile. Preventive Medicine. 2021;145:106433. DOI: 10.1016/j.ypmed.2021.106433
2. Kim JS, Chen Z, Alderete TL, Toledo-Corral C, Lurmann F, Berhane K et al. Associations of air pollution, obesity and cardiometabolic health in young adults: The Meta-AIR study. Environment International. 2019;133(Pt A):105180. DOI: 10.1016/j.envint.2019.105180
3. Zvolinskaya E.Yu., Kimitsidi M.G., Alexandrov A.A., Serazhim A.A. Results of one-year preventive intervention against cardiovascular risk factors in first-year students. Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2017;20(5):47–53. [Russian: Зволинская Е.Ю., Кимициди М.Г., Александров А.А., Серажим А.А. Результаты годичного профилактического вмешательства в отношении факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у студентов первого курса. Профилактическая медицина. 2017;20(5):47-53]. DOI: 10.17116/profmed201720547-53
4. Joint committee for guideline revision. 2016 Chinese guidelines for the management of dyslipidemia in adults. Journal of Geriatric Cardiology. 2018;15(1):1–29. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.01.011
5. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Revista Espanola De Cardiologia (English Ed.). 2017;70(2):115. DOI: 10.1016/j.rec.2017.01.002
6. Lu X, Liu J, Hou F, Liu Z, Cao X, Seo H et al. Cholesterol induces pancreatic β cell apoptosis through oxidative stress pathway. Cell Stress and Chaperones. 2011;16(5):539–48. DOI: 10.1007/s12192-011-0265-7
7. Li Z-Y, Wang P, Miao C-Y. Adipokines in inflammation, insulin resistance and cardiovascular disease. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2011;38(12):888–96. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2011.05602.x
8. Ahima RS, Flier JS. Leptin. Annual Review of Physiology. 2000;62(1):413–37. DOI: 10.1146/annurev.physiol.62.1.413

9. Van Dielen F, van't Veer C, Schols A, Soeters P, Buurman W, Greve J. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals. International Journal of Obesity. 2001;25(12):1759–66. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801825
10. Yamagishi S, Edelstein D, Du X, Kaneda Y, Guzmán M, Brownlee M. Leptin Induces Mitochondrial Superoxide Production and Monocyte Chemoattractant Protein-1 Expression in Aortic Endothelial Cells by Increasing Fatty Acid Oxidation via Protein Kinase A. Journal of Biological Chemistry. 2001;276(27):25096–100. DOI: 10.1074/jbc.M007383200
11. Cooke JP, Oka RK. Does Leptin Cause Vascular Disease? Circulation. 2002;106(15):1904–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000036864.14101.1B
12. Konstantinides S, Schäfer K, Koschnick S, Loskutoff DJ. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. Journal of Clinical Investigation. 2001;108(10):1533–40. DOI: 10.1172/JCI13143
13. O'Rourke L, Grønning LM, Yeaman SJ, Shepherd PR. Glucose-dependent Regulation of Cholesterol Ester Metabolism in Macrophages by Insulin and Leptin. Journal of Biological Chemistry. 2002;277(45):42557–62. DOI: 10.1074/jbc.M202151200
14. Minokoshi Y, Kim Y-B, Peroni OD, Fryer LGD, Müller C, Carling D et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nature. 2002;415(6869):339–43. DOI: 10.1038/415339a
15. Filková M, Haluzík M, Gay S, Šenolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. Clinical Immunology. 2009;133(2):157–70. DOI: 10.1016/j.clim.2009.07.013
16. Jamaluddin MS, Yan S, Lü J, Liang Z, Yao Q, Chen C. Resistin Increases Monolayer Permeability of Human Coronary Artery Endothelial Cells. PLoS ONE. 2013;8(12):e84576. DOI: 10.1371/journal.pone.0084576
17. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in Atherosclerosis: from pathophysiology to practice. Journal of the American College of Cardiology. 2009;54(23):2129–38. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.009
18. Jialal I, Devaraj S, Adams-Huet B, Chen X, Kaur H. Increased Cellular and Circulating Biomarkers of Oxidative Stress in Nascent Metabolic Syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012;97(10):E1844–50. DOI: 10.1210/jc.2012-2498
19. De Nardo D, Latz E. NLRP3 inflammasomes link inflammation and metabolic disease. Trends in Immunology. 2011;32(8):373–9. DOI: 10.1016/j.it.2011.05.004
20. Malo E, Ukkola O, Jokela M, Moilanen L, Kähönen M, Nieminen MS et al. Resistin Is an Indicator of the Metabolic Syndrome According to Five Different Definitions in the Finnish Health 2000 Survey. Metabolic Syndrome and Related Disorders. 2011;9(3):203–10. DOI: 10.1089/met.2010.0106
21. Zakovryashina I.N., Khaisheva L.A., Shlyk S.V. Study of resistin level and lipid profile in patients with ST-segment elevation due myocardial infarction, results of one-year follow-up. Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2021;4(45):51–8. [Russian: Заковряшина И.Н., Хаишева Л.А., Шлык С.В. Изучение уровня резистина и липидного профиля у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: результаты годового наблюдения. Атеросклероз и дислипидемии. 2021;4(45):51-8]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.04.0006
22. Abate N, Sallam H, Rizzo M, Nikolic D, Obradovic M, Bjelogrlic P et al. Resistin: An Inflammatory Cytokine. Role in Cardiovascular Diseases, Diabetes and the Metabolic Syndrome. Current Pharmaceutical Design. 2014;20(31):4961–9. DOI: 10.2174/1381612819666131206103102
23. Vázquez MJ, González CR, Varela L, Lage R, Tovar S, Sangiao-Alvarellos S et al. Central Resistin Regulates Hypothalamic and Peripheral Lipid Metabolism in a Nutritional-Dependent Fashion. Endocrinology. 2008;149(9):4534–43. DOI: 10.1210/en.2007-1708
24. Singh AK, Tiwari S, Gupta A, Natu SM, Mittal B, Pant AB. Association of Resistin with Metabolic Syndrome in Indian Subjects. Metabolic Syndrome and Related Disorders. 2012;10(4):286–91. DOI: 10.1089/met.2011.0128
25. Oh KW, Lee WY, Rhee EJ, Baek KH, Yoon KH, Kang MI et al. The relationship between serum resistin, leptin, adiponectin, ghrelin levels and bone mineral density in middle-aged men. Clinical Endocrinology. 2005;63(2):131–8. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02312.x
26. Owecki M, Nikisch E, Miczke A, Pupek-Musialik D, Sowiński J. Serum resistin is related to plasma HDL cholesterol and inversely correlated with LDL cholesterol in diabetic and obese humans. Neuro Endocrinology Letters. 2010;31(5):673–8. PMID: 21173741
27. Wang Y, Lam KSL, Kraegen EW, Sweeney G, Zhang J, Tso AW et al. Lipocalin-2 Is an Inflammatory Marker Closely Associated with Obesity, Insulin Resistance, and Hyperglycemia in Humans. Clinical Chemistry. 2007;53(1):34–41. DOI: 10.1373/clinchem.2006.075614
28. Wu G, Li H, Zhou M, Fang Q, Bao Y, Xu A et al. Mechanism and clinical evidence of lipocalin-2 and adipocyte fatty acid-binding protein linking obesity and atherosclerosis. Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2014;30(6):447–56. DOI: 10.1002/dmrr.2493
29. Ni J, Ma X, Zhou M, Pan X, Tang J, Hao Y et al. Serum lipocalin-2 levels positively correlate with coronary artery disease and metabolic syndrome. Cardiovascular Diabetology. 2013;12(1):176. DOI: 10.1186/1475-2840-12-176
30. Xiao Y, Xu A, Hui X, Zhou P, Li X, Zhong H et al. Circulating Lipocalin-2 and Retinol-Binding Protein 4 Are Associated with Intima-Media Thickness and Subclinical Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes. PLoS ONE. 2013;8(6):e66607. DOI: 10.1371/journal.pone.0066607
31. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J et al. Identification of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Novel Early Urinary Biomarker for Ischemic Renal Injury. Journal of the American Society of Nephrology. 2003;14(10):2534–43. DOI: 10.1097/01.ASN.0000088027.54400.C6
32. de Carvalho JAM, Tatsch E, Hausen BS, Bollick YS, Moretto MB, Duarte T et al. Urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as indicators of tubular damage in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes. Clinical Biochemistry. 2016;49(3):232–6. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.10.016
33. Ibragimov V.M.-É., Sarvilina I.V., Batyushin M.M., Aliskandiev A.M. On the role of lipocalin-2 protein in the progression of diabetic nephropathy and evaluation of the effectiveness of cytoflavin therapy in type-2 diabetes mellitus. Experimental and clinical pharmacology. 2020;83(3):15–22. [Russian: Ибрагимов В.М.-Э., Сарвилина И.В., Батюшин М.М., Алискандиев А.М. К вопросу о роли белка липокалина-2 в прогрессировании диабетической нефропатии и оценке эффективности терапии цитофлавином. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020;83(3):15-22]. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-3-15-22
34. Seino Y, Yabe D. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1: Incretin actions beyond the pancreas. Journal of Diabetes Investigation. 2013;4(2):108–30. DOI: 10.1111/jdi.12065
35. Holst JJ, Knop FK, Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S. Loss of Incretin Effect Is a Specific, Important, and Early Characteristic of Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2011;34(Suppl 2):S251–7. DOI: 10.2337/dc11-s227
36. Wang X-L, Ye F, Li J, Zhu L-Y, Feng G, Chang X-Y et al. Impaired secretion of glucagon-like peptide 1 during oral glucose tolerance test in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. Saudi Medical Journal. 2016;37(1):48–54. DOI: 10.15537/smj.2016.1.12035
37. Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. Physiological Reviews. 2007;87(4):1409–39. DOI: 10.1152/physrev.00034.2006
38. Nawaz SS, Siddiqui K. Plasminogen activator inhibitor-1 mediate downregulation of adiponectin in type 2 diabetes patients with metabolic syndrome. Cytokine: X. 2022;4(1):100064. DOI: 10.1016/j.cytox.2022.100064
39. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. International Journal of Obesity. 2004;28(11):1357–64. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802778
40. Aso Y. Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 in vascular inflammation and thrombosis. Frontiers in Bioscience. 2007;1(12):2957–66. DOI: 10.2741/2285

Чугунов И.А.[1], Мареев Ю.В.[1, 2], Фудим М.[3], Миронова Н.А.[4], Мареев В.Ю.[5, 6], Давтян К.В.[1]

[1] ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава РФ, Москва, Россия

[2] «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Великобритания

[3] Университет Дьюка, Исследовательский институт Дьюка, Дарем, Северная Каролина, США

[4] ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

[5] «Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

[6] МГУ им. М. В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

Модуляция сердечной сократимости в лечении пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка

Сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) (СНнФВ) является значимой проблемой здравоохранения в связи с растущими значениями заболеваемости и смертности. Появление ряда препаратов и имплантируемых устройств для лечения СНнФВ позволило улучшить самочувствие пациентов и их прогноз. Однако высокая смертность и повторяющиеся декомпенсации сердечной недостаточности остаются существенной проблемой и заставляют искать новые методы лечения ХСН. Модуляция сердечной сократимости (МСС) является методом помощи пациентам с СНнФВ. Имеющиеся данные рандомизированных клинических исследований (РКИ) указывают на эффективность МСС в рамках улучшения самочувствия и повышения качества жизни. Открытым остается вопрос: какой эффект МСС оказывает на обратное ремоделирование ЛЖ? Экспериментальные данные и результаты наблюдательных работ позволяют предположить возможность обратного ремоделирования на фоне МСС, но это не подтверждается в РКИ. Также остается неясным эффект МСС на частоту госпитализаций по причине декомпенсации сердечной недостаточности и смертность пациентов с СНнФВ. Данные РКИ, как и данные наблюдательных работ показывают умеренное улучшение качества жизни на фоне МСС. При этом данные проведенных РКИ не выявили увеличения ФВЛЖ на фоне терапии, равно как мета-анализ РКИ не выявил улучшения прогноза на фоне МСС. Требуется проведение новых РКИ для оценки влияния МСС на обратное ремоделирование, выживаемость и определения места МСС в лечении пациентов с ХСН.

Ключевые слова Модуляция сердечной сократимости; сердечная недостаточность; толерантность к физическим нагрузкам; качество жизни

Для цитирования Chugunov I.A., Mareev Yu.V., Fudim M., Mironova N.A., Mareev V.Yu, Davtyan R.V. Cardiac contractility modulation in heart failure with reduced ejection fraction treatment. Kardiologiia. 2022;62(11):71–78. [Russian: Чугунов И. А., Мареев Ю.В., Фудим М., Миронова Н.А., Мареев В.Ю., Давтян К.В. Модуляция сердечной сократимости в лечении пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология. 2022;62(11):71–78].

Автор для переписки Чугунов Иван Александрович. E-mail: vvizevvolf@gmail.com

Введение

Сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) (СНнФВ) имеет широкую распространенность, высокую смертность и в ряде случаев выраженную симптоматику, несмотря на оптимальную фармакотерапию [1, 2]. В связи с чем существует потребность в новых способах помощи этим пациентам. Одним из таких методов является модуляция сердечных сокращений (МСС) [3]. В настоящий момент МСС позиционируется как метод, улучшающий качество жизни и переносимость физических нагрузок [4]. Тем не менее возможности обратного ремоделирования и улучшения прогноза на фоне МСС остаются под вопросом.

Система МСС состоит из генератора импульсов и электродов, фиксирующихся в межжелудочковой перегородке. МСС наносит высокоамплитудную стимуляцию в абсолютный рефрактерный период. Эффект терапии заключается в нормализации экспрессии рианодиновых рецепторов 2-го типа, фосфоламбана, АТФ-зависимого кальциевого насоса сакроэндоплазматического ретикулума 2а (SERCA 2A) [3, 5, 6]. Таким образом нормализуется работа системы обратного транспорта кальция из цитозоля кардиомиоцита в сакроплазматический ретикулум, что приводит к увеличению силы сокращения клеток.

Обзор литературы суммирует информацию о клинических исследованиях нового метода лечения сердечной недостаточности, доступных в мировой литературе.

В обзоре анализировались клинические исследования, в которых изучалось влияние МСС на качество жизни, фракцию выброса и прогноз пациентов с СНнФВ. Статьи отбирались в системе PubMed, ключевыми словами поиска были cardiac contractility modulation с 2002 года публикации. В анализ не включались работы, в которых не описывалось длительное наблюдение за пациентами с МСС.

Важным для понимания влияния терапии на качество жизни является проведение двойных слепых исследова-

ний (табл. 1). В случае имплантированных устройств это подразумевает имплантацию устройств всем включенным пациентам, их рандомизацию на группу проведения терапии и при ее отсутствии. Первым таким исследованием была пилотная работа Neelagaru et al., в которой 49 пациентов рандомизировали на включение и невключение МСС в течение 6 месяцев [7]. В работе было отмечено одинаковое улучшение функционального класса по NYHA и качества жизни по Миннесотскому опроснику в группе включенной и выключенной МСС, пациенты в группе контроля имели чуть большее пиковое VO_2 (0,2 мл/кг/мин) и проходили на 15 метров больше по данным 6-минутного теста ходьбы (ТШХ) (статистически не значимо).

В последующем исследовании FIX-HF-4 [8] 164 пациентам были имплантированы устройства, затем они были рандомизированы на две группы, в первой из которых прибор был отключен. По прошествии 12 недель в обеих группах приборы были перепрограммированы: в первой группе устройства отключили, а во второй активировали. При оценке клинических показателей и пикового потребления кислорода статистически значимый прирост был отмечен в группе с включенным устройством, который уходил при отключении МСС. При оценке ТШХ по прошествии 12 недель в обеих группах отмечалось увеличение дистанции ТШХ (+16,9±8,9 для пациентов с включенным устройством и +10,8±8,8 в группе с не включенным прибором). После перепрограммирования устройств в первой группе отмечались ухудшение (–6,3±10,4) и дальнейшее улучшение во второй группе (+19,6±9,1).

В последующих РКИ проводилось уже сравнение группы с МСС с пациентами, которых рандомизировали на оптимальное медикаментозное лечение (ОМТ). В подобных работах анализ динамики функциональных параметров затруднен в связи с возможным плацебо-эффектом имплантируемых устройств.

В РКИ FIX-HF-5, в которое были включены 428 пациентов, которые были рандомизированых на группу получавших МСС и группу контроля. Первичной конечной точкой исследования была динамика вентиляционного анаэробного порога, которая статистически значимо не отличалась между группами, но пациенты в группе МСС имели выше качество жизни (при оценке баллов по MLWHFQ ОМТ 41,8 vs МСС 56,1; p<0,0001), среди них было больше пациентов со снижением функционального класса по NYHA ≥1 (ОМТ 34% vs МСС 49%, p=0,003), но не отмечалось разницы в приросте дистанции ТШХ (p=0,108).

В проведенном post hoc анализе авторы указали, что группа пациентов с ФВ ЛЖ 25–45% достигла значимого улучшения в первичных и вторичных конечных точках [9]. Для подтверждения этой версии было выполнено исследование FIX-HF-5C, которое включило в себя 160 пациентов с соответствующей ФВЛЖ [10]. Положительное влияние на пиковое потребление кислорода, толерантность к нагрузкам и качество жизни достигли значимой разницы.

Анализ выживаемости и госпитализации не входил в число вторичных конечных точек исследования FIX-HF-5C, но при проведенном анализе была показана сравнимая выживаемость в группе МСС и контроля (98% и 95%) и одинаковое общее число госпитализаций. Однако при дополнительном анализе риск комбинированной конечной точки (свобода от смерти от сердечных причин и госпитализации по причине декомпенсации ХСН) составили 97,1% в группе лечения и 89,2% в группе контроля. Разница достигла статистической значимости (p=0,048) при расчете с помощью формулы Гринвуда, но не стандартного log-rank теста (p=0,07). Малое число событий и сроки наблюдения, а также ретроспективный (post-hoc) анализ, который не был запланирован заранее, не позволяют говорить об улучшении прогноза на фоне МСС. Кроме того, в подобных работах анализ динамики функциональных параметров затруднен в связи с возможным плацебо-эффектом имплантируемых устройств.

По результатам исследований серии FIX-HF выполнены мета-анализы. Они подтвердили клинически умеренное, хоть и статистически значимое влияние на пиковое потребление кислорода, качество жизни и толерантности к нагрузкам, однако значимой динамики госпитализаций и смертности показано не было [12, 13]. Также следует отметить, что значимой динамики ФВЛЖ на фоне МСС ни в одном из этих исследований не было выявлено.

Определенный интерес представляет динамика выраженности функционального улучшения на фоне МСС в сравнении с другими методами лечения. Так, два двойных слепых исследования показали меньший (рис. 1) прирост пика VO_2, чем в ослепленных исследованиях с сердечной ресинхронизирующей терапией (СРТ) и бета-блокаторами. Более того, прирост пика VO_2 был меньшем в открытых исследованиях с МСС, чем в заслепленных с СРТ.

Безусловно, подобные сравнения не идеальны, так как СРТ и МСС используются у разных пациентов, но следует также отметить, что в ослепленных исследованиях с МСС не было отмечено улучшения функционального класса по NYHA и также не до конца понятным является увеличение дистанции 6-минутного теста ходьбы. Так, по данным пилотного ослепленного исследования, отмечалось умеренное увеличение дистанции 6-минутной ходьбы как в группе МСС, так и контроля. В РКИ FIX-HF 4 отмечалась бóльшая дистанция ходьбы в группе МСС только во второй фазе исследования (19,6±9,1 метров). В открытом исследовании FIX-HF5 не было отме-

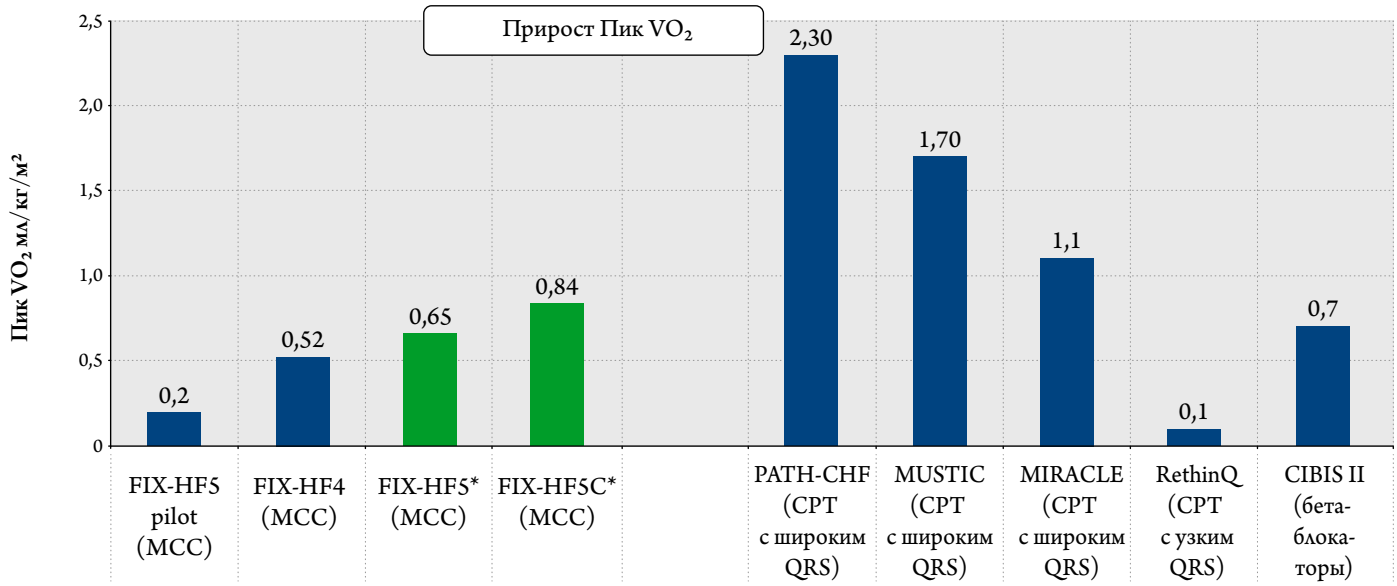
ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2014

Таблица 1. Рандомизированные исследования по применению МСС

Исследование, автор, год публикации	Число пациентов, критерии включения (ФВЛЖ и ФК по NYHA)	Влияние на первичные конечные точки	Динамика качества жизни	Влияние на ФВЛЖ по сравнению с исходной/ контрольной группой	Влияние на прогноз
Рандомизированные контролируемые исследования					
Neelagaru [7] пилотное исследование рандомизированное слепое перед FIX-HF-5 2006	49 пациентов. ФВЛЖ <35%. NYHA III–IV	Не заявлено (пилотное исследование). Первичной точкой безопасности была госпитализация по всем причинам	Одинаковое уменьшение ФК NYHA и повышение качества жизни в группах МСС и контроля. ТШХ в 6 мес.: ↑ 13,4 м в группе МСС (не значимо стат.). Пик VO_2: ↑0,2 мл/кг/мин в группе МСС (не значимо стат.)	↑на 1,8±0,8 в группе лечения vs ↑1,3±1,6 в группе контроля, стат. значимой разницы не заявлено	1 пациент умер в контрольной группе, в группе МСС нет смертей. Число пациентов, не потребовавших госпитализаций, связанных с ХСН: свобода от госпитализаций – 62% в контрольной группе, 84% – в группе МСС (p=0,17)
Borggrefe [8] FIX-HF-4 рандомизированное слепое исследование 1:1 ОМТ vs МСС 2008	164 пациента. ФВЛЖ <36%. NYHA ≥ II	Пик VO_2: ↑ 0,52 ±1,39 O_2 мл/кг/мин (p=0,032). Улучшение качества жизни по опроснику MLWHFQ↓ 2,93±8,01 (p=0,03)	ТШХ ↑ в обеих группах в первой фазе, сохранение и прогрессирование эффекта в группе лечения во второй фазе и ↓ТШХ в группе выключения МСС (стат. значимость не заявлена). Функциональный класс по NYHA улучшился одинаково в группах	Значимой динамики между группами не получено (значения в статье не приводятся)	Смертей в группе МСС не было, 1 пациент умер в контрольной группе, стат. значимой разницы не заявлено. Количество госпитализаций, связанных с декомпенсацией: 14 в группе МСС включена, 20 в группе МСС выключена (p=0,31)
Kadish [9] FIX-HF-5 проспективное рандомизированное исследование МСС vs ОМТ 2011	428 пациентов. ФВЛЖ <36%. NYHA III-IV	Не было разницы по уровню анаэробного порога между группами (первичная конечная точка)	Пик VO_2:↑ 0,65 мл/кг/мин в группе МСС в сравнении с контролем (p=0,024). Улучшение качества жизни в группе лечения по MLWHFQ (↓10,8 пунктов p=0,003). ФК NYHA (p=0,001). ТШХ в 6 мес.: ↑10 м (не значимо стат.)	Значимой динамики между группами не получено (цифры в статье не приводятся)	Смертность 3,3% в группе контроля, 4,9 в группе МСС (p=0,47). Комбинированная точка безопасности – общая смертность и все госпитализации 48,4% в группе контроля и 52,1% в группе МСС (p=0,32)
Abraham [10] FIX-HF-5C проспективное рандомизированное исследование 2018	160 пациентов. 25%≤ФВ≤45%. NYHA III–IV	Пик VO_2 ↑0,84 мл/кг/мин (p<0,001)	Улучшение качества жизни по опроснику MLWHFQ↓ (1,7 пунктов в группе МСС, p<0,001). ФК по NYHA ↓ в группе МСС, p<0,001. ТШХ (контроль ↑9,3(87,4) vs. МСС ↑ 43,0(80,7), p=0,009 – разница 33,7	Не оценивалось	Смертность 2% в группе МСС, 5% в группе контроля (p>0,05). Свободных от госпитализации пациентов 78% в обеих группах. Комбинированная точка (сердечно-сосудистая смертность + госпитализации, связанные с ХСН) – 2,9% в группе МСС, 10,8% в группе контроля (p=0,048 при расчете с помощью формулы Гринвуда, p=0,07, в стандартном log-rank тесте)
D. Jagielski [11] IMPULSE HF рандомизированное проспективное исследование 2019	26 пациентов. 25%≤ФВ≤45%. NYHA II–III	Пик VO_2. МСС до 14,7±2,2 после 15,1±1,8 (p=0,49) vs контроль до 14,2±3,0 после 13,1±3,6 (p=0,16)	Улучшение качества жизни по опроснику MLWHFQ (контроль ↓ 3 (±19) vs. МСС ↓ 12 (±25) пунктов p = 0,001, ФК NYHA (контроль до 2,2±0,4 после 2,3±0,6 (p=0,73) vs МСС до 2,5±0,5 после 2,3±0,4 (p=0,02)	МСС до 34,5±6,2 после 34,4±6,9 (p=0,91) vs контроль до 34,3±7,0 после 34,4±6,2 (p=0,8)	За время наблюдения нет смертей в обеих группах. Общее количество нежелательных событий – разницы не заявлено
Мета-анализы рандомизированных исследований					
Giallarauria [12] мета-анализ пяти рандомизированных исследований 2020	801 пациент	Пик VO_2 статистически значимо увеличивается в группе МСС (+0,65* 95% ДИ от 0,21 до 1,08 мл/кг/мин p<0,004)*	ТШХ ↑17,97 95% ДИ 5,48 – 30,46 метров p=0,005. Улучшение качества жизни по опроснику MLWHFQ (↓7,85 95% ДИ от -10,76 до -4,94 p<0,0001)	Не оценивалось	Не оценивалось
Nadeem [13] мета-анализ доступных контролируемых исследований 2020. 930 пациентов	930 пациентов	Не оценивалось	Не оценивалась	Не оценивалось	Смертность в группе МСС 2,1% vs. 3,6% в группе контроля (p=0,23)

* – при учете только рандомизированных исследований; с учетом открытых исследований. МСС – модуляция сердечных сокращений, ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия, Пик VO_2 – пиковое потребление кислорода в кардиореспираторном тесте, ТШХ – тест шестиминутной ходьбы, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК NYHA – функциональный класс сердечной недостаточности по Нью-Йоркской классификации, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, MAGGIC score – шкала выживаемости «MAGGIC» MLWHFQ – Миннесотский опросник качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью, SHFM – Сиетловская модель сердечной недостаточности.

Рисунок 1. Влияние на пиковое потребление кислорода по данным рандомизированных исследований терапии МСС и других методов лечения СНнФВ



* – неослепленные исследования. RethinQ – исследование, показавшее неэффективность СРТ у пациентов с узким QRS.
МСС – модуляция сердечной сократимости; Пик VO_2 – пиковое потребление кислорода в кардиореспираторном тесте;
СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка; СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия.

чено увеличение дистанции ТШХ. Тем самым возможность метода улучшать функциональный класс пациентов остается под вопросом, а также не все работы показали увеличение дистанции теста 6-минутной ходьбы.

В единственном исследовании FIX-HF5C были зафиксированы как прирост пика VO_2, так и увеличение дистанции ТШХ у пациентов с ФВЛЖ 25–45% и NYHA III–IV. Но к результату нужно относиться с осторожностью, так как исследование было открытым и нельзя исключать элементы плацебо-эффекта.

Наблюдательные исследования и ретроспективные анализы

Ряд наблюдательных исследований в целом повторяют находки описанных выше работ [14]: улучшение переносимости физических нагрузок, качества жизни, потребления кислорода при нагрузке. Также следует отметить, что в отличие от РКИ в наблюдательных работах отмечалось увеличение ФВЛЖ (от 2,5 до 8% по данным разных работ [15–17] после имплантации МСС (см. таблицу в дополнительных материалах на сайте издания). Следует помнить, что наблюдательные исследования могут подтверждать результаты РКИ, но не подменять их [18, 19].

Наблюдательные исследования не позволяют точно определить, была ли динамика ФВЛЖ связана с применением изучаемого метода лечения или с другими причинами. У пациентов с СНнФВ ФВЛЖ может меняться как за счет естественной динамики течения болезни, так и на фоне проводимой ОМТ [20, 21]. Стандартной считается необходимость трех месяцев нахождения пациента на оптимальной терапии до включения в исследование по имплантации устройств. Но имеющиеся данные показывают, что после назначения ОМТ ФВЛЖ может увеличиться и в более поздние сроки [22, 23].

Сложность интерпретации наблюдательных исследований в оценке эффектов какого-либо метода лечения показывает мета-анализ исследований по применению СРТ при узком QRS [24]. В работе было показано, что в наблюдательных исследованиях без контрольных групп, отмечалось увеличение ФВЛЖ на фоне СРТ у пациентов с узким QRS. Но последующие РКИ с ослеплением не подтвердили, что СРТ оказывает положительное влияние у больных ХСН при узком QRS ни на ФВЛЖ, ни на риск смерти и госпитализации из-за обострения ХСН. Это может быть связано с тремя причинами:

1) отсутствием рандомизации;
2) возможностью естественной динамики ФВЛЖ (прогресс или регресс заболевания и проводимая ОМТ);
3) так называемым «publication bias», то есть большей вероятностью публикации исследований с положительными результатами.

Дополнительной причиной для осторожности в трактовке полученных результатов по увеличению ФВЛЖ на фоне МСС в наблюдательных исследованиях является отсутствие значимого изменения сократимости по данным РКИ, о чем мы писали выше. При этом размер исследования FIX HF5 был достаточным для выявления увеличения ФВЛЖ ≥3% (см. рис. 2, 3 в дополнительных материалах на сайте издания). В наблюдательных исследованиях невозможно определение эффекта терапии на

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2014

прогноз, хотя в ряде работ проводилось сравнение смертности на фоне МСС с показателями, предсказанными по известным моделям ХСН – второй модификацией Сиетлской (SHFM) модели [25] и шкалой MAGGIC [26].

При сравнении с MAGGIC (рис. 2 в дополнительных материалах на сайте издания) в двух работах был отмечен меньший реальный риск смерти в сравнении с предсказанным [16, 26]. Еще в одной работе анализ проводился независимо для смертности через год и три года наблюдения. Отдельно был проведен анализ для пациентов с ишемической и неишемической этиологией ХСН [27]. Снижение смертности имело место только у пациентов с ишемической этиологией при оценке через год наблюдения.

При сравнении с SHFM (рис. 3 в дополнительных материалах на сайте издания) в одной работе [28] отмечался меньший риск смерти в сравнении с предсказанным, а в двух других исследованиях не было статистически значимой разницы между предсказанной и реальной смертностью [29, 30].

Сложность оценки реальной выживаемости с расчетной по шкалам состоит в разности популяций (по этиологии, тяжести заболевания и методам лечения). Так, шкала MAGGIC была создана на основе 30 исследований, опубликованных с 2003 по 2008 год, включавших пациентов, набранных до 1998 года, до опубликования данных о положительном влиянии на прогноз применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), имплантируемых кардиовертеров дефибрилляторов (ИКД) в первичной профилактике внезапной сердечной смерти и СРТ. Последняя модификация SHFM основана на популяции, включившей в себя пациентов с ИКД, но модель не учитывает прием ингибиторов ангиотензина рецепторов/неприлизина и ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа.

Применение МСС у пациентов с СНнФВ с фибрилляцией предсердий

Проведенные РКИ и большинство наблюдательных исследований выполнены у пациентов с синусовым ритмом, так как в первых генерациях устройств наличие устойчивого синусового ритма было необходимым условием правильной работы системы. Но новое устройство способно работать как у пациентов с синусовым ритмом, так и с ФП [31].

Самым большим наблюдательным исследованием, сравнивающим применение новой модификации оптимайзеров как у пациентов с синусовым ритмом, так и ФП, было исследование Kuschyk J. et al. (n = 503) [32]. По данным этой работы, МСС показала увеличение толерантности к нагрузкам, уменьшение симптомов. В настоящее время нет РКИ, подтверждающего эффективность МСС у пациентов с ХСН и ФП.

Применение МСС у пациентов с широким комплексом QRS

Хотя МСС изучалась в основном у пациентов с QRS <130 мс, в данный момент известны попытки применения терапии у пациентов с широким QRS в тех случаях, когда ОМТ и имплантация СРТ не давали желаемого эффекта. В данных клинических наблюдениях МСС демонстрировала улучшение толерантности к нагрузкам и качества жизни. Конфликтов между устройствами не описано [33, 34]. Необходимо помнить, что имплантация каждого дополнительного электрода связана с возрастанием риска развития острых операционных осложнений и тромбоза вен верхних конечностей [35] и что при этом увеличивается риск нарастания трикуспидальной регургитации при проведении дополнительных электродов через трикуспидальный клапан [36]. Следует учитывать, что эффект от СРТ у пациентов с ХСН может наступать в поздние сроки, как это было показано в исследовании REVERSE [37]. Зачастую после имплантации СРТ проводится коррекция ОМТ [38, 39]. Также пациентам могут назначаться новые лекарственные препараты для лечения ХСН [40–42], что затрудняет оценку эффективности добавления МСС к СРТ вне рамок специально запланированных РКИ.

Положение МСС в рекомендательных документах и перспективы исследований

На настоящий момент Российские рекомендации по лечению ХСН 2020 г. характеризуют МСС, как метод лечения ХСН с узким комплексом QRS, ФВЛЖ 25–45%, NYHA II-III, для улучшения самочувствия и увеличения толерантности к нагрузкам с уровнем доказанности IIb [43].

В то же время в рекомендациях Американской Ассоциации Сердца (AHA), Американской Школы Кардиологов (ACC) 2022 г. [44] и в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) 2021 года [45] нет показаний для применения МСС. При этом в текстах указано, что требуется крупное РКИ с твердыми конечными точками для определения места МСС в лечении пациентов с ХСН.

Проведение новых РКИ может внести ясность, улучшает ли МСС прогноз пациентов с ХСН. При этом следует отметить, что в связи с выраженным прогрессом в лечении СНнФВ после внедрения и ингибиторов ангиотензина рецепторов/неприлизина, и ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, улучшающих прогноз [46] и приводящих к обратному ремоделированию, повышающих качество жизни, доказать эффективность новых инструментальных методов лечения становится все сложнее.

Заключение

Как данные РКИ, так и результаты наблюдательных работ показывают умеренное улучшение качества жизни на фоне МСС. При этом данные проведенных РКИ не выявили увеличения ФВЛЖ на фоне терапии, как и метаанализ РКИ не доказал снижения риска обострения болезни и улучшения прогноза пациентов с СНнФВ на фоне МСС. Требуется проведение новых РКИ для определения влияния МСС на обратное ремоделирование и прогноз, что позволит объективно определить истинное место этого метода в лечении пациентов с ХСН.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 26.01.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu., Vaisberg A.R., Kraiem N., Badin Yu.V. et al. The EPOCHA-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCHA-D-CHF). Russian Heart Failure Journal. 2016;17(5):299–305. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Краием Н., Бадин Ю.В. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: Декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(5):299–305]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239
2. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. The treatment of congestive heart failure in XXI century: questions and lessons of evidence based medicine. Kardiologiia. 2008;48(2):6–16. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины. Кардиология. 2008;48(2):6—16]
3. Pappone C, Rosanio S, Burkhoff D, Mika Y, Vicedomini G, Augello G et al. Cardiac contractility modulation by electric currents applied during the refractory period in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. The American Journal of Cardiology. 2002;90(12):1307–13. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)02868-0
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
5. Gupta RC, Mishra S, Rastogi S, Wang M, Rousso B, Mika Y et al. Ca^{2+} -Binding Proteins in Dogs with Heart Failure: Effects of Cardiac Contractility Modulation Electrical Signals. Clinical and Translational Science. 2009;2(3):211–5. DOI: 10.1111/j.1752-8062.2009.00097.x
6. Imai M, Rastogi S, Gupta RC, Mishra S, Sharov VG, Stanley WC et al. Therapy With Cardiac Contractility Modulation Electrical Signals Improves Left Ventricular Function and Remodeling in Dogs With Chronic Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2007;49(21):2120–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.10.082
7. Neelagaru SB, Sanchez JE, Lau SK, Greenberg SM, Raval NY, Worley S et al. Nonexcitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses: Feasibility study for advanced heart failure in patients with normal QRS duration. Heart Rhythm. 2006;3(10):1140–7. DOI: 10.1016/j.hrthm.2006.06.031
8. Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, Schmidinger H, Lunati M, Pieske B et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. European Heart Journal. 2008;29(8):1019–28. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn020
9. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. American Heart Journal. 2011;161(2):329-337.e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.10.025
10. Abraham WT, Kuck K-H, Goldsmith RL, Lindenfeld J, Reddy VY, Carson PE et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. JACC: Heart Failure. 2018;6(10):874–83. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.04.010
11. Jardelski DD. Cardiac contractility modulation in patients with heart failure with reduced ejection fraction. IMPULSE-HF a randomized controlled trial session at Heart Failure 2019 - 6th World Congress on Acute Heart Failure. 2019. [Internet] 2019. Available at: https://esc365.escardio.org/presentation/200083
12. Giallauria F, Cuomo G, Parlato A, Raval NY, Kuschyk J, Stewart Coats AJ. A comprehensive individual patient data meta-analysis of the effects of cardiac contractility modulation on functional capacity and heart failure-related quality of life. ESC Heart Failure. 2020;7(5):2922–32. DOI: 10.1002/ehf2.12902
13. Nadeem M, Tariq EF, Aslam HM, Illahi Y, Shah R. All-Cause Mortality Outcomes of Usage of Cardiac Contractility Modulation in Patients With Dilated Cardiomyopathy Ineligible for Cardiac Re-Synchronization Therapy: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Cureus. 2020;12(9):e10627. DOI: 10.7759/cureus.10627
14. Müller D, Remppis A, Schauerte P, Schmidt-Schweda S, Burkhoff D, Rousso B et al. Clinical effects of long-term cardiac contractility modulation (CCM) in subjects with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. Clinical Research in Cardiology. 2017;106(11):893–904. DOI: 10.1007/s00392-017-1135-9
15. Uskach T.M., Safiullina A.A., Sapel'nikov O.V., Amanatova V.A., Nikolaeva O.A., Grishin I.R. et al. Modulation of cardiac contractility in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. Therapeutic Archive. 2020;92(9):8–14. [Russian: Ускач Т.М., Сафиуллина А.А., Сапельников О.В., Аманатова В.А., Николаева О.А., Гришин И.Р. и др. Модуляция сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. Терапевтический архив. 2020;92(9):8-14]. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000598
16. Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, Streitner F, Stach K, Rudic B et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients. International Journal of Cardiology. 2015;183:76–81. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.12.178
17. Revishvili A.Sh., Artyukhina E.A., Amiraslanov A.Yu., Vaskovsky V.A., Yashkov M.V., Kuptsov V.V. et al. The first experience of treatment of patients with chronic heart failure using cardiac contractility modulation device. Journal of arrhythmology. 2017;90:12–8. [Russian: Ревишвили А.Ш., Артюхина Е.А, Амирасланов А.Ю., Васковский В.А., Яшков М.В., Купцов В.В. и др. Первый опыт лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью методом имплантации устройств, модулирующих сокращения сердца. Вестник Аритмологии. 2017;90:12-8]
18. Collins R, Bowman L, Landray M, Peto R. The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence. New England Journal of Medicine. 2020;382(7):674–8. DOI: 10.1056/NEJMsb1901642
19. Belenkov Yu.N., Arutyunov G.P., Barbarash O.L., Bondareva I.B., Villevalde S.V., Galyavich A.S. et al. Value of comparative studies of "real clinical practice" in modern cardiology. Position paper based on the expert council discussion dated 12.18.2020. Kardiologiia. 2021;61(5):79–81. [Russian: Беленков Ю.Н., Арутюнов Г.П., Барбараш О.Л., Бондарева И.В., Виллевальде С.В., Галявич А.С. и др. Значение и ценность сравнительных исследований «реальной клинической

практики» в современной кардиологии. Заключение совета экспертов от 18.12.2020. Кардиология. 2021;61(5):79–81]. DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1646
20. Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, de Antonio M, Perera-Lluna A, López-Ayerbe J et al. Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2018;72(6):591–601. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.042
21. Strange G, Playford D, Scalia GM, Celermajer DS, Prior D, Codde J et al. Change in ejection fraction and long-term mortality in adults referred for echocardiography. European Journal of Heart Failure. 2021;23(4):555–63. DOI: 10.1002/ejhf.2161
22. Felker GM, Butler J, Ibrahim NE, Piña IL, Maisel A, Bapat D et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator Eligibility After Initiation of Sacubitril/Valsartan in Chronic Heart Failure: Insights From PROVE-HF. Circulation. 2021;144(2):180–2. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054034
23. De Angelis G, Merlo M, Bertolo S, De Luca A, Paldino A, Ramani F et al. Late improvement of left ventricular ejection fraction in patients with persistent severe systolic dysfunction under guideline-directed medical therapy. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2021;22(Suppl 1):jeaa356.012. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa356.012
24. Jabbour RJ, Shun-Shin MJ, Finegold JA, Afzal Sohaib SM, Cook C, Nijjer SS et al. Effect of Study Design on the Reported Effect of Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) on Quantitative Physiological Measures: Stratified Meta-Analysis in Narrow-QRS Heart Failure and Implications for Planning Future Studies. Journal of the American Heart Association. 2015;4(1):e000896. DOI: 10.1161/JAHA.114.000896
25. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. Circulation. 2006;113(11):1424–33. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102
26. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. European Heart Journal. 2013;34(19):1404–13. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs337
27. Fastner C, Akin I, Yuecel G, Rudic B, El-Battrawy I, Kruska M et al. Cardiac contractility modulation efficacy: is there a difference between ischemic vs. non-ischemic patients? European Heart Journal. 2020;41(Suppl 2):ehaa946.1117. DOI: 10.1093/ehjci/ehaa946.1117
28. Kloppe A, Lawo T, Mijic D, Schiedat F, Muegge A, Lemke B. Long-term survival with Cardiac Contractility Modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. International Journal of Cardiology. 2016;209:291–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.02.001
29. Schau T, Seifert M, Meyhofer J, Neuss M, Butter C. Long-term outcome of cardiac contractility modulation in patients with severe congestive heart failure. Europace. 2011;13(10):1436–44. DOI: 10.1093/europace/eur153
30. Anker SD, Borggrefe M, Neuser H, Ohlow M, Röger S, Goette A et al. Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction. European Journal of Heart Failure. 2019;21(9):1103–13. DOI: 10.1002/ejhf.1374
31. Wiegn P, Chan R, Jost C, Saville BR, Parise H, Prutchi D et al. Safety, Performance, and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation Delivered by the 2-Lead Optimizer Smart System: The FIX-HF-5C2 Study. Circulation: Heart Failure. 2020;13(4):e006512. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006512
32. Kuschyk J, Falk P, Demming T, Marx O, Morley D, Rao I et al. Long-term clinical experience with cardiac contractility modulation therapy delivered by the Optimizer Smart system. European Journal of Heart Failure. 2021;23(7):1160–9. DOI: 10.1002/ejhf.2202
33. Nagele H, Behrens S, Eisermann C. Cardiac contractility modulation in non-responders to cardiac resynchronization therapy. Europace. 2008;10(12):1375–80. DOI: 10.1093/europace/eun257
34. Kuschyk J, Nägele H, Heinz-Kuck K, Butter C, Lawo T, Wietholt D et al. Cardiac contractility modulation treatment in patients with symptomatic heart failure despite optimal medical therapy and cardiac resynchronization therapy (CRT). International Journal of Cardiology. 2019;277:173–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.10.086
35. Lee DS, Krahn AD, Healey JS, Birnie D, Crystal E, Dorian P et al. Evaluation of Early Complications Related to De Novo Cardioverter Defibrillator Implantation insights from the Ontario ICD database. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55(8):774–82. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.029
36. Al-Bawardy R, Krishnaswamy A, Bhargava M, Dunn J, Wazni O, Murat Tuzcu E et al. Tricuspid Regurgitation in Patients With Pacemakers and Implantable Cardiac Defibrillators: A Comprehensive Review. Clinical Cardiology. 2013;36(5):249–54. DOI: 10.1002/clc.22104
37. Linde C, Gold MR, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Cerkvenik J et al. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. European Heart Journal. 2013;34(33):2592–9. DOI: 10.1093/eurheartj/eht160
38. Alvarez-Alvarez B, García-Seara J, Martínez-Sande JL, Rodríguez-Mañero M, Fernández López XA, González-Melchor L et al. Cardiac resynchronization therapy outcomes in patients under nonoptimal medical therapy. Journal of Arrhythmia. 2018;34(5):548–55. DOI: 10.1002/joa3.12101
39. Schmidt S, Hurlimann D, Starck CT, Hindricks G, Luscher TF, Ruschitzka F et al. Treatment with higher dosages of heart failure medication is associated with improved outcome following cardiac resynchronization therapy. European Heart Journal. 2014;35(16):1051–60. DOI: 10.1093/eurheartj/eht514
40. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. New England Journal of Medicine. 2021;384(2):105–16. DOI: 10.1056/NEJMoa2025797
41. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. The New England Journal of Medicine. 2020;382(20):1883–93. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928
42. Martens P, Dupont M, Dauw J, Somers F, Herbots L, Timmermans P et al. Rationale and design of the IRON-CRT trial: effect of intravenous ferric carboxymaltose on reverse remodelling following cardiac resynchronization therapy. ESC Heart Failure. 2019;6(6):1208–15. DOI: 10.1002/ehf2.12503
43. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н. Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):311-74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
44. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(18):e895–1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063
45. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
46. Mareev Yu.V., Mareev V.Yu. The ability of modern therapy to improve the prognosis of patients with HF: role of angiotensin neprilysin inhibitors and sodium-glucose cotransporter inhibitors. Kardiologiia. 2021;61(6):4–10. [Russian: Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Возможности современной терапии в улучшении прогноза при хронической сердечной недостаточности: фокус на ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторах и ингибиторах натрий глюкозного транспортера. Кардиология. 2021;61(6):4–10]. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1678

47. Liu M, Fang F, Luo XX, Shlomo B-H, Burkhoff D, Chan JYS et al. Improvement of long-term survival by cardiac contractility modulation in heart failure patients: A case–control study. International Journal of Cardiology. 2016;206:122–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.071
48. Stix G, Borggrefe M, Wolpert C, Hindricks G, Kottkamp H, Bocker D et al. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. European Heart Journal. 2004;25(8):650–5. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.02.027
49. Yu C-M, Chan JY-S, Zhang Q, Yip GWK, Lam Y-Y, Chan A et al. Impact of Cardiac Contractility Modulation on Left Ventricular Global and Regional Function and Remodeling. JACC: Cardiovascular Imaging. 2009;2(12):1341–9. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.07.011
50. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, Linker DT, Sullivan MD, Cleland JGF et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. Circulation. 2007;116(4):392–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.687103
51. Röger S, Michels J, Heggemann F, Stach K, Rousso B, Borggrefe M et al. Long term impact of cardiac contractility modulation on QRS duration. Journal of Electrocardiology. 2014;47(6):936–40. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2014.08.011
52. Tschöpe C, Butler J, Farmakis D, Morley D, Rao I, Filippatos G. Clinical effects of cardiac contractility modulation in heart failure with mildly reduced systolic function. ESC Heart Failure. 2020;7(6):3531–5. DOI: 10.1002/ehf2.13126
53. Vander M.A., Lyasnikova E.A., Belyakova L.A., Trukshina M.A., Galenco V.L., Kim I.M. et al. Two-year follow-up of patients with heart failure with reduced ejection fraction receiving cardiac contractility modulation. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(7):57–65. [Russian: Вандер М.А., Лясникова Е.А., Белякова Л.А., Трукшина М.А., Галенко В.Л., Ким И.М. и др. Твердые конечные точки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка на фоне модуляции сердечной сократимости в течение двух лет наблюдения. Российский кардиологический журнал. 2020;25(7):57-65]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3853

Давид Меерович Аронов

(К 90-летию со дня рождения)

Известному кардиологу, заслуженному деятелю науки РФ, доктору медицинских наук, профессору Давиду Мееровичу Аронову 30 октября 2022 г. исполнилось 90 лет.

Давид Меерович – известный ученый, получивший признание как в России, так и за рубежом.

Д.М. Аронов родился в Бухаре. После окончания Ташкентского Государственного медицинского института он работал главным врачом Каганской районной больницы в сельсовете им. Фрунзе, далее – врачом в Бухарской областной больнице. Давид Меерович впервые в истории Бухарской области организовал электрокардиографический кабинет. Там же им было проведено и опубликовано первое научное исследование по электрической альтернации сердца.

В 1959 г. Д.М. Аронов поступил в аспирантуру Института терапии АМН СССР в Москве, возглавляемого известным академиком А.Л. Мясниковым. После защиты кандидатской диссертации (1963 г.) перспективному ученику академик А.Л. Мясников предложил продолжить свою врачебную и научную деятельность в возглавляемым им институте.

Молодой ученый Д.М. Аронов активно и успешно работает как клиницист-исследователь в области изучения атеросклероза и коронарной болезни сердца. В 1968 г. его научный руководитель Е.И. Чазов предложил работу в первом в нашей стране отделении кардиологической реабилитации для разработки нового перспективного направления. С тех пор успешное развитие реабилитационного направления в кардиологии в СССР и России тесно связано с именем Д.М. Аронова.

В 1971 г. Д.М. Аронов защитил докторскую диссертацию, посвященную изучению патогенеза, диагностики, лечения и реабилитации больных коронарной болезнью сердца молодого возраста.

Давид Меерович является основоположником кардиореабилитационной системы в стране, его разработки в области кардиореабилитации положены в основу создания Государственной системы поэтапной реабилитации больных с инфарктом миокарда и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями в СССР и России.

Для последовательного и системного применения реабилитационных мероприятий Д.М. Ароновым была создана и применяется до настоящего времени оригинальная «сквозная» система семиступенчатой двигательной активности больных.

Д.М. Аронов первым в СССР разработал и выполнил нагрузочную пробу у больных, перенесших инфаркт миокарда. Он автор новых для нашей страны работ по теоретическому обоснованию и применению функциональных проб в диагностике ишемической болезни сердца. Им внесен большой вклад в разработку методологии физических нагрузок и тренировок, применяемых в реабилитации и программах профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Эти методы адаптированы к использованию в условиях современной России и используются в настоящее время в научных рекомендациях.

В реальных условиях современного здравоохранения России Д.М. Ароновым были организованы крупные многоцентровые клинические исследования по изучению влияния комплексной программы реабилитации на клиническое состояние, риск осложнений, трудоспособность больных после инвазивных вмешательств на сосудах сердца.

В последние годы деятельность Давида Мееровича связана с разработкой новаторских программ реабилитации больных, которые ранее не допускались к кардиореабилитации.

Будучи членом Экспертного Совета Минздрава России по медицинской реабилитации, Д.М. Аронов принимает активное участие в разработке новых Порядков и современных стандартов по кардиологической реабилитационной помощи, национальных клинических рекомендаций по реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Давид Меерович известен также своими оригинальными исследованиями по изучению патогенеза и лечению атеросклероза и ишемической болезни сердца.

Д.М. Аронов является автором 19 патентов, 20 руководств, 17 монографий, 45 методических рекомендаций и пособий для врачей, более 650 печатных работ в российских и зарубежных научных журналах, им изданы книги по кардиологии, которые стали классическими для его последователей и учеников. Кроме того, Давид Меерович автор большого количества научно-популярных книг, предназначенных для широкого круга читателей, таких как «Сердце под защитой» (издана миллионным тиражом), «Как стать здоровыми после инфаркта миокарда».

Д. М. Аронов – основатель известной отечественной научной школы кардиореабилитологов. Он талантливый педагог, воспитавший плеяду врачей-кардиологов, реабилитологов и научных сотрудников. Под руководством Д. М. Аронова защищено около 40 кандидатских и 6 докторских диссертаций, его ученики успешно трудятся в более чем 50 ведущих организациях страны и мира.

Со свойственной ему энергией и энтузиазмом Д. М. Аронов проводит огромную научно-общественную работу. Он президент Общероссийской Общественной Организации «Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики», председатель рабочей группы «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», член правления Российского кардиологического общества, член правления Национального общества по атеросклерозу. Международным признанием деятельности Д. М. Аронова является избрание его членом научного Совета по реабилитации и вторичной профилактике Всемирной Федерации Кардиологов (1992–2004 гг.). Он член рабочей группы по реабилитации Европейской Ассоциации по кардиоваскулярной профилактике и реабилитации, член правления международной Ассоциации «Друзья сердца по всему миру», член Европейского Общества Кардиологов.

Д. М. Аронов – член редакционного совета семи отечественных и двух международных журналов. Он главный редактор журнала «CardioСоматика» (Кардиосоматика).

Свойственные Д. М. Аронову высочайший профессионализм, строгое следование лучшим традициям российской медицины, самоотверженное служение людям и благородной профессии – врача, вызывают самое искреннее уважение. В научном и медицинском мире Вы пользуетесь непререкаемым авторитетом и глубоким заслуженным уважением.

Будучи человеком с разносторонними интересами, большого личного обаяния, с огромным опытом практической лечебной работы Давид Меерович и сегодня щедро делится своими знаниями и профессиональным опытом.

Редколлегия журнала «Кардиология» поздравляет Давида Мееровича с 90-летием и желает ему крепкого здоровья, радости, благополучия и дальнейших успехов! Пусть никогда не угасает интерес к жизни, а положительные эмоции вдохновляют на новые дела!

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(11)

Эликвис®
апиксабан

Влияет ли кратность приема ПОАК на приверженность терапии?

Результаты исследования реальной практики Pham P.N., Brown J.D. 2019[1]*: приверженность терапии Эликвис® (2 р/д) выше, чем у ривароксабана (1 р/д)

Различия статистически значимы p<0,0001

Прием ПОАК 2 раза в сутки эффективнее и безопаснее, чем 1 раз в сутки[2]

- Всегда 2 раза в день[3]
- Независимо от приема пищи[3]
- Большинству пациентов с НФП подходит полная доза 5 мг 2 раза в сутки[3]**

Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире по количеству дней лечения*** по показаниям НФП и ВТЭ****

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®. Торговое название: Эликвис®. **МНН:** апиксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. **Показания к применению:** профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска, таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном, или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** частыми нежелательными реакциями были кровотечение различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5%-ном водном растворе декстрозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. **У пациентов с фибрилляцией предсердий:** по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови ≥ 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л). **У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени** (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и **фибрилляцией предсердий** следует применять дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной абляцией. **У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава:** 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 часа после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. **Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):** по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. **Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):** по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. **Срок годности:** 3 года. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007, ЛП-001475. **Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис® 5 мг; Эликвис® 2,5 мг.**

* По результатам ретроспективного независимого когортного изучения реальной клинической практики на основе базы MarketScan 2009–2015 гг. Пациенты с НФП получали дабигатран (n=14 864), ривароксабан (n=16 005) и апиксабан (n=8 078). Определялась пропорция дней приема (ПДП). Исследование имеет ограничения, свойственные изучениям реальной практики. Результаты сравнения ПОАК приведены в качестве гипотезы, их необходимо интерпретировать с осторожностью. Прямых сравнительных РКИ между ПОАК не проводилось. ** Снижение дозы апиксабана до 2,5 мг 2 раз в сутки при наличии сочетания двух или более факторов: возраст ≥80 лет, масса тела ≤60 кг или концентрация креатинина в плазме крови ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л), а также у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина 15–29 мл/мин). *** Дни лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев, III квартал 2021 года. Стандартные единицы рассчитаны по рекомендованной суточной дозе ПОАК [апиксабан 2 р/сут, дабигатран 2 р/сут, эдоксабан 1 р/сут, ривароксабан 1 р/сут]. Дни назначенного лечения АВК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы IQVIA MIDAS[4–6]. **** Показания учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКБ-10[4–6].

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, **НФП** – неклапанная фибрилляция предсердий, **ОАК** – оральный антикоагулянт, **ВТЭ** – венозная тромбоэмболия, **РКИ** – рандомизированные клинические исследования, **АВК** – антагонист витамина К.

1. Pham PN., Brown J.D. Real-world adherence for direct oral anticoagulants in a newly diagnosed atrial fibrillation cohort: does the dosing interval matter? // BMC Cardiovasc Disord. 2019 Mar 19;19(1):64.**2.** Clemens A. et al. Twice- or once-daily dosing of novel oral anticoagulants for stroke prevention: a fixed-effects meta-analysis with predefined heterogeneity quality criteria // PLoS One. 2014 Jun 9;9(6):e99276. **3.** Инструкция по медицинскому применению препарата Эликвис®. Рег. уд. №: ЛП-002007, ЛП-001475. **4.** IQVIA MIDAS Sales Data Q3'21 Sell-In/Sell-Out data. **5.** IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3'21. **6.** NOAC recommended administration within 24-hour period [apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD].

Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru

ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300
www.pfizer.com

PP-ELI-RUS-1751 22.05.2022

Реклама

Лица на изображении не являются реальными врачом и пациентом

Фото: shutterstock.com

ТРИПЛИКСАМ®

АМЛОДИПИН+ИНДАПАМИД+ПЕРИНДОПРИЛА

3 ЕДИНСТВО 3-Х КОМПОНЕНТОВ

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АГ

Краткая информация по безопасности – амлодипин/индапамид/периндоприл

СОСТАВ*. Трипликсам 5 мг/1,25 мг/5 мг: 5,0 мг амлодипина/1,25 мг индапамида/5 мг периндоприла аргинина. **Трипликсам 10 мг/1,25 мг/5 мг:** 10,0 мг амлодипина/1,25 мг индапамида/5,0 мг периндоприла аргинина. **Трипликсам 5 мг/2,5 мг/10 мг:** 5,0 мг амлодипина/2,5 мг индапамида/10,0 мг периндоприла аргинина. **Трипликсам 10 мг/2,5 мг/10 мг:** 10,0 мг амлодипина/2,5 мг индапамида/10,0 мг периндоприла аргинина. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ*.** В качестве терапии у пациентов с артериальной гипертензией при снижении АД на фоне приема амлодипина, индапамида и периндоприла в тех же дозах. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*.** Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки предпочтительно утром перед приемом пищи. Доза препарата Трипликсам® подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов. Максимальная суточная доза — 1 таблетка в дозировке 10,0 мг + 2,5 мг + 10,0 мг. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ*.** Повышенная чувствительность к действующим и вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, производным сульфонамида, производным дигидропиридина, другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), любым другим веществам, входящим в состав препарата; пациенты, находящиеся на гемодиализе; нелеченная сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина (КК) <30 мл/мин); умеренное нарушение функции почек (КК <60 мл/мин) для дозировки комбинации периндоприл/индапамид 10 мг/2,5 мг (т.е. Трипликсам® 5 мг + 2,5 мг + 10 мг и Трипликсам® 10 мг + 2,5 мг + 10 мг); ангионевротический отек (отек Квинке) на фоне приема иАПФ в анамнезе; наследственный/идиопатический ангионевротический отек; беременность; печеночная энцефалопатия; тяжелое нарушение функции печени; гипокалиемия; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД <90 мм рт.ст.); шок (включая кардиогенный); обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, клинически значимый стеноз устья аорты); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; совместное применение с алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); совместное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРАII) у пациентов с диабетической нефропатией; совместное применение с комбинацией валсартан + сакубитрил. Препарат Трипликсам® нельзя принимать ранее чем через 36 ч после применения последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил; экстракорпоральная терапия, приводящая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки; совместное применение с препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»; совместное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT; совместное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития, у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме крови; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*. *Амлодипин.*** *Хроническая сердечная недостаточность (ХСН):* с осторожностью. У пациентов с тяжелой ХСН (IV функциональный класс по классификации NYHA) лечение начинать с более низких доз и под тщательным врачебным контролем. *Гипертонический криз:* эффективность и безопасность не установлены. ***Индапамид.*** *Печеночная энцефалопатия:* прекратить применение. *Фоточувствительность:* прекратить лечение. *Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома:* сульфонамиды или производные сульфонамида могут вызывать идиосинкразические реакции, приводящие к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, кратковременной миопии и острой закрытоугольной глаукоме. Симптомы включают снижение остроты зрения или боль в глазах, которые возникают, как правило, в течение нескольких часов или недель после начала приема лекарственного препарата. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. Лечение заключается в первую очередь в как можно более быстром прекращении применения препарата. *Содержание ионов кальция в плазме крови:* при выраженной гиперкальциемии отменить применение и провести исследование функции паращитовидных желез. *Малый в плазме крови:* было показано, что тиазиды и тиазидоподобные диуретики, включая индапамид, увеличивают экскрецию магния с мочой, что может привести к гипомагниемии. *Мочевая кислота:* при гиперурикемии может увеличиваться частота возникновения приступов подагры. ***Периндоприл.*** *Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и пищевые добавки:* не рекомендуется одновременное назначение с периндоприлом. *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы:* одновременное применение иАПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов. *Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия:* с особой осторожностью у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида или при их сочетании, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. Контроль лейкоцитов в крови. *Ренковаскулярная гипертензия:* у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне терапии иАПФ возрастает риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Применение диуретиков может быть дополнительным фактором риска. Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации креатинина в сыворотке крови даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии. *Повышенная чувствительность/ангионевротический отек:* прекратить прием, пациент должен наблюдаться, пока признаки отека не исчезнут полностью. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. В связи с повышенным риском развития ангионевротического отека противопоказано *совместное применение периндоприла с комбинацией валсартан + сакубитрил.* Применение комбинации валсартан + сакубитрил возможно не ранньше чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Если терапия комбинацией валсартан + сакубитрил прекращена, применение периндоприла нельзя начинать ранее чем через 36 часов после приема последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил. Совместное применение иАПФ с ингибиторами неприлизина (например, рацекадотрилом) ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и глиптинами (например, линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином) может привести к повышенному риску развития ангионевротического отека (например, отеку дыхательных путей или языка, с нарушением дыхания или без него). Следует соблюдать осторожность при назначении рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и глиптинов (например, линаглиптина, саксаглиптина, ситаглиптина, вилдаглиптина) у пациентов, уже принимающих иАПФ. *Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации:* с осторожностью у пациентов со склонностью к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации, избегать применения пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Временно отменить иАПФ не менее чем за 24 часа до начала процедуры десенсибилизации. *Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП:* временно прекращать терапию иАПФ перед каждой процедурой афереза. *Гемодиализ:* желательно использовать мембрану другого типа или применять антигипертензивное средство другой фармакотерапевтической группы. *Первичный гиперальдостеронизм:* не рекомендуется применение у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, так как они, как правило, не восприимчивы к антигипертензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании ренин-ангиотензиновой системы. *Беременность:* прекратить применение и назначить альтернативную гипотензивную терапию. *Сухой кашель. Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия:* с осторожностью пациентам с обструкцией выносящего тракта левого желудочка. *Этнические различия:* менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. *Хирургическое вмешательство/общая анестезия:* прекратить прием за один сутки до хирургического вмешательства. *Ренковаскулярная гипертензия:* лечение начинать в условиях стационара с низких доз при постоянном контроле состояния почек и уровня калия в крови. *Атеросклероз:* у пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью мозгового кровообращения лечение начинать с низких доз препарата. ***Периндоприл/индапамид.*** *Препараты лития:* одновременное применение не рекомендуется. *Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса:* наличие исходной гипонатриемии связано с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии): регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови. После восстановления ОЦК и АД возобновить терапию, используя низкие дозы либо компоненты препарата в режиме монотерапии. *Гипонатриемия:* более частый контроль содержания ионов натрия у пациентов пожилого возраста и пациентов с циррозом печени. *Пациенты с сахарным диабетом:* у пациентов с сахарным диабетом 1 типа лечение начинать с более низких доз и под медицинским контролем. В течение первого месяца терапии регулярный контроль концентрации глюкозы в плазме крови, особенно при наличии гипокалиемии. ***Амлодипин/периндоприл.*** *Печеночная недостаточность:* соблюдать меры предосторожности. Редко на фоне приема иАПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. При появлении желтухи или значительного повышения активности «печеночных» ферментов прекратить прием. ***Амлодипин/индапамид/периндоприл.*** *Нарушение функции почек:* у некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. Лечение прекратить. Возобновить терапию, используя низкие дозы, либо использовать компоненты препарата в режиме монотерапии. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания ионов калия и креатинина в сыворотке крови — через 2 недели после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 месяца. Трипликсам® не рекомендован пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки. Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (при наличии хронической сердечной недостаточности, обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови, у пациентов с исходно низким АД, стенозом почечной артерии или циррозом печени с отеками и асцитом): терапию начинать с низких доз, постепенно их увеличивая. *Содержание ионов калия в плазме крови:* совместная терапия индапамидом, периндоприлом и амлодипином не предотвращает развитие гипокалиемии, в особенности у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае применения других антигипертензивных средств в комбинации с диуретиком, необходим регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови. Гиперкалиемия может развиваться у некоторых пациентов во время лечения иАПФ, в том числе и периндоприлом. иАПФ могут вызывать гиперкалиемию, поскольку они ингибируют высвобождение альдостерона. Данный эффект обычно не имеет клинического значения у пациентов с нормальной функцией почек. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, ухудшение функции почек, пожилой возраст (>70 лет), сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других средств, способствующих повышению содержания ионов калия в плазме крови (например, гепарин, ко-тримоксазол, т.е. комбинация триметоприм + сульфаметоксазол) и особенно антагонистов альдостерона или АРА II. *Гипокалиемия:* может вызвать мышечные расстройства. Сообщалось о случаях рабдомиолиза, в основном на фоне тяжелой гипокалиемии (менее 3,4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: пациенты пожилого возраста и/или истощенные пациенты, пациенты с циррозом печени с отеками и асцитом, пациенты с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, пациенты с удлиненным интервалом QT. Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений ритма сердца, в частности полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может быть фатальной. Во всех описанных выше случаях необходим регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови. При выявлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение. Гипокалиемия, обнаруженная в сочетании с низкой концентрацией магния в сыворотке крови, может быть резистентной к лечению, если не корректировать содержание магния в сыворотке крови. *Пациенты пожилого возраста:* перед началом приема препарата оценить функциональную активность почек и содержание ионов калия в плазме крови. Увеличение дозы проводить с осторожностью. *Вспомогательные вещества:* содержание натрия незначительно, так как составляет менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одну таблетку. *Спортсмены:* при назначении препарата спортсменам следует учитывать, что препарат содержит действующее вещество, которое может давать положительную реакцию при допинг-тестах. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ*.** *Лекарственные препараты, повышающие риск развития ангионевротического отека.* Совместное применение иАПФ с комбинацией валсартан + сакубитрил противопоказано, так как это увеличивает риск ангионевротического отека. Применение комбинации валсартан + сакубитрил возможно не ранее чем через 36 часов после применения последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее чем через 36 часов после применения последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил. Совместное применение иАПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и глиптинами (например, линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином) может привести к повышению риска ангионевротического отека. *Препараты, вызывающие гиперкалиемию.* Несмотря на то что уровень калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, принимающих препарат Трипликсам®, может возникнуть гиперкалиемия. Некоторые препараты могут повышать риск развития гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), иАПФ, АРА II, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гепарин, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм и ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), поскольку триметоприм, как известно, действует как калийсберегающий диуретик амилорид. Одновременное применение с этими средствами повышает риск развития гиперкалиемии. Поэтому совместное применение препарата Трипликсам® с вышеперечисленными препаратами не рекомендуется. Если необходимо совместное применение, их следует применять с осторожностью и с частым контролем уровня калия в сыворотке крови. *Противопоказанные сочетания.* Алискирен и препараты, содержащие алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек. АРА II у пациентов с диабетической нефропатией. Экстракорпоральные методы лечения. *Нерекомендуемые сочетания. Амлодипин:* дантролен (внутривенное введение). Грейпфрут или грейпфрутовый сок. *Периндоприл:* алискирен у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек. Совместная терапия с иАПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина. Эстрамустин. Калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид), соли калия. *Периндоприл/индапамид:* препараты лития. *Сочетания, требующие особого внимания. Амлодипин:* индукторы изофермента цитохрома CYP3A4. Ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4. *Индапамид:* препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». Амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника. Сердечные гликозиды. Аллопуринол. *Периндоприл:* гипогликемические средства (инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь). Калийсберегающие диуретики. Рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена (rtPA, алтеплаза). *Периндоприл/индапамид:* баклофен. НПВП, включая ацетилсалициловую кислоту в дозе ≥3 г в сутки. *Сочетание препаратов, требующее внимания. Амлодипин:* аторвастатин, дигоксин или варфарин. Такролимус. Ингибиторы mTOR. Циклоспорин. Симвастатин. Противовирусные средства (ритонавир). Препараты лития. *Индапамид:* метформин. Йодсодержащие контрастные вещества. Соли кальция. Циклоспорин. *Периндоприл:* антигипертензивные средства и вазодилататоры. Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид. Средства для общей анестезии. Диуретики (тиазидные и «петлевые»). Симпатомиметики. Препараты золота. *Периндоприл/индапамид/амлодипин:* имипраминоподобные (трициклические) антидепрессанты, нейролептики. Другие антигипертензивные средства. Кортикостероиды, тетракозактид. *Прочие лекарственные взаимодействия. Амлодипин:* силденафил. Циклоспорин. Алюминий/магнийсодержащие антациды. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ*.** При беременности противопоказано; во время грудного вскармливания не рекомендуется. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ*.** У некоторых пациентов, получавших лечение блокаторами «медленных» кальциевых каналов, было отмечено обратимое снижение подвижности сперматозоидов. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ*.** Возможно возникновение слабости, головокружения, необходимо соблюдать осторожность. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*.** *Очень часто:* отеки. *Часто:* головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, сонливость, дисгевзия, нарушение зрения, диплопия, звон в ушах, ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия и симптомы, связанные с этим, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, изменение частоты и характера стула, кожный зуд, кожная сыпь, макулопапулезная сыпь, спазмы мышц, астения, повышенная утомляемость, гипокалиемия. *Нечасто:* ринит, зозинофилия, реакции повышенной чувствительности, гиперлипидемия, гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата, гипонатриемия, анорексия, бессонница, лабильность настроения (включая тревожность), депрессия, нарушение сна, необычные сновидения, повышенная возбудимость, гипестезия, тремор, обморок, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах, тахикардия, нарушения ритма сердца (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), васкулит, бронхоспазм, носовое кровотечение, сухость слизистой оболочки полости рта, метеоризм, крапивница, ангионевротический отек, отек Квинке, алопеция, пурпура, изменение цвета кожи, экзантема, повышенное потоотделение, реакции фоточувствительности, гемфиголд, артроз, артралгия, миалгия, боль в спине, нарушение мочеиспускания, никтурия, поллакиурия, болезненное мочеиспускание, почечная недостаточность, эректильная дисфункция, гинекомастия, периферические отеки (подъем и стоп), боль, боль в грудной клетке, недомогание, озноб, жажда, лихорадка, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, повышение/снижение массы тела, падения. *Редко:* повышение аппетита, спутанность сознания, дерматит, обострение псориаза, миастения, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, гипохлоремия, гипомагниемия, анурия/олигурия, острая почечная недостаточность. *Очень редко:* агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гипергликемия, гипергликемия, паросмия, гипертонус, периферическая нейропатия, инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, мигрень, апатия, ажитация, атаксия, амнезия, стенокардия, инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, развитие или усугубление течения хронической сердечной недостаточности, ортостатическая гипотензия, зозинофильная пневмония, гиперплазия десен, панкреатит, гастрит, ангионевротический отек кишечника, гепатит, холестатическая желтуха, нарушение функции печени, многоформная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, ксеродермия, холодный пот, снижение гемоглобина и гематокрита. *Частота неизвестна:* экстрапирамидные нарушения, миопия, нечеткость зрения, хориоидальный выпот, острая закрытоугольная глаукома, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно, со смертельным исходом), синдром Рейно, возможно развитие печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности, возможно обострение уже имеющейся системной красной волчанки, удлинение интервала QT на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты в крови, мышечная слабость, рабдомиолиз. Случаи возникновения синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона были отмечены при применении других иАПФ. **ПЕРЕДОЗИРОВКА*. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА*.** Периндоприл — ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (иАПФ). Индапамид относится к производным сульфонамида с индольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Амлодипин – БМКК, производное дигидропиридина. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. **ФОРМА ВЫПУСКА*.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 1,25 мг + 5 мг, 10 мг + 1,25 мг + 5 мг, 5 мг + 2,5 мг + 10 мг, 10 мг + 2,5 мг + 10 мг. По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель (силикагель). По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

**Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.*

АО «Сервье» 125196, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7, этажи 7/8/9.
Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01
www.servier.ru

SERVIER