

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 4, часть 2, 2024

Том XIX



ISSN 2077-6764

МЕДИА  СФЕРА

ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова»
Минздрава России

Издательство «Медиа Сфера»

«Кардиологический вестник» — научно-практический рецензируемый журнал.
Выходит 4 раза в год

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Scopus, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

Издательство «Медиа Сфера»:

127238, Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-43-29
Факс: (495) 482-43-12
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:

127238, Москва, а/я 54, «Медиа Сфера».
Отдел рекламы:
Тел.: (495) 482-06-04.
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки:
Тел.: (495) 482-53-36
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:

121552, Москва, ул. Академика Чазова, 15а
Тел.: (495) 414-72-77
e-mail: vestnik@cardio.ru
https://cardioweb.ru/kardiologicheskij-vestnik

Адрес для подачи статей:

http://www.cochrane.ru

Сотрудники редакции:

д.м.н. А.Л. Комаров (научный редактор)
Тел.: (495) 414-72-77
Е.В. Козлова
e-mail: vestnik@cardio.ru

Оригинал-макет изготовлен

издательством «Медиа Сфера»
Компьютерный набор и верстка: Ю.Б. Пашкова
Корректор: О.М. Тарарина

Полная или частичная публикация материалов, размещенных в журнале или на сайте, допускается только с письменного разрешения редакции.

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-82229, выдано 03 декабря 2021 г. Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Индексы по каталогу ООО «Агентство «Книга-Сервис»:

29573 — на год, 38935 — на полугодие,
АО «Агентство «Роспечать»:
80725 — на год, 80793 — на полугодие.

Подписано в печать 15.12.2024
Формат 60×90 1/8; тираж 5000 экз.
Усл. печ. л. 12,5

Заказ № 834
Отпечатано в типографии «WAYprint»

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Том 19

№4-2·2024

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

С.А. Бойцов (Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

И.Е. Чазова (Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Р.С. Акчурин (Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.

Е.В. Парфенова (Россия), профессор, д.м.н.

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

С.Н. Наконечников (Россия), профессор, д.м.н.
А.А. Скворцов (Россия), профессор, д.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ф.Т. Агеев (Россия), профессор, д.м.н.
Д. Бальдассаре (Италия), профессор
О.Л. Барбараш (Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Т.В. Бызова (США), д.м.н., член Американской ассоциации сердца
А.С. Галявич (Россия), член-корр. АН РТ, профессор, д.м.н.
С.П. Голицын (Россия), профессор, д.м.н.
В.И. Капелько (Россия), профессор, д.м.н.
А.М. Карасков (Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Р.С. Карпов (Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Ю.А. Карпов (Россия), профессор, д.м.н.
В.В. Кухарчук (Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
Е.В. Ощепкова (Россия), профессор, д.м.н.
А.Н. Самко (Россия), профессор, д.м.н.
В.Б. Сергиенко (Россия), профессор, д.м.н.
С.Н. Терещенко (Россия), профессор, д.м.н.
С.К. Терновой (Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
В.А. Ткачук (Россия), академик РАН, профессор, д.б.н.
Г.Г. Хубулава (Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
В.П. Ширинский (Россия), профессор, д.м.н.
А.А. Ширяев (Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.Г. Адамян (Армения), академик НАН, профессор, д.м.н.
В.А. Азизов (Азербайджан), профессор, д.м.н.
А.Н. Закирова (Россия), профессор, д.м.н.
Р.Д. Курбанов (Узбекистан), профессор, д.м.н.
В.З. Ланкин (Россия), профессор, д.б.н.
В.П. Масенко (Россия), профессор, д.м.н.
А.Г. Мрочек (Беларусь), академик НАН РБ, профессор, д.м.н.
М.Ю. Огарков (Россия), профессор, д.м.н.
О.Д. Остроумова (Россия), профессор, д.м.н.
А.Ю. Постнов (Россия), д.м.н.
А.Н. Рогоза (Россия), профессор, д.б.н.
С.В. Шлык (Россия), профессор, д.м.н.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Federal State budget organization National
medical research center of cardiology
named after academician E.I. Chazov
of the Ministry of healthcare
of the Russian Federation

Russian Cardiology Bulletin

No. 4-2' 2024

Vol. XIX

Russian Cardiology Bulletin

Vol. 19

No. 4-2·2024

Journal is indexed in RSCI (Russian
Science Citation Index), Scopus, Ulrich's
Periodicals Directory, Google Scholar.

Media Sphaera Publishing House:

Dmitrovskoe sh. 46-2, Moscow,
127238 Russia
Tel.: (495) 482-43-29
Fax: (495) 482-43-12
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Correspondence address:

Moscow, P.O. Box 54, 127238 Russia
Media Sphaera

Advertising department: (495) 482-06-04

E-mail: reklama@mediasphera.ru

Subscription department:

(495) 482-53-36

E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Address of the editorial office:

121552, Russian Federation, Moscow
Chazov str., 15a
Phone: (495)414-72-77

A.L. Komarov (scientific editor)

E.V. Kozlova

e-mail: vestnik@cardio.ru

<https://cardioweb.ru/kardiologicheskij-vestnik>

Certificate of media registration PI №FS77-82229,
issued on december 03, 2021.

The Federal Service for Supervision in the Sphere
of Telecom, Information Technologies
and Mass Communications

EDITOR-IN-CHIEF

S.A. Boytsov (Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

I.E. Chazova (Russia)

R.S. Akchurin (Russia)

E.V. Parfenova (Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonechnikov (Russia)

A.A. Skvortsov (Russia)

ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Russia)

D. Baldassarre (Italy)

O.L. Barbarash (Russia)

T.V. Byzova (USA)

A.S. Galyavich (Russia)

S.P. Golitsyn (Russia)

G.G. Hubulava (Russia)

V.I. Kapelko (Russia)

A.M. Karaskov (Russia)

R.S. Karpov (Russia)

Yu.A. Karpov (Russia)

V.V. Kuharchuk (Russia)

E.V. Oshchepkova (Russia)

A.N. Samko (Russia)

V.B. Sergienko (Russia)

V.P. Shirinskiy (Russia)

A.A. Shiryayev (Russia)

S.N. Tereshchenko (Russia)

S.K. Ternovoy (Russia)

V.A. Tkachuk (Russia)

EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Armenia), V.A. Azizov (Azerbaijan),

R.D. Kurbanov (Uzbekistan), V.Z. Lankin (Russia), V.P. Masenko (Russia),

A.G. Mrotchek (Belarus), M.Yu. Ogarkov (Russia), O.D. Ostroumova

(Russia), A.Yu. Postnov (Russia), A.N. Rogoza (Russia), S.V. Shlyk (Russia),

A.N. Zakirova (Russia)

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- Шангина А.М., Бенемецкая К.С., Ефремова Ю.Е., Уранов А.Е., Ковалев Е.А., Михеенко И.Л., Лосик Д.В., Бойцов С.А.*
Персонализированный подход к выбору терапии через цифровой портрет кардиологического больного. Возможности сервиса поддержки принятия врачебных решений 105
- Гурия К.Г., Автаева Ю.Н., Мельников И.С., Вдовин В.М., Момот А.П., Сабурова О.С., Штельмах В.Е., Козлов С.Г., Охота С.Д., Прокофьева Л.В., Габбасов З.А.*
Фибрин-мономер в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний 113

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Белоглазова И.Б., Дергилев К.В., Гольцева Ю.Д., Зубкова Е.С., Киселев И.С., Кручинин С.Н., Парфенова Е.В.*
Особенности влияния провоспалительных цитокинов TNF-а и IL-1b на клетки эндотелия 121
- Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Бланкова З.Н., Вицня М.В., Иванова А.Ю., Агеев Ф.Т., Медведев О.С.*
К вопросу о влиянии ферментативной активности микробиоты на гемодинамику, артериальную жесткость и эмоциональное состояние больных низкого/умеренного риска сердечно-сосудистых осложнений 128
- Родионова В.А., Лебедев П.А., Паранина Е.В., Кузьмин В.П.*
Индекс производительности миокарда левого желудочка (Tei-индекс) как ранний маркер кардиотоксичности противоопухолевой терапии 137
- Вицня М.В., Потехина А.В., Гаврюшина С.В., Ибрагимова Н.М., Гучаев Р.В., Стенина М.Б., Фролова М.А., Агеев Ф.Т.*
Эффективность риск-управляемой тактики профилактики дисфункции сердца, связанной с кардиотоксичным противоопухолевым лечением, у больных HER2-позитивным раком молочной железы 144
- Долгушин Г.О., Плисюк А.Г., Яровая Е.Б., Щурская Д.Д., Филичкина Е.М., Мершина Е.А., Сеницын В.Е., Ивлев О.Е., Орлова Я.А.*
Пилотное исследование связи сердечно-сосудистого риска у женщин с параметрами маммограмм, выполненных в рамках диспансеризации 154
- Гиляревский С.Р., Карпов Ю.А., Лучникова Е.А., Ланцова Е.В.*
Сравнение эффективности и переносимости комбинации азилсартана и амлодипина с монотерапией амлодипином и комбинациями амлодипина с другими блокаторами рецепторов ангиотензина II 161
- Потехина А.В., Щинова А.М., Долгушева Ю.А., Шестова И.И., Ефремова Ю.Е., Филатова А.Ю., Осокина А.К., Лазарева Н.В., Горнякова Н.Б., Атюнина И.В., Коносова И.Д., Сорокин Е.В., Проваторов С.И.*
Влияние различных форм диспансерного наблюдения на выживаемость больных после острого коронарного синдрома 172
- Юричева Ю.А., Беляева М.М., Дзаурова Х.М., Крымукова М.А., Соколов С.Ф., Миронов Н.Ю., Владзяновский В.В., Малкина Т.А., Голицын С.П.*
Вторая фаза клинических испытаний таблетированной формы препарата рефралон у пациентов с персистирующей формой фибрилляции и трепетания предсердий. Структура и план проведения исследования 182

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Крымукова М.А., Миронов Н.Ю., Дзаурова Х.М., Юричева Ю.А., Беляева М.М., Свиридова В.В., Соколов С.Ф., Голицын С.П.*
Применение рефралона в качестве средства медикаментозной кардиоверсии фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца 188

ЮБИЛЕЙ

- К юбилею Валерия Игнатьевича Капелько 197

- ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ** 199

REVIEW ARTICLES

Shangina A.M., Benimetskaya K.S., Efremova Yu.E., Uranov A.E., Kovalev E.A., Mikheenko I.L., Losik D.V., Boytsov S.A.
 Personalized approach to treatment choice using a digital profile of patient with cardiovascular diseases: the features of clinical decision-making support service 105

Guria K.G., Avtaeva Y.N., Melnikov I.S., Vdovin V.M., Momot A.P., Saburova O.S., Shtelmakh V.E., Kozlov S.G., Okhota S.D., Prokofieva L.V., Gabbasov Z.A.
 Fibrin monomer in diagnosis of cardiovascular diseases 113

ORIGINAL ARTICLES

Beloglazova I.B., Dergilev K.V., Goltseva Yu.D., Zubkova E.S., Kiselev I.S., Kruchinin S.N., Parfyonova Ye.V.
 Effect of pro-inflammatory cytokines TNF-a and IL-1b on endothelial cells 121

Smirnova M.D., Svirida O.N., Blankova Z.N., Vitsenya M.V., Ivanova A.Yu., Ageev F.T., Medvedev O.S.
 Influence of enzymatic activity of microbiota on hemodynamics, arterial stiffness and emotional state of patients with mild-to-moderate risk of cardiovascular complications 128

Rodionova V.A., Lebedev P.A., Paranina E.V., Kuzmin V.P.
 Left ventricular myocardial performance index (Tei index) as an early marker of cardiotoxicity in antitumor therapy 137

Vitsenya M.V., Potekhina A.V., Gavryushina S.V., Ibragimova N.M., Guchaev R.V., Stenina M.B., Frolova M.A., Ageev F.T.
 Effectiveness of risk-guided cardiac management in patients with HER2-positive breast cancer and cancer therapy-related cardiac dysfunction 144

Dolgushin G.O., Plisyuk A.G., Yarovaya E.B., Tsurskaya D.D., Filichkina E.M., Mershina E.A., Sinitsin V.E., Ivlev O.E., Orlova I.A.
 A pilot study of the relationship between cardiovascular risk and routine mammography data in women 154

Gilyarevsky S.R., Karpov Yu.A., Luchnikova E.A., Lantsova E.V.
 Efficacy and tolerability of azilsartan combined with amlodipine and amlodipine monotherapy and combinations of amlodipine with other angiotensin II receptor blockers 161

Potekhina A.V., Shchinova A.M., Dolgusheva Yu.A., Shestova I.I., Efremova Yu.E., Filatova A.Yu., Osokina A.K., Lazareva N.V., Gornyakova N.B., Atyunina I.V., Konosova I.D., Sorokin E.V., Provatorov S.I.
 Impact of different forms of outpatient follow-up on survival after acute coronary syndrome 172

Yuricheva Yu.A., Belyaeva M.M., Dzaurova K.M., Krymukova M.A., Sokolov S.F., Mironov N.Yu., Vlodzyanovskiy V.V., Malkina T.A., Golitsyn S.P.
 Phase II clinical trial of refralon tablets in patients with persistent atrial fibrillation and atrial flutter. The structure and plan of the study 182

CLINICAL CASE

Krymukova M.A., Mironov N.Yu., Dzaurova K.M., Yuricheva Yu.A., Belyaeva M.M., Sviridova V.V., Sokolov S.F., Golitsyn S.P.
 Refralon for drug-induced cardioversion of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. 188

ANNIVERSARY

On the anniversary of Valery Ignatievich Kapelko 197

INSTRUCTION FOR AUTHORS 199

Персонализированный подход к выбору терапии через цифровой портрет кардиологического больного. Возможности сервиса поддержки принятия врачебных решений

© А.М. ШАНГИНА¹, К.С. БЕНИМЕЦКАЯ^{2, 3}, Ю.Е. ЕФРЕМОВА¹, А.Е. УРАНОВ², Е.А. КОВАЛЕВ², И.Л. МИХЕЕНКО^{2, 4}, Д.В. ЛОСИК², С.А. БОЙЦОВ¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ООО «МедикБук», Новосибирск, Россия.

³ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Резюме

Цифровизация здравоохранения, включая технологии искусственного интеллекта (ИИ) и сервисы поддержки принятия врачебных решений (СППВР), приобретает все большую актуальность во всем мире. Растет потребность в ранней диагностике и лечении болезней системы кровообращения и в персонализированных подходах к ним. В статье приводится обзор применения указанных цифровых решений зарубежного и отечественного производства. Используя СППВР, врач получает на приеме оцифрованный сердечно-сосудистый статус и «подсказки» о рисках пациента, тактике обследования и лечения в соответствии с клиническими рекомендациями, с учетом абсолютных и относительных противопоказаний, прогнозируемых с помощью ИИ отсутствующих важных параметров. Врач имеет возможность выбрать наиболее эффективный и безопасный для пациента препарат среди лекарственной группы на основании данных клинических исследований и сетевого метаанализа в функционале СППВР. Аналитические дашборды СППВР позволяют лечащему врачу и организатору здравоохранения автоматизировать диспансерное наблюдение с помощью отбора пациентов с недостижением целевых показателей здоровья и оценить качество оказываемой помощи. Автоматическая оценка показаний к препаратам по клиническим рекомендациям позволяет использовать СППВР для планирования льготного лекарственного обеспечения. СППВР имеет потенциал для повышения приверженности врача к клиническим рекомендациям и способствует выбору персонализированной терапии пациентам с болезнями системы кровообращения.

Ключевые слова: цифровизация здравоохранения, сервис поддержки принятия врачебных решений, искусственный интеллект, сердечно-сосудистые заболевания, персонализированная медицина.

Информация об авторах:

Шангина А.М. — <https://orcid.org/0000-0003-3435-6294>

Бенимецкая К.С. — <https://orcid.org/0000-0002-0043-1113>

Ефремова Ю.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-8674-9669>

Уранов А.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-6186-1328>

Ковалев Е.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4145-0051>

Михеенко И.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-3552-7158>

Лосик Д.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4886-9648>

Бойцов С.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6998-8406>

Автор, ответственный за переписку: Ефремова Ю.Е. — e-mail: intalia8@yandex.ru

Как цитировать:

Шангина А.М., Бенимецкая К.С., Ефремова Ю.Е., Уранов А.Е., Ковалев Е.А., Михеенко И.Л., Лосик Д.В., Бойцов С.А. Персонализированный подход к выбору терапии через цифровой портрет кардиологического больного. Возможности сервиса поддержки принятия врачебных решений. *Кардиологический вестник*. 2024;19(4-2):105–112. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin202419042105>

Personalized approach to treatment choice using a digital profile of patient with cardiovascular diseases: the features of clinical decision-making support service

© A.M. SHANGINA¹, K.S. BENIMETSKAYA^{2, 3}, YU.E. EFREMOVA¹, A.E. URANOV², E.A. KOVALEV², I.L. MIKHEENKO^{2, 4}, D.V. LOSIK², S.A. BOYTSOV¹

¹Chazov National medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia;

²LLC MedicBook, Novosibirsk, Russia;

³Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia;

⁴Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia

Abstract

Digital transformation of healthcare systems including artificial intelligence (AI) technologies and clinical decision-making support systems (CDSS) became popular worldwide. There is a growing need for early diagnosis and treatment of cardiovascular diseases with personalized approach to these issues. We reviewed appropriate foreign and domestic digital solutions in clinical practice. CDSS is valuable for physicians to receive a digitalized cardiovascular status and “hints” about the patient’s risks, examination and treatment in accordance with clinical guidelines considering absolute and relative contraindications, as well as AI-predicted missing important parameters. The doctor is able to choose the most effective and safe drug considering clinical trials and network meta-analysis in CDSS functionality. CDSS analytical dashboards allow the attending physician and healthcare organizer to automate dispensary follow-up by selecting patients with unmet health targets and assess the quality of care. CDSS-based automatic assessment of indications for drugs according to clinical recommendations allows planning preferential drug provision. CDSS has a potential to improve physician adherence to clinical guidelines and facilitate selection of personalized therapy for patients with cardiovascular diseases.

Keywords: digital medicine, clinical decision-making support system, artificial intelligence, cardiovascular diseases, CVD, personalized medicine.

Information about the authors:

Shangina A.M. — <https://orcid.org/0000-0003-3435-6294>

Benimetskaya K.S. — <https://orcid.org/0000-0002-0043-1113>

Efremova Yu.E. — <https://orcid.org/0000-0001-8674-9669>

Uranov A.E. — <https://orcid.org/0000-0002-6186-1328>

Kovalev E.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4145-0051>

Mikheenko I.L. — <https://orcid.org/0000-0002-3552-7158>

Losik D.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4886-9648>

Boytsov S.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6998-8406>

Corresponding author: Efremova Yu.E. — e-mail: intalia8@yandex.ru

To cite this article:

Shangina AM, Benimetskaya KS, Efremova YuE, Uranov AE, Kovalev EA, Mikheenko IL, Losik DV, Boytsov SA. Personalized approach to treatment choice using a digital profile of patient with cardiovascular diseases: the features of clinical decision-making support service. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(4-2):105–112. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin202419042105>

Введение

Прирост объема медицинских данных составляет около 48% в год [1], что обязывает врача эффективно и быстро работать с обновляющейся информацией, адаптируя практику под текущие стандарты. Использование врачом всех инструментов доказательной медицины для полной оценки всех параметров состояния здоровья, требуемых для формирования верной тактики, затрудняется дефицитом времени. Применение данных электронной медицинской карты (ЭМК) является важным подходом в технологиях цифровизации здравоохранения [2, 3]. В 2020 г. была одобрена глобальная стратегия цифрового здравоохранения под эгидой Всемирной организации здравоохранения на 2020—2025 гг., которая создает основу для продвижения цифровых инструментов [4].

Целью статьи является рассмотрение современных направлений и инструментов цифровизации здравоохранения, обзор функций сервисов поддержки принятия врачебных решений (СППВР). Подробно обсуждены возможности отечественного СППВР MedicVK, разработанного для пациентов с болезнями системы кровообращения (БСК).

Материал и методы

Поиск статей был проведен в базах данных PubMed, Web of Science, ScienceDirect, E-library без ограничений по дате публикации. При поиске литературы использовались следующие ключевые слова: «цифровизация здраво-

охранения», «сервис поддержки принятия врачебных решений», «искусственный интеллект», «сердечно-сосудистые заболевания», «персонализированная медицина», «digital medicine», «clinical decision support system», «artificial intelligence», «cardiovascular diseases», «personalized medicine». Использованы источники, опубликованные с 2008 по 2023 г.

Технологии цифровизации здравоохранения. Электронные медицинские карты и СППВР

Медицинские информационные системы (МИС) и ЭМК широко используются в России и, кроме очевидных преимуществ, таких как стандартизация, доступность и прозрачность данных, обладают растущим потенциалом в качестве источника биомедицинских исследований и аналитики больших данных реальной клинической практики [5, 6].

Вторичное использование данных ЭМК в кардиологии занимает значимое место в научном ландшафте [7—10]. Несмотря на преимущества использования единых, разработанных профильными профессиональными сообществами подходов, известно о недостаточно широком применении клинических рекомендаций в рутинной практике [11, 12]. СППВР предлагают врачам структурированную информацию и рекомендации для конкретного пациента, повышая приверженность врачей к клиническим рекомендациям. Использование СППВР снижает частоту ошибок диагностики и лечения, обеспечивает врачу доступ к достоверной релевантной клинической информации в одном месте, что повышает качество и скорость принятия правильных решений врачом [13].

Недавнее исследование BETTER CARE-HF (Building Electronic Tools to Enhance and Reinforce Cardiovascular Recommendations for Heart Failure) показало преимущества применения СППВР в практике ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) левого желудочка [14]. Было показано, что оповещение в МИС более чем удвоило количество назначений антагонистов минералокортикоидных рецепторов пациентам с ХСНнФВ по сравнению с рутинной практикой (отношение рисков (ОР) 2,53; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,77–3,62; $p < 0,0001$) [14].

Еще одна технология цифровизации — это искусственный интеллект (ИИ), который быстро становится неотъемлемой частью современного здравоохранения [15]. В алгоритмах ИИ используются модели машинного обучения для поиска медицинских данных, получения информации и прогнозирования параметров, заболеваний, исходов. В настоящее время наиболее распространенная функция ИИ в медицине — поддержка принятия врачебных решений по анализу изображений. Систематический обзор 53 исследований показывает, что СППВР с поддержкой ИИ при правильном внедрении могут помочь повысить безопасность пациентов за счет обнаружения ошибок, стратификации рисков пациентов и назначений лекарственных препаратов [16].

ИИ также используется для прогнозирования заболеваний и их осложнений. Была разработана модель машинного обучения на основании концентрации сердечного тропонина и других клинических параметров пациентов с ОКС. В отличие от пороговых значений тропонина она вычисляет индивидуальную вероятность инфаркта миокарда (ИМ) по шкале (0–100). Модель отлично распознавала ИМ (площадь под кривой 0,953; 95% ДИ 0,947–0,958), показала хорошие результаты в подгруппах и выявила больше пациентов с ИМ из группы с его низкой вероятностью по оценке фиксированных пороговых значений сердечного тропонина (61 против 27%) [17]. Также методы машинного обучения демонстрируют большой потенциал в диагностике ИМ по данным электрокардиографии. Две модели глубокого обучения были обучены на 713 447 образцах электрокардиограмм и сопутствующих данных (база данных ECG-ViEW II). Точность прогнозирования достигала 89,9, 84,6, 97,5% для подходов машинного обучения соответственно [18]. Было показано, что модели ИИ при использовании данных из ЭМК могут предсказывать развитие ХСН за два года до установки диагноза, достигая точности до 83% [19].

Машинное обучение может лучше предсказывать сердечно-сосудистые осложнения у бессимптомных лиц по сравнению со стандартными шкалами сердечно-сосудистого риска. Участники исследования MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [20] наблюдались в течение 12 лет с целью прогнозирования сердечно-сосудистых событий моделями машинного обучения. По результатам визуализирующих и неинвазивных тестов, анкетирования и исследования биомаркеров было получено 735 переменных с различной силой предикции сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. Машинное обучение в сочетании с глубоким фенотипированием повышает точность прогнозирования сердечно-сосудистых событий в изначально бессимптомной популяции [21]. Модели прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний у бессимптомных лиц показывают точность до 88% [22]. Улучшение точности прогнозирования по сравнению со шкалами риска Fram-

ingham risk score, SCORE и QRISK3 показали модели, обученные на корейской популяции ($n=222\,998$, возраст 40–79 лет), где участники не получали гиполипидемическую терапию и не имели в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний [23].

Несмотря на перспективность применения ИИ в медицине, необходимы дальнейшие исследования эффективности и безопасности.

Для работы как алгоритмов СППВР, так и ИИ, необходимы исходные данные, их источником чаще всего выступает ЭМК, содержащая совокупность медицинских сведений о пациенте, включая записи врача и других медицинских сотрудников, данные из лабораторных информационных систем и других баз данных или регистров в зависимости от степени цифровизации и взаимной интеграции разных источников данных. В медицинских материалах широко используется профессиональная медицинская терминология, зачастую отсутствует структура, присутствует синтаксический шум, синонимия и неоднозначность, опечатки, типичные и нетипичные аббревиатуры и сокращения [24]. Существуют различные подходы к обработке текстовых данных на естественном языке в целом, но в настоящий момент нет подхода для обработки текстовых медицинских данных на русском языке. Самыми частыми являются подходы на основе статистического анализа [25], построения графовых моделей [26], использования обучаемых языковых моделей [27]. Извлечение медицинских сущностей в зависимости от контекста, в том числе заболеваний, позволит структурировать данные реальной клинической практики и применять их для качественной аналитики и обучения моделей ИИ.

Стандартом обмена медицинской информацией в настоящее время является Fast Healthcare Interoperability Resources (FHIR, ресурсы быстрого взаимодействия в сфере здравоохранения) и Health Level 7 (HL7, базовый протокол для обмена медицинскими данными), которые описывают форматы медицинских данных и обмен этими данными через REST API (Representational state transfer, архитектурный стиль взаимодействия компонентов распределенного приложения в сети); они унифицируют обмен данными между МИС и внутри них и обеспечивают доступ к медицинским данным с различных устройств и сервисов [28]. Для регламентации обмена данными в России существуют единые цифровые федеральные сервисы: РЭМД — реестр электронных медицинских документов, ФРМР/ФРМО — реестр медицинских работников и медицинских организаций, ФНСИ — единые федеральные справочники, ВИМИС — вертикально-интегрированные МИС, Федеральная аналитическая подсистема и другие, использование которых является обязательным для медицинских организаций и врачей. Применение таких сервисов позволяет обеспечивать возможность онлайн-курирования пациентов на всех уровнях оказания медицинской помощи, способствует преемственности и повышению качества. Необходимы цифровые инструменты для объединения различных типов документов и формирования цифрового профиля пациента с доступом к цифровым алгоритмам клинических рекомендаций. Обработка подготовленных структурированных данных может позволить организаторам здравоохранения проводить оперативный мониторинг показателей, контроль и оптимизацию маршрутизации пациентов, сбор и анализ медико-статистических показателей, принятие управленческих решений.

Отечественный СППВР для пациентов с БСК

В настоящее время представлены следующие отечественные решения в области цифровизации здравоохранения и ИИ:

- СППВР MedicVK (ООО «Медикбук») — включена в перечень медицинских изделий, основанных на технологиях ИИ Росздравнадзора.
- Программное обеспечение «Система поддержки принятия врачебных решений для прогнозирования ТОП-3 диагнозов на основе данных электронной истории болезни» (ООО «К-Скай») — включено в перечень медицинских изделий, базирующихся на технологиях ИИ Росздравнадзора.
- Программное обеспечение «Система для поддержки принятия врачебных решений WEBIOMED (разработчик «К-Скай»)» — включено в перечень медицинских изделий, основанных на технологиях ИИ Росздравнадзора.
- Система поддержки принятия врачебных решений Galenos — нет в списке одобренных Реестром зарегистрированных медицинских изделий с ИИ (ООО «ТехЛАБ»); включена в перечень медицинских изделий, основанных на технологиях ИИ Росздравнадзора.
- СППВР «Электронный Клинический Фармаколог» (АО «СОЦМЕДИКА») — отсутствует в перечне медицинских изделий, основанных на технологиях ИИ Росздравнадзора.
- Система поддержки принятия врачебных решений Rapasea (компания Rapasea) — отсутствует в перечне медицинских изделий, основанных на технологиях ИИ Росздравнадзора.

СППВР MedicVK разработан для пациентов с БСК и способен создавать цифровой профиль пациента и проводить аналитику больших данных. СППВР содержит оцифрованные алгоритмы клинических рекомендаций по ведению пациентов с артериальной гипертензией (АГ), фибрилляцией предсердий (ФП), ХСН, ишемической болезнью сердца (ИБС) и нарушениями липидного обмена (НЛО) и их сочетаний. СППВР является программным обеспечением — медицинским изделием (РУ №РЗН 2022/17344 от 03.06.2022,

приказ от 27.12.2022 №12206) и предназначен для использования врачами терапевтами, кардиологами, неврологами в рутинной клинической практике. В исследовании ИНТЕЛЛЕКТ было показано, что при использовании СППВР врачи на 15% чаще назначали новые пероральные антикоагулянты и на 14% реже — варфарин пациентам с ФП по сравнению с назначениями врачей без использования СППВР. Кроме того, при применении СППВР врачи на 32% чаще назначали катетерную абляцию устьев легочных вен пациентам с ФП, а пациентам с АГ чаще назначали двойную и тройную антигипертензивную терапию [29]. В другом исследовании — СЕЛЕКТ ФП — применение СППВР для ретроспективного анализа пациентов после выполнения процедуры катетерной абляции продемонстрировано, что в реальной практике у существенной доли больных, направляемых на катетерные абляции по поводу ФП, имеются риски рецидива нарушений ритма в послеоперационном периоде [30].

Детекция и интерпретация данных из ЭМК

Обмен данными из ЭМК с СППВР осуществляется в рамках интеграции СППВР в МИС. Для интерпретации клинических данных выполняется детекция — извлечение параметров пациента из структурированных и неструктурированных (текстовых) данных ЭМК. Детекция проводится с применением алгоритмов и с помощью технологий ИИ, включающих рекуррентные (RNN), сверточные (CNN), глубокие с многослойными перцептронами (MLP) нейросети и нейросетевую архитектуру извлечения именованных сущностей (NER). При проверке моделей машинного обучения используются К-кратный метод перекрестной проверки, метод Монте-Карло. Применяемые подходы позволяют получать высокую точность детекции данных и соответствуют мировой практике [31, 32].

Извлеченные из ЭМК параметры формируют цифровой профиль пациента, который состоит более чем из 120 характеристик, если у пациента присутствуют все нозологии (АГ, ФП, ХСН, ИБС, НЛО), оцифрованные в СППВР. Цифровой профиль в СППВР представляет собой струк-



Рис. 1. Блок оценки рисков СППВР.

Fig. 1. CDSS-based risk assessment block.

турированный список параметров пациента, суммирующийся из его показателей в ЭМК. Врач существенно экономит время на поиск разрозненной информации в МИС, получая сводную таблицу с параметрами пациента и видом источника соответствующих данных. СППВР определяет наличие у пациента заболеваний не только по коду МКБ-10 (МКБ — международная классификация болезней) или формулировке клинического диагноза в виде текста, но и по клиническим признакам.

Автоматическая оценка рисков

В СППВР оцифрованы шкалы и калькуляторы, используемые в рутинной практике: SCORE, SCORE 2, SCORE-OP, шкала глобальной оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска, шкала CHA2DS2-VASc, шкала HAS BLED, шкала PRECISE-DAPT, калькулятор риска ишемических событий у пациентов с ИБС, уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI и клиренс креатинина (КК) по формуле Кокрофта—Голта, калькулятор индекса массы тела. Врачу не требуется самостоятельно вводить показатели, участвующие в расчетах, тем самым исключается вероятность ошибки ввода данных.

СППВР интерпретирует и определяет отклонения целевых и контролируемых показателей здоровья, например, превышение фактического уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) над индивидуальным целевым уровнем или значительное снижение СКФ или КК. Пример блока оценки риска представлен на рис. 1.

Кроме того, в СППВР оцифрованы показания к наблюдению пациентов с АГ, ФП, ХСН, ИБС, НЛЮ врачами различных специальностей — терапевтом или кардиологом — согласно Приказу Минздрава РФ №168н определяется приоритетная группа коморбидных пациентов для дыхательной недостаточности (ДН) [33].

Рекомендации по обследованию и прогнозирование с помощью ИИ

СППВР рекомендует дополнительные обследования пациентам с отсутствующими в ЭМК клинически значимыми параметрами, например, креатинин крови, предлагает консультацию нефролога при значимом снижении СКФ, КК, рекомендует режим контроля эффективности и безопасности гиполипидемической терапии согласно клиническим рекомендациям. Пациентам с ХСН и отсутствием данных об ФВ левого желудочка в ЭМК будет рекомендовано проведение эхокардиографии, пациенту с ХСН — исследование натрийуретических пептидов (BNP и NTproBNP).

В СППВР реализован модуль прогнозирования СКФ в случае невозможности расчета показателя в связи с отсутствием уровня креатинина в ЭМК больного. На основе модели ИИ с применением технологий глубокого машинного обучения система может прогнозировать снижение СКФ и рекомендовать дообследование.

Персонализированные рекомендации по тактике лечения

В СППВР для выбора комбинации препаратов для коморбидного пациента с сердечно-сосудистым заболеванием учитывается сопутствующая патология, результаты клинических и инструментальных методов обследований, а также итоги клинических международных исследований путем непрямого сравнения препаратов при помощи сетевого метаанализа. В большинстве классических метаанализов применяются сравнения лекарственного препарата исследования с другим препаратом или с плацебо. Однако для конкретного состояния обычно доступно несколько препаратов одной группы, и врачу необходимо иметь объективную оценку эффективности и безопасности аль-

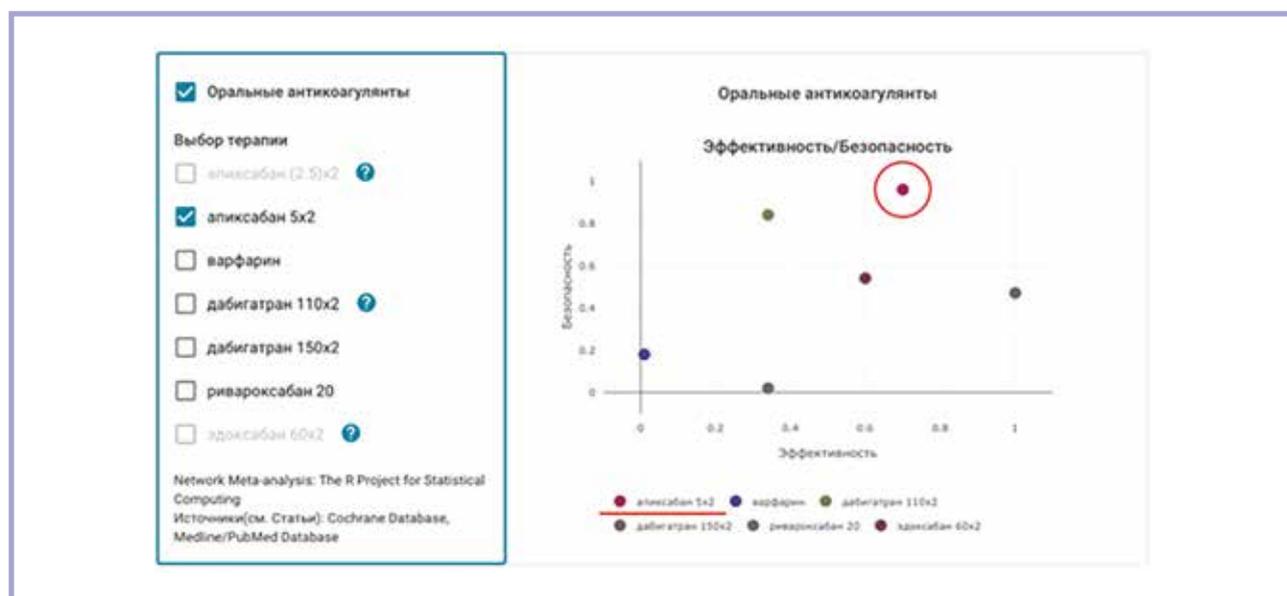


Рис. 2. Индивидуальный выбор антикоагулянта на основании непрямого сравнения эффективности и безопасности на графике P-score. Красным выделен возможный выбор препарата, который врач совершает самостоятельно, с учетом баланса эффективности и безопасности.

Fig. 2. Individual choice of anticoagulant based on indirect comparison of efficacy and safety (P-score graph).

Possible choice of drug that the doctor makes independently taking into account the balance of efficacy and safety is highlighted in red.

тернативных препаратов при сравнении их внутри группы. Сетевой метаанализ предоставляет возможность для такого непрямого сравнения [34]. Один из примеров данного подхода представлен в статье R. D. Lopes и соавт. по оценке различных подходов антитромботической терапии у пациентов с ФП, которым была выполнена процедура чрескожного коронарного стентирования [35]. Выбор антикоагулянтного препарата, его эффективность и безопасность, а также доза играют ключевую роль в стратегии профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП. СППВР позволяет сделать этот выбор осознанно, с учетом максимальной эффективности и безопасности для конкретного пациента (рис. 2).

Так, при непрямом сравнении посредством сетевого метаанализа антикоагулянтов для данного пациента наиболее оптимальным препаратом выбора может быть аписабан по 5 мг, с учетом баланса эффективности и безопасности. На графике P-score (рис. 2, справа) видно, что данный препарат по эффективности уступает лишь дабигатрану, при этом является самым безопасным для данного пациента. Статистические расчеты производятся автоматически при помощи программного обеспечения R 4.3.0 (библиотека tidyverse 2.0.0). При рекомендации стратегии лечения СППВР также учитывает ранее назначенную терапию и целевые показатели, на которые направлен тот или иной вид терапии.

Таким образом, индивидуальный подход выбора терапии, основанный на данных ЭМК и созданного цифрового профиля пациента, может позволить улучшить подходы к выбору терапевтического плана и максимально таргетно лечить пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, добиваясь целевых показателей здоровья.

Аналитические дашборды для автоматизации диспансерного наблюдения и оценки качества помощи

В СППВР реализован аналитический модуль со сводными данными по пациентам, которые доступны в аналитических дашбордах. Один из разделов дашбордов предоставляет аналитические данные для диспансерного наблюдения, которые отражают положения Приказа Минздрава РФ №168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» от 15 марта 2022 г. Регламентированный доступ к дашбордам предоставляется в защищенной сети с рабочего компьютера врача или организатора здравоохранения.

Информация в дашбордах представлена в диаграммах с возможностью фильтрации, что позволяет сформировать списки пациентов по интересующим параметрам: нозологиям, перенесенным событиям, принимаемой терапии, достижению целевых показателей, клиническим признакам (например, низкая ФВ левого желудочка, анемия, тахикардия) и проч. Исходя из выбранных врачом данных с помощью фильтров параметров, платформа формирует списки пациентов на уровне региона, медицинского учреждения или врача (в зависимости от уровня доступа и желаемого масштаба), доступные для скачивания. Пациентов из списка можно пригласить к врачу для обследования и коррекции терапии. Для каждого пациента в аналитической платформе доступно заключение СППВР. Аналитические дашборды призваны повысить эффективность ДН, облегчая поиск пациентов с отсутствием исследований, отклонениями в контроле целевых

параметров здоровья или в лечении. В дашбордах представлено несколько списков-графиков (разделов): модуль ДН, проактивное наблюдение после событий, модуль проактивного ДН пациентов с ХСН, модуль контроля качества.

Например, создание модуля «Проактивное наблюдение после событий» продиктовано практикой неоптимального наблюдения после сердечно-сосудистых событий. В данном модуле представлены диаграммы с уровнем ХС ЛНП у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, ишемический инсульт, транзиторную ишемическую атаку в течение 12 мес (выше целевого уровня, ниже целевого уровня, уровень неизвестен), и диаграммы с видом текущей гипотензивной терапии у этих пациентов (терапия статинами различной интенсивности, различная комбинированная гиполипидемическая терапия). Список отобранных пациентов можно скачать внизу страницы в формате XLS. При наведении курсора на определенные поля графиков врачу отображаются подсказки по дообследованию и коррекции терапии.

Модуль проактивного наблюдения пациентов с ХСН содержит графики с оценкой ФВ левого желудочка, натрийуретических пептидов у пациентов с ХСНнФВ, функционального класса ХСН по NYHA, наличие и отсутствие данных о прогноз-модифицирующей терапии в ЭМК. Последняя функция помогает планировать льготное лекарственное обеспечение определенными лекарственными средствами, оценивая количество пациентов с соответствующими показаниями.

Модуль контроля качества отображает соответствие текущей и оптимальной терапии у определенных когорт пациентов.

Заключение

Цифровизация — важный инструмент для решения масштабных современных задач, стоящих перед системой здравоохранения. СППВР и ИИ — технологии цифровизации здравоохранения, активно развивающиеся во всем мире. Перспективность этих подходов изучается и публикуются исследования, свидетельствующие об их пользе. Отечественное решение СППВР MedicBK с ИИ обладает широким функционалом как для врача, так и для организатора здравоохранения. Используя СППВР, врач на приеме получает цифровой профиль пациента и «подсказки» о рисках, тактике обследования и лечения в соответствии с клиническими рекомендациями, с учетом абсолютных и относительных противопоказаний, прогнозируемых с помощью ИИ отсутствующих важных параметров. Аналитическая платформа позволяет врачу и организатору здравоохранения работать с группами пациентов, осуществлять отбор пациентов без контроля целевых показателей здоровья, с высокими рисками, с неоптимальной терапией. Необходимо более широкое внедрение цифровых технологий в рутинную практику.

Конфликт интересов

Шангина А.М., Ефремова Ю.Е., Бойцов С.А. декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Бенимецкая К.С., Уранов А.Е., Ковалев Е.А., Михеенко И.Л., Лосик Д.В. работают по совместительству в ООО «Медик-Бук», при подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

АНТЕПАТРА/REFERENCES

- Harnessing the Power of Data in Health: Stanford Medicine 2017 Health Trends Report. [cited 05 July 2023]. <https://med.stanford.edu/school/leadership/dean/updates/health-trends2017.html>
- McMullen PC, Howie WO, Philipsen N, Bryant VC, Setlow PD, Calhoun M, Green ZD. Electronic Medical Records and Electronic Health Records: Overview for Nurse Practitioners. *The Journal for Nurse Practitioners*. 2014;10(9):660-665. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2014.07.013>
- Uslu A, Stausberg J. Value of the Electronic Medical Record for Hospital Care: Update From the Literature. *Journal of Medical Internet Research*. 2021;23:e26323. <https://doi.org/10.2196/26323>
- World Health Organization. Global Strategy on Digital Health 2020–2025. [cited 05 July 2023]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/344249>
- Jensen PB, Jensen LJ, Brunak S. Mining electronic health records: Towards better research applications and clinical care. *Nature Reviews Genetics*. 2012;13:395-405. <https://doi.org/10.1038/nrg3208>
- Weiskopf NG, Hripesak G, Swaminathan S, Weng C. Defining and measuring completeness of electronic health records for secondary use. *Journal of Biomedical Informatics*. 2013;46(5):830-836. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2013.06.010>
- Davidson J, Banerjee A, Muzambi R, Smeeth L, Warren-Gash C. Validity of Acute Cardiovascular Outcome Diagnoses Recorded in European Electronic Health Records: A Systematic Review. *Clinical Epidemiology*. 2020;12:1095-1111. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S265619>
- Martin GP, Mamas MA. Importance of quality control in 'big data': Implications for statistical inference of electronic health records in clinical cardiology. *Cardiovascular Research*. 2019;115:e63-e65. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy290>
- Nadarajah R, Wu J, Frangi AF, Hogg D, Cowan C, Gale C. Predicting patient-level new-onset atrial fibrillation from population-based nationwide electronic health records: Protocol of FIND-AF for developing a precision medicine prediction model using artificial intelligence. *BMJ Open*. 2021;11(11):e052887. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-052887>
- Choi E, Schuetz A, Stewart WF, Sun J. Using recurrent neural network models for early detection of heart failure onset. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2017;24(2):361-370. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocw112>
- Bates DW, Kuperman GJ, Wang S, Gandhi T, Kittler A, Volk L, Spurr C, Khorasani R, Tanasijevic M, Middleton B. Bates DW, Kuperman GJ, Wang S, Gandhi T, Kittler A, Volk L, Spurr C, Khorasani R, Tanasijevic M, Middleton B. Ten commandments for effective clinical decision support: making the practice of evidence-based medicine a reality. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2003;10(6):523-530. <https://doi.org/10.1197/jamia.M1370>
- Yusof MM, Kuljis J, Papazafeiropoulou A, Stergioulas LK. An evaluation framework for Health Information Systems: human, organization and technology-fit factors (HOT-fit). *International Journal of Medical Informatics*. 2008;77(6):386-398. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2007.08.011>
- Muhyaddin R, Abd-Alrazaq AA, Househ M, Alam T, Shah Z. The Impact of Clinical Decision Support Systems (CDSS) on Physicians: A Scoping Review. *Studies in Health Technology and Informatics*. 2020;272:470-473. <https://doi.org/10.3233/SHTI200597>
- Mukhopadhyay A, Reynolds HR, Phillips LM, Nagler AR, King WC, Szerencsy A, Saxena A, Aminian R, Klapheke N, Horwitz LI, Katz SD, Blecker S. Cluster-Randomized Trial Comparing Ambulatory Decision Support Tools to Improve Heart Failure Care. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2023;81(14):1303-1316. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.005>
- Amisha, Malik P, Pathania M, Rathaur VK. Overview of artificial intelligence in medicine. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2019;8(7):2328-2331. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_440_19
- Choudhury A, Asan O. Role of Artificial Intelligence in Patient Safety Outcomes: Systematic Literature Review. *JMIR Medical Informatics*. 2020;8(7):e18599. <https://doi.org/10.2196/18599>
- Doudesis D, Lee KK, Boeddinghaus J, Bularga A, Ferry AV, Tuck C, Lowry MTH, Lopez-Ayala P, Nestelberger T, Koechlin L, Bernabeu MO, Neubeck L, Anand A, Schulz K, Apple FS, Parsonage W, Greenslade JH, Cullen L, Pickering JW, Than MP, Gray A, Mueller C, Mills NL; CoDE-ACS Investigators. Machine learning for diagnosis of myocardial infarction using cardiac troponin concentrations. *Nature Medicine*. 2023;29(5):1201-1210. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02325-4>
- Ibrahim I, Mesinovic M, Yang K-W, Eid MA. Explainable Prediction of Acute Myocardial Infarction Using Machine Learning and Shapley Values. *IEEE Access*. 2020;8:210410-210417. <https://doi.org/10.1109/access.2020.3040166>
- Wang Y, Ng K, Byrd RJ, Hu J, Ebadollahi S, Daar Z, deFilippi C, Steinhubl SR, Stewart WF. Early detection of heart failure with varying prediction windows by structured and unstructured data in electronic health records. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2015;2015:2530-3. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7318907>
- Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Diez Roux AV, Folsom AR, Greenland P, Jacob DR Jr, Kronmal R, Liu K, Nelson JC, O'Leary D, Saad MF, Shea S, Szklo M, Tracy RP. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: objectives and design. *American Journal of Epidemiology*. 2002;156(9):871-81. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf113>
- Ambale-Venkatesh B, Yang X, Wu CO, Liu K, Hundley WG, McClelland R, Gomes AS, Folsom AR, Shea S, Guallar E, Bluemke DA, Lima JAC. Cardiovascular Event Prediction by Machine Learning: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation Research*. 2017;121(9):1092-1101. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311312>
- Rajendran NA, Vincent DR. Heart disease prediction system using ensemble of machine learning algorithms. *Recent Patents on Engineering*. 2021;15(2):130-9. <https://doi.org/10.2174/1872212113666190328220514>
- Cho SY, Kim SH, Kang SH, Lee KJ, Choi D, Kang S, Park SJ, Kim T, Yoon CH, Youn TJ, Chae IH. Pre-existing and machine learning-based models for cardiovascular risk prediction. *Scientific Reports*. 2021;11(1):8886. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88257-w>
- Лапаев М.В., Водяхо А.И., Смирнов А.Б., Жукова Н.А. Система обработки текстовых медицинских данных. *Известия СПбГЭТУ "ЛЭТИ"*. 2016;9:11-16. Lapaev MV, Vodiakho AI, Smirnov AB, Zhukova NA. Text medical data processing system. *Izvestiya SPbSETU "LETI"*. 2016;9:11-16. (In Russ.)
- Practical Text Mining and Statistical Analysis for Non-structured Text Data Applications*. G Miner, J Elder, T Hill, D Delen, A Fast, RA Nisbet, eds. Massachusetts: Academic Press; 2012. <https://doi.org/10.1016/c2010-0-66188-8>
- Cambria E, White B. Jumping NLP curves: A review of natural language processing research. *IEEE Computational intelligence magazine*. 2014;9(2):48-57.
- Sidorov G, Velasquez F, Stamatatos E, Gelbukh A, Chanona-Hernández L. Syntactic N-grams as machine learning features for natural language processing. *Expert Systems with Applications*. 2014;41(3):853-60. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2013.08.015>
- FHIR Specification. [cited 05 July 2023]. <https://www.hl7.org/fhir/license.html#license>
- Лосик Д.В., Козлова С.Н., Кривошеев Ю.С., Пономаренко А.В., Пономарев Д.Н., Покушалов Е.А., Большакова О.О., Жабина Е.С., Лясникова Е.С., Корельская Н.А., Трушкина М.А., Тулинцева Т.Э., Конради А.О. Результаты ретроспективного анализа выбора терапии при помощи сервиса поддержки принятия врачебных решений у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий (ИНТЕЛЛЕКТ). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4406. Losik DV, Kozlova SN, Krivosheev YuS, Ponomarenko AV, Ponomarev DN, Pokushalov EA, Bolshakova OO, Zhabina ES, Lyanikova EA, Korelskaya NA, Trukshina MA, Tulintseva TE, Konradi AO. Retrospective analysis of clinical decision support system use in patients with hypertension and atrial fibrillation (INTELLECT). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4406. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4406>
- Пономаренко А.В., Кривошеев Ю.С., Михеенко И.Л., Сорокин Е.В., Сапельников О.В., Палеев Ф.Н., Дуванова С.П., Горбунова Е.В., Макаров С.А., Лосик Д.В. Поиск потенциальных факторов, ассоциированных с неуспехом катетерной абляции фибрилляции предсердий. Ретроспективный анализ электронных медицинских карт при помощи сервиса поддержки принятия врачебных решений (исследование СЕЛЕКТ ФП). *Кардиологический вестник*. 2023;18(2):35-42.

- Ponomarenko AV, Krivosheev YS, Mikheenko IL, Sorokin EV, Sapelnikov OV, Paleyev FN, Duvanova SP, Gorbunova EV, Makarov SA, Losik DV. Searching for potential factors associated with failed catheter ablation of atrial fibrillation. Retrospective analysis of electronic medical records using medical decision making support service (SELECT AF study). *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(2):35-42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231802135>
31. Voytovich L, Greenberg C. Natural Language Processing: Practical Applications in Medicine and Investigation of Contextual Autocomplete. *Acta Neurochirurgica Supplement*. 2022;134:207-214. https://doi.org/10.1007/978-3-030-85292-4_24
32. Reading Turchioe M, Volodarskiy A, Pathak J, Wright DN, Tchong JE, Slotwiner D. Systematic review of current natural language processing methods and applications in cardiology. *Heart*. 2022;108(12):909-916. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-319769>
33. Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Фисенко В.С., Камкин Е.Г., Котова Е.Г., Флек В.О., Каракулина Е.В., Раковская Ю.С. *Методические рекомендации по организации приоритизации пациентов в рамках диспансерного наблюдения*. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России; 2022. Drapkina OM, Drozdova LYu, Fisenko VS, Kamkin EG, Kotova EG, Fleck VO, Karakulina EV, Rakovskaya YS. *Methodological recommendations on the organization of prioritization of patients within the framework of dispensary observation*. М.: FSBI "NMIC TPM" of the Ministry of Health of Russia; 2022. (In Russ.).
34. Chaimani A, Caldwell DM, Li T, Higgins JPT, Salanti G. Chapter 11: Undertaking network meta-analyses. [cited 05 July 2023]. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-11>
35. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP, Granger CB, Verheugt FWA, Li J, Ten Berg JM, Sarafoff N, Gibson CM, Alexander JH. Safety and Efficacy of Antithrombotic Strategies in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA Cardiology*. 2019;4(8):747-755. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1880>

Поступила 28.05.2024

Received 28.05.2024

Принята к публикации 05.07.2024

Accepted 05.07.2024

Фибрин-мономер в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний

© К.Г. ГУРИЯ¹, Ю.Н. АВТАЕВА¹, И.С. МЕЛЬНИКОВ^{1,2}, В.М. ВДОВИН³, А.П. МОМОТ³, О.С. САБУРОВА¹, В.Е. ШТЕЛЬМАХ¹, С.Г. КОЗЛОВ¹, С.Д. ОХОТА¹, Л.В. ПРОКОФЬЕВА¹, З.А. ГАББАСОВ¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия;

³Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Барнаул, Россия

Резюме

В настоящем обзоре рассматриваются актуальные вопросы использования фибрин-мономера в качестве маркера для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Проведен анализ современных литературных данных о возможностях применения фибрин-мономера для оценки рисков возникновения тромботических осложнений, оценки их тяжести и диагностики претромботических состояний. В контексте различных сердечно-сосудистых патологий концентрация фибрин-мономера позволяет выявлять ранние стадии ДВС-синдрома и оценивать его степень тяжести; дифференцировать тип инсультов (кардиоэмболических или нет); оценивать риски возникновения тромбоза глубоких вен и тромбоэмболических осложнений в постоперационный период. В обзоре также анализируются и недостатки современных методов определения фибрин-мономера — недостаточный уровень стандартизации и отсутствие универсальных пороговых значений. Обсуждаются перспективы дальнейшего развития более совершенных методов определения концентраций фибрин-мономера и их последующего внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: фибрин-мономер, инфаркт миокарда, инсульт, фибрилляция предсердий, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен, диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Информация об авторах:

Гурия К.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-9475-0715>

Автаева Ю.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-3701-9747>

Мельников И.С. — <https://orcid.org/0000-0001-5241-3091>

Вдовин В.М. — <https://orcid.org/0000-0002-4606-3627>

Момот А.П. — <https://orcid.org/0000-0002-8413-5484>

Сабурова О.С. — <https://orcid.org/0000-0002-5702-9037>

Штельмах В.Е. — <https://orcid.org/0009-0002-2625-5354>

Козлов С.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-8800-1670>

Охота С.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-0744-8188>

Прокофьева Л.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0230-2489>

Габбасов З.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3878-2573>

Автор, ответственный за переписку: Габбасов З.А. — e-mail: zufargabbasov@yandex.ru

Как цитировать:

Гурия К.Г., Автаева Ю.Н., Мельников И.С., Вдовин В.М., Момот А.П., Сабурова О.С., Штельмах В.Е., Козлов С.Г., Охота С.Д., Прокофьева Л.В., Габбасов З.А. Фибрин-мономер в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиологический вестник*. 2024;19(4-2):113–120. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin202419042113>

Fibrin monomer in diagnosis of cardiovascular diseases

© K.G. GURIA¹, Y.N. AVTAEVA¹, I.S. MELNIKOV^{1,2}, VDOVIN V.M.³, A.P. MOMOT³, O.S. SABUROVA¹, V.E. SHELMAKH¹, S.G. KOZLOV¹, S.D. OKHOTA¹, L.V. PROKOFIEVA¹, Z.A. GABBASOV¹

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Institute of Biomedical Problems, Moscow, Russia;

³National Medical Research Center of Hematology, Barnaul, Russia

Abstract

This review discusses current issues of fibrin monomer as a marker for diagnosing cardiovascular diseases. The authors analyzed available literature data on the feasibility of fibrin monomer for assessing the risks of thrombotic complications, their severity and pre-thrombotic conditions. In the context of various cardiovascular diseases, fibrin monomer concentration allows identifying early stages of DIC syndrome and assessing its severity, differentiating the type of strokes (embolic or not), assessing the risks of postoperative deep vein thrombosis and thromboembolic complications. The shortcomings of current methods for analysis of fibrin monomer (insufficient standardization and no universal threshold values) are also considered. The authors analyze the pros-

pects for further development of more advanced methods for analysis of fibrin monomer concentrations and their subsequent introduction into clinical practice.

Keywords: fibrin monomer, myocardial infarction, stroke, atrial fibrillation, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, disseminated intravascular coagulation.

Information about the authors:

Guria K.G. — <https://orcid.org/0000-0001-9475-0715>

Avtaeva Y.N. — <https://orcid.org/0000-0002-3701-9747>

Melnikov I.S. — <https://orcid.org/0000-0001-5241-3091>

Vdovin V.M. — <https://orcid.org/0000-0002-4606-3627>

Momot A.P. — <https://orcid.org/0000-0002-8413-5484>

Saburova O.S. — <https://orcid.org/0000-0002-5702-9037>

Shtelmakh V.E. — <https://orcid.org/0009-0002-2625-5354>

Kozlov S.G. — <https://orcid.org/0000-0001-8800-1670>

Okhota S.D. — <https://orcid.org/0000-0002-0744-8188>

Prokofieva L.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0230-2489>

Gabbasov Z.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3878-2573>

Corresponding author: Gabbasov Z.A. — e-mail: zufargabbasov@yandex.ru

To cite this article:

Guria KG, Avtaeva YN, Melnikov IS, Vdovin VM, Momot AP, Saburova OS, Shtelmakh VE, Kozlov SG, Okhota SD, Prokofieva LV, Gabbasov ZA. Fibrin monomer in diagnosis of cardiovascular diseases. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(4-2):113–120. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin202419042113>

Введение

Повышенный уровень маркеров гемостаза, связанных с фибрином, обычно указывает на высокий риск тромботических осложнений и считается, что они могут быть полезны для диагностики. Концентрация фибрин-мономера (ФМ) отражает активность тромбина и потенциально может предсказывать тромботические события у пациентов с гиперкоагуляцией раньше, чем другие маркеры гемостаза [1]. Уровень ФМ может быть значительно повышен у пациентов до начала тромбообразования, что позволяет предположить, что анализ ФМ полезен как для диагностики тромбозов, так и претромботических состояний [2].

Фибрин-мономер при инфаркте миокарда

Связь между уровнями ФМ и развитием острого инфаркта миокарда (ОИМ) исследовалась в нескольких работах. В работе [3] были проанализированы результаты лечения пациентов с ОИМ ($n=293$) при антикоагулянтной терапии дальтепарином. Уровень ФМ был статистически значимо выше у пациентов с летальным исходом через 2 дня после ОИМ по сравнению с выжившими пациентами (медиана [диапазон]: 1,8 [$<0,01-73,1$] против 0,4 [$<0,01-103,5$] мкг/мл, $p<0,001$). Кроме того, более высокие значения ФМ наблюдались у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), не получавших дальтепарин или тромболитическую терапию ($p=0,016$). Анализ с учетом указанных параметров выявил статистически значимую взаимосвязь между ФМ и смертностью (ОШ 1,9, 95% ДИ 1,04–3,5, $p<0,04$). Авторы исследования [3] пришли к выводу, что ФМ в сочетании с другими факторами может использоваться для оценки риска летального исхода при ОИМ.

В работе [4] описано проспективное исследование пациентов, госпитализированных с декомпенсированной сердечной недостаточностью ($n=723$). Перед выпиской у пациентов определялись уровни ФМ для анализа прогностической силы данного показателя для оценки риска развития серьезных кардио- и цереброваскулярных осложнений. Пациенты были разделены на три группы по уровню ФМ: первая — ФМ $<1,7$ мкг/мл (250 субъектов), вторая — ФМ от 1,8 до 2,9 мкг/мл (233 субъекта), третья — ФМ $\geq 3,0$ мкг/мл (240 субъектов). Регрессионная модель Кокса показала, что третья группа является независимым предиктором как серьезных кардио- и цереброваскулярных осложнений (ОР 2,014, 95% ДИ 1,014–4,004, $p=0,046$), так и смерти от любых причин (ОР 1,792, 95% ДИ 1,046–3,395, $p=0,036$). Таким образом, авторы отмечают, что ФМ может быть использован при предсказании негативного прогноза для пациентов с сердечной недостаточностью.

Концентрации ФМ и Д-димера (ДД) были проанализированы у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы ($n=38$), после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ; $n=20$) или введения тромболитика ($n=18$) [5]. После введения тромболитика наблюдалось значительное повышение уровней как ДД, так и ФМ (среднее значение ФМ: 3,25 [0,8–14,5] против 1,34 [1,6–7,44] мкг/мл, $p<0,001$). После ЧКВ наблюдалось увеличение только ФМ (4,55 [0,5–396] против 3,25 [0,5–58,2] мкг/мл, $p=0,013$). Авторы исследования [5] обращают внимание на то, что ФМ не является хорошим прогностическим маркером ОИМ, поскольку на него влияют такие распространенные методы лечения, как ЧКВ и использование тромболитиков.

ДД и ФМ были значительно повышены у пациентов с ОИМ в течение первых 24 часов ($n=47$) по сравнению с более чем 24-часовым периодом (ФМ: $14,8 \pm 25,87$ против $1,15 \pm 0,84$ мкг/мл, $p=0,003$) [6]. Напротив, концентрации креатининазы и тропонина Т повышались спустя

24 часа, а не в течение первых 24 часов. ROC-анализ показал, что ФМ как биомаркер раннего развития коронарного тромбоза превосходит ДД в течение первых 24 часов после начала ОИМ.

В работе [7] также исследовалась возможность использования ФМ в диагностике ОИМ в сочетании с сердечными тропонинами. При сравнении пациентов с ОИМ ($n=35$) и пациентов с болью в груди, но без ОИМ ($n=40$), ФМ повышал диагностическую точность при использовании в сочетании с тропонинами (AUC=0,985; специфичность 97,5%; положительная прогностическая ценность (PPV) 97%) по сравнению с использованием по отдельности тропонина (AUC=0,903; специфичность 85%; PPV 84,2%) или ФМ (AUC=0,946; специфичность 90%; PPV 89,5%). Таким образом, добавление ФМ к обследованию при подозрении на ОИМ потенциально могло бы улучшить диагностику.

Фибрин-мономер при фибрилляции предсердий

Пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) склонны к повышенной свертываемости крови и подвержены более высокому риску развития острого эмболического инсульта. Поиск дополнительных маркеров для оценки риска развития инсульта при ФП представляет определенный интерес.

В исследовании [8] были проанализированы данные 3194 пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий в возрасте 75 лет и старше, из которых 71,7% получали прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) и 23,4% получали варфарин. Повышенные уровни ФМ и ДД были зарегистрированы у пациентов, принимавших оральные антикоагулянты, в сравнении с подгруппой, не принимавшей ПОАК. Также в группе пациентов, принимавших варфарин, повышенный уровень ФМ был ассоциирован с серьезными кровотечениями и сердечно-сосудистыми осложнениями.

В работе [9] 1226 пациентов с ФП, принимавших антагонисты витамина К (не менее 6 месяцев), наблюдали в течение 6,5 года. Регистрировалось количество ишемических инсультов, неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, смертей от сердечно-сосудистых заболеваний и общее количество смертей от всех причин. Показатели ФМ были статистически значимо выше у пациентов с сердечно-сосудистыми событиями (5,3 против 4,7 мкг/мл, $p=0,007$), а также в случае смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (6,2 против 4,8 мкг/мл, $p=0,032$). Многофакторный анализ показал, что пациенты с высоким уровнем ФМ (>12 мкг/мл) имели повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений (ОР 1,72, 95% ДИ 1,31–2,26), смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 2,16, 95% ДИ 1,30–3,57) и смерти от всех причин (ОР 1,26, 95% ДИ 1,03–1,55).

В исследовании [10] сопоставлялись уровни маркеров гемостаза (в том числе ДД, ФМ и фактор фон Виллебранда (ФВ)) у 183 пациентов с острым ишемическим инсультом с ФП и без. Уровни ФМ, а также ФВ и ДД, были значительно повышены у пациентов с ФП по сравнению с пациентами без ФП (ФМ: 23,19 против 11,83 мкг/мл, $p=0,043$). Примечательно, что у пациентов с ФП уровень ФМ был значимо коррелирован с ФВ ($r=0,449$; $p=0,003$). Уровни ФВ могут отражать состояние гиперкоагуляции у пациентов с ФП. Корреляция между ФВ и ФМ может свидетельствовать о возможном взаимодействии между ФВ и фибрином, способствующем тромбообразованию у пациентов с ФП.

Уровни ФМ были проанализированы в ретроспективном исследовании у пациентов с ФП, принимающих варфарин [11]. В первой группе ФМ измерялся до и после приема варфарина (>4 недель) у 21 пациента. Во второй группе уровни ФМ определялись у 101 пациента с ФП, принимавших варфарин дольше двух месяцев. Было установлено, что уровень ФМ в первой группе значительно снизился после приема варфарина с 3,6 до 1,5 мкг/мл ($p<0,01$). Однако ROC-анализ не позволил установить уровень отсечения ФМ для прогнозирования тромбоэмболических осложнений. Авторы делают вывод, что повышенный уровень ФМ во время антикоагулянтной терапии не является прогностическим маркером последующих тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП.

Данные результаты указывают на отсутствие консенсуса по вопросу возможности клинического использования ФМ для стратификации рисков тромботических осложнений у пациентов с ФП.

Фибрин-мономер при инсульте

В нескольких исследованиях оценивались уровни ФМ у пациентов, перенесших инсульт, включая измерения ФМ в сочетании с другими маркерами гемостаза до, во время и после острого нарушения мозгового кровообращения. В работе [12] ФМ измеряли у пациентов с острым ишемическим инсультом ($n=44$), которые обратились к врачу через 2–6 часов после появления симптомов. Пациенты получали терапию рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rtPA) и гепарином. Было установлено, что концентрация ФМ повышена у пациентов с острым ишемическим инсультом. По сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту и факторам риска, более высокие показатели ФМ были выявлены через 1, 3 и 5 часов после терапии гепарином ($p<0,01$). Уровни ФМ после тромболитической терапии были выше по сравнению с уровнями у пациентов, получавших только гепарин ($p<0,05$).

С целью поиска возможных маркеров-предвестников рецидива инсульта, в исследовании [13] измерили ФМ, С-реактивный белок (СРБ), ДД и продукты деградации фибриногена/фибрина (ПДФ) у 113 пациентов с острым инсультом. Было установлено, что у пациентов с повторным эпизодом инсульта наблюдаются значительно более высокие значения МФ, СРБ, и ДД ($p<0,05$ для каждого из них). Была выявлена значимая корреляция между ФМ и другими маркерами (СРБ: $r=0,310$, $p=0,004$; ДД: $r=0,724$, $p<0,001$; ПДФ: $r=0,724$, $p<0,001$). При многофакторном анализе только увеличение ФМ было статистически значимо связано с развитием повторного инсульта и/или смерти (ОР—1,516 в год, 95% ДИ 1,042–2,180, $p=0,036$). Авторы исследования предположили, что повышенный уровень ФМ у пациентов с острым ишемическим инсультом указывает на гиперкоагуляцию, которая может способствовать развитию в будущем повторных цереброваскулярных осложнений.

В другом исследовании [14] у пациентов с острым ишемическим инсультом, у которых в течение 7 дней после инсульта образовался тромб в ушке левого предсердия ($n=24$), был выявлен значительно более высокий уровень ФМ по сравнению с пациентами без образования тромба ($n=180$) (ФМ: 88 ± 52 против 14 ± 9 мкг/мл, $p<0,001$). Было показано, что уровень ФМ является независимым предиктором развития тромбоза в ушке левого предсердия (ОШ 2,975

на увеличение на 10 мкг/мл; 95% ДИ 1,114—4,820, $p=0,021$). Данные результаты свидетельствуют в пользу того, что у пациентов с острым ишемическим инсультом ФМ может быть использован в качестве предиктора формирования эмболов в полостях сердца.

Подтверждение этой гипотезы было также найдено в работе [15], авторы которой предлагают использовать ФМ для распознавания пациентов с кардиоэмболическим и некардиоэмболическим инсультом на ранних стадиях. В данной работе показатели гемостаза измерялись на 1, 2, 3 и 7-й днях госпитализации пациентов с острым церебральным инфарктом ($n=69$). Пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от типа инсульта: кардиоэмболический и некардиоэмболический инсульт. На 1-й день госпитализации ФМ был статистически значимо выше в группе пациентов с кардиоэмболическим инсультом (37,5—68,9 против 6,6—8,6 мкг/мл, $p<0,01$). Авторы резюмировали, что ФМ может быть использован как биомаркер для распознавания типа инсульта.

В статье [16] были исследованы показатели ДД и ФМ и оценка по шкале инсульта национального института здоровья (NIHSS) при остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК). Показано, что ФМ был более эффективен при диагностике пациентов с ОНМК в сравнении с ДД. Уровень ФМ у пациентов с кардиогенным ОНМК был статистически значимо выше в сравнении с пациентами с другими формами острого ишемического инсульта ($p<0,05$). Также ФМ показал эффективность в диагностике как кардиогенного, так и некардиогенного ОНМК, в том числе в комбинации со шкалой NIHSS (корреляция между ФМ и баллом по NIHSS оказалась статистически значимой).

В целом, эти исследования показывают, что при остром ишемическом инсульте повышение ФМ свидетельствует о наличии гиперкоагуляционного состояния. Пригодность ФМ непосредственно для раннего выявления нарушений мозгового кровообращения требует дальнейшего изучения.

Фибрин-мономер при венозных тромбозах

Точная и своевременная диагностика венозных тромбозов и осложнений (ВТЭ), тромбозов глубоких вен (ТГВ) и тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) — крайне актуальная клиническая задача [17]. Ряд исследований был посвящен вопросу использования ФМ в качестве дополнительного маркера для подтверждения/исключения ВТЭ.

В работе [18] определялись уровни ФМ и ДД у 127 пациентов с диагнозом ТЭЛА из 426 пациентов с клиническим подозрением на ТЭЛА. При использовании порогового значения ФМ, равного 3 мкг/мл, чувствительность составила 100% (95% ДИ 97,1—100), специфичность 32,8% (95% ДИ 25,7—38,1), NPV 100% (95% ДИ 96,3—100). При увеличении порогового значения до 4 мкг/мл чувствительность составила 98,4% (95% ДИ 94,4—99,2), специфичность 39,1% (95% ДИ 33,6—44,7), а NPV 98,3% (ДИ 94,1—99,8). Авторы определили, что ФМ может исключить ТЭЛА у 23% пациентов с более низким пороговым значением и у 27% с более высоким пороговым значением.

Эффективность ДД и ФМ для исключения ТГВ исследовалась в работе [19] у 446 амбулаторных пациентов с подозрением на ТГВ. Авторы работы пришли к выводу, что при самостоятельном использовании ФМ не так эффек-

тивен, как ДД, для исключения ТГВ. Однако использование ФМ и ДД у пациентов с высоким уровнем риска ТГВ может снизить потребность в повторном ультразвуковом обследовании.

В работе [20] сопоставлялось использование ФМ и ДД для оценки состояния пациентов с клиническим подозрением на ТГВ ($n=231$). ROC-анализ выявил более высокие значения AUC для теста ДД, составившие 0,77 (0,72—0,82) по сравнению с ФМ (диапазон: 0,58—0,69; $p<0,05$). В работе [21] у пациентов с подозрением на ТГВ ($n=96$) ROC-анализ также продемонстрировал увеличение площади под кривой (AUC) для ДД по сравнению с ФМ. Однако AUC значительно увеличилась, когда ДД и ФМ использовались совместно ($p<0,05$). Таким образом, результаты работы [21] указывают на то, что совместное использование ДД и ФМ для исключения ТГВ превосходит по своей эффективности использование ДД или ФМ по отдельности.

В исследовании [22] были включены 109 субъектов с психическими расстройствами без симптомов венозной тромбозии, для которых измерялись уровни ФМ и ДД, при этом субъекты с уровнем ДД ≥ 1 мкг/мл также проходили исследование компьютерной томографии (КТ). По результатам из 41 субъекта с уровнем ДД ≥ 1 мкг/мл диагноз венозной тромбозии был поставлен у 17-ти. С использованием полученных данных был проведен ROC-анализ для ФМ (AUC=0,848, 95% ДИ 0,722—0,974, $p<0,001$), по результатам которого было определено оптимальное пороговое значение, равное 10 мкг/мл. Отмечается, что ФМ оказался эффективным для диагностики венозной тромбозии у пациентов с психическими расстройствами.

Поскольку многие послеоперационные пациенты подвержены гиперкоагуляции и риску возникновения тромботических осложнений, в ряде работ изучалась связь ФМ и других маркеров гемостаза с развитием ТГВ или ТЭЛА в послеоперационный период.

В работе [23] определяли ДД, комплекс тромбин-антитромбин III (ТАТ), фрагменты протромбина 1+2 (Φ_{1+2}) и ФМ у 129 пациентов, перенесших полостную операцию. У 12 пациентов, у которых развился послеоперационный ТГВ, ФМ обладал самой высокой чувствительностью (91,7%) для диагностики ТГВ по сравнению с ДД, ТАТ и Φ_{1+2} (75,0; 41,7 и 33,3% соответственно). Интересно, что ФМ и ДД повышались у этих пациентов по крайней мере за 1 день до появления симптомов ТГВ. На основании полученных данных авторы предположили, что ФМ можно использовать для ранней диагностики гиперкоагуляционных состояний, таких как ТГВ в послеоперационном периоде.

В статье [24] приводятся результаты проспективного исследования по оценке рисков тромбоза глубоких вен (ТГВ) для 29 пациентов, которым производили операции на коленном суставе. Уровень ФМ измерялся на 1-й и 7-й дни после операции. Анализ показал, что концентрация ФМ на 1-й день статистически значимо коррелировала с объемом тромба, оцененным по результатам ультрасонографии ($r=0,679$, 95% ДИ 0,410—0,839, $p<0,001$). Таким образом, ФМ оказался эффективным показателем ТГВ после операции на коленном суставе. Мониторинг уровня ФМ может быть значимым для выявления пациентов с риском развития ТЭЛА.

В другом исследовании [25] изучалась взаимосвязь ФМ, ДД и ПДФ с развитием ВТЭ у пациентов, перенесших ортопедические операции ($n=370$). Сопоставлялись показатели 44 пациентов с острым ВТЭ, 241 пациента, перенесших

тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, и 85 пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование коленного сустава. Пациенты были разделены на четыре группы: без ВТЭ, с послеоперационным ТГВ, с субклиническим ТГВ и острой ВТЭ. ФМ был существенно выше у пациентов с острой ВТЭ (среднее значение 13,65 [10,9—19,0] по сравнению с послеоперационным ТГВ 3,80 [2,80—4,88]), субклиническим ТГВ (4,20 [3,30—5,50]) и без ТГВ (2,90 [2,50—3,80] мкг/мл). Однако статистически достоверного различия в уровнях ФМ у пациентов с субклиническим ТГВ и без ВТЭ установлено не было. ROC-анализ пациентов с острой ВТЭ и без ВТЭ выявил статистически значимый вклад ФМ (AUC=0,9936, чувствительность 97,7%, специфичность 97,8%, NPV 99,6%, PPV 96,6%, ОШ 1,926). На основании полученных результатов авторы пришли к выводу, что ФМ может быть полезен для оценки риска послеоперационных ВТЭ.

В работе [26] были исследованы уровни ФМ, ДД и ПДФ у пациентов с различными тромботическими осложнениями ($n=542$) и здоровых субъектов ($n=98$), которые использовались в качестве контроля. Уровень ФМ был значительно выше у пациентов с тромботическими осложнениями по сравнению с контролем. При этом именно ФМ оказался наиболее чувствительным маркером тромбоза в подгруппах пациентов с острым ишемическим инсультом, острым инфарктом миокарда и венозной тромбоэмболией.

В работе [27] обследовали 50 пациентов с тотальным эндопротезированием коленного сустава и обнаружили, что ФМ на 1-й день после операции достоверно коррелировал с развитием ТГВ ($25,4 \pm 24,0$ мкг/мл, $p=0,001$). ДД в свою очередь коррелировал с уровнем ТГВ на 3-й день после операции ($8,7 \pm 5,9$ мкг/мл, $p=0,043$). Более того, когда ДД и ФМ анализировались вместе, они улучшали выявление ТГВ и на 1-й и на 3-й дни ($p<0,05$). Авторы пришли к выводу, что ФМ при использовании совместно с ДД может быть полезен для улучшения чувствительности ранней диагностики ТГВ.

Оценивая ФМ и ДД у пациентов, перенесших операции на позвоночнике ($n=72$) с развитием ВТЭ и без него, авторы работы [28] обнаружили, что у пациентов с ВТЭ показатели на 1-й день после операции были значительно выше, чем у пациентов без ВТЭ ($55,9 \pm 17,2$ против $11,1 \pm 2,89$ мкг/мл, $p<0,01$). Для сравнения, ДД были выше у пациентов с ВТЭ по сравнению с пациентами без ВТЭ на 7-й день ($12,5 \pm 2,95$ против $4,3 \pm 0,39$ мкг/мл, $p<0,01$). ROC-анализ показал, что ФМ является лучшим предиктором ТГВ, чем ДД (ФМ на 1-й день AUC=0,932; ДД на 7-й день AUC=0,858). Авторы делают вывод о том, что у пациентов, перенесших операцию на позвоночнике, повышение уровня ФМ на 1-й день после операции может свидетельствовать о развитии ТГВ.

В работе [29] исследовали возможность использования ФМ для прогнозирования гиперкоагуляции и риска последующей ВТЭ у пациентов, перенесших операцию на желудочно-кишечном тракте ($n=123$). Многофакторный анализ данных хирургических пациентов, которые не получали антикоагулянтную терапию после операции, показал, что уровень ФМ на 1-й день после операции был сильным предиктором повышения ДД на 7-й день (ОШ 4,31, 85% ДИ 1,10—18,30, $p=0,03$). При этом не было выявлено существенной разницы в других клинических факторах риска или маркерах, связанных с фибрином. Авторы делают предположение, что селективное назначение антикоагулянтной те-

рапии пациентам с высоким уровнем ФМ может быть эффективным для предотвращения развития ВТЭ.

Авторы работы [30] также изучали эффективность использования ДД и ФМ для раннего выявления ТГВ в случае гепатобилиарной и панкреатической хирургии. В исследование было включено 678 пациентов, прошедших хирургическое вмешательство. Уровни ДД и ФМ у пациентов с ТГВ были статистически значимо выше по сравнению с субъектами без ТГВ ($p<0,001$ для обоих показателей). Сочетание ДД и ФМ показало хорошую предиктивную способность при определении ТГВ, согласно результатам ROC-анализа (AUC=0,761). Также высокие уровни ДД коррелировали с высокими уровнями ФМ ($r=0,424$, $p<0,01$).

В целом перечисленные выше работы показывают, что уровень ФМ на 1-й день после операции может служить индикатором высокого риска развития ТГВ. При этом в некоторых работах утверждается, что ФМ превосходит ДД в качестве раннего маркера развития ТГВ. Одновременная оценка ФМ и ДД предлагается в качестве возможного подхода для повышения точности прогноза тромботических осложнений.

Фибрин-мономер при ДВС

Диагноз диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) ставится на основании клинической картины пациента и специфических лабораторных данных [31]. ДВС-синдром часто подозревается у пациентов с сепсисом, злокачественными новообразованиями или кровотечениями/тромбозами неясного генеза. ФМ потенциально может быть использован в качестве независимого предиктора ДВС-синдрома [32, 33].

В работе [34] были проанализированы концентрации ФМ у 149 пациентов с подозрением на ДВС-синдром, разделенных на три группы: пациенты без ДВС ($n=75$), с ДВС ($n=46$) и пациенты с пред-ДВС ($n=28$), у которых ДВС-синдром развился в течение последующей недели. Показатели были значительно выше в группе с ДВС-синдромом (среднее значение \pm стандартное отклонение: 363 ± 314 мкг/мл) по сравнению с группой с пред-ДВС (181 ± 132 мкг/мл, $p<0,01$). Тем не менее, у пациентов с пред-ДВС также наблюдался значительно более высокий уровень ФМ по сравнению с пациентами без ДВС ($52,5 \pm 50,4$ мкг/мл, $p<0,01$). Авторы работы [34] развивают идею использования ФМ в качестве маркера, помогающего определить тяжесть ДВС-синдрома.

Возможность диагностического использования ФМ и ДД у 70 пациентов с подозрением на ДВС оценивалась в работе [35]. Пациенты были разделены на три группы: с явным ДВС-синдромом ($n=32$), без явного ДВС-синдрома ($n=24$) и без ДВС-синдрома ($n=14$). Медиана ДД достоверно отличалась в группе с явным ДВС по сравнению с группами без явного и без ДВС (6,55 против 2,84 и 2,35 мкг/мл; $p=0,001$ и $p=0,003$ соответственно). Однако медиана ДД достоверно не отличалась между группами без явного ДВС-синдрома и без ДВС ($p=0,17$). Для сравнения, средняя концентрация ФМ достоверно отличалась у пациентов с явным ДВС-синдромом, неявным ДВС-синдромом и без него (55,6 против 9,65 и 5,98 мкг/мл; $p<0,001$). Кроме того, многофакторный анализ показал, что только ФМ может независимо отличать пациентов с явным ДВС-синдромом от пациентов без ДВС-синдрома (ОШ 43,4, ДИ 4,61—406,68; $p=0,001$),

а также пациентов с неявным ДВС-синдромом от пациентов без ДВС-синдрома (ОШ 18,3, ДИ 3,45—97,19; $p < 0,001$). В итоге авторы пришли к заключению, что ФМ превосходит ДД в выявлении тяжести ДВС-синдрома.

Работа [36] посвящена исследованию диагностической эффективности ДД и ФМ на ранних стадиях ДВС. Субъекты были разделены на 4 группы: с явным ДВС, с неявным ДВС, без ДВС ($n=707$) и контрольная группа здоровых субъектов ($n=302$). Значения ФМ и ДД были выше в группе явного ДВС, при этом также статистически значимо был повышен уровень ФМ в группе неявного ДВС в сравнении с группой без ДВС. Медиана ФМ и ДД в группах с явным ДВС, неявным ДВС и без ДВС-синдрома составили 41,65; 26,89; 8,68 мкг/мл и 9,69; 3,98; 3,08 мкг/мл соответственно. В дополнение ROC-анализ показал, что ФМ обладает большей предиктивной способностью для различения неявного ДВС и отсутствия ДВС по сравнению с ДД. Авторы приходят к выводу, что ФМ может служить хорошим маркером в ранней клинической диагностике ДВС.

В работе [37] было проведено сопоставление ДД и ФМ в качестве фибрин-опосредованного маркера в шкале оценки явного ДВС Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH). На группе пациентов отделения интенсивной терапии ($n=359$) было показано, что использование ФМ вместо ДД может улучшить прогностическую силу шкалы оценки явного ДВС.

Работы других групп, напротив, указывают на то, что ФМ сам по себе не может использоваться для прогнозирования различных стадий ДВС-синдрома [38, 39]. В работе [38] пациенты с подозрением на ДВС-синдром ($n=613$) были разделены на три группы в зависимости от тяжести ДВС-синдрома: без ДВС-синдрома ($n=368$), с ДВС-синдромом ($n=211$) и с пред-ДВС ($n=34$). Как и ожидалось, концентрация ФМ была значительно выше у пациентов с пред-ДВС по сравнению с пациентами без ДВС-синдрома (медиана ФМ: 56,1 [12,1—151] против 14,1 [6,2—91,8] мкг/мл, $p < 0,05$). Однако при сравнении пациентов с ДВС-синдромом и пациентов без него ROC-анализ показал чувствительность 91,9%, специфичность 41,9% и ОШ 8,199 (95% ДИ 4,987—13,48; $p < 0,001$). При сравнении пациентов с пред-ДВС и пациентов без ДВС-синдрома чувствительность снизилась до 80%, специфичность — до 41% и ОШ — до 2,780 (95% ДИ 1,144—6,754; $p < 0,05$). Таким образом, авторам не удалось установить подходящее пороговое значение ФМ для определения степени тяжести ДВС-синдрома.

В работе [39] ФМ и ДД определяли у пациентов с заболеваниями, ассоциированными с ДВС-синдромом ($n=139$). Пациентов разделили на три группы: без ДВС-синдрома ($n=43$), без явного ДВС-синдрома ($n=80$) и с явным ДВС-синдромом ($n=16$). Средние значения ФМ и ДД были достоверно различны между группами ($p < 0,001$ для каждой пары). Кроме того, была выявлена статистически значимая корреляция ФМ и ДД в сравнении с показателями шкалы оценки явного ДВС (ФМ: $r=0,3975$, $p < 0,001$; ДД: $r=0,4280$, $p < 0,001$). ФМ и ДД достоверно коррелировали у пациентов без ДВС-синдрома и пациентов, не страдающих ДВС-синдромом в явной форме ($r=0,5556$, $p < 0,001$). Однако не было обнаружено корреляции между ФМ и ДД

у пациентов с явным ДВС-синдромом ($p=0,104$). ROC-анализ показал равную эффективность ФМ и ДД в диагностике ДВС-синдрома.

Все вышеперечисленные работы указывают на то, что ФМ значительно увеличен у пациентов с ДВС-синдромом. Однако на сегодняшний день вопрос определения пороговых значений ФМ и их использования для стратификации тяжести ДВС-синдрома остается открытым.

Заключение

В настоящем обзоре были рассмотрены наиболее актуальные вопросы использования ФМ в качестве маркера для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Приведенный анализ литературных данных показывает, что на сегодняшний день к наиболее перспективным клиническим применениям ФМ относятся:

- потенциальная возможность стратификации степени тяжести ДВС-синдрома и выявления его на ранних стадиях;
- возможность дифференциации кардиоэмболических и некардиоэмболических инсультов;
- использование ФМ в 1-й день постоперационного периода в качестве раннего предиктора возможных тромботических осложнений.

В то же самое время, к сожалению, приходится отметить отсутствие приемлемого уровня стандартизации тестов для определения ФМ. Это существенно ограничивает возможности для сопоставления данных, полученных различными группами, и определения стандартизованных пороговых значений для конкретных клинических приложений.

Стоит отметить, что клиническое использование ФМ развивается и в ряде направлений, не затронутых подробно в рамках настоящего обзора [40]. Весьма активно развивается использование ФМ в качестве маркера в акушерстве для оценки рисков ВТЭ при беременности [41—43]. В последнее время ФМ привлек внимание исследователей также как один из потенциальных маркеров тяжелого течения новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 [44—46]. Существенный интерес представляют последние работы по изучению возможностей использования препаратов экзогенного фибрин-мономера в качестве гемостатического агента [47—49]. Появляются работы, направленные на использование ФМ для контроля экстракорпоральной мембранной оксигенации [50].

Развитие новых, более совершенных методов определения концентраций ФМ и их последующее внедрение, несомненно, приведет со временем к расширению спектра клинических приложений ФМ как в области диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, так и за ее пределами.

Финансирование: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-45-00032, <https://rscf.ru/project/24-45-00032/>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dempfle CE. The use of soluble fibrin in evaluating the acute and chronic hypercoagulable state. *Thromb Haemost.* 1999;82(2):673-683. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1615896>
- Wada H, Sakuragawa N. Are fibrin-related markers useful for the diagnosis of thrombosis? *Semin Thromb Hemost.* 2008;34(1):33-38. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1066021>
- Kontny F, Dempfle CE, Abildgaard U. Fibrin monomer antigen. A novel marker of mortality in acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1999;20(11):808-812. <https://doi.org/10.1053/euhj.1998.1454>
- Yoshihisa A, Sato Y, Kimishima Y, et al. Soluble fibrin monomer complex is associated with cardio- and cerebrovascular events in patients with heart failure. *IJC Hear Vasc.* 2021;32:100697. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100697>
- Brügger-Andersen T, Hetland Ø, Pönitz V, Grundt H, Nilsen DWT. The effect of primary percutaneous coronary intervention as compared to tenecteplase on myeloperoxidase, pregnancy-associated plasma protein A, soluble fibrin and D-dimer in acute myocardial infarction. *Thromb Res.* 2007;119(4):415-421. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2006.03.009>
- Ieko M, Naito S, Yoshida M, et al. Plasma soluble fibrin monomer complex as a marker of coronary thrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Tohoku J Exp Med.* 2009;219(1):25-31. <https://doi.org/10.1620/tjem.219.25>
- Elgedd AAE, El-Gamal RA, Bastawy S, Saeed M. Soluble fibrin monomer complex assay enhances early and accurate diagnosis of acute myocardial infarction. *Int J Clin Exp Pathol.* 2016;9(5):5801-5809.
- Koretsune Y, Yamashita T, Akao M, et al. Coagulation Biomarkers and Clinical Outcomes in Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: ANAFIE Subcohort Study. *JACC Asia.* 2023;3(4):595-607. <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2023.06.004>
- Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Romera M, et al. Soluble Fibrin Monomer Complex and Prediction of Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation: The Observational Murcia Atrial Fibrillation Project. *J Gen Intern Med.* 2018;33(6):847-854. <https://doi.org/10.1007/s11606-017-4279-4>
- Sato M, Suzuki A, Nagata K, Uchiyama S. Increased von Willebrand factor in acute stroke patients with atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2006;15(1):1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2005.09.005>
- Sadanaga T, Mitamura H. Soluble fibrin monomer complex levels during oral anticoagulant therapy do not predict subsequent thromboembolic events in patients with permanent atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2013;168(1):578-580. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.259>
- Fassbender K, Dempfle CE, Mielke O, et al. Changes in coagulation and fibrinolysis markers in acute ischemic stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Stroke.* 1999;30(10):2101-2104.
- Tamura H, Hirono O, Okuyama H, et al. Elevated serum fibrin-monomer levels are associated with high long-term cerebrovascular event rates in acute ischemic stroke patients. *Circ J.* 2007;71(10):1573-1579. <https://doi.org/10.1253/circj.71.1573>
- Okuyama H, Hirono O, Liu L, Takeishi Y, Kayama T, Kubota I. Higher levels of serum fibrin-monomer reflect hypercoagulable state and thrombus formation in the left atrial appendage in patients with acute ischemic stroke. *Circ J.* 2006;70(8):971-976. <https://doi.org/10.1253/circj.70.971>
- Hirano K, Takashima S, Dougu N, et al. Study of hemostatic biomarkers in acute ischemic stroke by clinical subtype. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;21(5):404-410. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.08.013>
- Wu D, Liu Y. FM Combined With NIHSS Score Contributes to Early AIS Diagnosis and Differential Diagnosis of Cardiogenic and Non-Cardiogenic AIS. *Clin Appl Thromb.* 2021;27. <https://doi.org/10.1177/10760296211000129>
- Комаров АЛ, Кропачева ЕС, Панченко ЕП. Тромбоэмболия легочной артерии. — М.; 2023. Komarov AL, Kropacheva ES, Panchenko EP. Pulmonary Artery Thromboembolism. Study guide. — М.; 2023 (In Russ.)
- Reber G, Bounameaux H, Perrier A, De Moerloose P. Performances of the fibrin monomer test for the exclusion of pulmonary embolism in symptomatic outpatients. *Thromb Haemost.* 1999;81(2):221-223. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1614446>
- Schutgens REG, Haas FJLM, Agterof MJ, Vos M, Biesma DH. Therole of fibrin monomers in optimizing the diagnosticwork-up of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 2007;97(5):807-813. <https://doi.org/10.1160/TH06-04-0222>
- Elias A, Cazanave G, Nguyen F, Elias M, Bongard V, Cambus JP. Comparison of the diagnostic performance of three soluble fibrin monomer tests and a D-dimer assay in patients with clinically suspected deep vein thrombosis of the lower limbs. *Haematologica.* 2004;89(4):499-501.
- Dopsaj V, Bogavac-Stanojevic N, Vasic D, et al. Excluding deep venous thrombosis in symptomatic outpatients: Is fibrin monomer aid to D-dimer analysis? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009;20(7):546-551. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e32832e0605>
- Takehisa M, Ishikawa H, Ogasawara M, et al. The usefulness of the combination of d-dimer and soluble fibrin monomer complex for diagnosis of venous thromboembolism in psychiatric practice: a prospective study. *Vasc Health Risk Manag.* 2021;17(April):239-246. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S307689>
- Vogel G, Dempfle CE, Spannagl M, Leskopf W. The value of quantitative fibrin monomer determination in the early diagnosis of postoperative deep vein thrombosis. *Thromb Res.* 1996;81(2):241-251. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(95\)00241-3](https://doi.org/10.1016/0049-3848(95)00241-3)
- Akagawa M, Kijima H, Kimura Y, et al. Fibrin monomer complex on post-operative day 1 is correlated with the volume of deep vein thrombosis after knee surgery. *J Exp Orthop.* 2022;9(1). <https://doi.org/10.1186/s40634-022-00482-y>
- Hasegawa M, Wada H, Miyazaki S, et al. The evaluation of fibrin-related markers for diagnosing or predicting acute or subclinical venous thromboembolism in patients undergoing major Orthopedic Surgery. *Clin Appl Thromb.* 2018;24(1):107-114. <https://doi.org/10.1177/1076029616674824>
- Ezaki M, Wada H, Ichikawa Y, et al. Plasma Soluble Fibrin Is Useful for the Diagnosis of Thrombotic Diseases. *J Clin Med.* 2023;12(7):2597. <https://doi.org/10.3390/jcm12072597>
- Mitani G, Takagaki T, Hamahashi K, et al. Associations between venous thromboembolism onset, D-dimer, and soluble fibrin monomer complex after total knee arthroplasty. *J Orthop Surg Res.* 2015;10(1):1-8. <https://doi.org/10.1186/s13018-015-0315-4>
- Yoshioka K, Kitajima I, Kabata T, et al. Venous thromboembolism after spine surgery: Changes of the fibrin monomer complex and D-dimer level during the perioperative period — Clinical article. *J Neurosurg Spine.* 2010;13(5):594-599. <https://doi.org/10.3171/2010.5.SPINE09883>
- Kochi M, Shimomura M, Hinoi T, et al. Possible role of soluble fibrin monomer complex after gastroenterological surgery. *World J Gastroenterol.* 2017;23(12):2209-2216. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i12.2209>
- Hayashi H, Shimizu A, Kubota K, et al. Asymptomatic Venous Thromboembolism After Hepatobiliary–Pancreatic Surgery: Early Detection Using D-dimer and Soluble Fibrin Monomer Complex Levels. *Ann Gastroenterol Surg.* 2022;6(1):109-118. <https://doi.org/10.1002/ags3.12495>
- Воробьев АИ, Васильев СА, Городецкий ВМ. Синдром острого диссеминированного свертывания крови в клинической практике. *Клиническая лабораторная диагностика.* 1997;5:12-14. Vorobyev AI, Vasiliev SA, Gorodetsky VM. Syndrome of acute disseminated blood coagulation in clinical practice. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 1997;5:12-14. (In Russ.)
- Horan JT, Francis CW. Fibrin degradation products, fibrin monomer and soluble fibrin in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2001;27(6):657-666. <https://doi.org/10.1055/s-2001-18870>
- Wada H, Sase T, Matsumoto T, et al. Increased soluble fibrin in plasma of patients with disseminated intravascular coagulation. *Clin Appl Thromb.* 2003;9(3):233-240. <https://doi.org/10.1177/107602960300900308>
- Wada H, Wakita Y, Nakase T, et al. Increased plasma-soluble fibrin monomer levels in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol.* 1996;51(4):255-260. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8652\(199604\)51:4<255::AID-AJH1>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8652(199604)51:4<255::AID-AJH1>3.0.CO;2-V)
- Singh N, Pati HP, Tyagi S, Upadhyay AD, Saxena R. Evaluation of the Diagnostic Performance of Fibrin Monomer in Comparison to d-Dimer in Pa-

- tients with Overt and Nonovert Disseminated Intravascular Coagulation. *Clin Appl Thromb*. 2017;23(5):460-465. <https://doi.org/10.1177/1076029615615959>
36. Zheng X, Chen S, Zhang F, Ye M, Chen J, Zhang S. Use of fibrin monomer and D-Dimer in assessing overt and nonovert disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2021;32(4):248-252. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000001025>
 37. Dempfle CE, Wurst M, Smolinski M, et al. Use of soluble fibrin antigen instead of fibrin-related marker may enhance the prognostic power of the ISTH overt DIC score. *Thromb Haemost*. 2004;91(4):812-818. <https://doi.org/10.1160/th03-09-0577>
 38. Okamoto K, Wada H, Hatada T, et al. Frequency and hemostatic abnormalities in pre-DIC patients. *Thromb Res*. 2010;126(1):74-78. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.03.017>
 39. Park KJ, Kwon EH, Kim HJ, Kim SH. Evaluation of the diagnostic performance of fibrin monomer in disseminated intravascular coagulation. *Korean J Lab Med*. 2011;31(3):143-147. <https://doi.org/10.3343/kjlm.2011.31.3.143>
 40. Refaai MA, Riley P, Mardovina T, Bell PD. The Clinical Significance of Fibrin Monomers. *Thromb Haemost*. 2018;118(11):1856-1866. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673684>
 41. Годзоева АО, Зазерская ИЕ, Власов ВС и др. Оценка фибрин-мономера и D-димера у пациенток с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2020;9:73-81. Godzoeva A.O., Zazerskaya I.E., Vlasov V.S., Vavilova T.V., Gorelova I.V., Kustarov V.N., Zhambalova T.V. Fibrin monomer and D-dimer in infertile women undergoing assisted reproductive technology. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2020; 9: 73-81 (in Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.9.73-81>
 42. Власов ВС, Годзоева АО, Кудряшова ОА, Козина ОВ, Беляева ОА, Вавилова ТВ. Фибрин-мономер в практике лабораторной оценки гиперкоагуляционного состояния при беременности. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2022;1:37-44. Vlasov VS, Godzoeva AO, Kudryashova OA, Kozina OV, Belyaeva OA, Vavilova TV. Fibrin monomer in the practice of laboratory assessment of hypercoagulable state in pregnancy. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2022;1:37-44 (In Russ.)].
 43. Iwamoto T, Hatayama Y, Namba H, et al. Fibrin monomer complex as a potential thrombosis marker related to venous thromboembolism risk in pregnant women. *Ann Clin Biochem*. 2023;60(4):279-285. <https://doi.org/10.1177/00045632231160667>
 44. Hardy M, Michaux I, Bulpa P, et al. Serial fibrin monomer and D-dimer plasma levels measurements can capture thrombotic complications in critically ill COVID-19 patients: A prospective observational study. *Thromb Res*. 2023;221:69-72. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.11.026>
 45. Smadja DM, Gendron N, Philippe A, et al. Fibrin monomers evaluation during hospitalization for COVID-19 is a predictive marker of in-hospital mortality. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1001530>
 46. Kawame C, Kasai H, Shiohira S, et al. Role of Fibrin Monomer Complex in Coronavirus Disease 2019 for Venous Thromboembolism and the Prognosis. *Intern Med*. 2023;62(20):2941-2948. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1322-22>
 47. Вдовин ВМ, Момот АП, Орехов ДА и др. Минимизация посттравматического кровотечения при тромболитической терапии путем системного введения фибрин-мономера в эксперименте. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(1):78-86. Vdovin VM, Momot AP, Orekhov DA, Krasuyukova VO, Shakhmatov II, Lycheva NA, Momot DA, Chernus VE, Terjaev VV. Posttraumatic bleeding reduction by systemic administration of fibrin monomer in thrombolytic therapy. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2020;24(1):78-86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2020-1-78-86>
 48. Вдовин ВМ, Момот АП, Шахматов ИИ и др. Эффекты транексамовой кислоты и экзогенного фибрин-мономера в области травмы и в системном кровотоке при фармакологическом подавлении функции тромбоцитов в эксперименте. *Казанский медицинский журнал*. 2021;102(5):642-653. Vdovin VM, Momot AP, Shakhmatov II, Bobrov IP, Orekhov DA, Terjaev VV, Chernus VE, Kuznetsova DV. Effects of tranexamic acid and exogenous fibrin monomer on the liver injury area and systemic circulation in pharmacological suppression of platelet function in an experiment. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 642-653. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2021-642>
 49. Вдовин ВМ, Шахматов ИИ, Бобров ИП и др. Морфологические, гемостазиологические и гемостатические аспекты системного применения экзогенного фибрин-мономера в модели с посттравматическим кровотечением на фоне приема варфарина. *Российский медико-биологический вестник им. ак. И.П. Павлова*. 2023;31(1):5-18. Vdovin VM, Shakhmatov II, Bobrov IP, Orekhov DA, Teryayev VV, Chernus VE, Momot AP. Morphologic, Hemostasiologic and Hemostatic Aspects of Systemic Application of Exogenous Fibrin Monomer in Model of Posttraumatic Bleeding with Underlying Intake of Warfarin. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2023;31(1):5-18. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ108736>
 50. Hoshino K, Muranishi K, Kawano Y, et al. Soluble fibrin is a useful marker for predicting extracorporeal membrane oxygenation circuit exchange because of circuit clots. *J Artif Organs*. 2018;21(2):196-200. <https://doi.org/10.1007/s10047-018-1021-x>

Поступила 11.11.2024

Received 11.11.2024

Принята к публикации 20.11.2024

Accepted 20.11.2024

Особенности влияния провоспалительных цитокинов TNF-а и IL-1b на клетки эндотелия

© И.Б. БЕЛОГЛАЗОВА¹, К.В. ДЕРГИЛЕВ¹, Ю.Д. ГОЛЬЦЕВА¹, Е.С. ЗУБКОВА¹, И.С. КИСЕЛЕВ¹, С.Н. КРУЧИНИН¹, Е.В. ПАРФЕНОВА^{1, 2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Резюме

Обоснование исследования. В патогенезе многих хронических заболеваний, включая сердечно-сосудистые, особое место занимает эндотелиальная дисфункция, предшествующая развитию клинических проявлений болезни. Среди множества причин развития дисфункции эндотелия значительное влияние оказывает хроническое воспаление, в том числе латентное микрососудистое воспаление, при котором клетки эндотелия подвергаются воздействию провоспалительных факторов, нарушающих их функции. Несмотря на то что роль воспаления в развитии дисфункции эндотелия изучается уже достаточно давно, многие вопросы, касающиеся молекулярных механизмов воздействия отдельных цитокинов на клетки эндотелия, остаются открытыми, в частности, особенности воздействия факторов воспаления на ангиогенные свойства эндотелиальных клеток (ЭК).

Цель исследования. Целью данной работы было изучение длительного воздействия провоспалительных факторов TNF-а и IL-1b на экспрессионный профиль, внутриклеточную сигнализацию и ангиогенные свойства ЭК.

Материал и методы. В работе использовали 2D-модель ангиогенеза на основе сокультурирования ЭК пупочной вены человека (HUVEC) и мезенхимальных стромальных клеток (МСК). Анализ изменения экспрессии генов проводили с помощью ПЦР в реальном времени. Оценку внутриклеточной сигнализации в клетках HUVEC в ответ на воздействие IL-1b и TNF-а проводили с помощью протеомного анализа на фосфоформы киназ.

Результаты. Воздействие провоспалительных цитокинов на клетки эндотелия в течение 2–4 дней приводило к снижению их ангиогенных свойств, причем действие IL-1b было более выражено. IL-1b также в большей степени, чем TNF-а, стимулировал активацию генов, ассоциированных с эндотелиально-мезенхимальным переходом (ЭНМП), вовлеченным в развитие периваскулярного фиброза миокарда. Оба цитокина по-разному влияли на внутриклеточную сигнализацию, опосредованную транскрипционным фактором CREB (cAMP response element binding protein).

Заключение. Длительное воздействие провоспалительных факторов TNF-а и IL-1b на клетки эндотелия приводит к нарушению их ангиогенных свойств, причем действие IL-1b выражено в большей степени, что, вероятно, обусловлено различиями во влиянии этих цитокинов на экспрессию генов, ассоциированных с ЭНМП, и на внутриклеточную сигнализацию, опосредованную CREB.

Ключевые слова: сокультурирование, ангиогенез, МСК, HUVEC, IL-1b, TNF-а, воспаление.

Информация об авторах:

Белоглазова И.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-2345-3681>

Дергилев К.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2712-4997>

Гольцева Ю.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-6367-3785>

Зубкова Е.С. — <https://orcid.org/0000-0002-0512-3670>

Киселев И.С. — <https://orcid.org/0000-0003-3366-4113>

Кручинин С.Н. — <https://orcid.org/0009-0006-1583-6582>

Парфенова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0969-5780>

Автор, ответственный за переписку: Белоглазова И.Б. — e-mail: irina.beloglazova@cardio.ru

Как цитировать:

Белоглазова И.Б., Дергилев К.В., Гольцева Ю.Д., Зубкова Е.С., Киселев И.С., Кручинин С.Н., Парфенова Е.В. Особенности влияния провоспалительных цитокинов TNF-а и IL-1b на клетки эндотелия. *Кардиологический вестник*. 2024;19(4-2):121–127. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin202419042121>

Effect of pro-inflammatory cytokines TNF-а and IL-1b on endothelial cells

© I.B. BELOGLAZOVA¹, K.V. DERGILEV¹, YU.D. GOLTSEVA¹, E.S. ZUBKOVA¹, I.S. KISELEV¹, S.N. KRUCHININ¹, YE.V. PARFYONOVA^{1, 2}

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Background. Endothelial dysfunction is essential in pathogenesis of numerous chronic diseases, including cardiovascular ones, and precedes clinical manifestations. Among numerous causes of endothelial dysfunction, chronic inflammation, including latent microvascular inflammation, is important regarding exposure of endothelial cells to pro-inflammatory factors. Although the role of inflammation in endothelial dysfunction has been studied for several years, many questions remain unanswered regarding molecular mechanisms underlying the effects of specific cytokines on endothelial cells.

Objective. To investigate the long-term effects of pro-inflammatory factors TNF-а and IL-1b on expression profile, intracellular signaling and angiogenic properties of endothelial cells.

Material and methods. We used a 2D model of angiogenesis based on co-culture of human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) and mesenchymal stromal cells. Gene expression was analyzed using real-time PCR. Proteomic analysis of kinase phosphoforms was conducted to evaluate intracellular signaling in HUVECs in response to IL-1b and TNF-а exposure.

Results. Pro-inflammatory cytokines reduced angiogenic properties of endothelial cells after 2—4-day exposure. The effect of IL-1b was even more obvious. Additionally, IL-1b stimulated activation of genes associated with endothelial-mesenchymal transition largely than TNF-а. Endothelial-mesenchymal transition contributes to myocardial perivascular fibrosis. Both cytokines differentially affected CREB-mediated intracellular signaling.

Conclusion. Prolonged exposure of endothelial cells to pro-inflammatory factors TNF-а and IL-1b impairs their angiogenic properties. Notably, the effect of IL-1b was clearer. This is likely explained by different effects of these cytokines on expression of EnMT-associated genes and CREB-mediated intracellular signaling.

Keywords: co-culture, angiogenesis, MSC, HUVEC, IL-1b, TNF-а, inflammation

Information about the authors:

Beloglazova I.B. — <https://orcid.org/0000-0002-2345-3681>

Dergilev K.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2712-4997>

Goltseva Yu.D. — <https://orcid.org/0000-0002-6367-3785>

Zubkova E.S. — <https://orcid.org/0000-0002-0512-3670>

Kiselev I.S. — <https://orcid.org/0000-0003-3366-4113>

Kruchinin S.N. — <https://orcid.org/0009-0006-1583-6582>

Parfyonova Ye.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0969-5780>

Corresponding author: Beloglazova I.B. — e-mail: irina.beloglazova@cardio.ru

To cite this article:

Beloglazova IB, Dergilev KV, Goltseva YuD, Zubkova ES, Kiselev IS, Kruchinin SN, Parfyonova YeV. Effect of pro-inflammatory cytokines TNF-а and IL-1b on endothelial cells. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(4-2):121–127. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin202419042121>

Введение

В патогенезе многих хронических заболеваний, включая сердечно-сосудистые, особое место занимает эндотелиальная дисфункция, предшествующая развитию клинических проявлений болезни [1]. Среди множества причин развития дисфункции эндотелия особое место занимает хроническое воспаление, в том числе латентное микрососудистое воспаление, при котором клетки эндотелия подвергаются воздействию провоспалительных факторов, нарушающих их функции [2]. Несмотря на то что роль воспаления в развитии дисфункции эндотелия изучается уже достаточно давно, многие вопросы, касающиеся молекулярных механизмов воздействия отдельных цитокинов на клетки эндотелия, остаются открытыми, в частности, особенности воздействия факторов воспаления на ангиогенные свойства эндотелиальных клеток (ЭК), важные для репаративного ангиогенеза — способности организма к формированию новых сосудов в условиях ишемии. Эндотелиальная дисфункция, как правило, сопровождается нарушением ангиогенного потенциала клеток эндотелия, являющегося важной частью регенеративного потенциала ткани, в том числе сердца. На данный момент механизм влияния хронического воспаления на ангиогенез до конца не изучен. Необходимо также подчеркнуть, что хроническое латентное воспаление является причиной развития микрососудистого воспаления в сосудах сердца, приво-

дящего к развитию периваскулярного фиброза через активацию эндотелиально-мезенхимального перехода (ЭнМП) [3]. В сердце ЭнМП был впервые описан в эмбриогенезе как процесс, при котором ЭК эндокардиального слоя приобретают мезенхимальный фенотип и мигрируют в сердечный гель (cardiac jelly) [4]. В ряде работ показана роль ЭнМП в развитии диффузного фиброза сердца, приводящего к диастолической дисфункции и сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [5–7].

Основными провоспалительными цитокинами, играющими особую роль в развитии хронического воспаления, являются фактор некроза опухоли альфа (TNF-а) и интерлейкин-1b (IL-1b). На разных типах ЭК была показана индукция ЭнМП провоспалительными цитокинами, включая TNF-а и IL-1b [8, 9, 10]. Однако сравнительных исследований воздействия этих цитокинов на ангиогенные свойства, экспрессию генов и внутриклеточную сигнализацию в клетках эндотелия не проводилось.

Материал и методы

Выделение клеток и их культивирование

Иммортализованная линия клеток МСК, полученных из жировой ткани человека (ASC52telo, ATCC SCRC-4,000),

была получена от ATCC (США). МСК культивировали в среде DMEM (Servicebio, Китай) с 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS) (Cytiva, США) и пенициллином/стрептомицином (Панэко, Россия) при 37 °C и 5% CO₂.

Эндотелиальные клетки пупочной вены (HUVEC) были любезно предоставлены О.А. Антоновой из лаборатории клеточной адгезии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России. Все процедуры, выполненные с образцами тканей доноров, соответствовали Хельсинкской декларации и были одобрены локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, протокол 274 от 29.11.21. HUVEC культивировали в среде EGM-2 (Lonza, Швейцария) при 37 °C и 5% CO₂. В экспериментах использовали клетки 3–6-го пассажа. В каждом эксперименте использовали не менее 3 биологических повторов (по 1 донору на повтор).

Воздействие TNF- α и IL-1 β на монокультуру HUVEC

Клетки HUVEC культивировали в течение 2 или 4 дней в присутствии 10 нг/мл TNF- α (Elabscience, США) или IL-1 β (Elabscience, США). В работе использовались концентрации, превышающие физиологические концентрации цитокинов в кровотоке, что может быть ограничением в прямой экстраполяции результатов на процессы *in vivo*. Однако мы приняли

во внимание, что локальные концентрации IL-1 β и TNF- α , высвобождаемые клетками воспаления в клеточное микроокружение, могут значительно превышать физиологические концентрации цитокинов в кровотоке [11]. В контрольные клетки добавляли равное количество буфера, в котором были растворены цитокины. Изображения клеток получали с помощью микроскопа Image Exfluor (LCI, Корея). Среду меняли на свежую каждые 2 дня. Оценку длины и ширины клеток проводили в программе ImageJ (NIH, США).

Иммунофлуоресцентное окрашивание

Клетки фиксировали в 4% растворе формалина, часть образцов подвергали пермеабиллизации в 0,1% Тритоне X-100. Окрашивание проводили с помощью антител на CD31 (BioLegend, США) и фаллоидина (ThermoFisher Scientific, США); ядра окрашивали DAPI (Merck KGaA, Германия). Визуализацию окрашивания проводили на конфокальном микроскопе Stellaris 5 (Leica, Германия).

Модель 2D сокультивирования HUVEC и МСК

Ранее мы показали, что HUVEC способны образовывать капиллярподобные структуры только в присут-

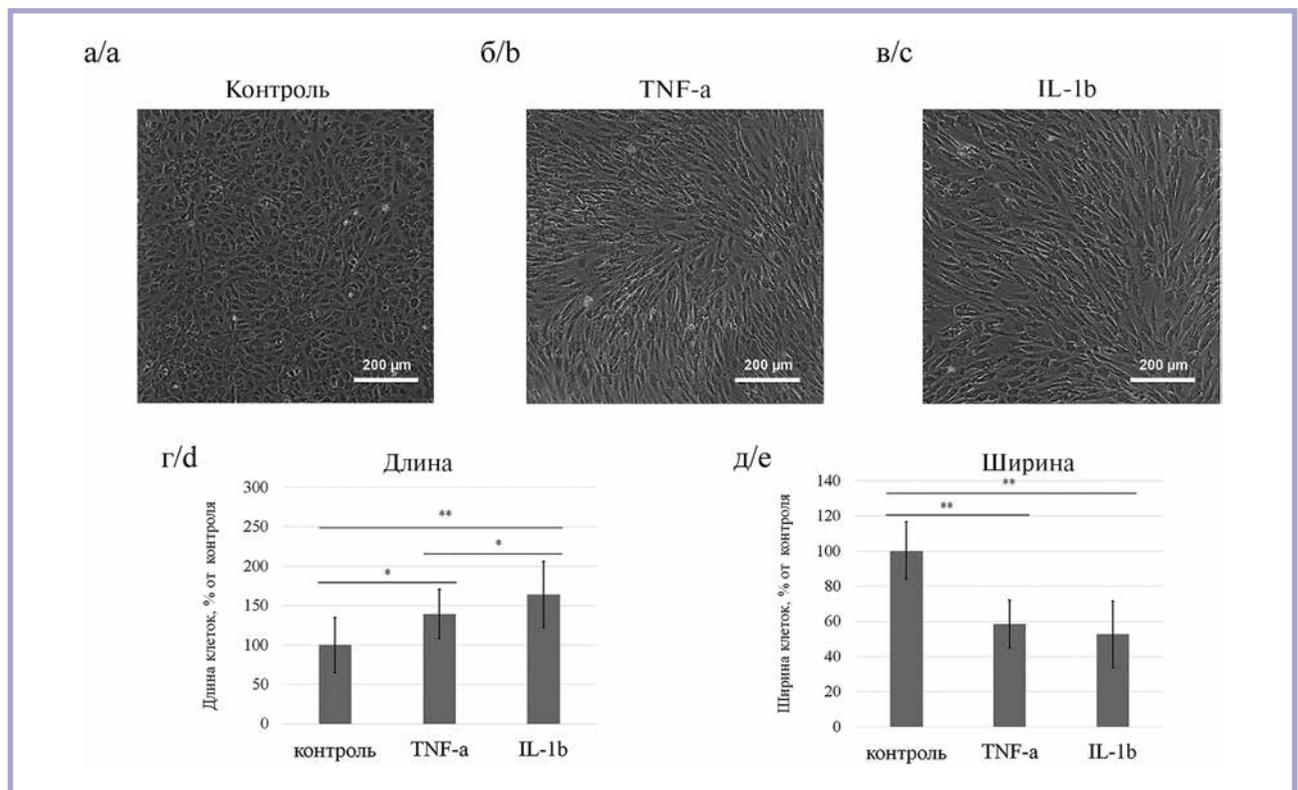


Рис. 1. Влияние IL-1 β и TNF- α на морфологию клеток HUVEC.

HUVEC культивировали 4 дня в присутствии или в отсутствие IL-1 β и TNF- α . Репрезентативные световые фотомикрографии монослоя клеток HUVEC в а — контроле и при добавлении б — TNF- α или в — IL-1 β ; г — гистограмма зависимости длины; д — гистограмма зависимости ширины HUVEC от воздействия IL-1 β и TNF- α . * $p < 0,05$, ** $p < 0,005$.

Fig. 1. Effect of IL-1 β and TNF- α on HUVEC cell morphology.

HUVEC were cultured for 4 days in the presence or absence of IL-1 β and TNF- α . Representative light photomicrographs of HUVEC cell monolayer. а — control; б — with TNF- α ; в — with IL-1 β ; д — histogram of correlation between HUVEC length and effect of IL-1 β and TNF- α ; д — histogram of correlation between HUVEC width and effect of IL-1 β and TNF- α . * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$.

ствии МСК [12]. Сокультивирование проводили, как описано нами ранее [12]. Вкратце, HUVEC и МСК высевали в виде монокультур или совместных культур при общей плотности $6 \cdot 10^4$ клеток/см² и культивировали в течение 48 ч в среде EGM-2 (Lonza, Швейцария). Перед посевом HUVEC предварительно окрашивали 5 мкМ флуоресцентным красителем CellTracker Green CMFDA (ThermoFisher Scientific, США). Клетки сокультивировали в присутствии или в отсутствие провоспалительных факторов IL-1b или TNF-а. В контрольные клетки добавляли равное количество буфера, в котором были растворены цитокины. Изображения клеток получали с помощью микроскопа Image Exfluorger (LCI, Корея). Оценку длины, сформированной капилляроподобной сети проводили с помощью машинного обучения с применением модуля Segment.ai программного обеспечения NIS-Elements (Nikon, Япония).

Анализ внутриклеточной сигнализации в ответ на TNF-а и IL-1b

HUVEC высаживали в количестве 4 млн на 150 мм чашку Петри в среде EGM-2 (Lonza, Швейцария). На следующий день проводили депривацию заменой среды на бессывороточную EBM-2, содержащую 0,1% человеческого сывороточного альбумина (ЧСА) в течение 4 ч. Затем к клеткам добавляли рекомбинантный IL-1b (Elabscience, США) или TNF-а (Elabscience, США) до конечной

концентрации 10 нг/мл на 15 мин. Последующие процедуры проводили на льду. Клетки два раза промывали DPBS и лизировали с помощью лизис-буфера, содержащего ингибиторы протеаз (Servicebio, Китай). Лизаты откручивали 10 мин 13 000 g. Концентрацию суммарного белка в лизате измеряли с помощью Pierce BCA Protein Assay Kit (ThermoFisher Scientific, США). Внутриклеточную сигнализацию оценивали с помощью набора, который позволяет определить относительные уровни фосфорилирования 36 различных киназ, Human Phospho-Kinase Array Kit (R & D Systems, США) в соответствии с руководством производителя. Мембраны фотографировали с помощью гелъдокументирующей системы Fusion-SL-3500. WL (Франция). Данные обрабатывали в программе ImageJ (НИН, США) с использованием плагина Protein Array Analyzer (НИН, США).

Выделение РНК, обратная транскрипция и количественная ПЦР в реальном времени

Клетки из контактных совместных культур разделяли с помощью магнитной селекции на бусах Dynabeads CD31 (ThermoFisher Scientific, США). Чистота выделения составляла 100%. Тотальную РНК выделяли из HUVEC, из монокультур или совместных культур с помощью RNeasy Mini Kit (QIAGEN, США). Синтез кДНК первой цепи и ПЦР в реальном времени проводили, как описано ранее [13]. В работе использовали последовательность праймеров, ука-

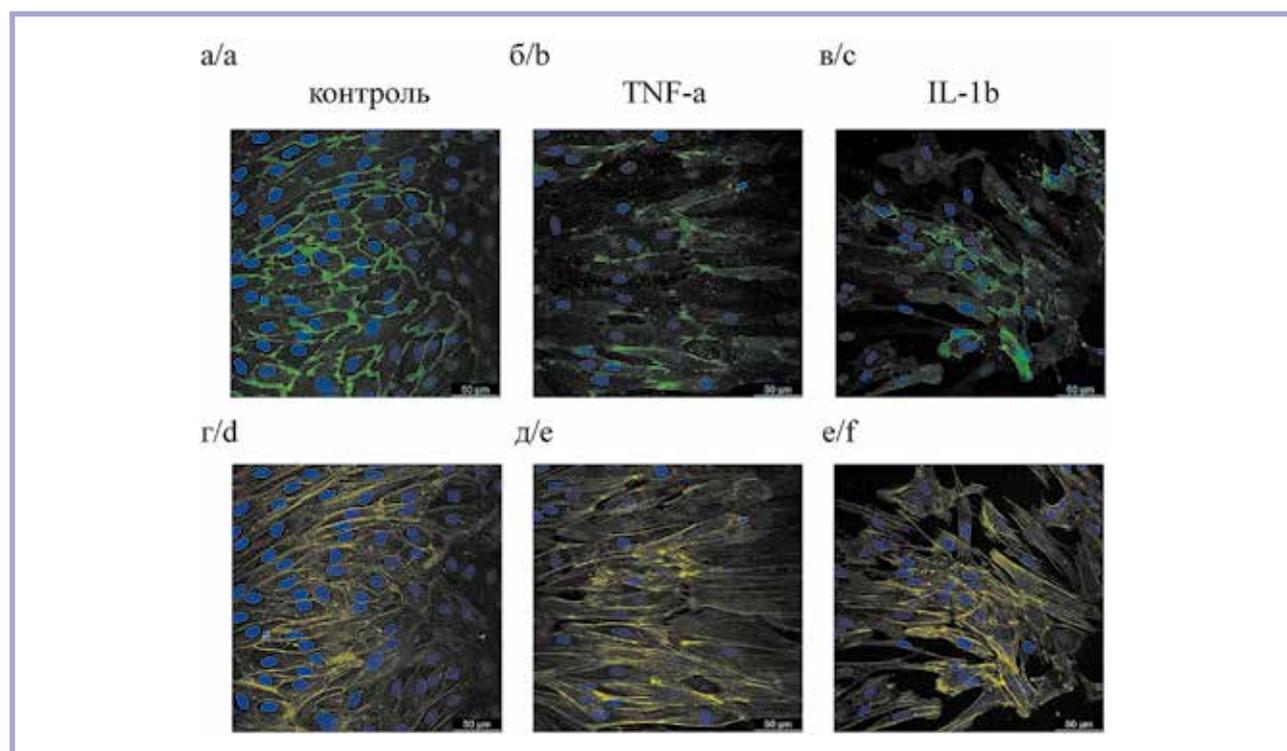


Рис. 2. IL-1b и TNF-а запускают ЭнМП в HUVEC.

HUVEC культивировали 4 дня в а, г — отсутствие или присутствие б, д — TNF-а; в, е — IL-1b; а–в — репрезентативные изображения иммунофлуоресцентного окрашивания HUVEC на маркер ЭК (CD31); г–е — иммунофлуоресцентного окрашивания HUVEC на фаллоидин. Ядра окрашены DAPI.

Fig. 2. IL-1b and TNF-а trigger EnMT in HUVECs.

HUVECs were cultured for 4 days in the absence (a) or presence (d) of TNF-а (b, e) and IL-1b (c, f). а–с — representative images of immunofluorescent staining of HUVECs for EC marker (CD31); d–f — immunofluorescent staining of HUVECs for phalloidin. Nuclei were stained with DAPI.

занных ранее [13]. Относительные уровни экспрессии генов рассчитывали по методу 2- $\Delta\Delta C_t$ относительно уровня мРНК *ACTB* (бета-актин).

Статистический анализ

Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение (SD). Статистическую значимость различий между значениями определяли с помощью дисперсионного анализа (One-way ANOVA) с поправкой Tukey's для множественных сравнений. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

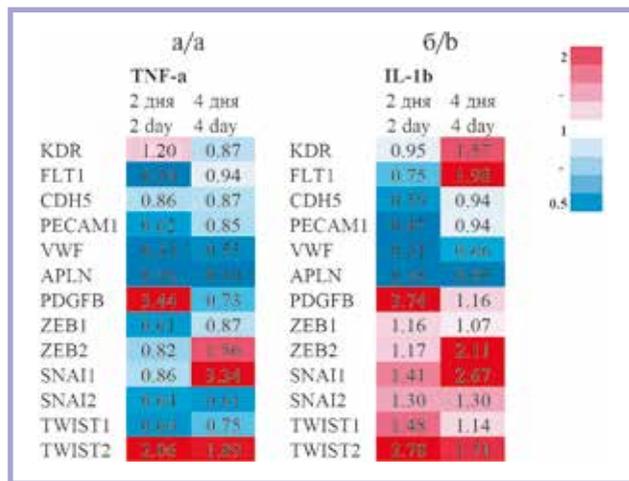


Рис. 3. Изменение экспрессии мРНК в HUVEC в ответ на TNF- α и IL-1 β .

Тепловая карта экспрессии мРНК генов, ассоциированных с ЭНМП, через 2 и 4 дня после стимуляции а – TNF- α , б – IL-1 β . Данные нормированы на контроль 2 и 4 день соответственно.

Fig. 3. Changes in mRNA expression in HUVECs in response to TNF- α and IL-1 β . Heat map of mRNA expression of EnMT-associated genes in 2 and 4 days after stimulation with TNF- α (a), IL-1 β (b). Data are normalized to day 2 and day 4, respectively.

Результаты и обсуждение

В данной работе мы оценивали воздействие TNF- α и IL-1 β на ЭК, полученные из пуповины человека (HUVEC).

Мы обнаружили, что TNF- α и IL-1 β приводят к изменению морфологии клеток в более вытянутый фенотип (рис. 1, а, б, в). При этом TNF- α вызывал формирование более вытянутой формы в $1,39 \pm 0,42$, а IL-1 β в $1,63 \pm 0,31$ раз в отличие от контроля (без добавления цитокинов) (рис. 1, г). Ширина клеток при этом уменьшалась при действии TNF- α в $1,70 \pm 0,13$, а при действии IL-1 β – в $1,89 \pm 0,18$ раз (рис. 1, д). Такое изменение морфологии свидетельствует о приобретении клетками мезенхимоподобного фенотипа, причем действие IL-1 β было более выражено. Кроме того, флуоресцентное окрашивание показало, что действие TNF- α и IL-1 β снижало содержание CD31 (рис 2, а, б, в) и приводило к формированию стресс-фибрилл (рис. 2, г, д, е), что в совокупности говорит о приобретении клетками мезенхимального фенотипа. При исследовании влияния TNF- α и IL-1 β на профиль экспрессии генов мы обнаружили, что уже через 2 дня стимуляции IL-1 β наблюдалось повышение экспрессии мРНК генов, относящихся к ЭНМП (*SNAI1*, *TWIST1* и *TWIST2*), в то время как TNF- α повышал экспрессию только *TWIST2* (рис. 3). Экспрессия эндотелиальных маркеров *PECAM1* (CD31) и *VWF* (фактор фон Виллебранда) снижалась через 2 дня после воздействия обоих факторов, а экспрессия *CDH5* (VE-кадгерин) снижалась только после воздействия IL-1 β (см. рис. 3). Таким образом, IL-1 β в большей степени способствует мезенхимальной трансформации ЭК за счет более выраженного воздействия на экспрессию генов, контролируемых ЭНМП и фенотип клеток эндотелия.

Далее мы оценили влияние цитокинов на экспрессию генов, связанных с регуляцией ангиогенеза. Воздействие на экспрессию рецепторов к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF) – главному фактору, стимулирующему ангиогенез, – оказалось различным. TNF- α через 2 дня снижал экспрессию рецепторов 1 типа *FLT1* (VEGFR1), которая к 4 дню возвращалась к исходному значению, а IL-1 β через 4 дня повышал экспрессию *FLT1* и рецептора 2 ти-

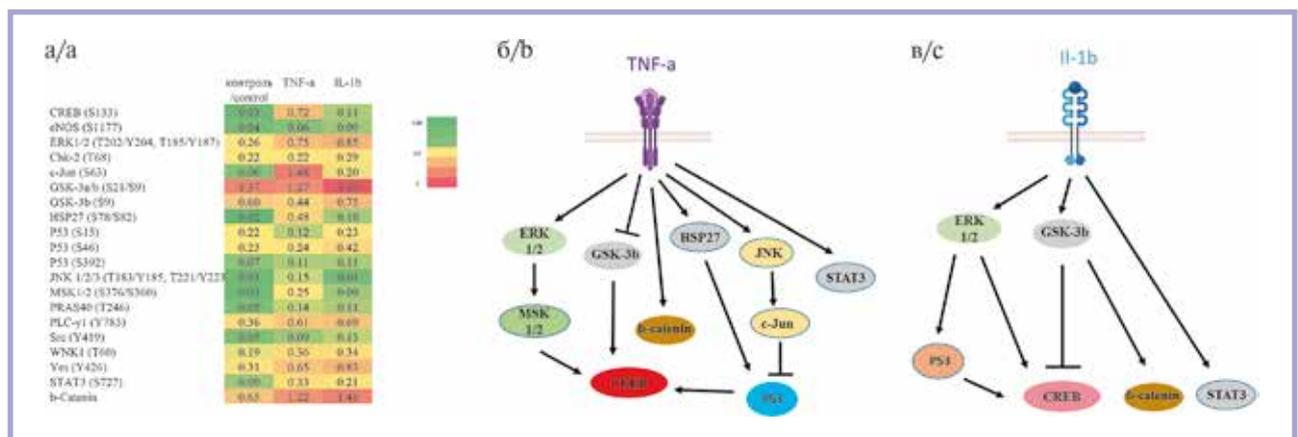


Рис. 4. Внутриклеточная сигнализация в HUVEC в ответ на TNF- α и IL-1 β .

а – протеомный профиль фосфорформ киназ в HUVEC в контроле и при стимуляции TNF- α и IL-1 β ; б – TNF- α ; в – IL-1 β – схема предполагаемой сигнализации, запускаемой в эндотелиальных клетках.

Fig. 4. Intracellular signaling in HUVECs in response to TNF- α and IL-1 β .

а – proteomic profile of phosphoform kinases in HUVECs in control and upon stimulation with TNF- α and IL-1 β ; б – TNF- α ; в – IL-1 β . Scheme of putative signaling triggered in endothelial cells.

па *KDR* (VEGFR2) (см. рис. 3). Оба фактора снижали экспрессию *APLN* (апелин), белка, ассоциированного с пролиферацией ЭК. Интересно, что оба цитокина повышали через 2 дня экспрессию *PDGFB*, который отвечает за привлечение муральных клеток [14] к образуемому сосуду, однако к 4 дню его экспрессия снижалась до исходного уровня. Таким образом, мы наблюдали различное действие TNF-а и IL-1b на экспрессию генов, регулирующих ангиогенные свойства ЭК.

TNF-а и IL-1b опосредуют свое действие через сигнальный путь NF-κB, который считается главным регулятором воспалительного ответа [15]. Однако установленные различия в воздействии цитокинов на экспрессионный профиль ЭК позволяют предположить активацию других факторов транскрипции, участвующих в проведении сигналов от TNF-а и IL-1b.

Для проверки этого предположения мы провели скрининг активации фосфорилирования (фосфоформ) белков и транскрипционных факторов нескольких сигнальных путей в монокультуре HUVEC за 15 минут воздействия TNF-а и IL-1b. Мы обнаружили следующие различия: TNF-а в значительной степени активировал фосфорилирование CREB (cAMP response element binding), c-Jun, HSP27, JNK1/2/3, MSK1/2 и подавлял фосфорилирование p53(S15), в то же время IL-1b активировал фосфорилирование GSK-3b и p53(S46). Оба фактора активировали фосфорилирование ERK1/2, PLC-γ1, WNK1, Yes и b-catenin (рис. 4). На основе полученных данных мы представили схему, суммирующую

полученные результаты о различиях в действии TNF-а и IL-1b (см. рис. 4, в). Показано, что TNF-а в большей мере по сравнению с IL-1b и контролем активирует CREB (cyclic AMP response element-binding protein). CREB — транскрипционный фактор, контролирующий множество биологических процессов, таких как клеточный рост, дифференцировка, пролиферация, выживание и апоптоз [16]. Известно, что CREB регулирует экспрессию генов, связанных с ангиогенезом [17].

Мы проверили, как TNF-а и IL-1b воздействуют на способность ЭК к ангиогенезу. Для этого мы использовали 2D *in vitro* модель ангиогенеза в кокультуре HUVEC и MCK (рис. 5, д). Клетки сокультивировали в течение 2 дней в присутствии или в отсутствие цитокинов. Установлено, что оба фактора подавляли способность ЭК формировать капиллярноподобную сеть, однако эффект TNF-а был менее выражен, чем эффект IL-1b (уменьшение суммарной длины капиллярноподобной сети в $1,33 \pm 0,06$ vs $1,97 \pm 0,08$, $p < 0,05$ раз относительно контроля) (рис. 5, а, б). Таким образом, мы показали, что IL-1b оказывал более негативный эффект на способность ЭК к ангиогенезу по сравнению с TNF-а.

Заключение

Действие провоспалительных цитокинов TNF-а и IL-1b приводит к мезенхимальной трансформации ЭК и сниже-

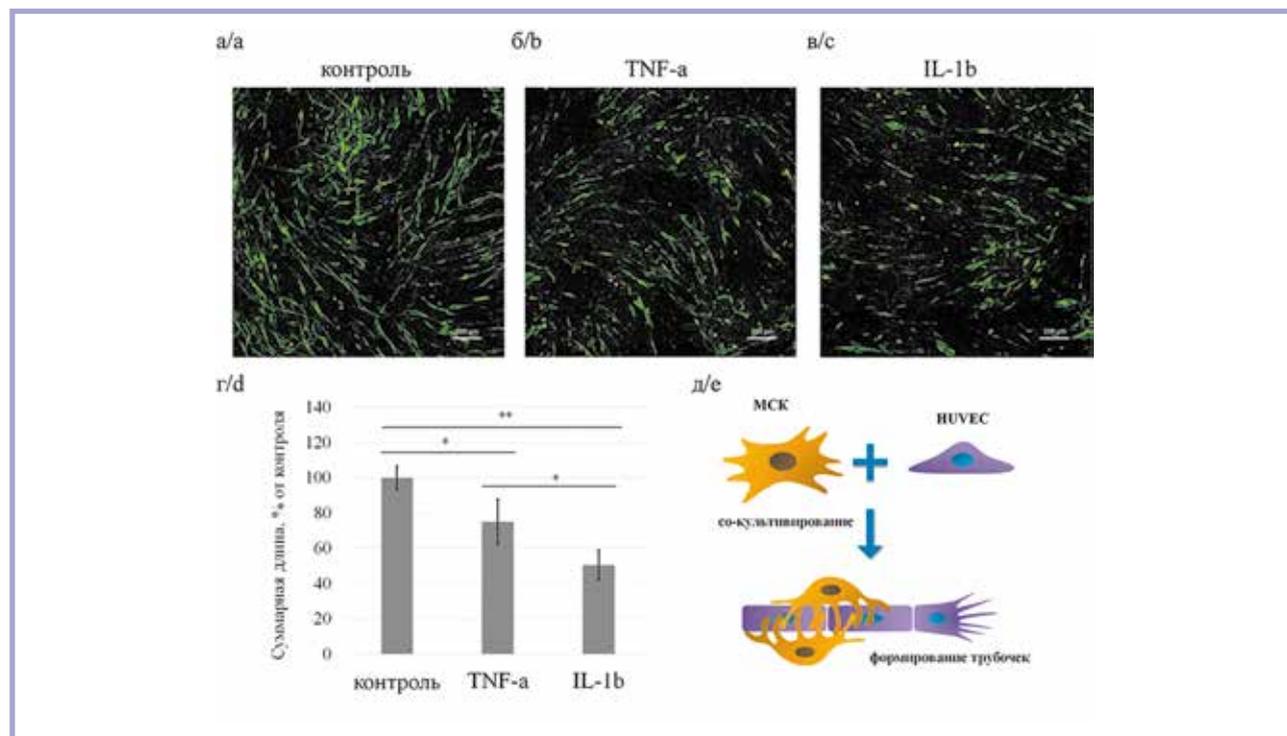


Рис. 5. Влияние IL-1b и TNF-а на способность HUVEC формировать трубочки в ко-культуре с MCK.

HUVEC, предокрашенные CMFDA, и MCK со-культивировали в течение 48 ч в присутствии или в отсутствие TNF-а или IL-1b. Репрезентативные изображения образовавшихся трубочек в а — контроле и при добавлении б — TNF-а и в — IL-1b; г — график зависимости длины капиллярноподобной сети образованной HUVEC от внесенных цитокинов; д — схема эксперимента. * $p < 0,05$, ** $p < 0,005$.

Fig. 5. Effect of IL-1b and TNF-а on ability of HUVECs to form tubes in co-culture with MSCs.

CMFDA-pretreated HUVECs and MSCs were co-cultured for 48 h in the presence or absence of TNF-а or IL-1b. Representative images of vascular network in control (a) and after addition of TNF-а (b) or IL-1b (c); д — histogram of correlation between the length of capillary-like network formed by HUVEC and injected cytokines; e — experiment scheme. * $p < 0,05$, ** $p < 0,005$.

нию их ангиогенных свойств при более выраженном воздействии IL-1 β . Различия в действии TNF- α и IL-1 β , вероятно, обусловлены особенностями активации внутриклеточных сигнальных путей в клетках эндотелия сосудов и последующим влиянием на профиль экспрессии генов, регулирующих ангиогенез и эндотелиально-мезенхимальный переход. Полученные результаты могут быть учтены при выборе антицитокиновой терапии.

Финансовая поддержка. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России

№124020700117-3 «Разработка васкуляризированных тканеинженерных конструкций на основе клеточных пластов для стимуляции регенеративных/репаративных процессов в сердце»

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Health Of the Russian Federation Nr# 124020700117-3.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, Nishigaki I. The vascular endothelium and human diseases. *International Journal of Biological Sciences*. 2013;9(10):1057-1069. <http://doi.org/10.7150/ijbs.7502>
- Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Siasos G, Tsioufis C, Tousoulis D. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. *Biomedicines*. 2021;9(7):781. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070781>
- Zeisberg EM, Tarnavski O, Zeisberg M, Dorfman AL, McMullen JR, Gustafsson E, Chandraker A, Yuan X, Pu WT, Roberts AB, Neilson EG, Sayegh MH, Izumo S, Kalluri R. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis. *Nature Medicine*. 2007;8(8):952-961. <http://doi.org/10.1038/nm1613>
- Markwald RR, Fitzharris TP, Manasek FJ. Structural development of endocardial cushions. *American Journal of Anatomy*. 1977;148(1):85-119. <https://doi.org/10.1002/aja.1001480108>
- Moore-Morris T, Guimaraes-Cambo N, Banerjee I, Zambon AC, Kisselova T, Velayoudon A, Stallcup WB, Gu Y, Dalton ND, Cedenilla M, Gomez-Amaro R, Zhou B, Brenner DA, Peterson KL, Chen J, Evans SM. Resident fibroblast lineages mediate pressure overload-induced cardiac fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(7):2921-2934. <https://doi.org/10.1172/JCI174783>
- Tombor LS, John D, Glaser SF, Luxán G, Forte E, Furtado M, Rosenthal N, Baumgarten N, Schulz MH, Wittig J, Rogg EM, Manavski Y, Fischer A, Muhly-Reinholz M, Klee K, Looso M, Selignow C, Acker T, Bibli SI, Fleming I, Patrick R, Harvey RP, Abplanalp WT, Dimmeler S. Single cell sequencing reveals endothelial plasticity with transient mesenchymal activation after myocardial infarction. *Nature Communication*. 2021;12(1):681. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-20905-1>
- Zeisberg EM, Tarnavski O, Zeisberg M, Dorfman AL, McMullen JR, Gustafsson E, Chandraker A, Yuan X, Pu WT, Roberts AB, Neilson EG, Sayegh MH, Izumo S, Kalluri R. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis. *Nature Medicine*. 2007;13(8):952-961. <https://doi.org/10.1038/nm1613>
- Mahler GJ, Farrar EJ, Butcher JT. Inflammatory cytokines promote mesenchymal transformation in embryonic and adult valve endothelial cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013;33(1):121-30. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.300504>
- Maleszewska M, Moonen JR, Huijckman N, van de Sluis B, Krenning G, Harmsen MC. IL-1 β and TGF- β 2 synergistically induce endothelial to mesenchymal transition in an NF- κ B-dependent manner. *Immunobiology*. 2013;218(4):443-54. PMID: 22739237. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2012.05.026>
- Sánchez-Duffhues G, García de Vinuesa A, van de Pol V, Geerts ME, de Vries MR, Janson SG, van Dam H, Lindeman JH, Goumans MJ, Ten Dijke P. Inflammation induces endothelial-to-mesenchymal transition and promotes vascular calcification through downregulation of BMP2. *The Journal of Pathology*. 2019;247(3):333-346. PMID: 30430573 <https://doi.org/10.1002/path.5193>
- Zubkova E, Dergilev K, Beloglazova I, Kalinin A, Guseva A, Andreev A, Partigulov S, Lepilin M, Menshikov M, Parfyonova Y. Paracrine Responses of Cardiosphere-Derived Cells to Cytokines and TLR Ligands: A Comparative Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(24):17278. <https://doi.org/10.3390/ijms242417278>
- Beloglazova I, Stepanova V, Zubkova E, Dergilev K, Koptelova N, Tyurin-Kuzmin PA, Dyikanov D, Plekhanova O, Cines DB, Mazar AP, Parfyonova Y. Mesenchymal stromal cells enhance self-assembly of a HUVEC tubular network through uPA-uPAR/VEGFR2/integrin/NOTCH crosstalk. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Cell Research*. 2022;1869(1):119157. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2021.119157>
- Beloglazova I, Zubkova E, Dergilev K, Goltseva Y, Parfyonova Y. New Insight on 2D In Vitro Angiogenesis Models: All That Stretches Is Not a Tube. *Cells*. 2022;11(20):3278. <https://doi.org/10.3390/cells11203278>
- Stratman AN, Schwindt AE, Malotte KM, Davis GE. Endothelial-derived PDGF-BB and HB-EGF coordinately regulate pericyte recruitment during vasculogenic tube assembly and stabilization. *Blood*. 2010;116(22):4720-30. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-286872>
- Pires BRB, Silva RCMC, Ferreira GM, Abdelhay E. NF- κ B: Two Sides of the Same Coin. *Genes (Basel)*. 2018;9(1):24. <https://doi.org/10.3390/genes9010024>
- Chowdhury MAR, Haq MM, Lee JH, Jeong S. Multi-faceted regulation of CREB family transcription factors. *Frontiers in the Molecular Neuroscience*. 2024;17:1408949. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1408949>
- Scoditti E, Massaro M, Carluccio MA, Distanto A, Storelli C, De Caterina R. PPAR γ agonists inhibit angiogenesis by suppressing PKC α and CREB-mediated COX-2 expression in the human endothelium. *Cardiovascular Research*. 2010;86(2):302-310. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp400>

Поступила 25.10.2024

Received 25.10.2024

Принята к публикации 28.10.2024

Accepted 28.10.2024

К вопросу о влиянии ферментативной активности микробиоты на гемодинамику, артериальную жесткость и эмоциональное состояние больных низкого/умеренного риска сердечно-сосудистых осложнений

© М.Д. СМЕРНОВА¹, О.Н. СВИРИДА¹, З.Н. БЛАНКОВА¹, М.В. ВИЦЕНЯ¹, А.Ю. ИВАНОВА^{1,2},
Ф.Т. АГЕЕВ¹, О.С. МЕДВЕДЕВ^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Резюме

Последнее 10-летие большое внимание уделяется исследованиям, посвященным роли состава микробиоты кишечника и образований метаболитов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования. Выявление возможных взаимосвязей между ферментативной активностью микробиоты, с одной стороны, и показателями гемодинамики, артериальной жесткостью и аффективными расстройствами, с другой, у пациентов низкого и умеренного риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Материал и методы. В исследование были включены 22 больных низкого и умеренного риска ССО. Кроме стандартного клинического обследования, проводилась объемная сфигмография с расчетом CAVI (cardio-ankle vascular index — кардио-лодыжечный сосудистый индекс), анкетирование Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) и водородно-метановый дыхательный тест с лактулозой.

Результаты. У 7 пациентов преобладает CH_4 -продуцирующая микрофлора, у 15 — H_2 -продуцирующая. Выявлена отрицательная корреляция между систолическим артериальным давлением (САД) и уровнем CH_4 ($r=-0,530$; $p=0,008$) по данным многофакторного регрессионного анализа. AUC CH_4 показал себя независимым от возраста предиктором повышения САД ($\beta=-0,49$; $p=0,03$). Была выявлена отрицательная корреляция между уровнем тревоги и H_2 ($r=-0,44$; $p=0,05$) и соотношением H_2/CH_4 ($r=-0,53$; $p=0,02$). Уровень H_2 -анализа показал себя независимым от возраста, уровня САД, диастолического АД, частоты сердечных сокращений, отрицательного предиктора тревоги ($\beta=-0,64$; $p<0,01$). Выявлена отрицательная корреляция между показателем артериальной жесткости CAVI и количеством выдыхаемого H_2 ($r=-0,41$; $p<0,05$).

Заключение. Результаты исследования позволяют рекомендовать проведение водородно-метанового дыхательного теста с целью более точной оценки риска развития ССО и персонализированного подхода к их профилактике.

Ключевые слова: микробиота кишечника, артериальная гипертензия, тревога, артериальная жесткость, стратификация сердечно-сосудистого риска.

Информация об авторах:

Смирнова М.Д. — <https://orcid.org/0000-0001-6515-3882>

Свирида О.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-1317-036X>

Бланкова З.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-9858-6956>

Виценя М.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1996-3416>

Иванова А.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-0497-7666>

Агеев Ф.Т. — <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>

Медведев О.С. — <https://orcid.org/0000-0001-8942-4851>

Автор, ответственный за переписку: Смирнова М.Д. — e-mail: NaliyaI@yandex.ru

Как цитировать:

Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Бланкова З.Н., Виценя М.В., Иванова А.Ю., Агеев Ф.Т., Медведев О.С.

К вопросу о влиянии ферментативной активности микробиоты на гемодинамику, артериальную жесткость и эмоциональное состояние больных низкого/умеренного риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиологический вестник*. 2024;19(4-2):128–136. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin202419042128>

Influence of enzymatic activity of microbiota on hemodynamics, arterial stiffness and emotional state of patients with mild-to-moderate risk of cardiovascular complications

© M.D. SMIRNOVA¹, O.N. SVIRIDA¹, Z.N. BLANKOVA¹, M.V. VITSENYA¹, A.YU. IVANOVA^{1,2}, F.T. AGEEV¹,
O.S. MEDVEDEV^{1,2}

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Over the last 10 years, many studies were devoted to the role of intestinal microbiota and their metabolites in pathogenesis of cardiovascular diseases.

Objective. To estimate the influence of enzymatic activity of microbiota on hemodynamics, arterial stiffness and emotional state of patients with mild-to-moderate risk of cardiovascular complications.

Material and methods. The study included 22 patients with mild-to-moderate risk of cardiovascular complications. In addition to standard examination, patients underwent volumetric sphygmography with analysis of cardio-ankle vascular index, HADS scores and results of hydrogen-methane breath test with lactulose.

Results. CH₄-releasing microflora predominated in 7 patients, H₂-releasing microflora — in 15 cases. Multivariate regression analysis revealed negative correlation between systolic blood pressure and CH₄ level ($r=-0.530$; $p=0.008$). CH₄ AUC was an age-independent predictor of higher systolic blood pressure ($\beta=-0.49$; $p=0.03$). There was a negative correlation between anxiety and H₂ ($r=-0.44$; $p=0.05$), as well as H₂/CH₄ ratio ($r=-0.53$; $p=0.02$). H₂ level was a negative predictor of anxiety independent of age, systolic and diastolic blood pressure, as well as heart rate ($\beta=-0.64$; $p<0.01$). There was a negative correlation between CAVI and exhaled H₂ ($r=-0.41$; $p<0.05$).

Conclusion. Hydrogen-methane breath test may be advisable for more accurate assessment of risk of cardiovascular complications and their personalized prevention.

Keywords: gut microbiota, arterial hypertension, anxiety, arterial stiffness, cardiovascular risk stratification.

Information about the authors:

Smirnova M.D. — <https://orcid.org/0000-0001-6515-3882>

Svirida O.N. — <https://orcid.org/0000-0003-1317-036X>

Blankova Z.N. — <https://orcid.org/0000-0002-9858-6956>

Vitsenya M.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1996-3416>

Ivanova A.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-0497-7666>

Ageev F.T. — <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>

Medvedev O.S. — <https://orcid.org/0000-0001-8942-4851>

Corresponding author: Smirnova M.D. — e-mail: Naliya1@yandex.ru

To cite this article:

Smirnova MD, Svirida ON, Blankova ZN, Vitsenya MV, Ivanova AYU, Ageev FT, Medvedev OS. Influence of enzymatic activity of microbiota on hemodynamics, arterial stiffness and emotional state of patients with mild-to-moderate risk of cardiovascular complications. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(4-2):128–136. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin202419042128>

Введение

Поиск новых предикторов развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на протяжении последних 10-летий остается одним из самых важных направлений кардиологии. Данная проблема особенно актуальна для лиц, относящихся к категории низкого или умеренного сердечно-сосудистого риска, если стратифицировать этот риск по традиционным шкалам. В научной литературе активно обсуждается возможная роль таких причин или маркеров раннего развития атеросклероза, как психосоциальные факторы, прежде всего депрессия и тревога, хроническое вялотекущее воспаление, гиперурикемия и многие другие. Еще одним важным «игроком» на этом поле стала микробиота, изменения в составе которой, по данным ряда наблюдений, могут модифицировать не только развитие атеросклероза, но и определять реакцию организма на стресс [1, 2].

К основным маркерам метаболической активности микробиоты, оказывающим влияние на сердечно-сосудистую систему, относятся триметиламин (ТМА), триметиламин-N-оксид (ТМАО), короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), а также молекулярный водород (H₂), большое количество которого образуется при ферментации пищевых волокон некоторыми родами бактерий. В работах *in vitro* показано, что к водород-генерирующим бактериям относятся бактерии родов *Roseburia* [3], *Ruminococcus* [4], видов

Blautia coccoides, *Clostridium leptum*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* [5]. *In vivo* подтверждена водород-образующая способность у бактерий из семейств *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*; *Eubacteriaceae* класса *Clostridia* [6, 7]; класса *Bacteroidia* [8]; семейства *Enterobacteriaceae* класса γ -*proteobacteria* [9]. Известно, что H₂ обладает мощным антиоксидантным действием. Экспериментальные данные подтверждают его антиатеросклеротические [10, 11], кардиопротективные [12] и антистрессорные свойства [13]. Еще одним газом, генерируемым только кишечной микробиотой с использованием водорода, является метан (CH₄). Несколько видов метаногенных микроорганизмов микробиоты, относящихся к семейству *Euryarchaeota* домена *Archaea* [14–16] способны образовывать метан. Наибольшее функциональное значение при этом придают *Methanobrevibacter Smithii* [14–16]. Образование метана метаногенами происходит с обязательным использованием водорода, тогда как в качестве источников углерода могут участвовать углекислый газ (CO₂), метанол или ТМА. Согласно реакции (CO₂ + 4H₂ → CH₄ + 2H₂O) для синтеза 1 молекулы метана необходимы 4 молекулы водорода. Согласно представлениям К. Gottlieb и соавт. (2016), образование водорода является термодинамически равновесным процессом, который определяется скоростью образования водорода гидрогенами и скоростью утилизации водорода другими типами микроорганизмов (гидрогенотрофами) [15]. Предположительно, подавление образования метаногенных архей может способствовать увели-

чению образования водорода в просвете кишечника, подавлять реакции оксидативного стресса в организме, тем самым обеспечивая дополнительные фармакотерапевтические эффекты.

Несмотря на то что количество H_2 в выдыхаемом воздухе значительно ниже образованного в просвете кишечника, доказана тесная корреляция между H_2 , образуемым в кишечнике и измеренным в выдыхаемом воздухе [17, 18]. Измерение концентрации H_2 и CH_4 , а также их соотношения (H_2/CH_4) в выдыхаемом воздухе (дыхательный тест) широко используется для оценки ферментативной активности микробиоты.

Цель исследования — выявление возможных взаимосвязей между ферментативной активностью микробиоты, с одной стороны, и показателями гемодинамики, артериальной жесткостью и аффективными расстройствами, с другой, у пациентов низкого и умеренного риска ССО.

Материал и методы

В исследование были включены 22 больных низкого и умеренного риска ССО (0—4% по шкале SCORE), обратившихся в консультативно-диагностическое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России. Критериями невключения в исследование были: кардиомиопатии, клапанная патология сердца, клинически значимые нарушения ритма и проводимости сердца, эндокринные заболевания, хроническая почечная и печеночная недостаточность, онкологические и гематологические заболевания, коллагенозы, морбидное ожирение ($ИМТ > 40 \text{ кг/м}^2$), бронхолегочные заболевания (в стадии обострения), острые респираторные заболевания в течение 1 предшествующего месяца, беременность и период лактации, прием психотропных препаратов в течение 3 предшествующих месяцев, наличие в анамнезе воспалительных заболеваний кишечника, оперативное лечение, антибактериальная и противовоспалительная терапия в течение 3 предшествующих месяцев, отказ от участия в исследовании. Средний возраст пациентов был $46,5 \pm 6,0$ лет, 30% из них мужчины. Артериальной гипертензией (АГ) I—II степени страдали 5 человек.

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Пациентам проводилось стандартное клиническое инструментальное обследование: осмотр, сбор жалоб и анамнеза, определение антропометрических показателей, включая индекс массы тела (ИМТ, измерение офисного артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), биохимический анализ крови с определением креатинина, мочевой кислоты, глюкозы, липидного профиля, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), уровня высокочувствительного С-реактивного белка (СРБвч). Жесткость магистральных артерий определялась методом объемной сфигмографии на приборе VaseraVS 1500 (Fukuda Denshi, Япония). CAVI (cardio-ankle vascular index — кардио-лодыжечный сосудистый индекс) вычислялся автоматически по формуле:

$$CAVI = 1/k2 (\ln \text{САД/ДАД}) \times \text{СПВ}2,$$

где СПВ — скорость пульсовой волны; ДАД — диастолическое артериальное давление. Больные проходили анкети-

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

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Показатель	n=22
Возраст, лет	46,5±6,0
Пол (муж/жен)	7/15
ИМТ, кг/м ²	26,5±4,9
Курение, n (%)	3 (13,6)
Больные АГ, n (%)	5 (22,7)
САД, мм рт.ст.	130,7±14,7
ДАД, мм рт.ст.	81,7±10,1
ЧСС, мин	72,9±9,2
САVI	7,0±0,7
СРБвч, мг/л	3,89±6,14
ОХС, ммоль/л	5,44±0,91
ТГ, ммоль/л	1,18±0,60
ХС ЛНП, ммоль/л	3,47±0,92
ХС ЛВП, ммоль/л	1,56±0,38
Глюкоза, ммоль/л	5,16±0,32
АЛТ, ед/л	21,6±9,7
АСТ, ед/л	21,6±8,4
Мочевая кислота, ммоль/л	294,29±72,3
Креатинин, ммоль/л	67,91±10,52
Получают гипотензивную терапию (%)	4 (20)
иАПФ (%)	3 (13,6)
АРА (%)	1 (4,5)
Диуретики (%)	3 (13,6)

Примечание. Здесь и в табл. 3: ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; СРБвч — высокочувствительный С-реактивный белок; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина.

рование с целью оценки уровня тревоги и депрессии с использованием Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [19]. Шкала создана для применения врачами общей практики для скрининга аффективных расстройств и состоит из двух подшкал: тревоги и депрессии. Результаты оцениваются следующим образом: 0—7 баллов по каждой из подшкал соответствует норме (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), 8—10 баллов — «субклинически выраженная тревога/депрессия», 11 баллов и выше — «клинически выраженная тревога/депрессия».

У всех испытуемых проводили водородно-метановый дыхательный тест с целью оценки ферментативной активности микробиоты кишечника. В качестве нагрузки, в соответствии с Европейскими и Российскими рекомендациями, использовали 10 гр лактулозы [20, 21], растворенной в стакане воды. Тесты проводили в утреннее время натощак. После получения исходной пробы выдыхаемого воздуха испытуемый выпивал стакан воды с лактулозой, после чего каждые 20 мин в течение 3 ч производили заборы воздуха.

Пробы воздуха забирали в алюминированные пакеты (производитель фирма Guangzhou Itingbaby Tech Co., Китай), из которых воздух анализировали на содержание водорода (H_2), метана (CH_4) и кислорода (O_2) на газоанализаторе (Gastro4check фирмы Bedfont, UK) не позже, чем че-

Таблица 2. Данные, полученные при газовом анализе выдыхаемого воздуха при водородно-метановом дыхательном тесте с лактулозой
Table 2. Data of hydrogen-methane breath test with lactulose

Показатель	n=22
AUC H ₂	50,23 (52,57; 97,65)
AUC CH ₄	15,02 (40,40; 75,04)
AUC CH ₄ /H ₂	0,20 (2,22; 53,30)
AUC H ₂ /CH ₄	5,03 (57,30; 106,43)

рез 7 дней после проведения дыхательного теста и забора образцов выдыхаемого воздуха.

Статистический анализ проводился с помощью пакетов статистических программ Statistica 10 и SPSS 20. Непрерывные переменные, распределение которых было близко к нормальному, представлялись как среднее (M) \pm стандартное отклонение (σ), при отличии распределения переменной от нормального распределения приводились медиана и 95% доверительный интервал — Me (–95% ДИ; 95% ДИ), максимальное и минимальное значения. Для проверки гипотез о средних в двух группах применялся t -критерий Стьюдента или его непараметрический аналог — критерий Манна–Уитни. Зависимость признаков в таблице сопряженности 2 \times 2 исследовалась с помощью критерия Пирсона. Для анализа корреляции использовался метод Спирмена. Независимый характер связи изученных показателей оценивался в регрессионной модели с использованием многофакторного пошагового анализа. Уровень значимости для проверки гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Данные, полученные при газовом анализе выдыхаемого воздуха, представлены в **табл. 2**.

AUC H₂ и AUC CH₄ отрицательно коррелировали друг с другом ($r=-0,425$; $p=0,049$).

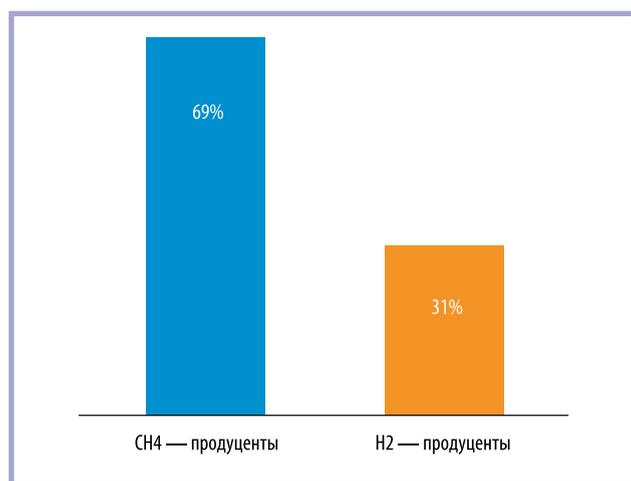


Рис. 1. Доли пациентов с преобладанием CH₄ («CH₄-продуцентов») и H₂ («H₂-продуцентов») в выдыхаемом воздухе.

Fig. 1. Patients with predominant CH₄ («CH₄ producers») and H₂ («H₂ producers») in exhaled air.

Таблица 3. Клинико-демографические характеристики «CH₄-продуцентов» и «H₂-продуцентов»

Table 3. Clinical and demographic characteristics of «CH₄ producers» and «H₂ producers»

Показатель	CH ₄ -продуценты, n=7	H ₂ -продуценты, n=15	p
Возраст, лет	45,2 \pm 3,9	46,2 \pm 4,1	0,601
Пол (М/Ж)	2/5	5/10	0,823
ИМТ, кг/м ²	25,7 \pm 3,8	26,8 \pm 4,0	0,532
Курение, n (%)	1	2	Н/д
Больные АГ, n (%)	0	5 (33,3)	0,08
САД, мм рт.ст.	118,7 \pm 4,0	133,1 \pm 11,8	0,008
ДАД, мм рт.ст.	75,57 \pm 6,11	80,57 \pm 9,78	0,234
ЧСС, мин	74,0 \pm 13,1	70,4 \pm 10,2	0,539
САVI	6,6 \pm 0,8	7,0 \pm 0,9	0,384
СРБвч, мг/л	3,87 \pm 6,14	1,45 \pm 1,66	0,177
ОХС, ммоль/л	4,89 \pm 0,89	5,46 \pm 0,92	0,184
ТГ, ммоль/л	1,09 \pm 0,40	1,12 \pm 0,71	0,918
ХС ЛНП, ммоль/л	3,20 \pm 0,71	3,48 \pm 1,96	0,567
ХС ЛВП, ммоль/л	1,50 \pm 0,28	1,53 \pm 0,41	0,372
Глюкоза, ммоль/л	4,89 \pm 0,41	5,19 \pm 0,34	0,086
АЛТ, ед/л	15,9 \pm 4,9	22,9 \pm 8,67	0,098
АСТ, ед/л	17,0 \pm 8,4	21,9 \pm 8,7	0,162
Мочевая кислота, ммоль/л	311,71 \pm 81,82	296,97 \pm 32,32	0,637

Примечание. М — мужчины; Ж — женщины; Н/д — нет данных.

У 7 пациентов, включенных в наше исследование, преобладает CH₄-продуцирующая микрофлора, у 15 — H₂-продуцирующая (**рис. 1**).

Зависимость клинических характеристик пациентов от газового состава выдыхаемого воздуха

«CH₄-продуценты» и «H₂-продуценты» не отличались по возрасту, полу, ИМТ, психологическому статусу, по-

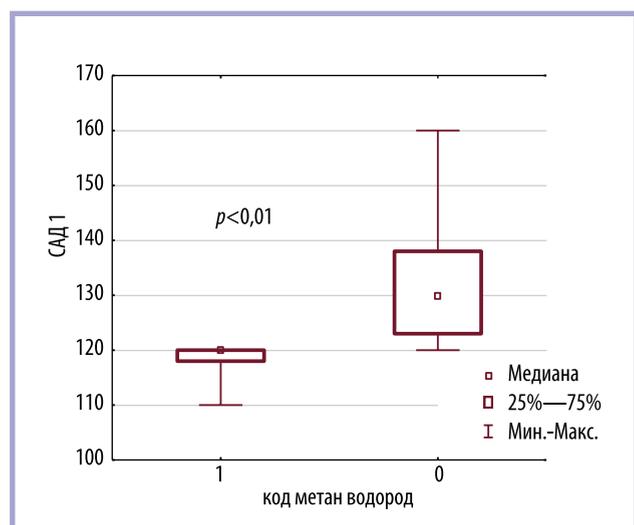


Рис. 2. САД у «CH₄-продуцентов» (1) и «H₂-продуцентов» (0).

Fig. 2. Systolic blood pressure in «CH₄-producers» (1) and «H₂-producers» (0).

Таблица 4. Параметры, детерминирующие уровень тревоги (данные многофакторного регрессионного анализа)

Table 4. Parameters determining the level of anxiety (multivariate regression analysis)

Показатель	β	p
AUC H ₂	-0,638617	0,009
Возраст	0,107545	0,624
Пол	-0,027060	0,918
САД	0,063630	0,787
ДАД	0,313042	0,280
ЧСС	0,337759	0,145

казателям биохимического анализа крови, артериальной жесткости (табл. 3). Однако у «H₂-продуцентов» был выше уровень офисного САД ($p=0,008$) (рис. 2). Среди «CH₄-продуцентов» больных АГ не было, среди «H₂-продуцентов» доля больных АГ была 33,3% (χ^2 Пирсона 3,02; $p=0,08$).

Нами была выявлена отрицательная корреляция между САД и уровнем CH₄ ($r=-0,530$; $p=0,008$) (рис. 3). Причем по данным многофакторного регрессионного анализа AUC CH₄ показал себя независимым от возраста предиктором повышения САД ($\beta=-0,49$; $p=0,03$).

Кроме того, уровень AUC CH₄ отрицательно коррелировал с уровнем АСТ ($r=-0,53$; $p=0,01$).

Психологический статус пациентов

Среди включенных в исследования пациентов критериям субклинической депрессии (Д) по шкале HADS соответствовали 31,8%, субклинической тревоги (А) — 36,3%. Уровень А составлял $6,61 \pm 4,1$ баллов, уровень Д — $5,17 \pm 2,45$ баллов.

Была выявлена отрицательная корреляция между уровнем тревоги, с одной стороны, и H₂ в выдыхаемом воздухе ($r=-0,44$; $p=0,05$) и соотношением H₂/CH₄ ($r=-0,53$; $p=0,02$) — с другой (рис. 4).

Уровень H₂ по данным многофакторного регрессионного анализа показал себя независимым от возраста, уровня САД, ДАД, ЧСС, отрицательный предиктор тревоги.

Артериальная жесткость

Выявлена отрицательная корреляция между показателем артериальной жесткости САVI и количеством выдыхаемого H₂ ($r=-0,41$; $p=0,049$) (рис. 5).

Однако AUC H₂ не был независимым предиктором САVI у наших пациентов и терял прогностическую значимость при введении в модель показателей возраста и АД.

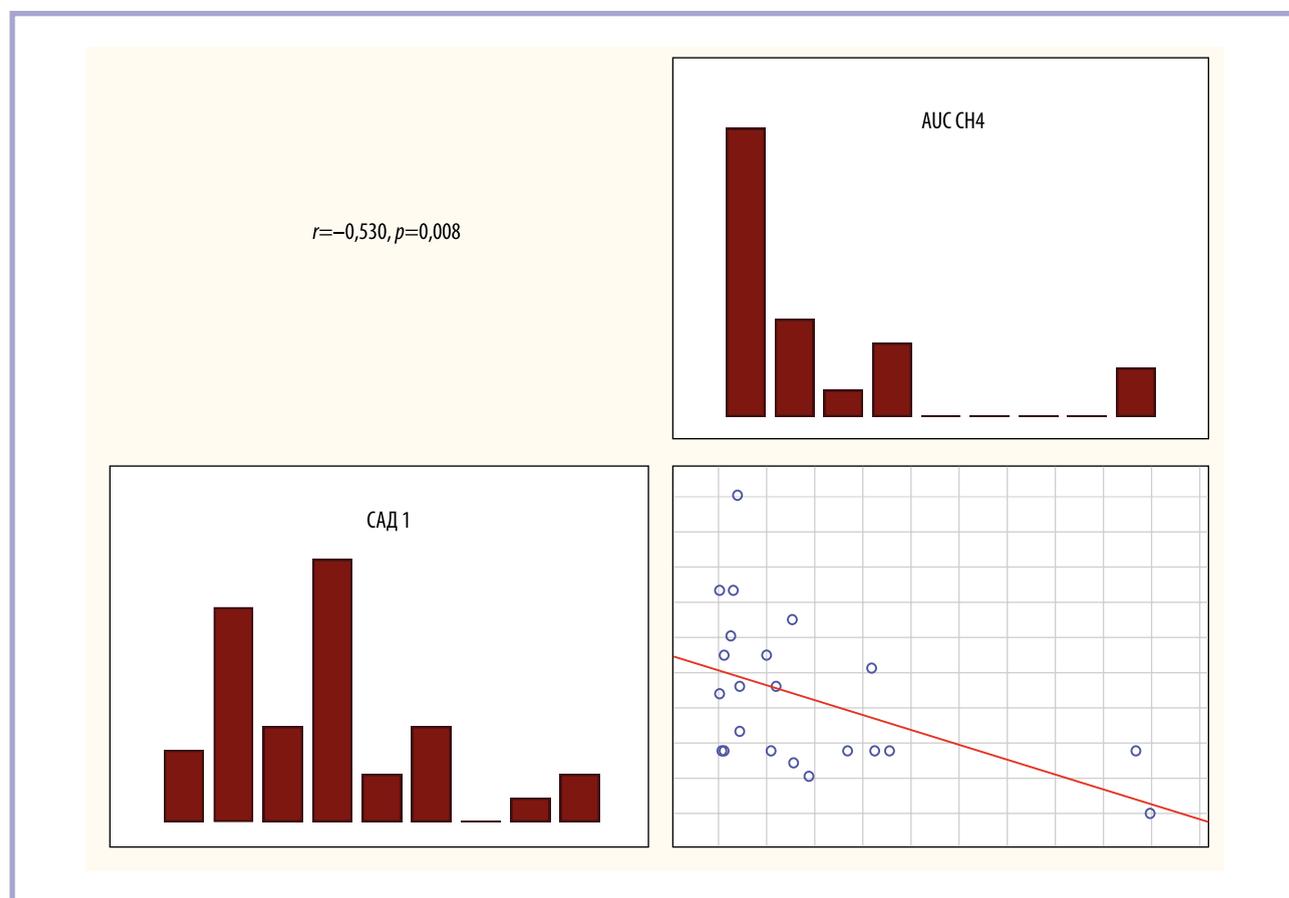


Рис. 3. Корреляция САД и CH₄ в выдыхаемом воздухе у больных низкого и умеренного риска ССО.

Fig. 3. Correlation of systolic blood pressure and CH₄ in exhaled air in patients with mild-to-moderate risk of cardiovascular complications.

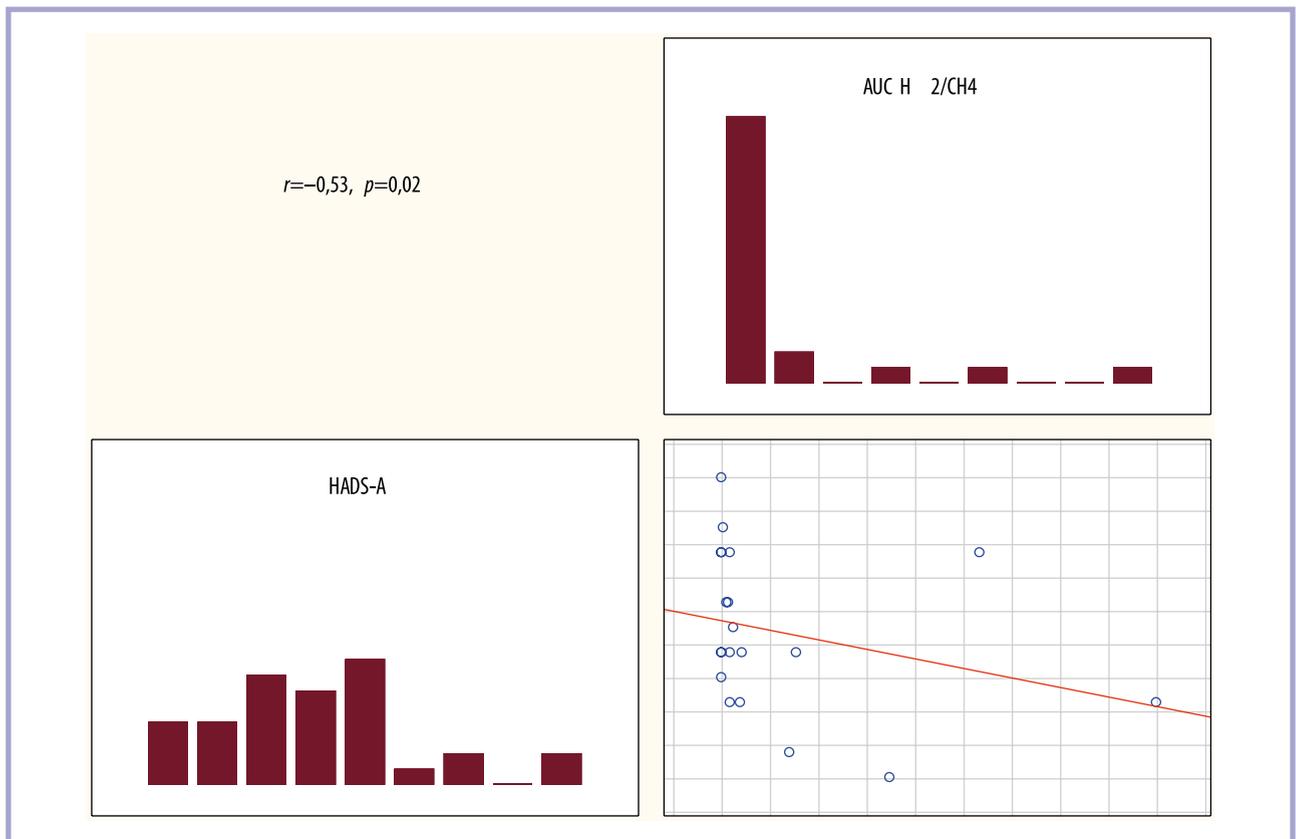


Рис. 4. Корреляция AUC H₂/CH₄ и уровня тревоги по шкале HADS у больных низкого и умеренного риска ССО.
Fig. 4. Correlation of AUC H₂/CH₄ and HADS scores of anxiety in patients with mild-to-moderate risk of cardiovascular complications.

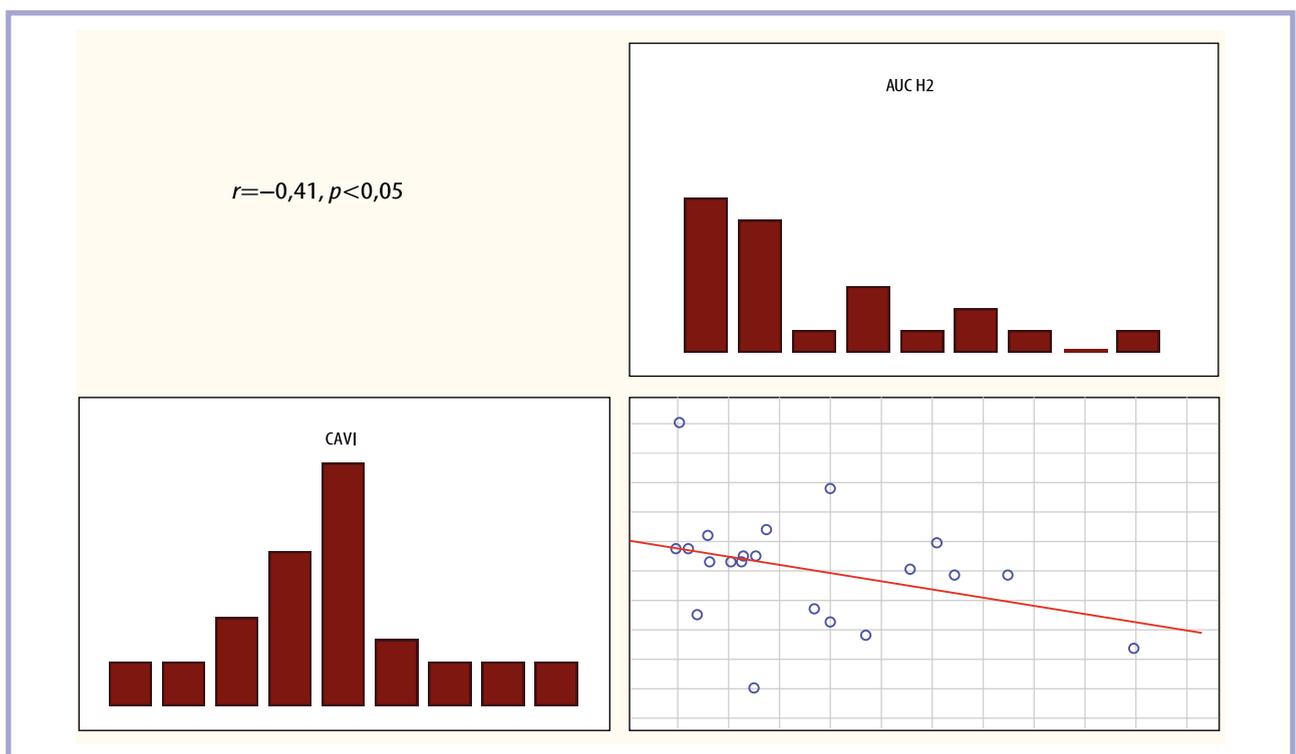


Рис. 5. Корреляция AUC H₂ и артериальной жесткости у больных низкого и умеренного риска ССО.
Fig. 5. Correlation of AUC H₂ and arterial stiffness in patients with mild-to-moderate risk of cardiovascular complications.

Таким образом, низкий уровень H_2 у наших больных ассоциировался как с высоким уровнем тревожности, так и с повышением артериальной жесткости.

Обсуждение

Микробиота кишечника в настоящее время часто рассматривается как динамический эндокринный орган, который взаимодействует с организмом-хозяином посредством многочисленных медиаторов, вырабатываемых микробами [22]. CH_4 и H_2 , с одной стороны, являются такими метаболитами, оказывающими, по всей видимости, прямое действие на некоторые органы и системы, а с другой — маркерами, позволяющими косвенно оценить состав микробиоты. Так, например, установлено, что артериальная жесткость отрицательно коррелирует с количеством бактерий из семейства *Ruminococcaceae*, относящихся к группе H_2 -продуцирующих [23]. Кроме того, эти бактерии продуцируют КЦЖК. КЦЖК активируют специфические рецепторы Olfr78 (olfactory receptors), которые располагаются в почечных артериях, стенках мелких кровеносных сосудов, сердце, коже, скелетной и гладкой мускулатуре [24, 25]. Активация Olfr78 усиливает секрецию ренина и, таким образом, оказывает гипертензивное воздействие. Но те же КЦЖК также могут активировать рецепторы GPR41 и GPR43 (G-protein coupled receptors). Активация GPR41 и GPR43, напротив, оказывает сосудорасширяющее действие и снижает АД. Таким образом, КЦЖК, а следовательно, и продуцирующие их бактерии, оказывают разнонаправленное действие на уровень АД. Но поскольку рецепторы GPR41 и GPR43 намного более чувствительны, то увеличение уровня КЦЖК в крови чаще вызывает гипотензивный эффект.

У наших пациентов мы обнаружили, что, вопреки ожиданию, уровень САД выше в группе « CH_4 -продуцентов». Мало того, повышение концентрации CH_4 в выдыхаемом воздухе показало себя независимым отрицательным предиктором увеличения САД. Возможное объяснение — влияние микроорганизмов рода *Archaea*, которые продуцируют CH_4 . Например, *Methanomassiliicoccus luminyensis* ассоциируются с меньшим риском атеросклероза. Эти бактерии ферментируют ТМА в кишечнике до метана, тем самым блокируют образование ТМАО в печени, что оказывает протективный эффект [26]. Высокий уровень ТМАО плазмы ведет к окислительному стрессу, что, в свою очередь, приводит к подавлению активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и продукции оксида азота (NO) [27].

Что касается артериальной жесткости, то с ее повышением коррелировало низкое содержание H_2 в выдыхаемом воздухе. Об ассоциации ряда H_2 -продуцирующих микроорганизмов с низкой артериальной жесткостью мы уже писали выше [23]. Клинические исследования показали преобладание снижения количества бактерий, продуцирующих H_2 и короткоцепочечные летучие жирные кислоты (КЦЖК) (*Eubacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcaceae spp.*) у больных с установленным атеросклерозом по сравнению со здоровыми людьми [27]. Больные АГ и лица с «предгипертензией» отличаются от нормотензивных лиц обеднением видового состава микробиоты, со снижением, в частности, *Bacteroidetes* (« H_2 -продуцентов») и преобладанием бактерий *Prevotella* [28–30].

Возможно и прямое протективное действие H_2 на сосудистую стенку. Индекс САVI отражает степень именно

артериосклероза (раннего старения) сосудистой стенки. Влияние традиционных факторов риска атеросклероза на развитие артериосклероза удается выявить не всегда, что предполагает альтернативные патофизиологические механизмы последнего [31]. Интересно, что именно САVI показал себя независимым предиктором ССО у больных низкого/умеренного риска по данным 10-летнего наблюдения в нашем собственном исследовании [32].

Большое количество исследований демонстрирует связь между таксономическим составом, биомаркерами кишечной микробиоты и функциями мозга, что определяется как «ось кишечник-мозг» [33, 34]. Особый интерес вызывают выявленные ассоциации между газовым составом выдыхаемого воздуха и эмоциональной сферой. У наших больных мы обнаружили достаточно тесную отрицательную корреляцию между уровнем тревоги и H_2 и особенно соотношением H_2/CH_4 в выдыхаемом воздухе. В литературе мы встретили достаточно много упоминаний об ассоциации между эмоциональной сферой и составом микробиоты. Так, у лиц, у которых доминирующим типом в микробиоте были *Bacteroides* (« H_2 -продуценты»), был больше объем серого вещества в перифронтальной коре мозга — структурах, вовлеченных в сложную обработку информации, — и в гиппокампе — структуре, связанной с процессами обработки памяти, — чем у тех, у кого доминировали *Prevotella*. Уровни тревоги и раздражительности в группе с доминированием *Bacteroides* были ниже [33, 34]. Результаты группы китайских авторов косвенно подтверждают полученные нами результаты. Они обнаружили более частые проявления депрессии и тревожности у 198 пожилых испытуемых (старше 60 лет) с более выраженными проявлениями функциональных запоров [35]. Хорошо известна высокая степень корреляции между возникновением запоров и активностью метаногенных архей, проявляющейся более высоким содержанием метана в выдыхаемом воздухе [36]. Сравнение полученных результатов позволяет нам предположить, что повышение уровня метана в выдыхаемом воздухе (средний возраст наших испытуемых — 46 лет) может быть более ранним критерием развития депрессии и тревожности, чем развитие функциональных запоров в более пожилом возрасте. Природа этой связи пока непонятна. Является ли она причинно-следственной, влияют ли некие бактериальные метаболиты на аффективные реакции или, напротив, аффективные расстройства влияют на состав микробиоты через особенности пищевого поведения? Возможно, имеются некие, пока нам неизвестные, общие звенья патогенеза как аффективных расстройств, так и нарушения состава микробиоты. Все эти вопросы пока только ждут решения.

Заключение

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать проведение водородно-метанового дыхательного теста с целью более точной оценки риска развития ССО и персонализированного подхода к их профилактике.

Ограничением исследования является малое количество наблюдений, что не позволяет сделать однозначных выводов. Необходимо дальнейшее изучение с включением большего количества больных с разным уровнем сердечно-сосудистого риска.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

АНТЕПАТЯ/REFERENCES

- Gebrayel P, Nicco C, Al Khodor S, Bilinski J, Caselli E, Comelli EM, Egert M, Giaroni C, Karpinski TM, Loniewski I, Mulak A, Reygnier J, Samczuk P, Serino M, Sikora M, Terranegra A, Ufnal M, Villegier R, Pichon C, Konturek P, Edeas M. Microbiota medicine: towards clinical revolution. *Journal of Translational Medicine*. 2022;20(1):111. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03296-9>
- Mousavinasab F, Karimi R, Taheri S, Ahmadvand F, Sanaee S, Najafi S, Halvahi MS, Haghgoo A, Zamany M, Majidpoor J, Khosravifar M, Baniasadati M, Talebi M, Movafagh A, Aghaei-Zarch SM, Khorram N, Farnia P, Kalhor K. Microbiome modulation in inflammatory diseases: Progress to microbiome genetic engineering. *Cancer Cell International*. 2023;23(1):271. <https://doi.org/10.1186/s12935-023-03095-2>
- Simmering R, Taras D, Schwierzt A, Le Blay G, Gruhl B, Lawson PA, Collins MD, Blaut M. *Ruminococcus luti* sp. nov., isolated from a human faecal sample. *Systematic and Applied Microbiology*. 2002;25(2):189-193. <https://doi.org/10.1078/0723-2020-00112>
- Suzuki A, Ito M, Hamaguchi T, Mori H, Takeda Y, Baba R, Watanabe T, Kurokawa K, Asakawa S, Hirayama M, Ohno K. Quantification of hydrogen production by intestinal bacteria that are specifically dysregulated in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208313. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208313>
- Duncan SH, Flint HJ. Proposal of a neotype strain (A1-86) for *Eubacterium rectale*. Request for an opinion. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2008;58(Pt 7):1735-1736. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.2008/004580-0>
- Steer T, Collins MD, Gibson GR, Hippe H, Lawson PA. *Clostridium hathewayi* sp. nov., from human faeces. *Systematic and Applied Microbiology*. 2001;24(3):353-357. <https://doi.org/10.1078/0723-2020-00044>
- Chassard C, Delmas E, Lawson PA, Bernalier-Donadille A. *Bacteroides xylanisolvens* sp. nov., a xylan-degrading bacterium isolated from human faeces. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2008;58(Pt 4):1008-1013. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.65504-0>
- Carbonero F, Benefiel AC, Gaskins HR. Contributions of the microbial hydrogen economy to colonic homeostasis. *Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology*. 2012;9(9):504-518. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.85>
- Levitt MD. Volume and Composition of Human Intestinal Gas Determined by Means of an Intestinal Washout Technic. *New England Journal of Medicine*. 1971;284(25):1394-1398. <https://doi.org/10.1056/nejm197106242842502>
- Ohsawa I, Nishimaki K, Yamagata K, Ishikawa M, Ohta S. Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008;377(4):1195-1198. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.10.156>
- Iketani M, Sekimoto K, Igarashi T, Takahashi M, Komatsu M, Sakane I, Takahashi H, Kawaguchi H, Ohtani-Kaneko R, Ohsawa I. Administration of hydrogen-rich water prevents vascular aging of the aorta in LDL receptor-deficient mice. *Scientific Reports*. 2018;8(1):16822. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35239-0>
- Li X, Li L, Liu X, Wu J, Sun X, Li Z, Geng YJ, Liu F, Zhou Y. Attenuation of Cardiac Ischaemia-reperfusion Injury by Treatment with Hydrogen-rich Water. *Current Molecular Medicine*. 2019;19(4):294-302. <https://doi.org/10.2174/1566524019666190321113544>
- Gao Q, Song H, Wang XT, Liang Y, Xi YJ, Gao Y, Guo QJ, LeBaron T, Luo YX, Li SC, Yin X, Shi HS, Ma YX. Molecular hydrogen increases resilience to stress in mice. *Scientific Reports*. 2017;7(1):9625. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10362-6>
- Nava GM, Carbonero F, Croix JA, Greenberg E, Gaskins HR. Abundance and diversity of mucosa-associated hydrogenotrophic microbes in the healthy human colon. *The ISME Journal*. 2012;6(1):57-70. <https://doi.org/10.1038/ismej.2011.90>
- Gottlieb K, Wachter V, Sliman J, Pimentel M. Review article: inhibition of methanogenic archaea by statins as a targeted management strategy for constipation and related disorders. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2016;43(2):197-212. <https://doi.org/10.1111/apt.13469>
- Mahnert A, Blohs M, Pausan MR, Moissl-Eichinger C. The human archaeome: methodological pitfalls and knowledge gaps. *Emerging Topics in Life Sciences*. 2018;2(4):469-482. <https://doi.org/10.1042/ETLS20180037>
- Cummings JH, Englyst HN. Measurement of starch fermentation in the human large intestine. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 1991;69(1):121-129. <https://doi.org/10.1139/y91-018>
- Beflin AM, Borresen EC, Kirkwood JS, Boot CM, Whitney AK, Lu S, Brown RJ, Broeckling CD, Ryan EP, Weir TL. Dietary supplementation with rice bran or navy bean alters gut bacterial metabolism in colorectal cancer survivors. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2017;61(1):10.1002/mnfr.201500905. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500905>
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361-70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
- Hammer HF, Fox MR, Keller J, Salvatore S, Basilisco G, Hammer J, Lopetuso L, Benninga M, Borrelli O, Dumitrascu D, Hauser B, Herszenyi L, Nakov R, Pohl D, Thapar N, Sonyi M; European H₂-CH₄-breath test group. European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients: European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Motility, and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition consensus. *United European Gastroenterology Journal*. 2022;10(1):15-40. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12133>
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеев С.А., Зольникова О.Ю., Корочанская Н.В., Медведев О.С., Полужктова Е.А., Симаненков В.И., Трухманов А.С., Хлынов И.Б., Цулаков В.В., Шифрин О.С., Ивашкин К.В., Лапина Т.Л., Маслеников Р.В., Фадеева М.В., Ульянин А.И. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению синдрома избыточного бактериального роста у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(3):68-85. Ivashkin VT, Maev IV, Abdulganieva DI, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Zolnikova OYu, Korochanskaya NV, Medvedev OS, Poluektova EA, Simanenko VI, Trukhmanov AS, Khlynov IB, Tukanov VV, Shifrin OS, Ivashkin KV, Lapina TL, Maslennikov RV, Fadeeva MV, Ulyanin AI. Practical recommendations of the Scientific Community to promote the clinical study of the human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association (RGA) for the diagnosis and treatment of bacterial overgrowth syndrome in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology*. 2022;32(3):68-85. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-3-68-85>
- Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Molecular Endocrinology*. 2014;28(8):1221-38. <https://doi.org/10.1210/me.2014-1108>
- Menni C, Lin C, Cecelja M, Mangino M, Matey-Hernandez ML, Keehn L, Mohny RP, Steves CJ, Spector TD, Kuo CF, Chowienczyk P, Valdes AM. Gut microbial diversity is associated with lower arterial stiffness in women. *European Heart Journal*. 2018;39(25):2390-2397. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy226>
- Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, Peterlin Z, Sipos A, Han J, Brunet I, Wan LX, Rey F, Wang T, Firestein SJ, Yanagisawa M, Gordon JJ, Eichmann A, Petti-Peterdi J, Caplan MJ. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(11):4410-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1215927110>
- Santisteban MM, Kim S, Pepine CJ, Raizada MK. Brain-Gut-Bone Marrow Axis: Implications for Hypertension and Related Therapeutics. *Circulation Research*. 2016;118(8):1327-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307709>
- Brugère JF, Borrel G, Gaci N, Tottey W, O'Toole PW, Malpuech-Brugère C. Archaeobiotics: proposed therapeutic use of archaea to prevent trimethylaminuria and cardiovascular disease. *Gut Microbes*. 2014;5(1):5-10. <https://doi.org/10.4161/gmic.26749>
- Sun X, Jiao X, Ma Y, Liu Y, Zhang L, He Y, Chen Y. Trimethylamine N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016;481(1-2):63-70. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.11.017>
- Liu H, Chen X, Hu X, Niu H, Tian R, Wang H, Pang H, Jiang L, Qiu B, Chen X, Zhang Y, Ma Y, Tang S, Li H, Feng S, Zhang S, Zhang C. Altera-

- tions in the gut microbiome and metabolism with coronary artery disease severity. *Microbiome*. 2019;7(1):68. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0683-9>
29. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, Wu S, Liu W, Cui Q, Geng B, Zhang W, Weldon R, Auguste K, Yang L, Liu X, Chen L, Yang X, Zhu B, Cai J. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017;5(1):1-19. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0222-x>
30. Verhaar BJH, Collard D, Prodan A, Levels JHM, Zwinderman AH, Bäckhed F, Vogt L, Peters MJL, Muller M, Nieuwdorp M, van den Born BH. Associations between gut microbiota, faecal short-chain fatty acids, and blood pressure across ethnic groups: the HELIUS study. *European Heart Journal*. 2020;41(44):4259-4267. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa704>
31. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике (конгресс РКО, 2015). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4-19. Consistent opinion of Russian experts on arterial stiffness assessment in clinical practice (RCO Congress, 2015). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2016;15(2):4-19 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19>
32. Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Фофанова Т.В., Бланова З.Н., Яровая Е.Б., Агеев Ф.Т., Бойцов С.А. Субклинические депрессия и тревога как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с низким и умеренным риском (по данным десятилетнего наблюдения). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2762. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2762>
33. Shandilya S, Kumar S, Kumar Jha N, Kumar Kesari K, Ruokolainen J. Interplay of gut microbiota and oxidative stress: Perspective on neurodegeneration and neuroprotection. *Journal of Advanced Research*. 2021;38:223-244. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.09.005>
34. Gebrayel P, Nicco C, Al Khodor S, Bilinski J, Caselli E, Comelli EM, Egert M, Giaroni C, Karpinski TM, Loniewski I, Mulak A, Reygnier J, Samczuk P, Serino M, Sikora M, Terranegra A, Ufnal M, Villeger R, Pichon C, Konturek P, Edeas M. Microbiota medicine: towards clinical revolution. *Journal of Translational Medicine*. 2022;20(1):111. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03296-9>
35. Liang J, Zhao Y, Xi Y, Xiang C, Yong C, Huo J, Zou H, Hou Y, Pan Y, Wu M, Xie Q, Lin Q. Association between Depression, Anxiety Symptoms and Gut Microbiota in Chinese Elderly with Functional Constipation. *Nutrients*. 2022;14(23):5013. <https://doi.org/10.3390/nu14235013>
36. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *American Journal of Gastroenterology*. 2020;115(2):165-178. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000501>

Поступила 18.01.2024

Received 18.01.2024

Принята к публикации 19.04.2024

Accepted 19.04.2024

Индекс производительности миокарда левого желудочка (Tei-индекс) как ранний маркер кардиотоксичности противоопухолевой терапии

© В.А. РОДИОНОВА¹, П.А. ЛЕБЕДЕВ², Е.В. ПАРАНИНА², В.П. КУЗЬМИН³

¹ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

³ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова, Самара, Россия

Резюме

Рак молочной железы — наиболее распространенная форма онкологической патологии у женщин. Препараты антрациклинового ряда являются наиболее распространенными средствами полихимиотерапии (ПХТ) у этой категории пациентов. Их применение сопряжено с кардиотоксичностью (КТ), которая проявляется прежде всего миокардиальной дисфункцией. Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) — классический параметр сократительной функции — подвергнута критике как зависимый от квалификации оператора и качества изображения маркер КТ. Клиническая практика нуждается в простых, надежных методах выявления КТ с помощью доступных интегральных параметров. В прагматичном клиническом исследовании авторы показали высокую чувствительность индекса производительности миокарда левого желудочка (Tei-индекса) как маркера КТ в сравнении с ФВЛЖ, увеличением высокочувствительного тропонина (сTnl) и концевоего предшественника натрийуретического пептида (NTproBNP), а также параметрами variability ритма сердца (BPC).

Ключевые слова: рак молочной железы, полихимиотерапия, индекс производительности миокарда, индекс Tei, кардиотоксичность, эхокардиография, variability ритма сердца, фракция выброса левого желудочка.

Информация об авторах:

Родионова В.А. — <https://orcid.org/0009-0008-7271-8077>

Лебедев П.А. — <https://orcid.org/0000-0003-1404-7099>

Паранина Е.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7021-4061>

Кузьмин В.П. — <https://orcid.org/0000-0002-7019-650X>

Автор, ответственный за переписку: Паранина Е.В. — e-mail: eles77@list.ru

Как цитировать:

Родионова В.А., Лебедев П.А., Паранина Е.В., Кузьмин В.П. Индекс производительности миокарда левого желудочка (Tei-индекс) как ранний маркер кардиотоксичности противоопухолевой терапии. *Кардиологический вестник*. 2024;19(4-2):137–143. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin202419042137>

Left ventricular myocardial performance index (Tei index) as an early marker of cardiotoxicity in antitumor therapy

© V.A. RODIONOVA¹, P.A. LEBEDEV², E.V. PARANINA², V.P. KUZMIN³

¹Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia;

²Samara State Medical University, Samara, Russia;

³Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia

Abstract

Breast cancer is the most common cancer in women. Anthracycline drugs are the most common for chemotherapy in these patients. This therapy is associated with cardiotoxicity and primarily myocardial dysfunction. Left ventricular ejection fraction as a classic parameter of contractility has been criticized as a cardiotoxicity marker dependent on operator and image quality. Clinical practice requires simple and significant methods for diagnosis of cardiotoxicity using available integral parameters. In clinical study, the authors demonstrated high sensitivity of the left ventricular myocardial performance index (Tei index) as a marker of cardiotoxicity in comparison with LVEF, increase of high-sensitivity troponin (сTnl) and terminal natriuretic peptide precursor (NTproBNP), as well as heart rate variability (HRV) parameters.

Keywords: breast cancer, chemotherapy, myocardial performance index, Tei index, cardiotoxicity, echocardiography, heart rate variability, left ventricular ejection fraction.

Information about the authors:

Rodionova V.A. — <https://orcid.org/0009-0008-7271-8077>
Lebedev P.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1404-7099>
Paranina E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7021-4061>
Kuzmin V.P. — <https://orcid.org/0000-0002-7019-650X>
Corresponding author: Paranina E.V. — e-mail: eles77@list.ru

To cite this article:

Rodionova VA, Lebedev PA, Paranina EV, Kuzmin VP. Left ventricular myocardial performance index (Tei index) as an early marker of cardiotoxicity in antitumor therapy. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(4-2):137–143. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin202419042137>

Актуальность. Одними из самых эффективных противоопухолевых препаратов при лечении солидных опухолей и гемобластозов являются препараты антрациклинового ряда [1]. Их применение связано с дозозависимой кардиотоксичностью (КТ), которая чаще всего фиксируется в виде систолической дисфункции левого желудочка (СДЛЖ) [2, 3]. Во время и сразу после прекращения терапии доксорубицином сердечная дисфункция выявляется у 9–26% пациентов, при лечении трастузумабом — в 13–17% и в 27–34% — при их комбинации [4]. Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), выполняемая исходно и повторно, рекомендуется для выявления связанной с полихимиотерапией (ПХТ) СДЛЖ благодаря своей широкой доступности и низкой стоимости [5]. Однако снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) является относительно поздним проявлением КТ [6]. На точность определения ФВЛЖ влияют геометрические допущения, внутриисследовательская и межисследовательская вариабельность, квалификация исследователей. Международные руководства отдают предпочтение исследованию глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS), которая при очевидных преимуществах зависима от оператора и не характеризуется повсеместной доступностью. Метод тканевой доплерографии в импульсном режиме фактически не имеет ограничений со стороны качества изображения, рутинно применяется в реальной клинической практике, обладает низкой зависимостью от квалификации исследователя и способен отражать сократительную и релаксационную способность миокарда ЛЖ [7]. Важно и то, что диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) при развитии, например, антрациклиновой КТ, предшествует нарушению СДЛЖ [8]. Поэтому представляется актуальным изучение роли индекса производительности миокарда левого желудочка (ИПМЛЖ), известного как индекс Tei (по фамилии автора, предложившего его в 1995 г.) [9]. Роль ИПМЛЖ в выявлении КТ в настоящее время не определена [10], но находит все больше сторонников.

Цель работы — определить возможности ИПМЛЖ в идентификации антрациклиновой кардиотоксичностью у пациенток с раком молочной железы (РМЖ) в сопоставлении с параметрами ЭхоКГ, холтеровского мониторирования электрокардиографии (ХМ ЭКГ), вариабельности сердечного ритма (ВСР).

Материал и методы

В проспективное одноцентровое исследование было включено 138 женщин, последовательно поступивших

в Самарский областной клинический онкологический диспансер в период с 15.01.2018 г. по 14.12.2020 г. с диагнозом: «РМЖ T1-3N0-1M0», группа IIА-В, средний возраст 52 ± 10 лет, получившие от 4 до 8 курсов полихимиотерапии (ПХТ) (доксорубицин, циклофосфамид, паклитаксел). Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь (58 человек), сахарный диабет 2-го типа (6 человек).

Критерии исключения: известный диагноз ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушения ритма сердца (хроническая фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия 3-го класс и выше по Royan), удлинённый QTc, пороки клапанов сердца, получаемая ранее ПХТ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIА-стадии и выше, хроническая болезнь почек (ХБП) 3 стадии и выше. Все пациенты дали письменное информированное согласие для участия в исследовании.

Алгоритм обследования включал наблюдение онколога и кардиолога на всех этапах с оценкой лабораторных и инструментальных методов исследования до ПХТ, в конце 4-го и 8-го курса ПХТ, через 3 мес и до 4 лет после завершения лечения. Показанием к внеочередному обследованию было активное обращение по поводу ухудшения состояния.

Лабораторные методы помимо общего анализа крови и рутинных биохимических параметров включали определение сTnI и NTproBNP. Для определения сTnI в сыворотке крови использовался хемилуминесцентный иммунный анализ — тест Access Accu TnI Beckman Coulter с нижним порогом чувствительности 0,01 нг/мл и верхней границей нормы 0,03 нг/мл. Инструментальные исследования включали ЭКГ в 12 отведениях, ХМ ЭКГ (система ХМ ЭКГ Philips) с определением параметров ВСР, трансторакальную ЭхоКГ. Пациенткам были проведены комплексные ЭхоКГ-исследования с доплеровским анализом, выполненные одним опытным оператором на аппарате LOGIQ S8 (General Electric, США) в соответствии с принятыми стандартами. Биплановая ФВЛЖ рассчитывалась с использованием модифицированного правила Симпсона, при этом значение 50% и более считалось нормальным. Фазы сердечного цикла определялись в соответствии с рисунком, расчет ИПМЛЖ осуществлялся по формуле:

$$\text{ИПМЛЖ} = \frac{A - ET}{ET}$$

Измерения проводились в трех последовательных сердечных циклах с последующим усреднением. Верхняя граница нормы в положении лежа соответствует 0,42 [11].

КТ определялась согласно рекомендациям Американского и Европейского обществ кардиологов и критери-

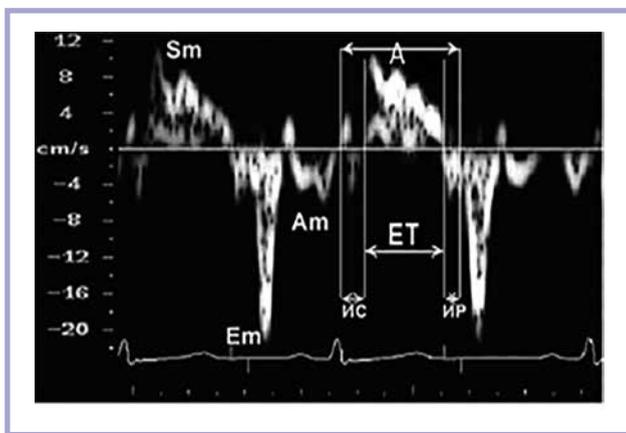
ям РКО [12]. Суммарный сердечно-сосудистый риск оценивался по шкале SCORE. Качество жизни определялось по опроснику SF 36 Health Status Survey. Также известно, что параметры вентилиации отражают состояние здоровья и могут быть использованы как предикторы сердечно-сосудистых исходов [13]. Поэтому мы включили основные параметры пневмотахографии с целью выяснения, в какой степени они могут быть предикторами КТ ПХТ.

Статистический анализ данных выполняли в среде пакета SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NewYork, USA, лицензия № 5725-A54). Проверку соответствия нормальному закону распределения выполняли по критерию Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде среднего значения и его ошибки $M \pm SD$ при близкой к нормальной форме распределения. Сравнение количественных показателей в проведено для независимых групп с помощью критериев Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Период наблюдения составил от 4 до 60 мес (5 лет), в среднем 2,6 года. ПХТ состояла из 4–8 циклов внутривенного лечения (доксорубин 60 мг/м²; циклофосфамид 600 мг/м² с перерывом 20 дней, паклитаксел еженедельно 80 мг/м². Четыре курса данной терапии получили 88 пациенток, 6–8 курсов — 50 пациенток. Из 138 включенных в исследование 31 (22%) пациентка была потеряна для наблюдения после 4 циклов ПХТ.

Все пациентки по результатам наблюдения разделены на группу без признаков кардиотоксичности (возраст $51,94 \pm 10,05$ года) и группу с симптомами, которые могли быть определены как КТ у 9 пациенток (возраст $51,38 \pm 7,67$ года). В таблицах приведены параметры в группах исходно, а также в ходе ПХТ. Соответственно в группе без развившейся кардиотоксичности — на момент окончания лечения, в группе КТ — на момент выявления КТ.



Способ расчета ИПМЛЖ по тканевой доплерограмме в импульсном режиме латеральной части фиброзного кольца митрального клапана (ФМКК).

ET — период изгнания левого желудочка; A — сумма фаз изоволюмического сокращения, изгнания и релаксации ЛЖ; IC — время изоволюмического сокращения; IP — время изоволюмического расслабления; Am — пиковая скорость ФМКК, соответствующая предсердному сокращению; Em — пиковая скорость ФМКК в фазу быстрого наполнения. Sm — пик систолической подвижности ФМКК.

Analysis of the left ventricular myocardial performance index using tissue Doppler echocardiography of the lateral part of the mitral annulus.

Все пациентки с КТ имели клинические проявления — общую слабость, снижение показателей физического и психологического здоровья по опроснику — у 9 человек, снижение артериального давления (АД) — у 2 пациенток, боли неиншемиического характера — у 7 из 9, повышение уровня сTnI — у 9, левожелудочковая эктопическая активность значительно увеличивалась у 5 из них без клинических проявлений острой сердечной недостаточности. По данным ЭКГ, регистрировались изменения реполяризации (снижения амплитуды, инверсия зубца Т в грудных отведениях), депрессия сегмента ST на 1–1,5 мм, удлинение QTc. У 2 больных с развившейся КТ такие симптомы диагностированы в процессе неадыювантной химиотерапии (2–4 курса), у 3 — в процессе адыювантной химиотерапии (5–8 курсов), у 4 — через 6–12 мес после проведения химиотерапии. То есть период, в течение которого выявлена КТ, во всех случаях не превышал 1,5 года. Этот результат совпадает с данными исследования ($n=2625$ больных, леченных антрациклинами), включая 51% женщин с РМЖ, средний период наблюдения 5,2 года, в котором у 98% КТ наблюдалось в течение года с момента прекращения ПХТ [14].

По данным литературы, увеличение концентрации сTnI в ходе ПХТ более чувствительно отражает повреждение миокарда, чем ФВЛЖ, почти в 12 раз увеличивая шансы на дисфункцию ЛЖ, а его отрицательная прогностическая ценность составляет 93% [15]. КТ верифицирована повышением уровня сTnI и NTproBNP у всех 9 пациенток. Случаев бессимптомного значимого повышения сTnI и/или NT-proBNP нами не выявлено. Эти данные входят в противоречие с полученными в ходе исследования ICON-ONE-результатами, что может объясняться меньшей чувствительностью тропонинового теста в нашем исследовании. В открытом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) ICON-ONE с преимущественным включением женщин с РМЖ в возрасте 51 года, получавшим ПХТ антрациклинами 180 мг/м², умеренное повышение сTnI крови наблюдалось в 25%, в то время как дисфункция ЛЖ по данным ЭхоКГ выявлялась только у 1,1%. В ходе наблюдения также отмечался небольшой прирост натрийуретического пептида (маркера перегрузки объемом), но ни сTnI, ни ФВЛЖ не обнаруживали связи с этим повышением [16].

В нашей работе все симптомные случаи КТ, составившие 6,5% от включенных пациентов, характеризовались увеличением сTnI в среднем в 368 раз и NTproBNP более чем в 10 раз, что, несомненно, должно трактоваться как острое проявление антрациклиновой кардиомиопатии (АКМП). Выявление КТ и ее выраженности является серьезной причиной для вторичной профилактики КТ — подключения кардиопротективных препаратов, рассмотрения альтернативных методов лечения рака [17]. Поэтому всем пациенткам с КТ нами назначены препараты из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и β -блокаторы (табл. 1). Тем не менее изменения ФВЛЖ тяжелой степени кардиотоксичности [12] (снижение ФВЛЖ $\geq 10\%$, менее 49%) диагностировали только в 1 случае у больной 65 лет в процессе адыювантной ПХТ. У остальных ФВЛЖ оставалась без изменений. На фоне отмены ПХТ и лечения КТ в процессе динамического наблюдения только у 3 женщин в дальнейшем (до 6 мес) отмечалось снижение ФВЛЖ легкой степени [12] ($>10\%$ от исходного уровня с конечным значением $>50\%$), у остальных 5 — ФВЛЖ значимо не изменялась.

Таблица 1. Клинико-инструментальные параметры исходно и в ходе ПХТ в зависимости от выявленной симптомной КТ

Table 1. Baseline and post-chemotherapy parameters depending on symptomatic cardiotoxicity

Параметры	Исходные параметры		Параметры в ходе ПХТ	
	КТ нет, n=129	КТ, n=9	КТ нет, n=98	КТ, n=9
Суммарный риск	2,44±2,19	4,57±1,41	—	—
Физическое здоровье	46,22±9,08	39,39±8,84	44,59±5,48	31,01±3,08*
Психологическое здоровье	42,94±11,80	36,14±9,25	42,09±9,27	30,93±10,10*
ИМТ, %	28,81±5,17	28,90±5,07	28,79±5,12	32,00±5,83
Объем талии, см	92,59±12,06	95,47±9,84	91,71±12,78	103,00±8,83
САД, мм рт. ст.	132,76±19,39	130,87±15,12	131,82±18,88	132,50±10,61
ДАД, мм рт. ст.	83,52±11,34	81,26±8,22	83,03±10,94	90,00±8,14
Тропонин I, нг/мл	0,01±0,00	0,01±0,01	0,01±0,00	3,68±3,61*
NT-proBNP, пг/мл	36,35±40,54	46,44±32,42	42,93±44,89	470,44±67,42*
Гемоглобин, г/л	131,77±11,30	131,17±16,55	130,88±11,10	130,14±15,01
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,39±0,41	4,15±0,56	4,35±0,39	4,14±0,43
СОЭ, мм/ч	11,93±8,87	9,59±4,90	13,61±8,30	10,55±5,81
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	237,43±68,49	249,64±45,81	230,62±73,20	248,50±58,70
Гематокрит, %	38,37±2,67	37,55±3,34	37,92±2,59	36,97±2,28
Креатинин, ммоль/л	76,06±14,25	85,76±15,76	77,16±13,02	96,76±13,76
СКФ, мл/мин	77,17±16,34	70,75±17,65	76,29±15,20	66,50±17,41
Глюкоза, ммоль/л	5,72±1,15	5,68±1,34	5,71±1,18	5,63±0,51
СРБ, мг/л	2,76±8,34	3,90±6,31	2,89±9,32	4,73±7,44
АЛАТ, ЕД/л	22,25±14,64	23,41±19,12	25,24±16,66	27,39±12,33
АСАТ, ЕД/л	22,52±8,90	25,33±10,13	25,19±10,98	28,94±9,18
Холестерин, ммоль/л	5,99±1,35	5,94±1,39	6,06±1,37	6,08±1,39
ЛПНП, ммоль/л	3,65±1,16	3,37±1,35	3,73±1,14	3,70±1,35
Триглицериды, ммоль/л	1,32±0,51	1,53±0,84	1,26±0,39	1,55±0,91

Примечание. * — $p < 0,05$ достоверность в сравнении с исходным параметром в одноименной группе; Δ — $p < 0,05$ достоверность в сравнении с группой без кардиотоксичности. Здесь и в табл. 2 и 3: ПХТ — полихимиотерапия; КТ — кардиотоксичность. ИМТ % — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СРБ — С-реактивный белок; АЛАТ — аланинаминотрансфераза; АСАТ — аспартатаминотрансфераза; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

Средние значения ФВЛЖ в группе с КТ достоверно не отличались от исходных (табл. 2). Это дает основание оценивать параметр ФВЛЖ как малочувствительный критерий. Другие традиционные параметры ЭхоКГ, характеризующие линейные размеры и объемы полостей левых отделов сердца, трансмитральный поток и суррогатный критерий легочной гипертензии (систолический градиент на трикуспидальном клапане) также достоверно не изменялись.

В противоположность этому у каждого пациента с КТ на фоне ПХТ отмечалось повышение ИПМЛЖ (Tei-индекса) выше референсных значений, что отразилось и на увеличении этого параметра в целом по группе ($p < 0,05$), (табл. 3). Как сказано выше, индекс ИПМЛЖ привлекателен тем, что включает как систолический, так и диастолический временные интервалы [18] и представляет собой числовое значение, отражающее длительность фаз сокращения/расслабления (в которых не происходит перемещения крови) к длительности выброса ЛЖ (см. рисунок). К преимуществам ИПМЛЖ относится отсутствие зависимости от частоты сердечных сокращений, преднагрузки и постнагрузки [19], возможность использования при нерегулярном сердечном ритме.

На моделях АКМП показано, что КТ начинается с изменений ДДЛЖ с последующим прогрессированием в СДЛЖ [20]. Таким образом, такой инструмент оценки, как ИПМЛЖ, может позволить обнаружить кардиотоксичность с большей чувствительностью, чем ФВЛЖ. В недавно опубликованном исследовании ИПМЛЖ оказался настолько чувствительным, что предсказывал последующее снижение ФВЛЖ в ходе ПХТ [21]. В первом метаанализе, посвященном ИПМЛЖ, включавшем 800 пациентов с онкопатологией в возрасте 46–62 лет, в 11 из 13 исследований [22] было установлено, что этот индекс способен отражать КТ. В пяти исследованиях этот параметр был более чувствительным, чем ФВЛЖ в выявлении субклинической КТ. Однако до сих пор не ясно, насколько он в этом превосходит ФВЛЖ и GLS и как его повышение соотносится с клиническими исходами КТ.

Полученные нами результаты подтверждают имеющиеся литературные данные о ценности ИПМЛЖ как маркера КТ более чувствительного и надежного, чем ФВЛЖ [23, 24]. Интересно, что еще у 14 пациенток без клинических проявлений повышение ИПМЛЖ выше референсных значений: 0,42 не сопровождалось повышением cTnI

Таблица 2. Параметры ЭхоКГ исходно и в ходе ПХТ в зависимости от выявленной симптомной КТ
Table 2. Baseline and post-chemotherapy echocardiography parameters on symptomatic cardiotoxicity

Параметры	Исходные параметры		Параметры в ходе ПХТ	
	КТ нет, n=129	КТ, n=9	КТ нет, n=98	КТ, n=9
ФВЛЖ, %	59,39±5,06	59,54±3,35	59,51±5,00	58,62±3,48
КСР, см	3,24±0,33	3,29±0,41	3,27±0,30	3,23±0,44
КДР, см	4,84±0,45	4,91±0,46	4,82±0,39	4,89±0,49
КСО, мл	35,50±11,48	38,30±10,13	36,52±10,03	37,37±12,22
КДО, мл	80,25±20,89	84,90±25,50	77,90±15,38	84,63±27,48
ТМЖП, см	0,91±0,15	0,84±0,14	0,90±0,50	0,84±0,10
ТЗСлж, см	0,86±0,14	0,81±0,13	0,86±0,10	0,81±0,05
Е/А	1,02±0,27	0,98±0,28	0,97±0,16	0,89±0,26
Площадь ЛП, см ²	19,31±3,54	18,29±3,93	19,37±2,32	18,33±2,12
IVRT, мс	59,61±14,93	72,50±13,38	58,55±10,17	67,33±13,20
DT, мс	143,15±32,96	144,90±43,08	140,23±25,17	131,40±23,34
ТК гр, мм рт. ст.	19,47±6,55	22,81±6,25	25,34±5,70	27,21±4,65
Индекс Tei	0,37±0,04	0,38±0,03	0,42±0,07	0,52±0,03* Δ

Примечание. * — $p < 0,05$ достоверность в сравнении с исходным параметром в одноименной группе; Δ — $p < 0,05$ достоверность в сравнении с группой без кардиотоксичности. КСР — конечно-систолический размер левого желудочка (ЛЖ); КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка; КСО — конечно-систолический объем ЛЖ; КДО — конечно-диастолический объем ЛЖ; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС — толщина задней стенки ЛЖ; ЛП — левое предсердие; IVRT — время изоволюметрического расслабления ЛЖ; DT — период замедления трансмитрального потока; ТК гр — градиент давления в систолу на трикуспидальном клапане.

Таблица 3. Параметры ЭКГ и суточного ХМ ЭКГ у больных РМЖ исходно и в ходе ПХТ в зависимости от выявленной симптомной КТ
Table 3. Baseline and post-chemotherapy ECG and Holter ECG monitoring data in patients with breast cancer depending on symptomatic cardiotoxicity

Параметры	Исходные параметры		Параметры в ходе ПХТ	
	КТ нет, n=129	КТ, n=9	КТ нет, n=98	КТ, n=9
ЧСС	69,60±10,57	74,09±14,43	71,50±11,44	76,09±14,43
QRS, мс	84,16±18,18	85,39±15,44	83,44±19,33	83,91±17,35
PQ, мс	149,89±29,75	137,66±15,33	151,91±29,33	139,74±17,82
Q-T, мс	380,05±46,85	377,39±59,62	382,19±45,78	378,24±57,41
Минимальная ЧСС, уд. в мин.	52,67±13,51	50,65±7,32	50,34±10,63	53,38±6,20
Средняя ЧСС, уд. в мин.	77,31±8,35	76,45±11,13	76,39±6,11	79,31±10,05
Максимальная ЧСС, уд. в мин.	134,58±18,14	143,95±20,25	141,50±24,07	153,30±23,17
Циркадный индекс	1,28±0,10	1,20±0,15	1,30±0,12	1,26±0,15
SDANN, мс	127,72±36,21	121,57±25,15	129,34±37,15	124,30±23,10
SDNN, мс	142,32±51,52	133,00±28,86	143,10±40,05	131,45±23,76
RMSSD, мс	34,26±20,53	37,32±16,22	32,19±23,33	35,36±13,35
Среднее QTc, мс	433,27±36,98	454,35±33,67	437,33±23,65	456,44±24,13
Общее число НЖЭС	27,65±24,23	63,81±56,46	39,34±24,15	143,88±73,30*
QTc>450, мс %	25,61±25,43	43,75±34,50	34,90±21,19	67,90±23,20*

Примечание. * — $p < 0,05$ достоверность в сравнении с исходным параметром в одноименной группе; Δ — $p < 0,05$ достоверность в сравнении с группой без кардиотоксичности. ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование; RMSSD — квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар кардиоинтервалов; SDANN — стандартное отклонение усредненных нормальных синусовых интервалов R-R всех 5-минутных периодов за все время наблюдения; SDNN — среднеквадратичное отклонение кардиоинтервалов; QTc — нормированный параметр длительности электрической систолы желудочков; НЖЭС — наджелудочковые экстрасистолы.

(0,01±0,001 нг/мл) и NTproBNP (66±44 пг/мл), что вполне объяснимо как субклиническая КТ.

В процессе лечения величина ИПМЛЖ у 4 больных вернулась к исходным значениям, и у остальных 5 она была достоверно выше ($p > 0,05$). Данные табл. 3, в которые включены основные параметры ЭКГ, ВСР, полученные при

суточном мониторировании, также не были чувствительными к кардиотоксичности, за исключением того, что пропорция пациентов с QTc>450мс при КТ увеличилась, так же как и количество наджелудочковых экстрасистол. Подобные изменения были подтверждены как неспецифические признаки кардиотоксичности, связанной с ПХТ [16].

В задачи первичной профилактики КТ входят стратификация риска, основанная на подходах в определении суммарного риска аналогично популяционному с учетом специфических параметров, к которым относятся тип ПХТ и обязательно дозировки ее компонентов [12]. В нашем исследовании не было ни одного параметра, который мог бы рассматриваться как предиктор КТ. В том числе исходные параметры пневмотахографии в группах с КТ и без нее достоверно не различались: жизненная емкость легких: $93,02 \pm 15,14$ и $102,31 \pm 12,62$ ($p=0,735$); форсированная жизненная емкость легких: $89,27 \pm 13,79$ и $100,81 \pm 14,19$ ($p=0,264$); объем форсированного выдоха за 1 с: $90,57 \pm 13,22$ и $99,56 \pm 14,00$ ($p=0,811$); индекс Тиффно: $97,83 \pm 10,96$ и $94,56 \pm 11,99$ ($p=0,719$).

Таким образом, это прагматичное исследование, выполненное в условиях реальной клинической практики, позволяет оценить ИПМЛЖ как интегральный параметр дисфункции ЛЖ, отражающий кардиотоксичность ПХТ с большей чувствительностью, чем маркеры повреждения миокарда — сТпИ и NTproBNP, а также ФВЛЖ. Высокая информативность, низкая зависимость параметра от оператора, класса аппарата и от качества визуализации, незначительная трудоемкость — все эти параметры позволяют рекомендовать ИПМЛЖ для динамического контроля левожелудочковой дисфункцией у пациентов, получающих ПХТ. Установление отрезных cut off-значений ИПМЛЖ для выявления КТ вызывает трудность, связанную с тем, что само понятие субклинической кардиотоксичности неопределенно [6]. Другими словами, задача формулируется в виде вопроса: какое изменение параметра ИПМЛЖ соответствует клинически значимому повреждению миокарда, вероятность которого существует в том числе и в отдаленном периоде, намного превышающем период наблюдения? Этот вопрос, который можно адресовать к любому новому обсуждаемому в качестве маркера КТ параметру, остается без ответа. К задачам будущих исследований относится и то, насколько основанная на использовании обсуждаемого критерия вторичная профилактика способна обеспечить большую эффективность в купировании кардиотоксичности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Varghese SS, Eekhoudt CR, Jassal DS. Mechanisms of anthracycline-mediated cardiotoxicity and preventative strategies in women with breast cancer. *Mol Cell Biochem*. 2021 Aug;476(8):3099-3109. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04152-y>
2. Padegimas A, Clasen S, Ky B. Cardioprotective strategies to prevent breast cancer therapy-induced cardiotoxicity. *Trends Cardiovasc Med*. 2020 Jan;30(1):22-28. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.01.006>
3. Giordano SH, Lin YL, Kuo YF, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Decline in the use of anthracyclines for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 20;30(18):2232-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.1273>
4. Narayan HK, Finkelman B, French B, Plappert T, Hyman D, Smith AM, et al. Detailed Echocardiographic Phenotyping in Breast Cancer Patients: Associations With Ejection Fraction Decline, Recovery, and Heart Failure Symptoms Over 3 Years of Follow-Up. *Circulation*. 2017. April 11;135(15):1397-412.
5. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, et al. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:77-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.035>
6. Chung R, Ghosh AK, Banerjee A. Cardiotoxicity: precision medicine with imprecise definitions. *Open Heart*. 2018 Jul 25;5(2):e000774. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000774>
7. Di Lisi D, Bonura F, Macaione F, Peritore A, Meschisi M, Cuttitta F, Novo G, D'Alessandro N, Novo S. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of the tissue Doppler in the early diagnosis of left ventricular dysfunction. *Anticancer Drugs*. 2011 Jun;22(5):468-72. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e3283443704>
8. Patel CD, Balakrishnan VB, Kumar L, Naswa N, Malhotra A. Does left ventricular diastolic function deteriorate earlier than left ventricular systolic function in anthracycline cardiotoxicity? *Hell J Nucl Med*. 2010 Sep-Dec;13(3):233-7.
9. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol*. 1995 Aug;26(2):135-6.
10. Ayhan SS, Özdemir K, Kayrak M, Bacaksiz A, Vatankulu MA, Eren Ö, Koc F, Duman C, Gülec H, Demir K, Ari H, Sönmez O, Gök H. The evaluation of doxorubicin-induced cardiotoxicity: comparison of Doppler and tissue Doppler-derived myocardial performance index. *Cardiol J*. 2012;19(4):363-8. <https://doi.org/10.5603/cj.2012.0066>
11. Субклиническая диастолическая дисфункция левого желудочка и артериальная гипертензия: монография / П.А. Лебедев, О.Ф. Ивано-

Выводы

Частота симптомной кардиотоксичности у пациенток с РМЖ, получающих ПХТ с использованием доксорубицина, циклофосфида, паклитаксела, составляет 6,5% и преимущественно развивается в течение первого года с момента окончания ПХТ.

Все выявленные случаи симптомной кардиотоксичности имели клинические проявления с миокардиальным повреждением, верифицированным многократным повышением активности тропонина и конечного предшественника натрийуретического гормона.

У всех пациентов с симптомной кардиотоксичностью ИПМЛЖ был значительно увеличен без достоверной динамики фракции выброса левого желудочка.

У 14 (10%) пациенток в ходе ПХТ выявлялось увеличение ИПМЛЖ без динамики фракции выброса левого желудочка, без увеличения уровня высокочувствительного тропонина и натрийуретического пептида, что может соответствовать субклинической токсичности. В этих условиях снижение ФВЛЖ является малочувствительным маркером кардиотоксичности.

Дополнительными проявлениями кардиотоксичности могут быть наджелудочковые экстрасистолы и увеличение продолжительности электрической систолы желудочков без значимой динамики параметров variability ритма сердца.

Изученный в работе набор клинических, лабораторных и инструментальных параметров не позволяет предсказывать кардиотоксичность ПХТ.

Участие авторов:

Разработка концепции, проведение исследования: Родионова В.А.

Подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи: Лебедев П.А.

Подготовка и редактирование текста: Паранина Е.В.

Проведение исследования: Кузьмин В.П.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

- ва, Е. В. Паранина, И.П. Введенская; под общей ред. П.А.Лебедева; ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ. Самара: ООО «ОФОРТ», 2019. 67с. ISBN 978-5-473-01239-2
Lebedev PA, Ivanova OF, Paraniina EV, Vvedenskaya IP. Pod obshchej red. PA Lebedeva; FGBOU VO SamGMU MZ RF.-Samara: OOO .OFORT., 2019. — 67s (In Russ.)
12. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703.
Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I. et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. (In Russ.)
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4703>
 13. Kulbacka-Ortiz K, Triest FJJ, Franssen FME. et al. Restricted spirometry and cardiometabolic comorbidities: results from the international population based BOLD study. *Respir Res*. 2022 Feb 17;23(1):34.
<https://doi.org/10.1186/s12931-022-01939-5>
 14. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G. et al. Improvement With Heart Failure Therapy. *Circulation*. 2015. June 2;131(22):1981-8.
 15. Zamorano JL, Gottfridsson C, Asteggiano R. et al. The cancer patient and cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020 Dec;22(12):2290-2309.
<https://doi.org/10.1002/ehf.1985>
 16. Cardinale D, Ciceri F, Latini R. et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: a multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: the International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer*. 2018;94:126-137.
 17. Alexandre J, Cautela J, Ederhy S. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. *J Am Heart Assoc*. 2020 Sep 15;9(18):e018403.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018403>
 18. Ayhan SS, Özdemir K, Kayrak M. et al. The evaluation of doxorubicin-induced cardiotoxicity: comparison of Doppler and tissue Doppler-derived myocardial performance index. *Cardiol J*. 2012;19(4):363-8.
<https://doi.org/10.5603/cj.2012.0066>
 19. Goroshi M, Chand D. Myocardial Performance Index (Tei Index): A simple tool to identify cardiac dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Indian Heart J*. 2016 Jan-Feb;68(1):83-7.
<https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.06.022>
 20. Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Грамович В.В. и др. Соотношение диастолической и систолической дисфункции миокарда при доксорубициновой кардиомиопатии. *Кардиологический вестник*. 2018;13(2):48-52.
Lakomkin VL, Abramov AA, Gramovich VV. et al. Relationship between diastolic and systolic myocardial dysfunction at doxorubicin cardiomyopathy. *Russian Cardiology Bulletin*. 2018;13(2):48-52. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin201813248>
 21. Puzzovivo A, Fioretti AM, Minoia C, Villoni R. et al. Echocardiography Monitoring during Anthracycline Administration in Hodgkin and Non-Hodgkin's Lymphoma: The Tei Index Evaluation. *J Pers Med*. 2022 Feb 16;12(2):290. <https://doi.org/10.3390/jpm12020290>
 22. Bennett S, Cubukcu A, Wong CW. et al. The role of the Tei index in assessing for cardiotoxicity from anthracycline chemotherapy: a systematic review. *Echo Res Pract*. 2021 May 7;8(1):R1-R11.
<https://doi.org/10.1530/ERP-20-0013>
 23. Zhang CJ, Pei XL, Song FY. et al. Early anthracycline-induced cardiotoxicity monitored by echocardiographic Doppler parameters combined with serum hs-cTnT. *Echocardiography*. 2017 Nov;34(11):1593-1600.
<https://doi.org/10.1111/echo.13704>
 24. Mizia-Stec K, Gościńska A, Mizia M. et al. Anthracycline chemotherapy impairs the structure and diastolic function of the left ventricle and induces negative arterial remodeling. *Kardiologia Polska*. 2013;71:681-690.
<https://doi.org/10.5603/KP.2013.0154>

Поступила 29.01.2024
Received 29.01.2024
Принята к публикации 26.03.2024
Accepted 26.03.2024

Эффективность риск-управляемой тактики профилактики дисфункции сердца, связанной с кардиотоксичным противоопухолевым лечением, у больных HER2-позитивным раком молочной железы

© М.В. ВИЦЕНЯ¹, А.В. ПОТЕХИНА¹, С.В. ГАВРЮШИНА¹, Н.М. ИБРАГИМОВА¹, Р.В. ГУЧАЕВ¹,
М.Б. СТЕНИНА², М.А. ФРОЛОВА², Ф.Т. АГЕЕВ¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Введение. Назначение кардиопротективных препаратов при выявлении ранних признаков кардиотоксичности (КТ), таких как повышение сердечных тропонинов и снижение общей продольной деформации (GLS) левого желудочка (ЛЖ), лежит в основе риск-управляемой тактики кардиологического ведения (РУТ), направленного на профилактику дисфункции сердца у больных, получающих потенциально кардиотоксичное противоопухолевое лечение (ПОЛ).

Цель. Сравнить эффективность РУТ кардиологического ведения больных HER2-позитивным раком молочной железы (РМЖ), получающих кардиотоксичное ПОЛ, с обычной клинической практикой (ОКП).

Материал и методы. 120 больных HER2-позитивным РМЖ медиана возраста 48,5 [41,0; 58,0] лет, которым показано ПОЛ, включающее антрациклины и трастузумаб, были рандомизированы в группу РУТ (назначение/коррекция кардиопротективной терапии при концентрации высокочувствительного тропонина I (вч-Тн I), превышающей порог референсных значений, и/или относительном снижении GLS ЛЖ более 15% от исходной величины) ($n=80$) и группу больных, наблюдение которых осуществлялось в условиях ОКП ($n=40$). Исходно и после окончания ПОЛ всем больным проводилось общеклиническое обследование, эхокардиография. Первичной конечной точкой было изменение фракции выброса (ФВ) ЛЖ после окончания ПОЛ по сравнению с исходным (Δ ФВ).

Результаты. Наблюдение завершили у 72 и 32 пациенток из групп РУТ и ОКП соответственно. Доля больных, получавших кардиопротективную терапию, увеличилась на 51,4% в группе РУТ и на 21,9% в группе ОКП ($p=0,005$). Показатели систолической функции ЛЖ снижались в процессе ПОЛ в обеих группах. Δ ФВ ЛЖ составила $-5,2$ [$-9,0$; $-2,0$] и -8 [$-10,1$; $-4,9$] ($p=0,032$), Δ GLS составила $-2,3$ [$-3,9$; $-0,6$] и $-4,2$ [$-5,0$; $-2,8$] ($p=0,003$) в группах РУТ и ОКП соответственно. В группе РУТ после окончания ПОЛ абсолютные значения ФВ и GLS ЛЖ превышали показатели группы ОКП (57,5 [54,5; 60,0] против 55,0 [54,0; 56,5] ($p=0,027$), $-18,8$ [$-17,2$; $-20,2$] против $-17,8$ [$-16,2$; $-18,5$] ($p=0,042$) соответственно). Дисфункция ЛЖ была причиной прерывания ПОЛ у 1 (1,4%) больной в группе РУТ и у 3 (9,4%) в группе ОКП ($p=0,085$).

Заключение. Риск-управляемая тактика кардиологического ведения больных HER2-позитивным РМЖ ассоциируется с меньшей степенью ухудшения систолической функции ЛЖ в процессе кардиотоксичного ПОЛ по сравнению с обычной клинической практикой.

Ключевые слова: HER2-позитивный рак молочной железы, противоопухолевое лечение, кардиотоксичность, дисфункция сердца, профилактика.

Информация об авторах:

Виценя М.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1996-3416>
Потехина А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9290-9884>
Гаврюшина С.В. — <https://orcid.org/0009-0009-8159-7948>
Ибрагимова Н.М. — <https://orcid.org/0009-0008-4649-7004>
Гучаев Р.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4132-295X>
Стенина М.Б. — <https://orcid.org/0000-0001-5304-9682>
Фролова М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8149-0085>
Агеев Ф.Т. — <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>

Автор, ответственный за переписку: Виценя М.В. — e-mail: marinavitsenya@gmail.com

Как цитировать:

Виценя М.В., Потехина А.В., Гаврюшина С.В., Ибрагимова Н.М., Гучаев Р.В., Стенина М.Б., Фролова М.А., Агеев Ф.Т. Эффективность риск-управляемой тактики профилактики дисфункции сердца, связанной с кардиотоксичным противоопухолевым лечением, у больных HER2-позитивным раком молочной железы. *Кардиологический вестник*. 2024;19(4-2):144–153. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin202419042144>

Effectiveness of risk-guided cardiac management in patients with HER2-positive breast cancer and cancer therapy-related cardiac dysfunction

M.V. VITSENYA¹, A.V. POTEKHINA¹, S.V. GAVRYUSHINA¹, N.M. IBRAGIMOVA¹, R.V. GUCHAEV¹, M.B. STENINA², M.A. FROLOVA², F.T. AGEEV¹

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Blokhin National Cancer Research Center, Moscow, Russia

Abstract

Background. Early signs of cardiotoxicity, such as increased cardiac troponins and reduced global longitudinal strain (GLS), may guide the initiation of cardioprotective therapy (CPT) to prevent cancer therapy-related cardiac dysfunction (CTRCD).

Objective. To compare the effectiveness of risk-guided cardiac management (RGM) of HER2-positive breast cancer (BC) patients receiving potentially cardiotoxic therapy with usual care (UC).

Material and methods. We randomized 120 patients with HER2-positive BC (age 48.5 [41.0; 58.0] years) scheduled to receive anthracycline and trastuzumab-based cancer therapy into RGM group (initiation/correction of CPT in case of high-sensitivity troponin I > reference value and/or >15% relative reduction in GLS) ($n=80$) and UC group ($n=40$). Clinical examination and echocardiography were performed at baseline and after therapy. The primary end point was left ventricular ejection fraction (LV EF) change (Δ EF).

Results. The follow-up was completed in 72 and 32 patients in both groups, respectively. The share of patients receiving cardioprotective therapy increased by 51.4% and 21.9%, respectively ($p=0.005$). LV EF decreased in both groups. Δ LVEF was -5.2 [-9.0 ; -2.0] % and -8 [-10.1 ; -4.9] % ($p=0.032$), Δ GLS — -2.3 [-3.9 ; -0.6] % and -4.2 [-5.0 ; -2.8] % ($p=0.003$), respectively. In the RGM group, LV EF and GLS after therapy were higher (57.5 [54.5; 60.0] % versus 55.0 [54.0; 56.5] % ($p=0.027$), -18.8 [-17.2 ; -20.2] % versus -17.8 [-16.2 ; -18.5] %, $p=0.042$, respectively). LV dysfunction caused therapy interruption in 1 (1.4%) and 3 (9.4%) patients, respectively ($p=0.085$).

Conclusion. RGM of patients with HER2-positive breast cancer is associated with less severe deterioration of LV systolic function compared to conventional clinical practice.

Keywords: HER2-positive breast cancer, cancer therapy, cardiotoxicity, cardiac dysfunction, prevention.

Information about the authors:

Vitsenya M.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1996-3416>

Potekhina A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9290-9884>

Gavryushina S.V. — <https://orcid.org/0009-0009-8159-7948>

Ibragimova N.M. — <https://orcid.org/0009-0008-4649-7004>

Guchayev R.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4132-295X>

Stenina M.B. — <https://orcid.org/0000-0001-5304-9682>

Frolova M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8149-0085>

Ageev F.T. — <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>

Corresponding author: Vitsenya M.V. — e-mail: marinavitsenya@gmail.com

To cite this article:

Vitsenya MV, Potekhina AV, Gavryushina SV, Ibragimova NM, Guchayev RV, Stenina MB, Frolova MA, Ageev FT. Effectiveness of risk-guided cardiac management in patients with HER2-positive breast cancer and cancer therapy-related cardiac dysfunction. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(4-2):144–153. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin202419042144>

Введение

Рак молочной железы (PMЖ) лидирует в структуре онкологической заболеваемости у женщин [1, 2]. Ранняя диагностика и современные высокоэффективные методы лечения обеспечивают высокую безрецидивную онкологическую выживаемость больных. В то же время кардиотоксичность (КТ) используемых противоопухолевых средств, таких как антрациклиновые антибиотики и trastuzumab, может представлять существенную проблему, повышая вероятность прерывания жизненно важного лечения и ухудшая отдаленный прогноз успешно пролеченных больных за счет увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), прежде всего дисфункции сердца [3]. КТ противоопухолевого лечения (ПОЛ) PMЖ обуславливает необходимость кардиологического монито-

ринга пациентов, а совершенствование его алгоритмов является одним из приоритетных направлений исследований в области кардиоонкологии. Согласно современным рекомендациям кардиологический мониторинг больных, получающих ПОЛ, ассоциирующееся с развитием дисфункции сердца, основан на динамическом определении фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), чаще всего оцениваемой с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) [4, 5]. Однако измерение ФВ ЛЖ сопряжено с рядом проблем, связанных с недостаточной воспроизводимостью, качеством изображения и низкой чувствительностью к незначительным изменениям [6]. Оценка деформационных свойств миокарда с помощью методики speckl-tracking и определение концентрации сердечных тропонинов (Тн) не только позволяют более высокой воспроизводимостью, но и позволяют выявить повреждение сердца на этапах, предшествующих

снижению ФВ ЛЖ [7–10]. В настоящее время определение GLS и Tn включено в международные рекомендации по кардиологическому мониторингу у пациентов, получающих кардиотоксичное ПОЛ [4, 5, 11, 12].

В ряде работ была продемонстрирована способность нейрогормональных модуляторов снижать риск развития дисфункции ЛЖ у больных с ранними признаками КТ [13, 14, 15], что легло в основу риск-ориентированных стратегий профилактики дисфункции сердца. Опубликованы единичные работы, посвященные сравнительному анализу тактик первичной и вторичной профилактики КТ [16], а также профилактических стратегий, основанных на мониторинге ФВ ЛЖ и выявлении ранних признаков КТ [17, 18]. Их результаты неоднозначны, что ограничивает широкое внедрение риск-ориентированных стратегий профилактики дисфункции сердца в клиническую практику и диктует необходимость проведения дополнительных исследований, оценивающих целесообразность подобного подхода в группах больных РМЖ с различными схемами ПОЛ и исходным риском КТ.

Целью настоящего пилотного исследования являлась сравнительная оценка двух тактик кардиологического ведения больных HER2-позитивным РМЖ — основанной на назначении кардиопротективной терапии (КПТ) при выявлении ранних признаков КТ и обычной клинической практики (ОКП).

Материал и методы

В исследование было включено 120 больных местнораспространенным РМЖ II–III стадии с гиперэкспрессией HER2, которым было показано комплексное лечение, включающее лекарственную терапию, оперативное лечение в сочетании или без лучевой, гормональной терапии согласно действующим рекомендациям. Верификация диагноза, а также определение схемы ПОЛ проводились на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2015–2018 гг. Все больные получали неоадьювантную лекарственную терапию, состоявшую из двух этапов. У части больных ($n=32$) 1-й этап включал 4 курса химиотерапии (ХТ) в режиме АС (доксорубин 60 мг/м² и циклофос-фамид 600 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 недели), 2-й этап — 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м² в сочетании с 12 еженедельными введениями трастузумаба 2 мг/кг (нагрузочная доза — 4 мг/кг). У части больных ($n=88$) 1-й этап включал 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м² в сочетании с 12 еженедельными введениями трастузумаба 2 мг/кг (нагрузочная доза — 4 мг/кг), 2-й этап — 4 курса АС в сочетании с трастузумабом 6 мг/кг 1 раз в 3 недели. По окончании неоадьювантной терапии всем больным проводилось хирургическое лечение с последующей адьювантной терапией: трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 нед до общей продолжительности 1 год. Адьювантная лучевая терапия (послеоперационный рубец ± регионарные зоны) и гормонотерапия (при гормонозависимых опухолях) проводились по показаниям в соответствии с рекомендациями. Медиана продолжительности ПОЛ и, соответственно, времени наблюдения составила для пациенток, получавших АС на первом этапе, 18 [18; 19] месяцев, АС на втором этапе — 12 [12; 13] месяцев.

Критериями невключения были сердечная недостаточность (СН), дисфункция ЛЖ, ишемическая болезнь сердца, заболевания клапанов, требующие хирургического лечения, ранее проведенное ПОЛ, другие заболевания или состояния, осложняющие наблюдение пациента по протоколу исследования.

Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (протокол № 269). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Включенным в исследование больным РМЖ до начала и после завершения ПОЛ в НМИЦ кардиологии были проведены общеклиническое обследование, клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением показателей липидного профиля, концентрации глюкозы, креатинина, скорости клубочковой фильтрации, рассчитываемой по формуле СКД-ЕРІ, печеночных трансаминаз, вч-Тн I, электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях и трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ).

Эхокардиографическую оценку проводили с использованием ультразвукового аппарата Vivid E95 (GE Healthcare). Объемы камер, сократительная функция и расчетные показатели давления определялись в соответствии с действующими рекомендациями. Для оценки глобальной систолической функции ЛЖ определялись ФВ ЛЖ по методу Simpson's Biplane и показатель общей продольной деформации (Global Longitudinal Strain — GLS) в двухмерном режиме спекл-трекинг ЭхоКГ с использованием пакета программного обеспечения (Echo-Pac, GE). Выраженность диастолической дисфункции ЛЖ оценивалась в соответствии с действующими критериями.

Биохимический анализ крови выполнялся на анализаторе ARCHИ-ТЕСТ Abbott (США).

Категория суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) устанавливалась в соответствии с клиническими рекомендациями, действовавшими на момент исследования. Ретроспективная оценка риска КТ осуществлялась согласно критериям Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2022 г.

Всем больным РМЖ с факторами риска ССЗ и выявленной сердечно-сосудистой патологией до начала ПОЛ были даны рекомендации по изменению образа жизни, назначена терапия согласно действующим клиническим рекомендациям, в том числе больным с известным анамнезом АГ скорректирована антигипертензивная терапия (препараты выбора — ИАПФ/БРА/БАБ), больным, имеющим показания к гиплипидемической терапии, назначены статины.

До начала ПОЛ проводилась рандомизация пациенток методом закрытых конвертов 2:1 независимым исследователем в 2 параллельные группы: группа с риск-управляемой тактикой кардиологического ведения (РУТ, $n=80$) и группа обычной клинической практики (ОКП, $n=40$).

В группе РУТ ($n=80$) кардиологический мониторинг осуществлялся каждые 3 мес в процессе ПОЛ и включал общеклиническое обследование, клинический и биохимический анализы крови, в том числе определение вч-Тн I, ЭКГ и ЭхоКГ с оценкой GLS. При выявлении ранних признаков КТ-концентрации вч-Тн I, превышающей порог референсных значений (15 пг/мл) и/или относительного снижения GLS более 15% от исходной величины, были рекомендованы кардиопротективные препараты эналаприл/кандесартан и/или небиволол/бисопролол.

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика больных РМЖ из групп риск-управляемой тактики (РУТ) ведения и обычной клинической практики (ОКП) до начала противоопухолевого лечения

Table 1. Clinical characteristics of breast cancer patients in both groups before cancer therapy

Показатель	Группа РУТ, n=72	Группа ОКП, n=32	p
Возраст, лет	48 [40; 59]	49 [41; 58]	0,597
Дислипидемия, n (%)	43 (59,7)	21 (65,6)	0,568
АГ, n (%)	22 (30,6)	12 (37,5)	0,486
Ожирение, n (%)	16 (22,2)	8 (25)	0,757
Курение в настоящее время/ ранее, n (%)	7 (9,7) / 4 (5,6)	3 (9,4) / 4 (12,5)	0,471
СД, n (%)	4 (5,6)	2 (6,25)	0,889
САД, мм рт.ст.	118 [110; 128]	120 [110; 130]	0,432
ДАД, мм рт.ст.	75 [70; 80]	73 [70; 80]	0,931
ЧСС, уд./мин.	68 [64; 73]	68 [60; 75]	0,924
вч-Тн I, пг/мл	1,5 [0,8; 2,3]	1,4 [0,6; 2,2]	0,904
Кардиологическая терапия:			
Принимали терапию, n (%)	9 (12,5)	6 (18,8)	0,546
ИАПФ/БРА, n (%)	7 (9,7)	4 (10)	0,671
БАБ, n (%)	4 (5,6)	3 (9,4)	0,474
Статины, n (%)	0 (0)	1 (2,5)	0,132
Характеристики РМЖ:			
Стадия II/ III, n (%)	38 (52,7)/34 (47,2)	20 (62,5)/12 (37,5)	0,357
Гормонозависимый рак, n (%)	49 (68,1)	21 (65,6)	0,808
Левосторонняя/двусторонняя локализация, n (%)	35 (48,6)/ 1(1,25)	16 (50)/ 0 (0)	0,896

Примечание. АГ — артериальная гипертензия, БАБ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, вч-Тн I — высокочувствительный тропонин I, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ЧСС — частота сердечных сокращений.

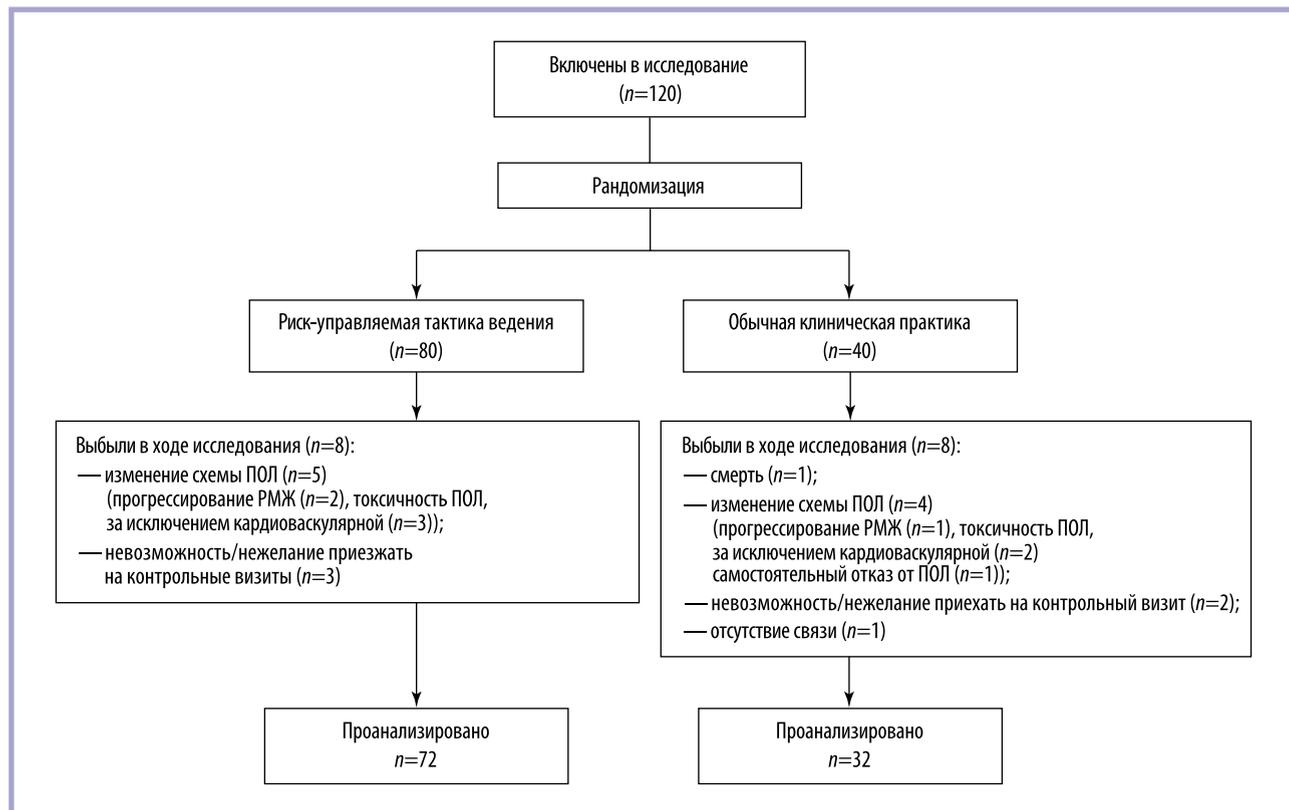


Рис. 1. Причины выбывания из исследования больных РМЖ групп риск-управляемой тактики ведения и обычной клинической практики.
Fig. 1. Causes of exclusion of breast cancer patients from both groups.

Таблица 2. Динамика эхокардиографических показателей у больных РМЖ в группах риск-управляемой тактики (РУТ) ведения и обычной клинической практики (ОКП)
Table 2. Echocardiography parameters in breast cancer patients in both groups.

Показатель	Группа РУТ, n=72		Группа ОКП, n=32		P между группами исходно	P между группами после ПОЛ	P между группами по Δ				
	Исходно	Окончание ПОЛ	Р внутри группы	Δ				Исходно	Окончание ПОЛ	Р внутри группы	Δ
ФВ ЛЖ, %	63,0 [60,3; 65,0]	57,5 [54,5; 60,0]	<0,001	-5,2 [-9,0; -2,0]	63,0 [59,8; 65,0]	55,0 [54,0; 56,5]	<0,001	-8 [-10,1; -4,9]	0,863	0,027	0,032
GLS ЛЖ, %	-21,1 [-19,3; -22,4]	-18,8 [-17,2; -20,2]	<0,001	-2,3 [-3,9; -0,6]	-22,0 [-20,7; -23,0]	-17,8 [-16,2; -18,5]	<0,001	-4,2 [-5,0; -2,8]	0,196	0,042	0,003
ОЛПп, мл/м ²	27,1 [23,8; 29,9]	29,1 [24,4; 31,6]	<0,001	2,6 [-1,3; 4,9]	25,3 [22,8; 28,9]	28,3 [24,3; 34,4]	<0,001	1,6 [1,0; 3,1]	0,440	0,083	0,744
КДОи, мл/м ²	47,6 [42,3; 51,7]	48,9 [44,6; 53,4]	<0,001	2,3 [-2,8; 7,3]	45,4 [42,5; 46,3]	47,0 [44,5; 52,9]	<0,001	5,9 [1,4; 7,6]	0,072	0,745	0,161
Е/А	1,2 [0,8; 1,5]	1,2 [0,9; 1,4]	0,809	-0,0 [-0,1; 0,2]	1,2 [0,8; 1,4]	1,1 [0,7; 1,4]	0,052	-0,1 [-0,1; 0,0]	0,562	0,250	0,115
Е/е'	6,9 [5,9; 8,3]	6,8 [5,6; 8,4]	0,680	-0,02 [-1,1; 1,4]	6,6 [5,4; 7,7]	7,5 [6,5; 7,9]	0,266	1,0 [0,6; 1,3]	0,218	0,518	0,024

Примечание. КДОи — индексированный конечный диастолический объем левого желудочка; ОЛПп — индексированный объем левого предсердия; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; Е/А — соотношение скоростей трансмитрального кровотока; Е/е' — соотношение скоростей раннего трансмитрального кровотока и подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу; GLS ЛЖ — общая продольная деформация левого желудочка.

Таблица 3. Сравнительная характеристика больных РМЖ в группах риск-управляемой тактики (РУТ) ведения и обычной клинической практики (ОКП) по противоопухолевому лечению и кардиологической терапии

Table 3. Characteristics of breast cancer patients in both groups regarding cancer therapy and cardiac therapy

Показатель	Группа РУТ, n=72	Группа ОКП, n=32	p
Противоопухолевая терапия:			
Антрациклины, n (%)	72 (100)	32 (100)	1
Суммарная доза доксорубицина, мг/м ²	240 [240; 240]	240 [240; 240]	0,736
Трастузумаб, n (%)	72 (100)	32 (100)	1
Циклофосфамид, n (%)	72 (100)	32 (100)	1
Таксаны, n (%)	72 (100)	32 (100)	1
Схема неoadъювантной терапии с одновременным использованием АС и трастузумаба, n (%):	61 (84,7)	23 (71,9)	0,125
Хирургическое лечение	72 (100)	32 (100)	1
Лучевая терапия	53 (73,6)	24 (75)	0,882
Гормонотерапия	49 (68,1)	21 (65,6)	0,808
Кардиологическая терапия:			
Принимали терапию, n (%)	46 (63,9)	13 (40,6)	0,033
ИАПФ/БРА/АРНИ, n (%)	37 (51,4)	8 (25)	0,018
Бета-адреноблокаторы, n (%)	13 (18)	7 (21,9)	0,474
Комбинированная терапия, n (%)	6 (8,3)	2 (6,3)	0,976
Статины, n (%)	19 (26,4)	3 (9,4)	0,068

Примечание. Режим АС: доксорубин 60 мг/м² и циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 недели; АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и не-прилизина ингибиторы; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Больным, ранее принимавшим кардиологические препараты, проводилась коррекция терапии. Дозы препаратов при последующих визитах титровались до целевых или максимально переносимых. Наблюдение осуществлялось на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

В группе ОКП (n=40) кардиологический мониторинг осуществлялся согласно действовавшим рекомендациям, предусматривавшим общеклиническое обследование, клинический и биохимический анализы крови, ЭКГ и ЭхоКГ каждые 3 мес в процессе ПОЛ, наблюдение у кардиолога при наличии исходных ССЗ и при появлении новых кардиологических симптомов или изменений по данным ЭКГ или ЭхоКГ. Наблюдение осуществлялось на базе лечебного учреждения, в котором проводилось ПОЛ, или по месту жительства.

Первичная конечная точка: изменение ФВ ЛЖ после окончания ПОЛ по сравнению с исходным (Δ ФВ ЛЖ). Вторичные конечные точки: ФВ ЛЖ и GLS к окончанию ПОЛ, Δ GLS, прерывание ПОЛ по причине дисфункции ЛЖ.

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью программы MedCalc. Непрерывные переменные представлены как медиана [25-й; 75-й процентиль]. Для парных межгрупповых сравнений использовали критерий U Манна-Уитни, для динамики показателей зависимых переменных применяли W-критерий Уилкоксона

и критерий Фридмана. Для сопоставления групп по качественным признакам использован двусторонний критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты

Из групп РУТ и ОКП на различных этапах исследования выбыли по 8 больных РМЖ. Причинами выбывания из исследования явились изменение схемы ПОЛ в связи с прогрессированием РМЖ или развитием токсичности ХТ (за исключением КТ), отказ от дальнейшего участия из-за невозможности/нежелания приехать на контрольные визиты, смерть пациентки (в группе ОКП) вследствие осложнений инфекционного заболевания (рис. 1). В окончательный анализ вошли данные 72 и 32 пациенток из групп РУТ и ОКП соответственно, завершивших наблюдение по запланированному протоколу.

Клиническая характеристика больных РМЖ групп сравнения до начала ПОЛ представлена в табл. 1.

Группы РУТ и ОКП исходно статистически значимо не различались по возрасту, частоте выявления факторов риска ССЗ, основным клиническим характеристикам, принимаемой кардиологической терапии, а также характеристикам РМЖ, таким как стадия, наличие экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона и сторона поражения. Также между группами не выявлено существенных различий по исходным эхокардиографическим показателям (табл. 2).

До начала ПОЛ к категории высокого и очень высоко-го суммарного ССР относились 16 (22,2%) больных группы РУТ и 7 (21,9%) больных группы ОКП ($p = 1,0$). При ретроспективной оценке риска КТ, согласно критериям Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2022 г., к категории высокого и очень высокого риска относились 66 (91,7%) больных группы РУТ и 26 (81,3%) больных группы ОКП ($p = 0,181$).

При оценке эхокардиографических параметров в группе РУТ значимое снижение ФВ ЛЖ и GLS отмечалось уже на этапе неoadьювантной терапии и сохранялось до окончания ПОЛ (рис. 2, а, б; табл. 2). Увеличение индексированного объема левого предсердия (ОЛПи) и индексированного конечного диастолического объема (КДОи) ЛЖ также

наблюдалось уже после окончания антрациклин-содержащей ХТ и сохранялось в процессе ПОЛ. Не выявлено статистически значимой динамики показателей диастолической функции ЛЖ (Е/А и Е/е') к окончанию ПОЛ (см. табл. 2).

Концентрация вч-Тн I существенно повышалась к окончанию 4-х курсов АС (12,2 [7,5; 19,1] пг/мл) и снижалась к окончанию ПОЛ, не достигая исходных значений (3,7 [2,4; 6,5] пг/мл, $p < 0,001$ по сравнению с исходной) (рис. 2, в).

В течение периода наблюдения у 51 (70,8%) пациентки из группы РУТ были выявлены следующие проявления КТ: увеличение концентрации вч-Тн I, превышающее порог референсных значений, относительное снижение $GLS > 15\%$ от исходных значений, их сочетание при сохраненной ФВ ЛЖ, а также абсолютное снижение ФВ ЛЖ более чем на 10 процентных единиц до значений менее 50% (дисфункция ЛЖ) (рис. 3).

Все случаи впервые выявленного значимого повышения уровня вч-Тн I были зарегистрированы после окончания АС. Впервые снижение $GLS > 15\%$ выявлено после АС у 21 (29,2%), в процессе адьювантной терапии трастузумабом — у 7 (9,7%), после окончания ПОЛ — у 9 (12,5%) пациенток. Дисфункция ЛЖ зарегистрирована в процессе ПОЛ у 4, после его завершения — у 2 пациенток. Во всех случаях дисфункции ЛЖ предшествовало снижение $GLS > 15\%$ от исходных значений в сочетании ($n = 4$) или без ($n = 2$) значимого повышения концентрации вч-Тн I.

В группе ОКП к окончанию ПОЛ отмечены сходные с наблюдавшимися в группе РУТ изменения изученных эхокардиографических показателей. Выявлена тенденция к снижению Е/А ($p = 0,052$) (см. табл. 2). Также наблюдалось статистически значимое повышение концентрации вч-Тн I по сравнению с исходным значением (3,6 [1,2; 9,8] пг/мл, $p < 0,001$).

После завершения ПОЛ был проведен сравнительный анализ эхокардиографических, лабораторных показателей, а также противоопухолевой и кардиологической терапии у больных в группах РУТ и ОКП.

В группе РУТ значения показателей, характеризующих систолическую функцию ЛЖ, статистически значимо превышали соответствующие показатели группы ОКП (рис. 4). Доля пациенток с ФВ $< 50\%$ к окончанию ПОЛ составила 4,2% ($n = 3$) и 9,4% ($n = 3$) в группах РУТ и ОКП соответ-

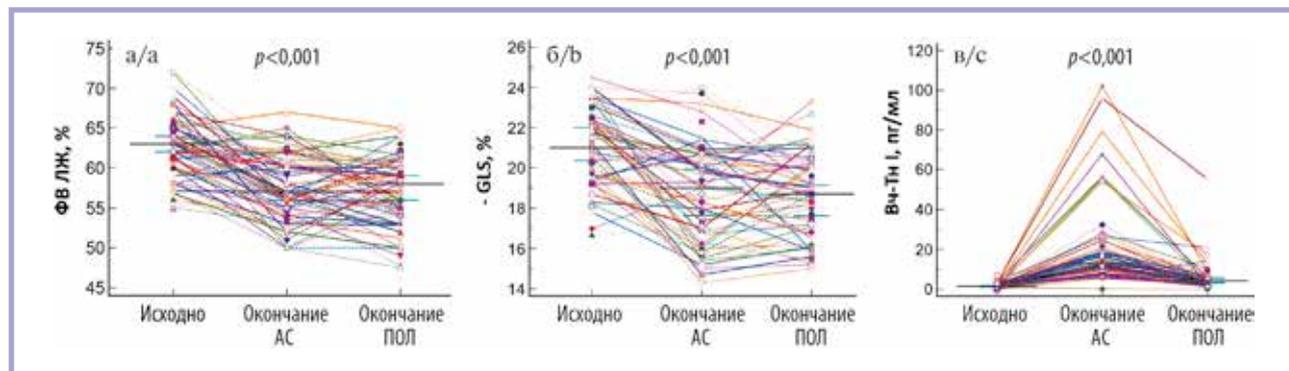


Рис. 2. Динамика ФВ ЛЖ, GLS и вч-Тн I у больных РМЖ в группе риск-управляемой тактики ведения.

а — динамика ФВ ЛЖ; б — динамика GLS; в — динамика вч-Тн I; ПОЛ — противоопухолевое лечение; АС — режим химиотерапии, включающий 4 курса доxorубин 60 мг/м² и циклофосфамид 600 мг/м² 1 раз в 3 недели.

Fig. 2. LVEF, GLS and hs-Tn I changes in breast cancer patients in the RGM group.

а — LVEF; б — GLS; в — hs-Tn I; chemotherapy included 4 courses of doxorubicin 60 mg/m² and cyclophosphamide 600 mg/m² once every 3 weeks.

ственно ($p=0,369$). При сравнении абсолютных значений показателей ремоделирования, диастолической функции ЛЖ, существенных различий между группами сравнения выявлено не было (см. табл. 2).

Степень ухудшения показателей как систолической (Δ ФВ ЛЖ, Δ GLS), так и диастолической (Δ E/e') функции ЛЖ в процессе ПОЛ была статистически значимо меньше в группе РУТ, чем в группе ОКП (см. табл. 2). Дисфункция ЛЖ была причиной прерывания ПОЛ у 1 (1,4%) больной из группы РУТ и у 3 (9,4%) больных из группы ОКП. Межгрупповые различия носили характер тенденции ($p=0,085$).

Существенных различий между группами сравнения по концентрации вч-Тн I к окончанию ПОЛ не отмечено ($p=0,682$).

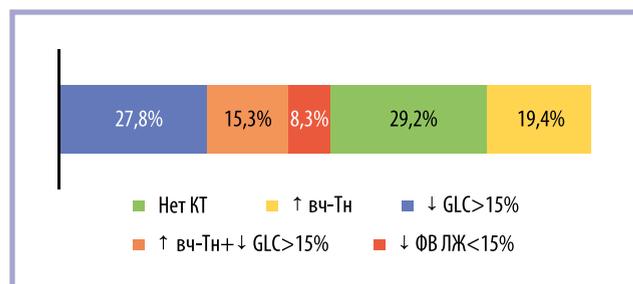


Рис. 3. Проявления кардиотоксичности у больных РМЖ в группе риск-управляемой тактики ведения в процессе противоопухолевого лечения.

КТ — кардиотоксичность; вч-Тн I — высокочувствительный тропонин I; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; GLS — глобальная продольная деформация левого желудочка.

Fig. 3. Signs of cardiotoxicity in breast cancer patients in the RGM group during cancer therapy.

КТ — cardiotoxicity; вч-Тн I — high-sensitivity troponin I; ФВ ЛЖ — left ventricular ejection fraction; GLS — global longitudinal strain of the left ventricle.

Пациентки групп сравнения статистически значимо не отличались по проведенному ПОЛ (табл. 3).

На момент включения в исследование в группе РУТ кардиологическую терапию получали 9 (12,5%) пациенток. Их количество возросло к окончанию этапа АС до 31 (43,1%), на этапе адьювантной терапии трастузумабом — до 40 (55,6%), к окончанию ПОЛ — до 46 (63,9%). Однако количество больных, которым была рекомендована КПТ (исходная АГ или признаки КТ, выявленные у больных без АГ в процессе ПОЛ), составляло 58 человек. Основными причинами неприверженности к назначенной терапии и ограничением для титрования доз нейрогуморальных модуляторов являлись гипотония и слабость. У подавляющего большинства пациенток дозы препаратов, используемых для кардиопротекции, не достигали целевых.

Между группами РУТ и ОКП отмечены значимые различия по доле пациенток с вновь назначенной КПТ за период наблюдения: 51,4 и 21,9% соответственно ($p=0,005$). К окончанию ПОЛ межгрупповые различия достигали статистической значимости по доле пациенток, получавших ИАПФ/БРА/АРНИ, и имели характер тенденции по доле пациенток, получавших статины (см. табл. 3).

Обсуждение

Современные принципы лечения больных РМЖ базируются на мультидисциплинарном подходе для обеспечения оптимального баланса эффективности противоопухолевой терапии и ее безопасности, включая вопросы кардиологического мониторинга как неотъемлемой составляющей профилактики ССО. В основе профилактики ССО ПОЛ, в частности дисфункции сердца, лежит стратификация риска КТ. Методика оценки исходного риска КТ, предложенная экспертами ЕОК и Международного общества по кардиоонкологии, позволяет выделить группу

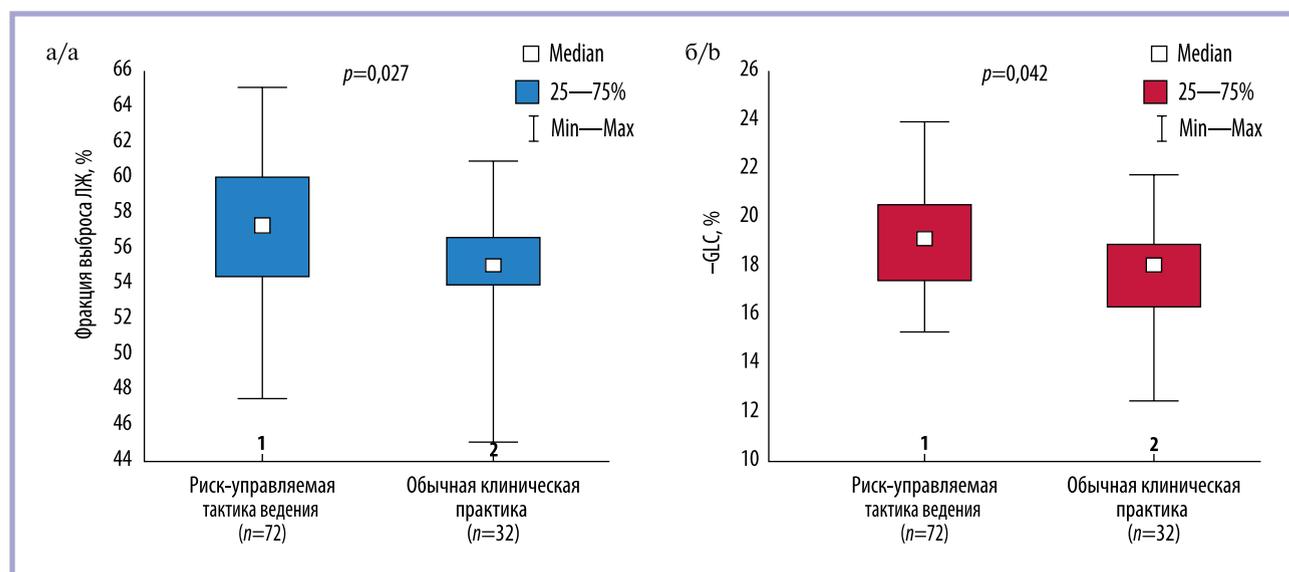


Рис. 4. Сравнительная характеристика показателей систолической функции ЛЖ у больных РМЖ после проведения противоопухолевого лечения в группах риск-управляемой тактики ведения и обычной клинической практики.

а — ФВ ЛЖ; б — GLS.

Fig. 4. LV systolic function in breast cancer patients at the end of cancer therapy in both groups.

а — LVEF; б — GLS.

больных высокого и очень высокого риска КТ, нуждающихся в более тщательном мониторинге в процессе ПОЛ [19]. В свое время было показано, что повышение концентрации вч-Тн и изменение деформационных свойств миокарда ЛЖ являются предикторами снижения ФВ ЛЖ [7–10], а назначение КПП (преимущественно нейрогуморальных модуляторов) при выявлении ранних признаков КТ позволяет предотвратить прогрессирование дисфункции ЛЖ, связанной с ПОЛ, и развитие других ССО [13–15]. Это легло в основу риск-ориентированных стратегий профилактики дисфункции сердца и их включения в современные рекомендации по ведению больных, получающих потенциально кардиотоксичное ПОЛ [4, 5, 20]. Однако дискуссия о целесообразности стратегии профилактики дисфункции сердца, основанной на мониторинге Тн и GLS, продолжается. Так, в недавно опубликованном исследовании Cardiac CARE Trial (High-Sensitivity Cardiac Troponin I-Guided Combination Angiotensin Receptor Blockade and Beta-Blocker Therapy to Prevent Anthracycline Cardiotoxicity) комбинированная терапия кандесарганом и карведилолом не оказала выраженного кардиопротективного эффекта у пациентов, получающих антрациклин-содержащую ХТ по поводу РМЖ или неходжкинской лимфомы и имеющих высокий риск КТ (концентрация Тн I в верхнем тертиле в процессе лечения), что, по мнению авторов, ставит под сомнение целесообразность рутинного мониторинга сердечного Тн [21]. В международном многоцентровом открытом проспективном рандомизированном исследовании SUCCOUR (Strain Surveillance of Chemotherapy for Improving Cardiovascular Outcomes) проводилась сравнительная оценка двух тактик эхокардиографического наблюдения больных, получающих антрациклин-содержащую ХТ и имеющих дополнительный фактор риска дисфункции сердца [17, 18]. Включенные в исследование больные ($n=331$) были рандомизированы в группы наблюдения с серийным измерением ФВ ЛЖ (3D) или GLS. Терапия ИАПФ/БРА и БАБ назначалась в группе ФВ-управляемой тактики при выявлении абсолютного бессимптомного снижения ФВ ЛЖ $>10\%$ до значения $<55\%$ или снижения ФВ ЛЖ $>5\%$, сопровождающегося симптомами СН, и в группе GLS-управляемой тактики при относительном снижении GLS на 12%. Через 1 год существенных межгрупповых различий по изменению ФВ ЛЖ не наблюдалось (3,0% против 2,7%; $p=0,69$). Однако частота возникновения дисфункции сердца (симптоматическое снижение ФВ ЛЖ $>5\%$ или бессимптомное снижение $>10\%$ до значения $<55\%$) была ниже в группе GLS-управляемой по сравнению с группой ФВ-управляемой тактики (5,8 против 13,7%; $p=0,02$) [17]. Через 3 года наблюдения в обеих группах было отмечено улучшение ФВ ЛЖ по сравнению с 1 годом без значимых различий по ее динамике между группами мониторинга, основанными на GLS и ФВ ЛЖ [18].

В наше исследование были включены больные HER2-положительным РМЖ, получавшие антрациклин-содержащую ХТ и анти-HER2-терапию в режиме, сопряженном с высоким риском КТ. Принимая решение о назначении или коррекции КПП в процессе ПОЛ в группе РУТ, мы ориентировались на биохимические и функциональные признаки КТ (превышение порога референсных значений вч-Тн I и/или относительное снижение GLS более 15% от исходной величины). При сравнительном анализе подобного подхода к кардиологическому ведению больных и так-

тики, использовавшейся в условиях реальной клинической практики, нами были продемонстрированы преимущества РУТ как по абсолютным значениям показателей, характеризующих систолическую функцию ЛЖ, так и степени их изменений к окончанию ПОЛ.

Мы показали, что при использовавшемся режиме ПОЛ в группе РУТ признаки кардиотоксичности, являвшиеся, в свою очередь, основанием для назначения или коррекции КПП, отмечались у 70,8% пациенток. Принимая во внимание, что группы сравнения были сопоставимы по исходным клиническим характеристикам, суммарному ССР, исходному риску КТ и проведенному ПОЛ, можно полагать, что в группе ОКП потребность в назначении/коррекции КПП была аналогичной. Однако к окончанию ПОЛ доля больных РМЖ, получавших КПП, в группе РУТ составила 63,9%, а в группе ОКП — лишь 40,6% ($p=0,033$). Таким образом, наиболее вероятной является гипотеза о том, что выявленные различия между группами по показателям систолической функции ЛЖ обусловлены более низкой частотой применения в группе ОКП кардиопротективных препаратов, не соответствовавшей потребности.

Несмотря на высокую частоту выявления в процессе ПОЛ признаков КТ, соответствующих согласно современной классификации легкой бессимптомной дисфункции сердца, умеренная дисфункция сердца (снижение ФВ $>10\%$ до значений $<50\%$) была отмечена только у 8,3% больных в группе РУТ, СН развилась у 1 пациентки, не приверженной к назначенной КПП. Частота развития дисфункции ЛЖ и СН в нашей работе была значительно ниже, чем сообщалось ранее в исследованиях с подобным режимом ПОЛ [22], что наиболее вероятно связано со своевременным назначением и коррекцией КПП как до начала ПОЛ, так и при выявлении ранних признаков КТ.

При ретроспективной оценке риска КТ, согласно рекомендациям ЕОК 2022 г., 90,3% пациенток можно было отнести к категории высокого риска, который определялся, прежде всего, характером ПОЛ. В соответствии с современными рекомендациями у больных высокого и очень высокого риска КТ следует рассматривать назначение КПП до начала ПОЛ [4]. Больным с известным анамнезом АГ, а также больным, имеющим показания к липидснижающей терапии, была скорректирована терапия с назначением групп препаратов, продемонстрировавших защитные свойства при использовании кардиотоксичного ПОЛ [23, 24]. У больных, не имевших исходной сердечно-сосудистой патологии, мы придерживались тактики вторичной профилактики, заключающейся в назначении КПП при выявлении признаков КТ. Следует отметить, что в нашей когорте около 1/3 больных без исходной АГ назначение КПП не потребовалось. Наряду с этим у больных с проявлениями КТ симптомная гипотония являлась основной причиной ограничения применения ИАПФ/БРА. Таким образом, еще одним важным аспектом РУТ является минимизация неоправданного назначения нейрогуморальных модуляторов.

Заключение

Результаты нашего пилотного исследования свидетельствуют о том, что риск-управляемая тактика кардиологического ведения ассоциируется с меньшей степенью снижения ФВ ЛЖ и GLS в процессе ПОЛ по сравнению с ОКП

и представляется перспективным направлением профилактики дисфункции сердца у больных HER2-позитивным РМЖ с высоким риском КТ. Применение РУТ позволяет минимизировать неоправданное назначение КПП у больных без исходной сердечно-сосудистой патологии. Требуется проведение масштабных рандомизированных исследований с более длительным периодом наблюдения, оценкой клинико-экономической эффективности для подтверждения целесообразности широкого внедрения подобного подхода в клиническую практику.

Ограничения исследования

Наше исследование имеет ряд ограничений, прежде всего обусловленных открытым одноцентровым дизайном и небольшим количеством включенных больных. Помимо этого в настоящее время в связи с отсутствием преимуществ в противоопухолевой эффективности и повышенным риском КТ режим одновременного назначения антрациклинов и трастузумаба не рекомендован для лечения больных HER2-позитивным РМЖ [25]. Поэтому необходимы дополнительные исследования для подтверждения целесообраз-

ности применявшегося подхода кардиологического ведения больных РМЖ с высоким и очень высоким риском КТ при других схемах ПОЛ. Кроме того, необходимо длительное наблюдение за больными РМЖ после завершения ПОЛ для оценки эффективности подобной стратегии в профилактике клинически значимых ССО в отдаленной перспективе.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Вицня М.В., Агеев Ф.Т.

Сбор и обработка материала: Вицня М.В., Потехина А.В., Гаврюшина С.В., Ибрагимов Н.М., Гучаев Р.В., Стенина М.Б., Фролова М.А.

Статистическая обработка: Вицня М.В., Потехина А.В. Написание текста: Вицня М.В.

Редактирование: Стенина М.Б., Агеев Ф.Т.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Минздрава России (№ гос. регистрации 115061870016, рег. № НИОКТРАААА-А18-118022290080-3)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – илл. – 239 с. ISBN 978-5-85502-283-4. State of oncological care for the population of Russia in 2022. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, eds. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMRC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia. (In Russ.).
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, Boriani G, Cardinale D, Córdoba R, Cosyns B, Cutter DJ, de Azambuja E, de Boer RA, Dent SF, Farmakis D, Gevaert SA, Gorog DA, Herrmann J, Lenihan D, Moslehi J, Moura B, Salinger SS, Stephens R, Suter TM, Szmit S, Tamargo J, Thavendiranathan P, Tocchetti CG, van der Meer P, van der Pal HJH; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, Herrmann J, Porter C, Lyon AR, Lancellotti P, Patel A, DeCara J, Mitchell J, Harrison E, Moslehi J, Witteles R, Calabro MG, Orecchia R, de Azambuja E, Zamorano JL, Krone R, Iakobishvili Z, Carver J, Armenian S, Ky B, Cardinale D, Cipolla CM, Dent S, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171-190. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023>
- Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):77-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.035>
- Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, Civelli M, Peccatori F, Martinelli G, Fiorentini C, Cipolla CM. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749-54. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC>
- Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wieggers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):596-603. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.973321>
- Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL Jr, Sebag IA, Plana JC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wieggers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):809-816. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.061>
- Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt A):2751-2768. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.073>
- Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, Barac A, Stanway S, Moslehi J, Suter TM, Ky B, Štěrba M, Cardinale D, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Farmakis D, Bergler-Klein J, Anker MS, Von Haehling S, Belenkov Y, Iakobishvili Z, Maack C, Ciardiello F, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic P, Lainscak M, Piepoli MF, Chioncel O, Bax J, Hulot JS, Skouri H, Hägler-Laubé ES, Asteggiano R, Fernandez TL, de Boer RA, Lyon AR. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1966-1983. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2017>

12. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Graps J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, Farmakis D, Tocchetti CG, von Haehling S, Barberis V, Flachskampf FA, Čeponienė I, Haegler-Laube E, Suter T, Lapinskas T, Prasad S, de Boer RA, Wechalekar K, Anker MS, Iakobishvili Z, Bucciarelli-Ducci C, Schulz-Menger J, Cosyns B, Gaemperli O, Belenkov Y, Hulot JS, Galderisi M, Lancellotti P, Bax J, Marwick TH, Chioncel O, Jaarsma T, Mullens W, Piepoli M, Thum T, Heymans S, Mueller C, Moura B, Ruschitzka F, Zamorano JL, Rosano G, Coats AJS, Asteggiano R, Seferovic P, Edvardsen T, Lyon AR. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(9):1504-1524. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1957>
13. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, Martinelli G, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006;114(23):2474-2481. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635144>
14. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(3):324-31. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet159>
15. Santoro C, Esposito R, Lembo M et al. Strain-oriented strategy for guiding cardioprotection initiation of breast cancer patients experiencing cardiac dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(12):1345-1352. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez194>
16. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, Civelli M, Cucchi G, Menatti E, Mangiavacchi M, Cavina R, Barbieri E, Gori S, Colombo A, Curigliano G, Salvatici M, Rizzo A, Ghisoni F, Bianchi A, Falci C, Aquilina M, Rocca A, Monopoli A, Milandri C, Rossetti G, Bregni M, Sicuro M, Malossi A, Nassiacos D, Verusio C, Giordano M, Staszewsky L, Barlera S, Nicolis EB, Magnoli M, Masson S, Cipolla CM; ICOS-ONE Study Investigators. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer.* 2018;94:126-137. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.02.005>
17. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, Aakhus S, Miyazaki S, Shirazi M, Galderisi M, Marwick TH; SUCCOUR Investigators. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(4):392-401. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.020>
18. Negishi T, Thavendiranathan P, Penicka M, Lemieux J, Murbraech K, Miyazaki S, Shirazi M, Santoro C, Cho GY, Popescu BA, Kosmala W, Costello B, la Gerche A, Mottram P, Thomas L, Seldrum S, Hristova K, Bansal M, Kurosawa K, Fukuda N, Yamada H, Izumo M, Tajiri K, Sinski M, Vinereanu D, Shkolnik E, Banchs J, Kutty S, Negishi K, Marwick TH. Cardioprotection Using Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy: 3-Year Results of the SUCCOUR Trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2023;16(3):269-278. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.10.010>
19. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Moslehi JJ, Groarke JD, Bergler-Klein J, Khoo V, Tan LL, Anker MS, von Haehling S, Maack C, Pudil R, Barac A, Thavendiranathan P, Ky B, Neilan TG, Belenkov Y, Rosen SD, Iakobishvili Z, Sverdlow AL, Hajjar LA, Macedo AVS, Manisty C, Ciardiello F, Farmakis D, de Boer RA, Skouri H, Suter TM, Cardinale D, Witteles RM, Fradley MG, Herrmann J, Cornell RF, Wechelaker A, Mauro MJ, Milojkovic D, de Lavallade H, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic PM, Chioncel O, Thum T, Bauersachs J, Andres MS, Wright DJ, López-Fernández T, Plummer C, Lenihan D. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1945-1960. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1920>
20. Вишня М.В., Агеев Ф.Т., Орлова Р.В., Полтавская М.Г., Потиевская В.И. Кардиоваскулярная токсичность. *Злокачественные опухоли.* 2023;13(3s2-2):83-107. Vitsenya MV, Ageev FT, Orlova RV, Poltavskaya MG, Potievskaya VI. Cardiovascular toxicity. *Viceya MV, Ageev FT, Orlova RV, Poltavskaya MG, Potievskaya VI. Cardiovascular toxicity. Zlokachestvennye opuholi=Malignant tumors.* 2023;13(3s2-2):83-107. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-83-107>
21. Henriksen PA, Hall P, MacPherson IR, Joshi SS, Singh T, Maclean M, Lewis S, Rodriguez A, Fletcher A, Everett RJ, Stavert H, Broom A, Eddie L, Primrose L, McVicar H, McKay P, Borley A, Rowntree C, Lord S, Collins G, Radford J, Guppy A, Williams MC, Japp A, Payne JR, Newby DE, Mills NL, Oikonomidou O, Lang NN. Multicenter, Prospective, Randomized Controlled Trial of High-Sensitivity Cardiac Troponin I-Guided Combination Angiotensin Receptor Blockade and Beta-Blocker Therapy to Prevent Anthracycline Cardiotoxicity: The Cardiac CARE Trial. *Circulation.* 2023;148(21):1680-1690. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064274>
22. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783-792. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>
23. Elghazawy H, Venkatesulu BP, Verma V, Pushparaji B, Monlezun DJ, Marmagkiolis K, Iliescu CA. The role of cardio-protective agents in cardio-preservation in breast cancer patients receiving Anthracyclines ± Trastuzumab: a Meta-analysis of clinical studies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;153:103006. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103006>
24. D'Amario D, Laborante R, Bianchini E, Galli M, Ciliberti G, Mennuni M, Patti G. Statins as preventive therapy for anthracycline cardiotoxicity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2023;391:131219. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131219>
25. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru). Clinical guidelines. Breast cancer.(minzdrav.gov.ru)

Поступила 13.06.2024

Received 13.06.2024

Принята к публикации 14.10.2024

Accepted 14.10.2024

Пилотное исследование связи сердечно-сосудистого риска у женщин с параметрами маммограмм, выполненных в рамках диспансеризации

© Г.О. ДОЛГУШИН, А.Г. ПЛИСЮК, Е.Б. ЯРОВАЯ, Д.Д. ЦУРСКАЯ, Е.М. ФИЛИЧКИНА, Е.А. МЕРШИНА, В.Е. СИНИЦЫН, О.Е. ИВЛЕВ, Я.А. ОРЛОВА

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

Резюме

Цель исследования. Оценить связь показателей, полученных в результате ретроспективного анализа маммограмм, с сердечно-сосудистым риском (ССР) у женщин 40 лет и старше.

Методы исследования. Ретроспективный анализ маммограмм 538 пациенток, последовательно проходивших диспансеризацию в МНОЦ МГУ. Плотность молочной железы (ПМЖ) и кальциноз молочной железы (КМЖ) оценивали на основании шкал, разработанных Американским колледжем радиологии. ССР оценивали в соответствии с Рекомендациями Российского общества кардиологов. Статистический анализ проведен при помощи среды R 4.1 с открытым исходным кодом.

Результаты. Выявлена связь маммографических показателей с ССР у женщин 40 лет и старше. Низкая ПМЖ, наличие и распространенность КМЖ были ассоциированы с более высоким ССР. Сосудистый тип кальцинатов был характерен для пациенток с высоким и очень высоким ССР. Отсутствие статистически значимых различий в плотности и характеристиках кальциноза между правой и левой молочными железами будет учтено при формировании интегрального маркера, что позволит проводить верификацию полученных результатов.

Заключение. Создание метода дополнительного анализа данных профилактической маммографии может позволить оценить ССР и определить рациональную маршрутизацию пациенток в рамках 2-го этапа диспансеризации. Реклассификация ССР в сторону уменьшения даст возможность избежать необоснованного назначения статинов, а в сторону увеличения — будет способствовать назначению оптимального лечения и дополнительной мотивации женщин к коррекции факторов ССР.

Ключевые слова: маммография, сердечно-сосудистые заболевания, кальциноз артерий молочной железы, плотность молочных желез.

Информация об авторах:

Долгушин Г.О. — <https://orcid.org/0000-0002-5981-3933>

Плисюк А.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-2015-4712>

Яровая Е.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-6615-4315>

Цурская Д.Д. — <https://orcid.org/0009-0008-7732-4093>

Филичкина Е.М. — <https://orcid.org/0000-0003-3715-6896>

Мершина Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1266-4926>

Синицын В.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-5649-2193>

Ивлев О.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-3663-6305>

Орлова Я.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8160-5612>

Автор, ответственный за переписку: Долгушин Г.О. — e-mail: grdolgushin@yandex.ru

Как цитировать:

Долгушин Г.О., Плисюк А.Г., Яровая Е.Б., Цурская Д.Д., Филичкина Е.М., Мершина Е.А., Синицын В.Е., Ивлев О.Е., Орлова Я.А. Пилотное исследование связи сердечно-сосудистого риска у женщин с параметрами маммограмм, выполненных в рамках диспансеризации. *Кардиологический вестник*. 2024;19(4-2):154–160. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin202419042154>

A pilot study of the relationship between cardiovascular risk and routine mammography data in women

© G.O. DOLGUSHIN, A.G. PLISYUK, E.B. YAROVAYA, D.D. TSURSKAYA, E.M. FILICHKINA, E.A. MERSHINA, V.E. SINITSYN, O.E. IVLEV, YA.A. ORLOVA

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To assess the relationship between cardiovascular risk and routine mammography data in women aged ≥ 40 years.

Material and methods. We retrospectively analyzed mammography data in 538 consecutive patients. Breast density and calcifications were assessed according to the ACR scales, cardiovascular risk — in accordance with the Russian Society of Cardiology guidelines. Statistical analysis was performed using R 4.1 environment.

Results. There was a relationship between mammographic parameters and cardiovascular risk in women aged ≥ 40 years. Low breast density and calcifications were associated with higher cardiovascular risk. Vascular type of calcifications was typical for patients with high and very high cardiovascular risk. The absence of significant differences in breast density and characteristics of calcification between the right and left mammary glands will be considered when forming an integral marker. This will allow verification of results.

Conclusion. A method for additional analysis of preventive mammography data may allow assessing the cardiovascular risk and determining rational patient routing at the 2nd stage of screening. Re-classifying the cardiovascular risk downwards will make it possible to avoid unjustified prescription of statins, while reclassifying upwards will facilitate prescription of optimal treatment and additional motivation for women to correct cardiovascular risk factors.

Keywords: mammography, cardiovascular diseases, breast density.

Information about the authors:

Dolgushin G.O. — <https://orcid.org/0000-0002-5981-3933>

Plisyuk A.G. — <https://orcid.org/0000-0003-2015-4712>

Yarovaya E.B. — <https://orcid.org/0000-0002-6615-4315>

Tsurskaya D.D. — <https://orcid.org/0009-0008-7732-4093>

Filichkina E.M. — <https://orcid.org/0000-0003-3715-6896>

Merzhina E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1266-4926>

Sinitin V.E. — <https://orcid.org/0000-0002-5649-2193>

Ivlev O.E. — <https://orcid.org/0000-0002-3663-6305>

Orlova I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8160-5612>

Corresponding author: Dolgushin G.O. — e-mail: grdolgushin@yandex.ru

To cite this article:

Dolgushin GO, Plisyuk AG, Yarovaya EB, Tsurskaya DD, Filichkina EM, Merzhina EA, Sinitin VE, Ivlev OE, Orlova IA. A pilot study of the relationship between cardiovascular risk and routine mammography data in women. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(4-2):154–160. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin202419042154>

Введение

Оценка сердечно-сосудистого риска (ССР) — основа для планирования стратегий профилактики. В 2021 г. был предложен новый алгоритм прогнозирования 10-летнего риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — шкала SCORE 2 (Systematic COronary Risk Evaluation-2) [1]. В РФ валидация SCORE2 проводилась на данных эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, включившего 7251 участника в возрасте 40–69 лет без ССЗ в анамнезе. Было показано, что оценка риска по этой шкале была точной для российских мужчин и несколько завышенной для российских женщин [2]. В связи с этим поиск оптимальных подходов к оценке ССР у женщин является актуальной задачей.

Маммография, и в первую очередь цифровая маммография, является основным методом раннего выявления рака молочной железы (РМЖ) и входит в 1-й этап диспансеризации женщин 40–75 лет [3]. В ряде исследований выявление кальциноза артерий молочных желез (МЖ) было ассоциировано с наличием атеросклероза коронарных артерий и повышенным риском развития ССЗ [4–7]. В отношении связи плотности МЖ (ПМЖ), определяемой при маммографии, с ССР имеются только единичные работы. Большинство из них показали, что повышенное отложение жировой ткани в МЖ может рассматриваться как специфический предиктор развития ССЗ у женщин, независимый от индекса массы тела [8–11]. Тем не менее, в настоящее время в клинической практике отсутствует метод оценки ССР, основанный на анализе показателей маммографии. Создание алгоритма оценки не только онкологического, но и ССР по данным маммографии, выполняемой в рам-

ках диспансеризации, могло бы способствовать реклассификации ССР у женщин и повысить адресность профилактических мер [12]. Для оценки потенциальной возможности создания такого алгоритма было проведено пилотное исследование, целью которого являлась оценка связи показателей, полученных в результате ретроспективного анализа маммограмм, с ССР у женщин 40 лет и старше.

Материал и методы

Исследование носило ретроспективный характер. Протокол был одобрен ЛЭК МНОЦ МГУ (Протокол №5, 16.10.2023). Проведен анализ всех архивированных маммограмм, выполненных в рамках диспансеризации в 2019 г. в МНОЦ МГУ.

Маммография была проведена на аппарате General Electric Senographe Essential (General Electric, США). Для получения данных о ПМЖ и кальцинатах для каждой молочной железы (МЖ) врач-рентгенолог анализировал снимки, выполненные в кранио-каудальной и медиолатеральной проекциях.

Плотность МЖ оценивали на основании шкалы плотности молочных желез, разработанного Американским колледжем радиологии (от англ. — ACR — American College of Radiology), согласно которому выделяют 4 типа МЖ [13]:

А — МЖ практически полностью жировой плотности (термин «плотность» здесь и далее в этом контексте характеризует степень ослабления рентгеновского излучения при прохождении через ткань молочной железы). Маммография обладает высокой чувствительностью.

- В — Отдельные участки фибро-глангулярной (фиброзно-железистой) низкой рентгенологической плотности.
- С — МЖ неоднородной (гетерогенной) высокой плотности, либо отдельные участки молочных желез достаточно плотные и могут скрывать небольшие образования.
- Д — Очень плотные МЖ. Маммография обладает низкой чувствительностью.

Тип кальциноза МЖ (КМЖ) оценивали на основании следующей классификации:

- 0 — отсутствие кальцинатов;
- 1 — только внесосудистые кальцинаты;
- 2 — только сосудистые кальцинаты;
- 3 — сосудистые и внесосудистые кальцинаты.

Кроме того, учитывалась распространенность вовлеченных квадрантов по шкале:

- 0 — отсутствие вовлеченных квадрантов;
- 1 — один;
- 2 — два;
- 3 — три и четыре

и количество кальцинатов в квадранте по шкале:

- 0 — отсутствие кальцинатов;
- 1 — единичные;
- 2 — множественные.

Для адекватной трактовки результатов инструментальной диагностики РМЖ была использована система BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) [14].

Данные, необходимые для оценки ССР, были взяты из медицинских карт пациенток. ССР определялся как низкий (1-я степень риска), умеренный (2-я степень риска), высокий (3-я степень риска) и очень высокий (4-я степень риска) в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества [15].

Статистический анализ

Статистический анализ был проведен в среде R 4.1 с открытым исходным кодом. Для оценки отклонения распре-

деления от нормального был использован коэффициент асимметрии Пирсона, который вычислялся как разность между средним значением и медианой, нормированной на стандартное отклонение. Если параметр был унимодальным и имел непараметрическую асимметрию меньше 0,2, то для него приведены среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Если хотя бы одно из условий было нарушено, то для параметра были приведены медиана и интерквартильный размах ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$). Качественные показатели были описаны абсолютными значениями и их долями в процентах. Сравнение непрерывных показателей между двумя независимыми группами было проведено при помощи критерия Манна–Уитни, дискретных — при помощи точного двустороннего критерия Фишера. Для анализа таблиц сопряженности использовался критерий χ^2 Пирсона. Уровень значимости для всех проверяемых гипотез был принят равным 0,05.

Результаты исследования

На первом этапе были проанализированы все 605 медицинских карт пациенток в возрасте 40 лет и старше, прошедших маммографию в МНОЦ МГУ в рамках диспансеризации в 2019 г. В окончательный анализ включено 538 пациенток, для которых были доступны данные, позволяющие оценить ССР (табл. 1).

Распределение пациенток по шкале ССР представлено в табл. 2.

Распределение пациенток по шкале ПМЖ представлено на рис. 1. Полное совпадение плотности левой и правой МЖ было отмечено для 532 (98,9%) пациенток. Рассеянные очаги фибро-глангулярной ткани низкой рентгенологической плотности встречались у 60,4% женщин. Молочные железы с гетерогенными очагами фибро-глангулярной ткани высокой плотности были выявлены у 25,5%.

Распределение пациенток по типу кальцинатов представлено на рис. 2. В основном типы поражений совпада-

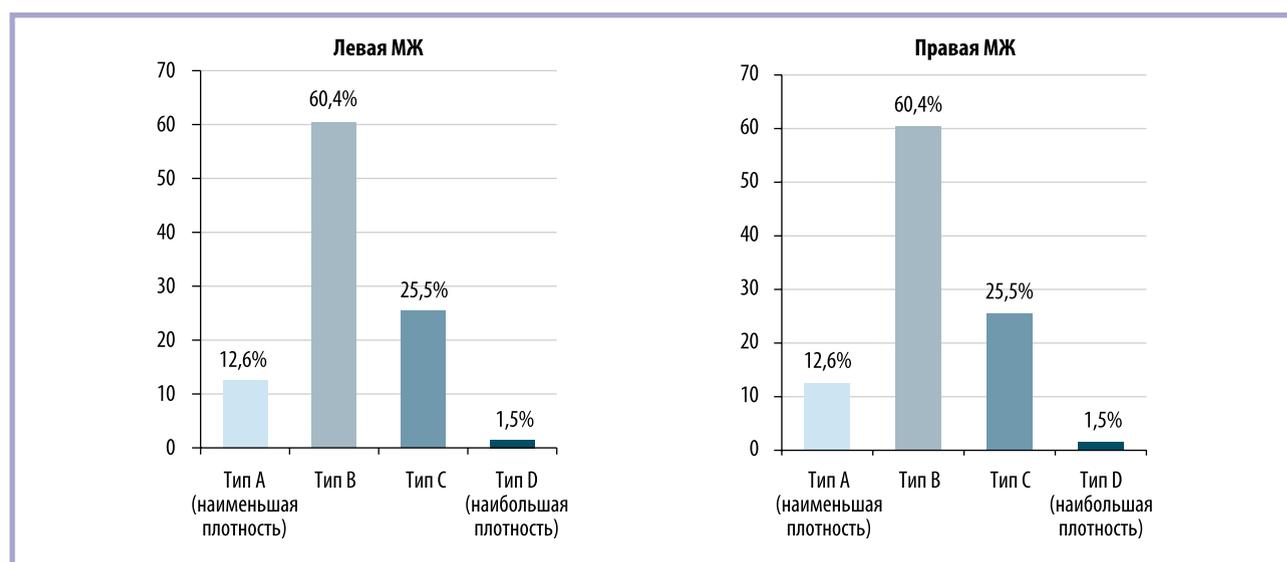


Рис. 1. Распределение пациенток по шкале ПМЖ (ACR).

МЖ — молочная железа; ПМЖ — плотность молочных желез.

Fig. 1. Distribution of patients depending on breast density.

Таблица 1. Характеристика пациенток, включенных в исследование
Table 1. Patient characteristics

Параметр	Данные
Возраст, лет, $M \pm SD$	60,2 \pm 10,8
Индекс массы тела, кг/м ² , $M \pm SD$	26,9 \pm 4,6
Курение, n (%)	53 (9,8)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	43 (7,9)
Артериальная гипертензия, n (%)	319 (59,3)
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	162 (30,1)
Уровень глюкозы, ммоль/л, $M \pm SD$	5,3 \pm 1,0
Общий холестерин, ммоль/л, $M \pm SD$	5,9 \pm 1,3
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст., $M \pm SD$	123,7 \pm 12,6

ли в обеих молочных железах у большинства женщин, гипотеза о независимости поражения молочных желез слева и справа по типу кальцинатов отвергается с помощью критерия χ^2 Пирсона ($\chi^2=1572,9, p<0,001$). Ко 2-му типу (только сосудистые кальцинаты) была отнесена почти половина пациенток. Еще 15,2% имели тип 3, который предполагает наличие как сосудистых, так и внесосудистых кальцинатов. Суммарно у 2/3 женщин старше 40 лет, проходящих маммографию в рамках диспансеризации, были выявлены сосудистые кальцинаты.

Распределение пациенток по числу вовлеченных квадрантов МЖ представлено в табл. 3. В основном число вовлеченных квадрантов совпадало в обеих молочных железах у большинства женщин, гипотеза о независимости поражения МЖ слева и справа по количеству вовлеченных квадрантов отвергается согласно критерию χ^2 Пирсона ($\chi^2=559,7, p<0,001$).

Выраженность поражения МЖ представлена в табл. 4. Всего в нашей выборке без поражения обеих МЖ было 115 (21,4%) женщин. Выраженность кальциноза совпадала в обеих МЖ у большинства женщин, т.е. гипотеза о независимости поражения МЖ слева и справа по типу выраженности поражения отвергается согласно критерию χ^2 Пирсона ($\chi^2=448,8, p<0,0001$).

Таблица 2. Распределение пациенток по шкале оценки ССР
Table 2. Cardiovascular risk-adjusted distribution of patients

Уровень ССР	n (%)
Низкий риск	20 (3,7)
Умеренный риск	177 (32,9)
Высокий риск	173 (32,2)
Очень высокий риск	168 (31,2)

Примечание. ССР — сердечно-сосудистый риск.

Таблица 3. Распределение пациенток по числу вовлеченных квадрантов молочных желез, n (%)

Table 3. Distribution of patients depending on the number of involved breast quadrants, n (%)

Число вовлеченных квадрантов	Левая МЖ	Правая МЖ
0	168 (31,2)	157 (29,2)
1	158 (29,4)	163 (30,3)
2	62 (11,5)	62 (11,5)
3—4	150 (27,9)	156 (29)

Примечание. Здесь и в табл. 4 и 5: МЖ — молочная железа.

Оценка по шкале BI-RADS выявленных изменений молочных желез представлена в табл. 5. Пациентки с высокой вероятностью РМЖ (BI-RADS — 4, 5, 6) составили около 3%.

Далее мы оценили связь различных клинико-анамнестических показателей у пациенток без кальцинатов обеих МЖ по сравнению с пациентками, у которых были выявлены кальцинаты хотя бы одной МЖ (табл. 6).

Значимые отличия между группами с КМЖ и без него были выявлены по маргинальным уровням ССР — низкому и очень высокому. Это дает основания предполагать, что дискриминация по этому признаку, необходимая для создания алгоритма, возможна.

Далее была рассмотрена связь ССР со шкалами, характеризующими КМЖ и ПМЖ (табл. 7—10).

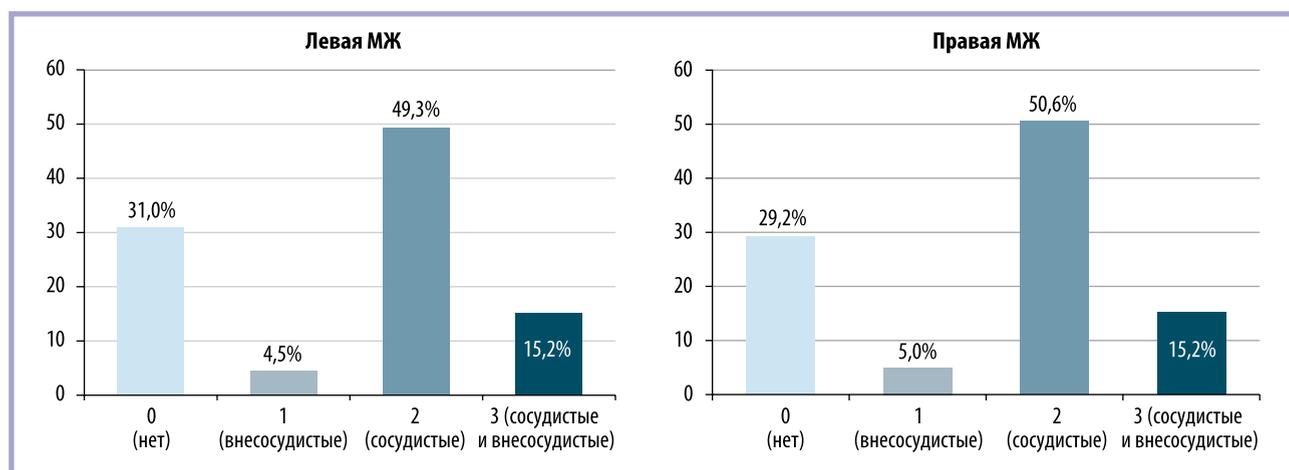


Рис. 2. Распределение пациенток по типу кальцинатов.

Fig. 2. Distribution of patients depending on type of calcifications.

Таблица 4. Распределение пациенток по выраженности кальциноза МЖ, *n* (%)**Table 4.** Distribution of patients depending on severity of breast calcification, *n* (%)

Выраженность КАМЖ	Левая МЖ	Правая МЖ
0 — нет кальцинатов	168 (31,2)	157 (29,2)
1 — единичные кальцинаты	249 (46,3)	251 (46,6)
2 — множественные кальцинаты	121 (22,5)	130 (24,2)

Таблица 5. Распределение пациенток по степени риска злокачественных образований молочной железы, *n* (%)**Table 5.** Distribution of patients depending on the risk of breast cancer, *n* (%)

Шкала	Левая МЖ	Правая МЖ
BI-RADS 0	3 (0,6)	2 (0,4)
BI-RADS 1	151 (28,0)	136 (25,3)
BI-RADS 2	371 (69)	391 (72,6)
BI-RADS 3	4 (0,7)	1 (0,2)
BI-RADS 4	6 (1,1)	7 (1,3)
BI-RADS 5	2 (0,4)	0 (0)
BI-RADS 6	1 (0,2)	1 (0,2)

Была выявлена статистически значимая связь очень высокой степени риска ССЗ и низкой ПМЖ (А и В) ($p < 0,005$).

Была выявлена статистически значимая связь очень высокой степени риска ССЗ и высокого КМЖ (3-й степени) ($p < 0,005$).

Была выявлена статистически значимая связь очень высокой степени риска ССЗ с распространенностью КМЖ (вовлечение 3—4 квадрантов) ($p < 0,005$).

Была выявлена статистически значимая связь очень высокой степени риска ССЗ с выраженностью КМЖ (множественные кальцинаты) ($p < 0,005$).

Обсуждение

В ходе проведенного пилотного исследования на выборке из 538 пациенток 40 лет и старше было показано, что 80% женщин имели КМЖ в основном за счет сосудистых кальцинатов. В ходе проведенного анализа была выявлена статистически значимая связь между очень высокой степенью риска ССЗ и высоким КМЖ (3-й степени), $p < 0,005$. Полученные данные согласуются с данными других исследований, в частности данных метаанализов, в которых была показана связь кальциноза сосудов МЖ с ишемической болезнью сердца, инсультом [16, 17], сахарным диабетом и артериальной гипертензией [6]. Последний метаанализ на данную тему был опубликован в 2022 г. и включил данные 18 исследований и 33 494 женщин. Было показано, что сосудистые кальцинаты МЖ являются независимым предиктором ИБС (ОШ=2,39; 95% ДИ 1,68—3,41, $p < 0,001$, $I^2=61,7\%$), и сделан вывод о том, что КМЖ, выявляемый в рамках скрининговой маммографии, является многообещающим неинвазивным маркером, который может улучшить прогнозирование риска ИБС у женщин [7].

Также в ходе проведенного исследования было показано, что при оценке риска ССЗ у женщин информативным является не только факт наличия сосудистых кальцинатов

Таблица 6. Различия показателей у женщин без кальцинатов обеих молочных желез по сравнению с женщинами с поражением хотя бы одной молочной железы**Table 6.** Data in women without calcifications in both mammary glands compared to women with lesions of at least one breast

Показатель	Нет кальцинатов, <i>n</i> =114	Есть кальцинаты, <i>n</i> =424	<i>p</i>
Возраст, лет, $M \pm SD$	56,1 ± 10,4	61,3 ± 10,7	<0,001
Индекс массы тела, кг/м ² , $M \pm SD$	26,8 ± 5	26,9 ± 4,5	0,394
Курение, <i>n</i> (%)	14 (40)	39 (29,3)	0,228
Сахарный диабет 2-го типа, <i>n</i> (%)	3 (2,6)	40 (9,5)	0,018
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	53 (46,5)	266 (63,6)	0,001
ССР1, <i>n</i> (%)	10 (8,7)	10 (2,4)	0,004
ССР2, <i>n</i> (%)	45 (39,1)	132 (31,2)	0,118
ССР3, <i>n</i> (%)	36 (31,3)	137 (32,4)	0,910
ССР4, <i>n</i> (%)	24 (20,9)	144 (34,0)	0,007
Уровень глюкозы, ммоль/л, $M \pm SD$	5,1 ± 0,8	5,3 ± 1	0,211
Общий холестерин, ммоль/л, $M \pm SD$	6,1 ± 1,5	5,9 ± 1,3	0,172
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст., $M \pm SD$	121,9 ± 13,2	124,2 ± 12,4	0,059

Примечание. ССР — сердечно-сосудистый риск.

МЖ, но и такие параметры, как их распространенность и выраженность. С методической точки зрения важно, что эти характеристики КМЖ совпадали в обеих МЖ у подавляющего большинства женщин. Это позволяет в дальнейших исследованиях в целях сокращения временных затрат при экспресс-исследованиях использовать для прогнозирования ССР данные обследования только одной из МЖ.

В нашей выборке 3/4 пациенток имели низкую ПМЖ (типы А и В). В ходе проведенного анализа была выявлена статистически значимая связь между очень высокой степенью риска ССЗ и более низкой ПМЖ (А и В) ($p < 0,005$), что согласуется с данными других исследований [8, 10, 11]. Проспективное многоцентровое исследование BRECARD, проведенное с участием женщин в менопаузе старше 40 лет без ССЗ и РМЖ на момент включения, подтвердило, что ПМЖ предсказывает сердечно-сосудистые исходы в течение 10 лет наблюдения [9]. Исходно в группах с разной ПМЖ не было отличий по уровню женских половых гормонов, АД, показателям липидного и углеводного обмена, индексу массы тела и частоте курения. Значимые отличия были выявлены только при оценке воспалительных маркеров: чем ниже ПМЖ (больше накопления жира), тем выше уровень системного воспаления. Многофакторный анализ показал, что низкая ПМЖ была независимым предиктором риска развития ССЗ (ОР=3,2, 95% ДИ=1,25—7,89, $p=0,004$) у женщин старше 40 лет. Авторы этого исследования, объясняя полученные результаты, говорят о связи накопления жира в МЖ с воспалительным статусом. Известно, что СРБ и провоспалительные цитокины способ-

Таблица 7. Связь ПМЖ и ССР. Тепловая карта, n (%)

Table 7. Relationship between breast density and cardiovascular risk. Heat map, n (%)

ПМЖ по ACR/ССР	ССР 1-я степень	ССР 2-я степень	ССР 3-я степень	ССР 4-я степень
Левая молочная железа:				
ACR A, n=68	0	14 (20,6)	23 (33,8)	31 (45,6)
ACR B, n=325	6 (1,8)	91 (28,0)	113 (34,8)	115 (35,4)
ACR C-D, n=145	14 (9,7)	72 (49,6)	37 (25,5)	22 (15,2)
Правая молочная железа:				
ACR A, n=68	0	14 (20,6)	23 (33,8)	31 (45,6)
ACR B, n=325	6 (1,8%)	93 (28,7)	111 (34,1)	115 (35,4)
ACR C-D, n=145	14 (9,7%)	70 (48,3)	39 (26,8)	22 (15,2)

Примечание. ПМЖ — плотность молочных желез, ССР — сердечно-сосудистый риск. Интенсивность цвета ячеек отражает вероятность ССР в зависимости от ПМЖ.

Таблица 8. Связь типа кальциноза МЖ и ССР. Тепловая карта, n (%)

Table 8. Relationship between breast calcification type and cardiovascular risk. Heat map, n (%)

КМЖ по ACR/ССР	ССР 1-я степень	ССР 2-я степень	ССР 3-я степень	ССР 4-я степень
Левая молочная железа:				
КМЖ 0, n=167	16 (9,6)	63 (37,7)	55 (32,9)	33 (19,8)
КМЖ 1–2, n=289	4 (1,4)	105(36,3)	89 (30,8)	91 (31,5)
КМЖ 3 (n=82)	0	9 (11,0)	29 (35,3)	44 (53,7)
Правая молочная железа:				
КМЖ 0, n=157	10 (6,4)	65 (41,4)	49 (31,2)	33 (21,0)
КМЖ 1–2, n=299	10 (3,3)	101(33,8)	95 (31,8)	93 (31,1)
КАМЖ 3, n=82	0	11 (13,4)	29 (35,3)	42 (51,3)

Примечание. КАМЖ — кальциноз молочных желез, ССР — сердечно-сосудистый риск. Интенсивность цвета ячеек отражает вероятность ССР в зависимости от степени КМЖ.

ны нарушать функцию сосудов, способствуя повышению риска развития ССЗ [18].

Важным итогом исследования BRECARD, на наш взгляд, также является тот факт, что цифровая маммография показала себя как надежный, воспроизводимый метод, пригодный для оценки прогноза женщин старше 40 лет. Наши данные также подтверждают потенциал использования цифровой маммографии в этих целях.

Ограничения исследования. Исследование выполнялось в одном центре на относительно небольшой выборке и носило одномоментный характер.

Заключение

Выявлена связь маммографических показателей и ССР у женщин старше 40 лет. Низкая ПМЖ, распространенность и выраженность кальцинозов МЖ были ассоциированы с более высоким ССР. Сосудистый тип кальцинозов был характерен для пациенток с высоким и очень высоким

Таблица 9. Связь распространенности КМЖ (число вовлеченных квадрантов МЖ) и ССР. Тепловая карта, n (%)

Table 9. Relationship between breast calcifications (number of involved quadrants) and cardiovascular risk. Heat map, n (%)

Число вовлеченных квадрантов/ССР	ССР 1-я степень	ССР 2-я степень	ССР 3-я степень	ССР 4-я степень
Левая молочная железа:				
Число квадрантов 0, n=168	16 (9,5)	63 (37,5)	55 (32,7)	34 (20,2)
Число квадрантов 1–2, n=220	2 (1,0)	78 (35,4)	70 (31,8)	70 (31,8)
Число квадрантов 3–4, n=150	2 (1,3)	36 (24,0)	48 (32,0)	64 (42,7)
Правая молочная железа:				
Число квадрантов 0, n=157	10 (6,4)	65 (41,4)	49 (31,2)	33 (21,0)
Число квадрантов 1–2, n=225	9 (4,0)	70 (31,2)	73 (32,4)	73 (32,4)
Число квадрантов 3–4, n=156	1 (0,7)	42 (26,9)	51 (32,7)	62 (39,7)

Примечание. МЖ — молочная железа, КМЖ — кальциноз молочных желез, ССР — сердечно-сосудистый риск. Интенсивность цвета ячеек отражает вероятность ССР в зависимости от распространенности КМЖ.

Таблица 10. Выраженность КМЖ (множественность кальцинатов) и ССР. Тепловая карта, n (%)

Table 10. Severity of breast calcification (multiplicity of calcifications) and cardiovascular risk. Heat map, n (%)

Выраженность КМЖ/ССР	ССР 1-я степень	ССР 2-я степень	ССР 3-я степень	ССР 4-я степень
Левая молочная железа:				
0, n=168	16 (9,5)	63 (37,5)	55 (32,7)	34 (20,3)
1, n=249	4 (1,6)	89 (35,7)	75 (30,2)	81 (32,5)
2, n=121	0	25 (20,7)	43 (35,5)	53 (43,8)
Правая молочная железа:				
0, n=157	10 (6,4)	65 (41,4)	49 (31,2)	33 (21,0)
1, n=251	10 (3,9)	84 (33,5)	78 (31,1)	79 (31,5)
2, n=130	0	28 (21,5)	46 (35,4)	56 (43,1)

Примечание. МЖ — молочная железа, КМЖ — кальциноз молочных желез, ССР — сердечно-сосудистый риск, интенсивность цвета ячеек отражает вероятность ССР в зависимости от выраженности КМЖ.

ССР. Для подтверждения связи показателей маммографии с риском развития и прогрессирования ССЗ предполагается проведение проспективного наблюдательного исследования на большей выборке с анализом повторных обследований.

Отсутствие статистически значимых различий в плотности и характеристиках кальциноза между правой и левой молочными железами позволяет в последующих исследованиях для ускорения процессов ограничить анализ одной МЖ.

Создание метода дополнительного анализа данных профилактической маммографии на основе машинного обучения может позволить оценить ССР и определить рациональную маршрутизацию пациенток в рамках 2-го этапа

диспансеризации. Реклассификация ССР в сторону уменьшения даст возможность избежать необоснованного назначения статинов, а в сторону увеличения — будет способствовать назначению оптимального лечения и дополнительной мотивации женщин к коррекции факторов ССР.

Финансирование: Государственное задание МГУ в рамках междисциплинарных научных проектов исследовательских коллективов МГУ имени М.В. Ломоносова, вы-

полняющихся в интересах Междисциплинарных научно-образовательных школ Московского университета. Проект №23-Ш05-08 «Интегральный метод оценки сердечно-сосудистого риска с привлечением данных лучевой диагностики молочных желез на основе вероятностно-статистических моделей».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021 Jul 1;42(25):2439-2454. PMID: 34120177; PMCID: PMC8248998. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
- Svinin GE, Kutsenko VA, Shalnova SA, Yarovaya EB, Imaeva AE, Balanova YA, Kapustina AV, Muromtseva GA, Drapkina OM. Validation of SCORE2 on a sample from the Russian population and adaptation for the very high cardiovascular disease risk region. *PLoS One*. 2024 Apr 17;19(4):e0300974. PMID: 38630773; PMCID: PMC11023576. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300974>
- Приказ Минздрава России (Министерство здравоохранения РФ) от 27 апреля 2021 г. №404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». Order of the Ministry of Health of the Russian Federation (Ministry of Health of the Russian Federation) dated April 27, 2021 No. 404n "On approval of the Procedure for conducting preventive medical examination and medical examination of certain groups of the adult population".
- Galiano NG, Eiro N, Martín A, Fernández-Guinea O, Martínez CDB, Vizoso FJ. Relationship between Arterial Calcifications on Mammograms and Cardiovascular Events: A Twenty-Three Year Follow-Up Retrospective Cohort Study. *Biomedicines*. 2022 Dec 12;10(12):3227. PMID: 36551983; PMCID: PMC9776346. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123227>
- Fathala AL, Alabdulkarim FM, Shoukri M, Alanazi M. Association between breast arterial calcifications found on mammography and coronary artery calcifications in asymptomatic Saudi women. *Ann Saudi Med*. 2018 Nov-Dec;38(6):433-438. PMID: 30531178; PMCID: PMC6302987. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2018.433>
- Lee SC, Phillips M, Belling J, Stone J, Wylie E, Schultz C. Is breast arterial calcification associated with coronary artery disease?—A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Jul 28;15(7):e0236598. PMID: 32722699; PMCID: PMC7386618. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236598>
- Osman M, Regner S, Osman K, Shahan C, Kheiri B, Kadiyala M, Sokos G, Sengupta PP, Shapiro MD, Michos ED, Bianco C. Association Between Breast Arterial Calcification on Mammography and Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2022 Dec;31(12):1719-1726. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33826862; PMCID: PMC9836700. <https://doi.org/10.1089/jwh.2020.8733>
- Grassmann F, Yang H, Eriksson M, Azam S, Hall P, Czene K. Mammographic features are associated with cardiometabolic disease risk and mortality. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3361-3370. PMID: 34338750; PMCID: PMC8423470. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab502>
- Sardu C, Gatta G, Pieretti G, Viola L, Sacra C, Di Grezia G, Musto L, Minelli S, La Forgia D, Capodiceci M, Galiano A, Vestito A, De Lisio A, Pafundi PC, Sasso FC, Cappabianca S, Nicoletti G, Paolisso G, Marfella R. Pre-Menopausal Breast Fat Density Might Predict MACE During 10 Years of Follow-Up: The BRECARD Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Feb;14(2):426-438. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33129736. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.08.028>
- Al-Mohaissen M, Alkheideiri A, Al-Madani O, Lee T, Hamdoun A, Al-Harbi M. Association of mammographic density and benign breast calcifications individually or combined with hypertension, diabetes, and hypercholesterolemia in women ≥40 years of age: a retrospective study. *J Investig Med*. 2022 Jun;70(5):1308-1315. Epub 2022 Feb 21. PMID: 35190487; PMCID: PMC9240332. <https://doi.org/10.1136/jim-2021-002296>
- Tran TXM, Chang Y, Kim S, Ryu S, Park B. Mammographic breast density and cardiovascular disease risk in women. *Atherosclerosis*. 2023 Dec;387:117392. Epub 2023 Nov 19. PMID: 38039604. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117392>
- Долгушин Г.О., Плисюк А.Г., Мершина Е.А., Яровая Е.Б., Филичкина Е.М., Орлова Я.А. Маммографические маркеры сердечно-сосудистого риска. *Профилактическая медицина*. 2024;27(7):7784. Dolgushin GO, Plisyuk AG, Mershina EA, Yarovaya EB, Filichkina EM, Orlova IA. Mammographic markers of the cardiovascular risk. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2024;27(7):7784. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20242707177>
- American College of Radiology. ACR Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) Website, www.acr.org.
- Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, Dryden MJ, Dogan BE. BI-RADS fifth edition: A summary of changes. *Diagn Interv Imaging*. 2017 Mar;98(3):179-190. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28131457. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2017.01.001>
- Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена» https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/752_1. Clinical guidelines "Lipid metabolism disorders". https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/752_1.
- Abi Rafeh N, Castellanos MR, Khoueiry G, Meghani M, El-Sayegh S, Wetz RV, Lafferty JC, Kleiner M, Tamburrino F, Kiss A, Raia C, Kowalski M. Association between coronary artery disease diagnosed by coronary angiography and breast arterial calcifications on mammography: meta-analysis of the data. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012 Oct;21(10):1053-8. Epub 2012 Sep 20. PMID: 22994982. <https://doi.org/10.1089/jwh.2011.3388>
- Jiang X, Clark M, Singh RK, Juhn A, Schnatz PF. Association of breast arterial calcification with stroke and angiographically proven coronary artery disease: a meta-analysis. *Menopause*. 2015 Feb;22(2):136-43. PMID: 25051292. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000300>
- Totoń-Zurańska J, Mikolajczyk TP, Saju B, Guzik TJ. Vascular remodelling in cardiovascular diseases: hypertension, oxidation, and inflammation. *Clin Sci (Lond)*. 2024 Jul 3;138(13):817-850. PMID: 38920058. <https://doi.org/10.1042/CS20220797>

Поступила 03.09.2024

Received 03.09.2024

Принята к публикации 07.10.2024

Accepted 07.10.2024

Сравнение эффективности и переносимости комбинации азилсартана и амлодипина с монотерапией амлодипином и комбинациями амлодипина с другими блокаторами рецепторов ангиотензина II

© С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ¹, Ю.А. КАРПОВ², Е.А. ЛУЧНИКОВА³, Е.В. ЛАНЦОВА³

¹ФГАО ВО «Российский геронтологический научно-клинический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ООО «Сайнсфайлз», Москва, Россия

Резюме

Цель. Оценить эффективность и безопасность сочетанного приема различных блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) в сочетании с амлодипином по сравнению с монотерапией амлодипином, а также приема азилсартана по 20—80 мг 1 раз в сутки и амлодипина по 5—10 мг 1 раз в сутки по сравнению с приемом других БРА в сочетании с амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В анализ было включено 22 клинических исследования (21 рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) и 1 наблюдательное исследование), в которых участвовало 9708 пациентов. Из 21 РКИ 19 исследований выполнялись с использованием слепого метода и 2 РКИ были открытыми.

Результаты. Полученные результаты метаанализа свидетельствуют о более выраженном снижении систолического артериального давления (САД) при сочетанном применении азилсартана и амлодипина по сравнению с изолированным приемом амлодипина (по 5 или 10 мг 1 раз в сутки). Такие преимущества комбинированной антигипертензивной терапии при сочетании азилсартана с амлодипином были более выраженными, чем при сочетанном применении других БРА с амлодипином. Более того, по данным сетевого метаанализа, указанные преимущества сочетанного приема БРА с амлодипином при использовании в качестве БРА азилсартана были статистически значимо более выраженными, чем при применении в составе терапии валсартана или лозартана.

Выводы. Результаты систематического обзора и сетевого метаанализа свидетельствуют о более высокой антигипертензивной эффективности по влиянию на уровень САД сочетанного применения азилсартана и амлодипина по сравнению как с сочетанным приемом других БРА, так и монотерапией амлодипином. Несмотря на более высокую антигипертензивную эффективность сочетанного приема азилсартана и амлодипина, такая терапия не отличалась по безопасности как от сочетанного приема других БРА с амлодипином, так и от монотерапии амлодипином.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, систолическое артериальное давление, блокаторы рецепторов ангиотензина II, азилсартан, сетевой мета-анализ.

Информация об авторах:

Гиляревский С.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>

Карпов Ю.А. — <https://orcid.org/0000-0003-1480-0458>

Лучникова Е.А.— <https://orcid.org/0009-0009-2030-7185>

Ланцова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1412-0711>

Автор, ответственный за переписку: Гиляревский С.Р. — e-mail: sgilarevsky@rambler.ru

Как цитировать:

Гиляревский С.Р., Карпов Ю.А., Лучникова Е.А., Ланцова Е.В. Сравнение эффективности и переносимости комбинации азилсартана и амлодипина с монотерапией амлодипином и комбинациями амлодипина с другими блокаторами рецепторов ангиотензина II. *Кардиологический вестник*. 2024;19(4-2):161–171. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin202419042161>

Efficacy and tolerability of azilsartan combined with amlodipine and amlodipine monotherapy and combinations of amlodipine with other angiotensin II receptor blockers

© S.R. GILYAREVSKY¹, YU.A. KARPOV², E.A. LUCHNIKOVA³, E.V. LANTSOVA³

¹Russian Gerontology Research Clinical Center, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

³Sciencefiles LLC, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the efficacy and safety of combining various angiotensin II receptor blockers with amlodipine compared with amlodipine alone, as well as intake of azilsartan 20—80 mg daily and amlodipine 5—10 mg daily compared to other angiotensin II receptor blockers combined with amlodipine in patients with hypertension.

Material and methods. The review enrolled 22 clinical trials (21 RCTs and 1 observational study) and 9,708 patients. Among 21 RCTs, 19 studies were blinded and 2 RCTs were open-label.

Results. We found more significant SBP decrease in case of combination of azilsartan with amlodipine compared to amlodipine alone (5 or 10 mg daily). Such advantages of combined antihypertensive therapy with azilsartan and amlodipine were more pronounced compared to combination of other ARBs with amlodipine. Moreover, these advantages of azilsartan combined with amlodipine were significantly clearer compared to valsartan or losartan.

Conclusion. We found higher antihypertensive efficacy of azilsartan combined with amlodipine in comparison with combination of other ARBs and amlodipine monotherapy. Despite higher antihypertensive efficacy of azilsartan combined with amlodipine, safety of this therapy did not differ from combination of other ARBs with amlodipine or amlodipine monotherapy.

Keywords: arterial hypertension, systolic blood pressure, angiotensin II receptor blockers, azilsartan, network meta-analysis

Information about the authors:

Gilyarevsky S.R. — <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>

Karpov Yu.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1480-0458>

Luchnikova E.A. — <https://orcid.org/0009-0009-2030-7185>

Lantsova E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1412-0711>

Corresponding author: Gilyarevsky S.R. — e-mail: sgilyarevsky@rambler.ru

To cite this article:

Gilyarevsky SR, Karpov YuA, Luchnikova EA, Lantsova EV. Efficacy and tolerability of azilsartan combined with amlodipine and amlodipine monotherapy and combinations of amlodipine with other angiotensin II receptor blockers. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(4-2):161–171. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin202419042161>

Предпосылки к проведению метаанализа

Изменение целевых уровней артериального давления (АД), которые представлены в последнем варианте клинических рекомендаций по тактике лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) или повышенным уровнем АД [1], определяют необходимость более пристального внимания к выбору антигипертензивной терапии (АГТ) и составу базовой комбинированной АГТ. Это относится в первую очередь к усовершенствованию комбинированной АГТ, которая в большинстве случаев должна использоваться в качестве начальной АГТ [1, 2].

Длительно действующие дигидропиридиновые антагонисты кальция и блокаторы рецепторов ангиотензина II во многих странах в настоящее время стали наиболее часто назначаемой комбинированной антигипертензивной терапией [3] и, по мнению экспертов, при отсутствии дополнительных показаний к выбору определенных антигипертензивных препаратов [4]. Сочетанное применение блокатора ренин-ангиотензиновой системы и дигидропиридинового антагониста кальция в качестве начальной терапии считается обоснованным в соответствии с клиническими рекомендациями международного общества по лечению АГ [5]. Более того, результаты крупного наблюдательного исследования START [6] свидетельствовали о том, что сочетанное применение одних и тех же блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и амлодипина в составе так называемых фиксированных комбинаций по сравнению с их приемом в виде отдельных таблеток сопровождается статистически значимым снижением смертности пациентов с АГ, вероятно, за счет повышения устойчивости терапии.

Таким образом, представляется важным определение наиболее эффективных компонентов комбинированной терапии, включающей амлодипин и определенный БРА. Учитывая отсутствие данных об относительной эффективности применения различных БРА в составе комбинированной

терапии, включающей амлодипин, которые были бы получены в ходе выполнения крупного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), был выполнен систематический обзор и сетевой метаанализ для оценки эффективности и безопасности применения азилсартана медоксомила (Эдарби) по 20–80 мг 1 раз в сутки и амлодипина по 5–10 мг 1 раз в сутки по сравнению приемом других БРА в сочетании с амлодипином, а также с монотерапией амлодипином у пациентов с АГ различной степени в рамках систематического обзора и сетевого метаанализа (EDARGO-MA).

Материал и методы

Поиск источников

Поиск статей, опубликованных на английском языке, выполняли в базах данных PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in the Cochrane Library, National Institutes of Health Ongoing Trials Register ClinicalTrials.gov, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) и Google Scholar. Поиск в таких базах данных выполняли по таким ключевым словосочетаниям: «azilsartan amlodipine», «losartan amlodipine», «valsartan amlodipine», «candesartan amlodipine», «olmesartan amlodipine», «telmisartan amlodipine», «irbesartan amlodipine». Поиск статей, опубликованных на русском языке, выполняли в базах данных Google Scholar, eLibrary.ru и КиберЛенинка по следующим ключевым словосочетаниям: «азилсартан амлодипин», «лозартан амлодипин», «валсартан амлодипин», «кандесартан амлодипин», «олмесартан амлодипин», «телмисартан амлодипин», «ирбесартан амлодипин», «исследование». Поиск ограничивали статьями, которые были посвящены результатам клинических исследований.

Критерии включения и исключения

В анализ были включены РКИ и обсервационные исследования, в ходе выполнения которых сравнивали эффективность и безопасность сочетанного применения БРА (азилсартана, лозартана, валсартана, ирбесартана, кандесартана, олмесартана или телмисартана) и амлодипина с эффективностью и безопасностью применения амлодипина в виде монотерапии у пациентов с АГ. Поиск ограничивали только статьями, опубликованными на английском или русском языке.

При включении в анализ исследований учитывали оценку в ходе их выполнения хотя бы одного из следующих показателей:

- изменение среднего уровня систолического артериального давления (САД) по сравнению с исходным уровнем по данным его измерения в медицинском учреждении (изменение «офисного САД»);
- изменение среднего уровня диастолического артериального давления (ДАД) по сравнению с исходным уровнем (изменение «офисного ДАД»);
- доля пациентов, у которых была достаточная ответная реакция на антигипертензивную терапию (АГТ), которую оценивали по выраженности эффективности снижения САД (согласно критериям соответствующего исследования);
- доля пациентов, у которых была достаточная ответная реакция на АГТ, которую оценивали по выраженности эффективности снижения ДАД (согласно критериям соответствующего исследования);
- частота развития любых нежелательных явлений (НЯ);
- частота развития тяжелых НЯ, а также частота развития таких НЯ, которые представляли особый интерес, как артериальная гипотония, головокружение и периферические отеки;

— частота перерыва в применяемой АГТ или ее стойкого прекращения.

Два автора обзора независимо друг от друга изучили названия и полные тексты записей электронного поиска и исключили не соответствующие критериям анализа публикации. При отборе статей не возникло разногласий между авторами.

Критерии оценки эффективности и безопасности терапии

Эффективность АГТ оценивали по основным и дополнительным показателям.

Основные показатели эффективности:

- изменение среднего уровня «офисного» САД по сравнению с исходным

Дополнительные показатели эффективности:

- доля пациентов, у которых была достаточная ответная реакция на АГТ, которую оценивали по выраженности снижения ДАД (согласно критериям соответствующего исследования)

Показатели безопасности:

- частота развития любых НЯ;
- частота развития тяжелых НЯ;
- частота развития таких НЯ, которые представляли особый интерес, как артериальная гипотония, головокружение и периферические отеки;
- частота перерыва в применяемой АГТ или ее стойкого прекращения.

Методы выполнения сетевого метаанализа

Статистический анализ выполнен с помощью языка программирования R 4.2.2 с использованием специализированного пакета netmeta. Для этого пакета ранее была установлена практически полная идентичность получаемых результатов с результатами специализированного программного обеспечения Stata [7]. Применялась модель случайных эффектов (Random effects model), обеспечивающая более консервативную оценку разнородных результатов исследований по сравнению с моделью фиксированных эффектов.

Стандартная ошибка была преобразована в стандартное отклонение следующим образом:

$$SD = SE \cdot \sqrt{n},$$

где SD — стандартное отклонение; SE — стандартная ошибка; n — число пациентов в группе, а 95% доверительный интервал (ДИ) был преобразован в стандартное отклонение:

$$SD = ((UCI - LCI) / 3,92) \cdot \sqrt{n},$$

где SD — стандартное отклонение; UCI — верхняя граница 95% ДИ; LCI — нижняя граница 95% ДИ; n — число пациентов в группе.

В тех случаях, когда данные были представлены в виде медианы и межквартильного диапазона, предварительно оценивали значения среднего арифметического и стандартного отклонения в соответствии с подходами, разработанными ранее [8, 9], и реализованным в специализированном пакете meta-языка и среды программирования R.

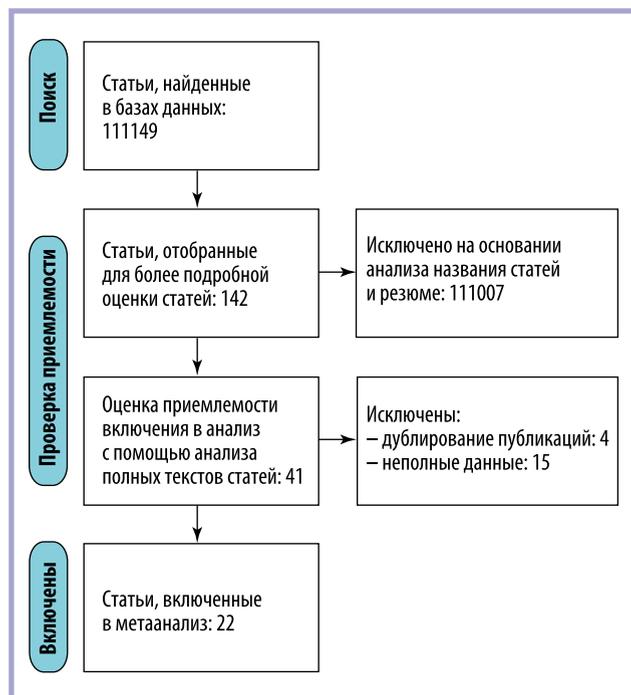


Рис. 1. Блок-схема PRISMA.

Fig. 1. PRISMA flowchart.

Результаты сетевого метаанализа были представлены с помощью показателя площади под ранжирующей кривой (SUCRA — Surface Under the Cumulative Ranking curve), которая отражает апостериорные вероятности попадания каждого препарата в число n -лучших вариантов. Увеличение показателя SUCRA свидетельствует об увеличении вероятности препарата стать лучшим в классе (т.е. быть эффективнее по сравнению с другими).

Гетерогенность исследований, включенных в метаанализ, оценивали визуально с помощью построения «лесовидных» графиков (forest plots). Кроме того, выполняли количественную оценку с помощью критерия χ^2 (при пороговом значении $p < 0,10$), а также статистического теста гетерогенности I^2 , τ^2 . При использовании теста гетерогенности I^2 использовали следующие критерии: отсутствие гетерогенности, низкую гетерогенность, умеренную гетерогенность при значениях 0—25; 25—50; 50—75 и более 75% соответственно.

Риск систематической ошибки оценивали с помощью рекомендаций Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [10] для рандомизированных и нерандомизированных исследований. Оценка проводилась, основываясь на рекомендациях Кокрановского сотрудничества [11]. Для визуализации данных использовали приложение *robvis* [12]. Риск смещений классифицировали как «низкий», «высокий» или «некоторые проблемы» как для каждого РКИ, так и всех РКИ в целом. Риск смещения для каждого нерандомизированного исследования оценивали как «низкий», «высокий», «выраженный» и «критический».

Для оценки влияния небольших исследований на результаты метаанализа использовали воронкообразный график.

Результаты

В целом по ключевым словосочетаниям было найдено 111 149 статей, из которых 22 статьи соответствовали критериям включения. На **рис. 1** представлена диаграмма PRISMA, в которой отражен отбор публикаций с отчетом с результатами исследований, которые были включены в анализ. В анализ было включено 22 клинических исследования (21 РКИ и 1 обсервационное исследование), в которых в целом участвовало 9708 пациентов. Из 21 РКИ 19 исследований выполнялись с использованием слепого метода и 2 РКИ были открытыми (в 1 из них использовали слепой метод для оценки влияния исследуемой терапии на уровень АД). В **табл. 1** представлены характеристики исследований, включенных в метаанализ.

Оценка риска систематических ошибок в анализируемых РКИ

Приемлемые методы рандомизации применялись в каждом из 21 РКИ [18—39] с соответствующим использованием слепого метода в 19 РКИ [19—22, 24—39]. Два РКИ [18, 23] выполнялись без использования слепого метода, т.е. были открытыми. Однако в одном из них применялся слепой метод при оценке результатов исследования (т.н. PROBE design — Prospective Randomized Open Blinded End-point [18]). На **рис. 2** представлены результаты оценки систематических ошибок. В целом низкий риск систематических ошибок был отмечен в 19 из 21 РКИ [19—22, 24—39].

Результаты оценки публикационных смещений (publication bias) исследований, включенных в анализ снижения офисного среднего САД на фоне приема комбинации сартан+амлодипин в конце наблюдения по сравнению с исходным уровнем (контроль — амлодипин 5 или 10 мг), выполнены с помощью воронкообразного графика (funnel plot) и представлены на **рис. 3**. Полученные результаты позволяют предположить низкую вероятность публикационных смещений.

Результаты

Результаты сетевого метаанализа, выполненного для сравнения эффективности сочетанного применения БРА и амлодипина, по сравнению с изолированным применением амлодипина на уровень «офисного» САД

На **рис. 4** представлена сетевая структура метаанализа, выполненного для сравнения эффективности соче-

Исследования	D1	D2	D3	D4	D5	В целом
Rakugi 2014	+	+	+	+	+	+
Kang 2011	+	+	+	+	+	+
Bobrie 2012	+	!	+	+	+	!
Rakugi 2012	+	+	+	+	+	+
Chrysant 2008	+	+	+	+	+	+
Derosa 2013	+	+	+	+	+	+
Lin 2013	+	!	+	+	+	!
Park 20132	+	+	+	+	+	+
Littlejohn 2009	+	+	+	+	+	+
Weber 2014	+	+	+	+	+	+
Ke 2010	+	+	+	+	+	+
Philipp 2007	+	+	+	+	+	+
Schrader 2009	+	+	+	+	+	+
NCT004125373	+	+	+	+	+	+
NCT00699192	+	+	+	+	+	+
Sohn 2017	+	+	+	+	+	+
Volpe 2009	+	+	+	+	+	+
Zhu 2014	+	+	+	+	+	+
Sharma 2012	+	+	+	+	+	+
NCT00558428	+	+	+	+	+	+
NCT00558064	+	+	+	+	+	+

- Высокий риск
+ Низкий риск
! Некоторые проблемы

Рис. 2. Оценка риска систематической ошибки в анализируемых РКИ. D1 — предвзятость, возникающая в результате процесса рандомизации, D2 — предвзятость из-за отклонений от запланированных вмешательств, D3 — предвзятость из-за отсутствия данных о результатах, D4 — предвзятость при измерении результата, D5 — предвзятость при выборе сообщаемого результата.

Fig. 2. Risk of bias in RCTs.

D1 — bias arising from the randomization; D2 — bias due to deviations from the planned interventions; D3 — bias due to missing outcome data; D4 — bias in outcome measurement; D5 — bias in the selection of the outcome reported.

Таблица 1. Общая характеристика включенных исследований

Table 1. Characteristics of studies

Автор или номер исследования, год [ссылка]	Уровень АД (критерий включения в исследование, мм рт. ст.)	Рандомизация, слепой метод	Период наблюдения, нед	Возраст (критерий включения), лет	Доля мужчин, %	Основная группа		Группа сравнения	
						Терапия	Доза	*n	Терапия
Bobnie G., 2012 [18]	САД \geq 145	Да, открытое (PROBE)	10	\geq 18	47,6	ИРБ/АМ	150/5 мг 1 раз/сут	АМ	5 мг 1 раз/сут
Chrysant S., 2008 [19]	ДАД 95–120	Да, ДС	8	\geq 18	52,8	ОЛМ/АМ	20/5 мг 1 раз/сут	АМ	5 мг 1 раз/сут
Flack J., 2009 [20]	САД \geq 160 и <200	Да, ДС	8	\geq 18	39,9	ВАЛ/АМ	160/5 мг 1 раз/сут	АМ	5 мг 1 раз/сут
Kang S.-M., 2011 [21]	ДАД \geq 90 (леченая АГ) и ДАД \geq 95 (нелеченая АГ)	Да, ДС	8	\geq 18	80,0	ЛЮЗ/АМ	50/5 мг 1 раз/сут	АМ	10 мг 1 раз/сут
Ke Y., 2010 [22]	ДАД \geq 90 и <110**	Да, ДС	8	\geq 18 и <86	64,9	ВАЛ/АМ	80/5 мг 1 раз/сут	АМ	5 мг 1 раз/сут
Lin T., 2013 [23]	САД 140–180** ДАД 90–110**	Да, открытое	8	20–80	62,4	ОЛМ/АМ	20/5 мг 1 раз/сут	АМ	10 мг 1 раз/сут
Littlejohn T., 2009 [24]	ДАД \geq 95 и <119	Да, ДС	8	\geq 18	Нет данных	ТЕЛМ/АМ	40/5 мг 1 п/сут	АМ	5 мг 1 раз/сут
NCT00425373, 2011 [25]	ДАД \geq 95 и <110 и САД <180	Да, ДС	8	20–80	75,5	ВАЛ/АМ	80/5 мг 1 п/сут	АМ	5 мг 1 раз/сут
NCT00527514, 2009 [26]	САД \geq 140 и <199 ДАД \geq 90 и <109	Нет	6	\geq 18	56,8	ОЛМ/АМ	20/5 мг 1 раз/сут	АМ	5 мг 1 раз/сут
NCT00558064, 2014 [27]	ДАД \geq 95 и <114 САД \geq 140 и <200	Да, ДС	8	\geq 20	72,1	ТЕЛМ/АМ	40/5 мг 1 раз/сут	АМ	5 мг 1 раз/сут
NCT00558428, 2014 [28]	Неэффективно леченая АГ	Да, ДС	8	\geq 18	59,4	ТЕЛМ/АМ	40/5 мг 1 раз/сут	АМ	5 мг 1 п/сут
NCT00699192, 2011 [29]	САД \geq 145 и <180	Да, ДС	8	\geq 65	46,3	ВАЛ/АМ	80/5 мг 1 п/сут	АМ	5 мг 1 п/сут
Park C.-G., 2012 [30]	ДАД \geq 95 и <115	Да, ДС	8	18–75	69,6	ЛЮЗ/АМ	50/5 мг 1 п/сут	АМ	5 мг 1 п/сут
Philipp T., 2007 [31]	ДАД \geq 95 и <110	Да, ДС	8	\geq 18	36,3	ВАЛ/АМ	40–80–160–320/ 2,5–5 мг 1 п/сут	АМ	2,5–5 мг 1 п/сут
Rakugi H., 2012 [32]	ДАД \geq 90 и <110 и САД \geq 140 и <180	Да, ДС	12	\geq 20	58,8	КАН/АМ	4/5 мг 1 п/сут	АМ	5 мг 1 п/сут
Rakugi H., 2014 [33]	САД \geq 150 и <180 ДАД \geq 95 и <110	Да, ДС	8	\geq 20	58,7	АЗИЛ/АМ	20/5 мг 1 п/сут	АМ	5 мг 1 п/сут
Schrader J., 2009 [34]	САД \geq 130 и <160	Да, ДС	8	\geq 55	51,9	ВАЛ/АМ	160/5 мг 1 п/сут	АМ	10 мг 1 п/сут
Sharma A., 2012 [35]	САД \geq 150	Да, ДС	2	\geq 18	51,7	ТЕЛМ/АМ	80/5 мг 1 п/сут	АМ	5 мг 1 п/сут
Sohn S., 2017 [36]	ДАД \geq 95 и <115 и САД <200	Да, ДС	8	\geq 19	70,5	КАН/АМ	8/5 мг 1 п/сут	АМ	5 мг 1 п/сут
Volpe M., 2009 [37]	ДАД \geq 90, САД \geq 140, ДАД \geq 80 и ДАД \geq 85 в течение \geq 30% дневного периода***	Да, ДС	8	\geq 18	63,1	ОЛМ/АМ	20/5 мг 1 п/сут	АМ	5 мг 1 п/сут
Weber M., 2014 [38]	САД \geq 140 и <180; САД \geq 160 и <190; ДАД <119	Да, ДС	6	\geq 18	25,9	АЗИЛ/АМ	40/5 мг 1 п/сут	АМ	5 мг 1 раз/сут
Zhu J., 2014 [39]	ДАД \geq 90 и <110	Да, ДС	8	18–75	54,3	ОЛМ/АМ	20/5 мг 1 п/сут	АМ	5 мг 1 раз/сут

Примечание: * — число пациентов, которые были включены в группу соответствующей дозы исследуемых препаратов; ** — несмотря на прием аmlодипина по 5 мг 1 раз в сутки в течение вольного периода; *** — несмотря на длительное применение аmlодипина. АЗИЛ — азилсартан; ЛЮЗ — лозартан; ВАЛ — валсартан; ИРБ — ирбесартан; ОЛМ — олмесартан; ТЕЛМ — телмисартан; КАН — кандесартан; АМ — аmlодипин; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АД — артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; ДС — двойное слепое; PROBE — prospective randomized open blinded end-point = проспективное рандомизированное открытое исследование с использованием слепого метода при оценке клинических исходов.

Таблица 2. Различия по влиянию на среднее снижение «офисного» среднего САД в мм рт.ст. при сочетанном применении определенного БРА и амлодипина по сравнению с изолированным применением амлодипина (контроль — амлодипин 5 или 10 мг) на уровень «офисного» САД в конце наблюдения

Table 2. Effect on mean SBP decrease following combination of certain ARB and amlodipine compared to amlodipine alone (control — amlodipine 5 or 10 mg)

Группа	АМ	АЗИЛ/АМ	ВАЛ/АМ	ИРБ/АМ	КАН/АМ	ЛОЗ/АМ	ОЛМ/АМ
АМ	—	-8,9*	-4,2**	-6,1*	-7,2***	1,2	-7,9*
АЗИЛ/АМ	8,9*	—	4,7#	2,8	1,7	10,1*	1
ВАЛ/АМ	4,2**	-4,7#	—	-1,9	-3	5,4##	-3,7###
ИРБ/АМ	6,1*	-2,8	1,9	—	-1,1	7,3*	-1,8
КАН/АМ	7,2***	-1,7	3	1,1	—	8,4^	-0,7
ЛОЗ/АМ	-1,2	-10,1*	-5,4##	-7,3*	-8,4^	—	-9,1*
ОЛМ/АМ	7,9*	-1	3,7###	1,8	0,7	9,1*	—

Примечание. *— $p < 0,0001$; ** — $p = 0,0003$; *** — $p = 0,0011$; # — $p = 0,0128$; ## — $p = 0,0072$; ### — $p = 0,0013$; ^ — $p = 0,0023$. АЗИЛ — азилсартан, ЛОЗ — лозаратан, ВАЛ — валсартан, ИРБ — ирбесартан, ОЛМ — олмесартан, ТЕЛМ — телмисартан, КАН — кандесартан, АМ — амлодипин.

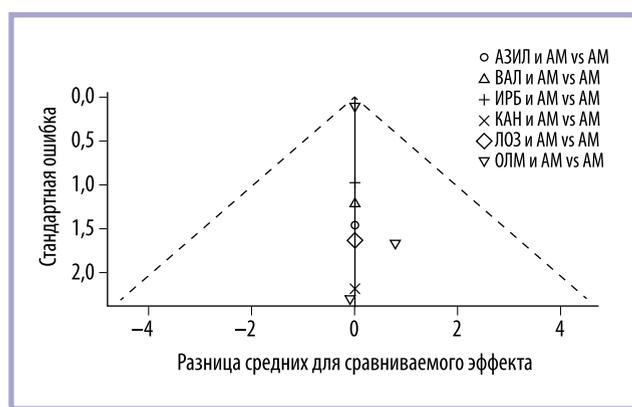


Рис. 3. Оценка систематической ошибки, связанной с публикацией, или публикационных смещений (график funnel plot) для исследований, включенных в метаанализ.

АЗИЛ — азилсартан, ЛОЗ — лозаратан, ВАЛ — валсартан, ИРБ — ирбесартан, ОЛМ — олмесартан, КАН — кандесартан, АМ — амлодипин.

Fig. 3. Publication bias (funnel plot) for studies included in meta-analysis.

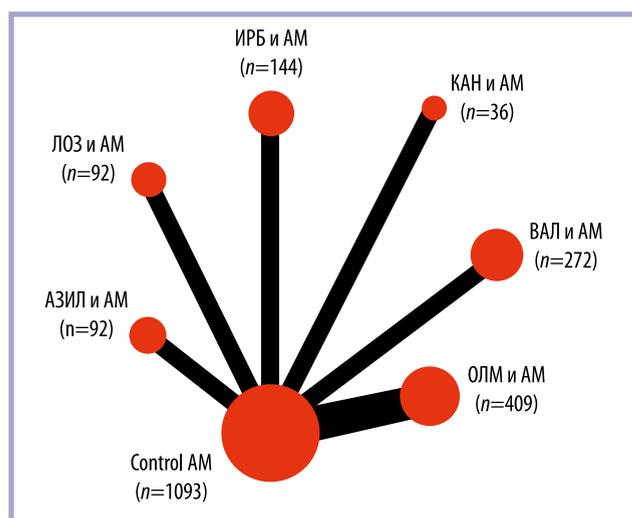


Рис. 4. Описание сетевой структуры метаанализа.

АЗИЛ — азилсартан, ЛОЗ — лозаратан, ВАЛ — валсартан, ИРБ — ирбесартан, ОЛМ — олмесартан, КАН — кандесартан, Control — контроль, группа сравнения; АМ — амлодипин, n — число пациентов (оценка эффективности).

Fig. 4. Network structure of meta-analysis.

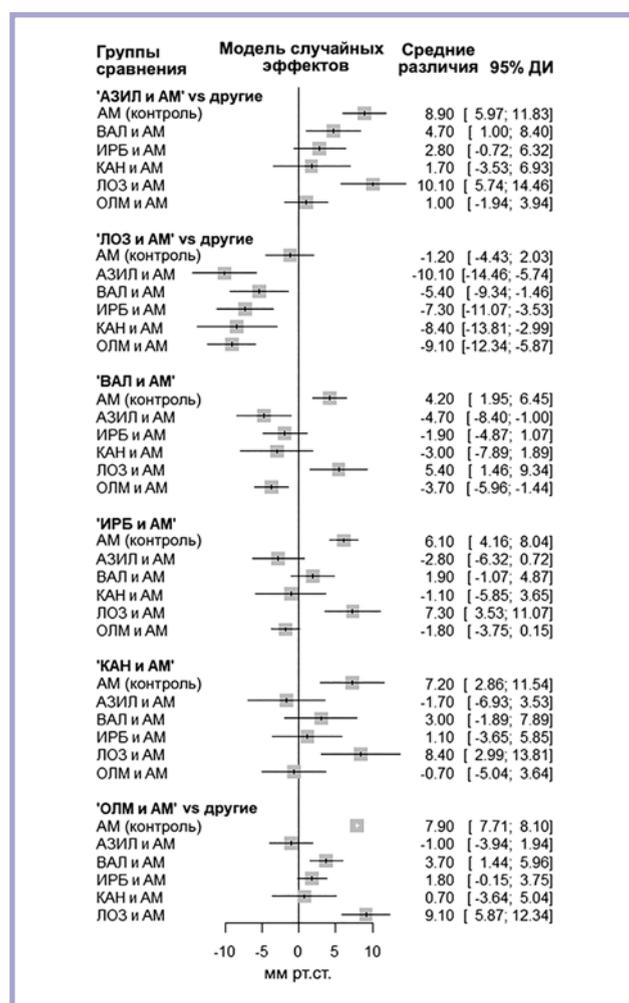


Рис. 5. Результаты сетевого метаанализа, выполненного для сравнения эффективности сочетанного применения определенного БРА и амлодипина по сравнению с изолированным применением амлодипина (контроль — амлодипин 5 или 10 мг) на уровень «офисного» САД в конце наблюдения.

Comparison — сравнение, АЗИЛ — азилсартан, ВАЛ — валсартан, ИРБ — ирбесартан, ОЛМ — олмесартан, КАН — кандесартан, ЛОЗ — лозаратан; АМ — амлодипин.

Fig. 5. Network meta-analysis devoted to comparison of certain ARB combined with amlodipine and amlodipine alone (control — amlodipine 5 or 10 mg) regarding the effect on SBP at the end of the follow-up period (forest plot).

Таблица 3. Отношение шансов для показателя частоты достижения целевого уровня АД ниже 140/90 мм рт. ст. при применении сочетанной терапии БРА и амлодипина по сравнению с изолированным приемом амлодипина по 5 или 10 мг в сутки

Table 3. Odds ratio for achieving the target BP <140/90 mm Hg in combination of ARBs and amlodipine compared to amlodipine alone 5 or 10 mg daily

Группа	АМ	АЗИЛ/АМ	ВАЛ/АМ	ИРБ/АМ	КАН/АМ	ЛОЗ/АМ	ОЛМ/АМ	ТЕЛМ/АМ
АМ	—	0,32 (0,21–0,47)	0,63 (0,52–0,76)	0,37 (0,22–0,62)	0,32 (0,18–0,57)	0,91 (0,36–2,29)	0,39 (0,29–0,51)	0,39 (0,28–0,52)
АЗИЛ/АМ	3,15 (2,13–4,66)	—	1,99 (1,29–3,07)	1,15 (0,60–2,22)	1 (0,50–2,01)	2,85 (1,04–7,80)	1,22 (0,76–1,98)	1,22 (0,74–2,00)
ВАЛ/АМ	1,58 (1,31–1,91)	0,5 (0,33–0,78)	—	0,58 (0,33–1,01)	0,5 (0,27–0,93)	1,44 (0,56–3,69)	0,62 (0,44–0,86)	0,61 (0,43–0,88)
ИРБ/АМ	2,73 (1,62–4,63)	0,87 (0,45–1,67)	1,73 (0,99–3,02)	—	0,87 (0,40–1,90)	2,48 (0,85–7,19)	1,06 (0,59–1,93)	1,06 (0,58–1,94)
КАН/АМ	3,15 (1,76–5,64)	1,00 (0,5–2,02)	1,99 (1,08–3,67)	1,15 (0,53–2,53)	—	2,86 (0,96–8,53)	1,23 (0,64–2,34)	1,22 (0,63–2,35)
ЛОЗ/АМ	1,1 (0,44–2,78)	0,35 (0,13–0,96)	0,7 (0,27–1,79)	0,40 (0,14–1,17)	0,35 (0,12–1,04)	—	0,43 (0,16–1,13)	0,43 (0,16–1,13)
ОЛМ/АМ	2,57 (1,95–3,39)	0,82 (0,51–1,32)	1,62 (1,96–2,27)	0,94 (0,52–1,70)	0,81 (0,43–1,55)	2,33 (0,89–6,12)	—	0,99 (0,66–1,50)
ТЕЛМ/АМ	2,59 (1,91–3,51)	0,82 (0,5–1,35)	1,63 (1,14–2,34)	0,95 (0,52–1,74)	0,82 (0,43–1,58)	2,35 (0,89–6,22)	1,01 (0,67–1,52)	—

Примечание. Данные представлены как отношение шансов и 95% ДИ. АЗИЛ — азилсартан, ЛОЗ — лозартан, ВАЛ — валсартан, ИРБ — ирбесартан, ОЛМ — олмесартан, ТЕЛМ — телмисартан, КАН — кандесартан, АМ — амлодипин.

Таблица 4. SUCRA для числа пациентов с ответной реакцией на терапию комбинацией сартан+амлодипин или амлодипином (5 или 10 мг) по критерию снижения АД до уровня ниже 140/90 мм рт.ст.

Table 4. SUCRA values for the number of responders to combination sartan + amlodipine or amlodipine (5 or 10 mg) regarding BP decrease <140/90 mm Hg.

Группа	SUCRA
АЗИЛ/АМ	0,82
КАН/АМ	0,79
ИРБ/АМ	0,68
ТЕЛМ/АМ	0,64
ОЛМ/АМ	0,62
ВАЛ/АМ	0,26
ЛОЗ/АМ	0,14
АМ	0,06

Примечание: АЗИЛ — азилсартан, ЛОЗ — лозартан, ВАЛ — валсартан, ИРБ — ирбесартан, ОЛМ — олмесартан, ТЕЛМ — телмисартан, ЛОЗ — лозартан; КАН — кандесартан, АМ — амлодипин.

танного применения БРА и амлодипина по сравнению с изолированным применением амлодипина на уровень «офисного» САД. В табл. 2 и на рис. 5 представлены результаты сетевого метаанализа выполненного для сравнения влияния сочетанного применения БРА и амлодипина по сравнению с изолированным применением амлодипина на уровень «офисного» САД.

Результаты расчета значений областей под кумулятивным рангом (Surface Under the Cumulative Ranking curve, SUCRA) для показателя среднего снижения «офисного» САД при сочетанном приеме БРА и амлодипина в конце наблюдения по сравнению (контроль — амлодипин 5 или 10 мг), представлены на рис. 6.

Полученные результаты сетевого метаанализа свидетельствовали также о преимуществах применения сочетанной терапии БРА и амлодипина по сравнению с монотерапией амлодипином по показателю частоты достижения целевого уровня АД ниже 140/90 мм рт. ст. Основные результаты сетевого метаанализа, выполненного для оценки частоты достижения целевого уровня АД ниже 140/90 мм рт. ст. при применении сочетанной терапии БРА и амлодипином (по сравнению с изолированным приемом амлодипина по 5 или 10 мг в сутки). Результаты такого анализа представлены в табл. 3.

Таким образом, полученные результаты метаанализа свидетельствуют о более выраженном снижении САД при сочетанном применении азилсартана и амлодипина по сравнению с изолированным приемом амлодипина (по 5 или 10 мг 1 раза в сутки). Такие преимущества комбинированной антигипертензивной терапии при сочетании азилсартана с амлодипином были более выраженными, чем при сочетанном применении других БРА с амлодипином. Более того, по данным сетевого метаанализа, указанные преимущества сочетанного приема БРА с амлодипином при использовании в качестве БРА азилсартана были статистически значимо более выраженными, чем при применении в составе терапии валсартана или лозартана.

Для сочетанного применения азилсартана и амлодипина, по данным расчета значений SUCRA, установлен наиболее высокий рейтинг (0,91), который был выше такового

для сочетанного приема олмесартана и амлодипина (0,80). Данные представлены в табл. 4. Гетерогенность результатов исследований, включенных в метаанализ, в этом анализе оценивается как отсутствующая и незначимая; маловероятно наличие публикационных смещений.

Сравнительная оценка безопасности исследуемой антигипертензивной терапии

Безопасность антигипертензивной терапии оценивали в 19 из 22 исследований [18–23, 24–34, 36, 38, 39]. Соответ-

Таблица 5. Отношение рисков развития НЯ на фоне приема комбинации саратан+амлодипин (контроль — амлодипин доза 5 или 10 мг)

Table 5. Risk ratio for adverse events following combination saratan+amlodipine (control — amlodipine 5 or 10 mg)

Группа	АМ	АЗИЛ/АМ	ВАЛ/АМ	ИРБ/АМ	КАН/АМ	ЛОЗ/АМ	ОЛМ/АМ	ТЕЛМ/АМ
АМ	—	1,01 (0,80–1,28)	1,08 (0,96–1,22)	0,97 (0,57–1,68)	1,15 (0,77–1,73)	1,19 (0,76–1,86)	0,69 (0,53–0,89)	1,42 (0,98–2,07)
АЗИЛ/АМ	0,99 (0,78–1,24)	—	1,07 (0,82–1,39)	0,96 (0,53–1,73)	1,13 (0,71–1,81)	1,17 (0,70–1,94)	0,68 (0,48–0,96)	1,4 (0,90–2,18)
ВАЛ/АМ	0,92 (0,82–1,04)	0,94 (0,72–1,22)	—	0,9 (0,51–1,57)	1,06 (0,69–1,62)	1,1 (0,69–1,75)	0,64 (0,48–0,85)	1,32 (0,89–1,95)
ИРБ/АМ	1,03 (0,60–1,77)	1,04 (0,58–1,88)	1,11 (0,64–1,94)	—	1,18 (0,60–2,33)	1,22 (0,60–2,47)	0,71 (0,39–1,29)	1,46 (0,76–2,83)
КАН/АМ	0,87 (0,58–1,31)	0,88 (0,55–1,41)	0,94 (0,62–1,44)	0,85 (0,43–1,67)	—	1,03 (0,56–1,89)	0,60 (0,37–0,97)	1,24 (0,71–2,15)
ЛОЗ/АМ	0,84 (0,54–1,32)	0,85 (0,51–1,42)	0,91 (0,57–1,46)	0,82 (0,40–1,66)	0,97 (0,53–1,78)	—	0,58 (0,35–0,98)	1,2 (0,67–2,16)
ОЛМ/АМ	1,45 (1,12–1,88)	1,47 (1,04–2,08)	1,57 (1,18–2,09)	1,41 (0,77–2,58)	1,67 (1,03–2,70)	1,72 (1,02–2,89)	—	2,07 (1,31–3,25)
ТЕЛМ/АМ	0,7 (0,48–1,08)	0,71 (0,46–1,11)	0,76 (0,51–1,13)	0,68 (0,35–1,32)	0,81 (0,46–1,40)	0,83 (0,46–1,50)	0,48 (0,31–0,76)	—

Примечание: АЗИЛ — азилсартан, ЛОЗ — лозартан, ВАЛ — валсартан, ИРБ — ирбесартан, ОЛМ — олмесартан, ТЕЛМ — телмисартан, КАН — кандесартан, АМ — амлодипин.

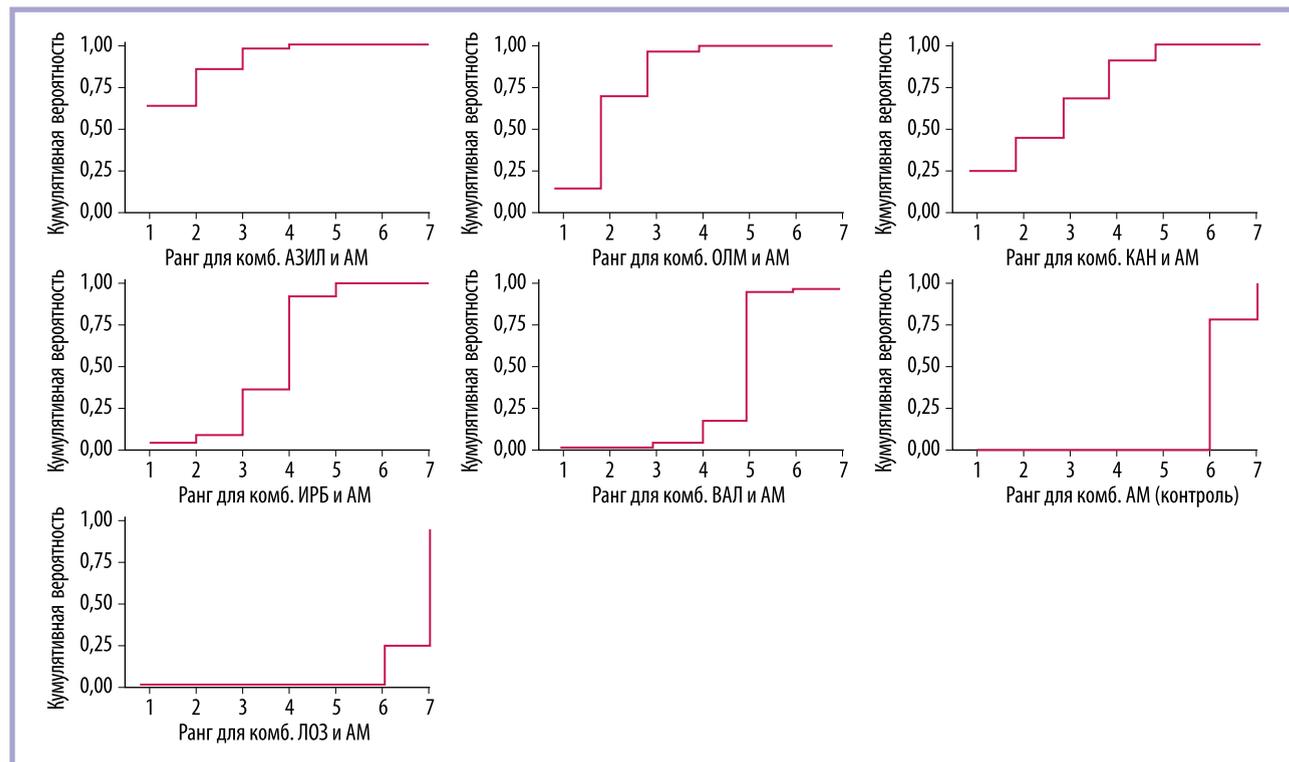


Рис. 6. Результаты расчета значений SUCRA для показателя среднего снижения «офисного» САД при сочетанном приеме БРА и амлодипина в конце наблюдения по сравнению с приемом амлодипина по 5 или 10 мг 1 раз в сутки (контроль).

Fig. 6. SUCRA values for mean SBP decrease following combination of ARBs and amlodipine at the end of the follow-up period compared to amlodipine 5 or 10 mg daily (control).

ственно, в отчетах о 3 РКИ [23, 35, 37] не были представлены данные об оценке безопасности. Отношения рисков для развития НЯ при применении сочетанной терапии БРА с амлодипином по сравнению с изолированным приемом амлодипина по 5 или 10 мг в сутки представлены в **табл. 5**. Таким образом, полученные результаты свидетельствовали о том, что несмотря на более высокую антигипертензивную эффективность сочетанного приема азилсартана и амлодипина, такая терапия не отличалась по частоте развития нежелательных явлений как от сочетанного приема других БРА с амлодипином, так и по сравнению с монотерапией амлодипином.

Обсуждение

Выбор эффективной комбинированной антигипертензивной терапии всегда был одним из важных условий достижения целевых уровней САД [13]. Изменение новых, практически универсальных целевых уровней АД в последнем варианте рекомендаций Европейского общества кардиологов по лечению повышенного АД и АГ (САД до 120–129 мм рт. ст. с указанием уровня 120 мм рт. ст. как оптимальной точки диапазона) стало дополнительным основанием на всех этапах терапии, в том числе и на начальном, использовать наиболее эффективные АГП [1].

Результаты анализа ключевых исследований по оценке эффективности антигипертензивных препаратов свидетельствовали о том, что для достижения целевых уровней АД необходимо применение 3–4 препаратов, относящихся к разным классам [14]. В такой ситуации особенно важно, чтобы компоненты комбинированной АГТ включали наиболее эффективные антигипертензивные препараты. Еще в 2014 г. Н. Makani и соавт. [15] опубликовали результаты метаанализа, которые свидетельствовали о том, что применение лозартана в дозах 25, 50 или 100% от максимальной дозы статистически значимо менее эффективно для снижения САД по сравнению с другими БРА. На основании полученных данных авторы сделали вывод о необходимости в АГТ использовать более мощные БРА.

Ранее были получены данные, которые позволяли предположить, что применение азилсартана как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии имеет преимущество по сравнению с другими блокаторами ренин-ангиотензинной системы [16, 17]. Однако до настоящего времени не был выполнен метаанализ, в ходе выполнения которого оценивали сравнительную антигипертензивную эффективность применения азилсартана и других БРА в сочетании с амлодипином. Таким образом, выполненный сетевой метаанализ дополняет доказательную информацию об эффектах азилсартана в составе комбинированной терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Cecconi C, Christodorescu RM, Daskalopoulou SS, Ferro CJ, Gerdtz E, Hanssen H, Harris J, Lauder L, McManus RJ, Molloy GJ, Rahimi K, Regitz-Zagrosek V, Rossi GP, Sandset EC, Scheenaerts B., Staessen JA, Uchmanowicz I, Volterrani M., Touyz RM. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024 Aug 30;ehae178. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е. И., Барбараш О. Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевалде С. В., Галявич А.С., Глезер М. Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю. В., Звартау Н.Э., Иртыга О.Б., Кисляк О.А., Козиолова Н. А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Бобкова Н.В., Либис Р.А., Лопатин Ю. М., Небиридзе Д.В., Недошивин А. О., Никулина С.Ю., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Саласюк А.С., Скибицкий В. В., Ткачева О.Н., Троиц-

Ограничения исследования

Ограничения данного систематического обзора и сетевого метаанализа в первую очередь обусловлены недостатками, характерными для любых непрямых сравнений. Кроме того, для наиболее полного использования доказательной информации авторами было решено наряду с РКИ включить в анализ и одно наблюдательное исследование, хотя ограничение анализа только РКИ вряд ли повлияло бы в целом на результаты сетевого метаанализа.

Полученные в ходе выполнения систематического обзора и сетевого метаанализа данные позволяют предположить, что в современных условиях необходимости достижения более низких целевых уровней сочетанное использование азилсартана и амлодипина позволит достичь целевого уровня АД у существенно большего числа пациентов. Более широкое использование такой терапии особенно актуально в популяции лиц с сахарным диабетом и хронической болезнью почек, при которых обычно труднее добиться достижения целевых уровней САД. Кроме того, подтверждение хорошей переносимости сочетанного приема азилсартана и амлодипина позволяет считать обоснованным применение такой АГТ у пациентов пожилого и старческого возраста, при лечении которых теперь рекомендуют в целом такие же целевые уровни САД как и для более молодых пациентов с АГ.

Выводы

- Результаты систематического обзора и сетевого метаанализа свидетельствуют о более высокой антигипертензивной эффективности по влиянию на уровень САД сочетанного применения азилсартана и амлодипина по сравнению как с сочетанным приемом других БРА, так и с монотерапией амлодипином.
- При сравнении эффективности между группой сочетанного приема азилсартана и амлодипина и сочетанным приемом валсартана и амлодипина, лозартана и амлодипина, а также монотерапии амлодипином различия достигали уровня статистической значимости.
- Несмотря на более высокую антигипертензивную эффективность сочетанного приема азилсартана и амлодипина, такая терапия не отличалась по безопасности как от сочетанного приема других БРА с амлодипином, так и от монотерапии амлодипином.

Конфликт интересов. Статья подготовлена при поддержке АО «Нижфарм», но это не повлияло на результаты систематического обзора и мнение авторов. Мнение авторов может не совпадать с мнением компании.

- кая Е. А., Чазова И. Е., Чесникова А. И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6117. EDN GUEWLU
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, Barbarash OL, Bobkova NV, Boytsov SA, Bubnova MG, Vavilova TV, Villevalde SV, Galyavich AS, Glezer MG, Grineva EN, Grinstein YuI, Drapkina OM, Zhernakova YuV, Zvartau NE, Irtyuga OB, Kisl'yak OA, Koziolova NA, Kosmacheva ED, Kotovskaya YuV, Libis RA, Lopatin YuM, Nebiridze DV, Nedoshivin AO, Nikulina SYu, Ostroumova OD, Oschepkova EV, Ratova LG, Salasiuk AS, Skibitsky VV, Tkacheva ON, Troitskaya EA, Chazova IE, Chesnikova AI, Chumakova GA, Shalnova SA, Shestakova MV, Yakushin SS, Yanishevsky SN. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. (In Russ.)
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>. EDN: GUEWLU
3. Yang R, Tang J, Kuang M, Liu H. Analysis of prescription status of antihypertensive drugs in Chinese patients with hypertension based on real-world study. *Ann Med*. 2023;55(1):276-284.
<https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2162113>
 4. Mann JFE, Flack J.M. Choice of drug therapy in primary (essential) hypertension (Literature review current through: Sep 2024). Available at: www.uptodate.com/contents/choice-of-drug-therapy-in-primary-essential-hypertension#disclaimerContent.
 5. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, Wainford RD, Williams B, Schutte A.E. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-1357.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
 6. Schmieder RE, Wassmann S, Predel HG, Weisser B, Blettenberg J, Gillissen A, Randerath O, Mevius A, Wilke T, Böhm M. Improved Persistence to Medication, Decreased Cardiovascular Events and Reduced All-Cause Mortality in Hypertensive Patients With Use of Single-Pill Combinations: Results From the START-Study. *Hypertension*. 2023;80(5):1127-1135.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20810>
 7. Shim SR, Kim SJ, Lee J, Rücker G. Network meta-analysis: application and practice using R software. *Epidemiol Health*. 2019;41:e2019013.
<https://doi.org/10.4178/epih.e2019013>
 8. Luo D, Wan X, Liu J, Tong T. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. *Stat Methods Med Res*. 2018;27(6):1785-1805.
<https://doi.org/10.1177/0962280216669183>
 9. Shi J, Luo D, Weng H, Zeng XT, Lin L, Chu H, Tong T. Optimally estimating the sample standard deviation from the five-number summary. *Res Synth Methods*. 2020;11(5):641-654.
<https://doi.org/10.1002/rsrm.1429>
 10. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Available at: training.cochrane.org/handbook/current.
 11. Higgins JPT, Green S, Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester, England ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2008. 649 c. (Cochrane book series).
 12. Risk of bias tools — robvis (visualization tool). Available at: sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/robvis-visualization-tool.
 13. Smith AP, Overton K, Rakotz M, Wozniak G, Sanchez E. Target: BP™: A National Initiative to Improve Blood Pressure Control. *Hypertension*. 2023 Dec;80(12):2523-2532.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.20389>
 14. Bakris GL, Weber MA. Overview of the Evolution of Hypertension: From Ancient Chinese Emperors to Today. *Hypertension*. 2024;81(4):717-726.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.21953>
 15. Makani H, Bangalore S, Supariwala A, Romero J, Argulian E, Messerli F.H. Antihypertensive efficacy of angiotensin receptor blockers as monotherapy as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(26):1732-1742.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh333>
 16. Гиляревский С.Р. Изменение представлений об оптимальных целевых уровнях артериального давления и терапевтические возможности азилсартана медокомсила для их достижения. *Кардиология*. 2024;64(4):61-70
<https://doi.org/10.18087/cardio.2024.4.n2646>
 Gilarevsky SR. Changing Concepts About Optimal Target Blood Pressure and the Therapeutic Advantages of Azilsartan for Achieving it. *Kardiologia*. 2024;64(4):61-70. (In Russ.)
<https://doi.org/10.18087/cardio.2024.4.n2646>
 17. Wang JG, Zhang M, Feng YQ, Ma CS, Wang TD, Zhu ZM, Kario K. Is the newest angiotensin-receptor blocker azilsartan medoxomil more efficacious in lowering blood pressure than the older ones? A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021 May;23(5):901-914.
<https://doi.org/10.1111/jch.14227>
 18. Bobrie G.; I-COMBINE Study Investigators. I-COMBINE study: assessment of efficacy and safety profile of irbesartan/amlopidine fixed-dose combination therapy compared with amlodipine monotherapy in hypertensive patients uncontrolled with amlodipine 5 mg monotherapy: a multicenter, phase III, prospective, randomized, open-label with blinded-end point evaluation study. *Clin Ther*. 2012;34(8):1705-1719.
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.06.026>
 19. Chrysant SG, Melino M, Karki S, Lee J, Heyman R. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. *Clin Ther*. 2008;30(4):587-604.
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.04.002>
 20. Flack JM, Calhoun DA, Satlin L, Barbier M, Hilkert R, Brunel P. Efficacy and safety of initial combination therapy with amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in black patients with stage 2 hypertension: the EX-STAND study. *J Hum Hypertens*. 2009;23(7):479-89.
<https://doi.org/10.1038/jhh.2008.153>
 21. Kang SM, Youn JC, Chae SC, Park CG, Yang JY, Kim MH, Hong TJ, Kim CH, Kim JJ, Shin DG, Jeong JW, Yoon JH, Park SH, Kwon J, Cho SY. Comparative efficacy and safety profile of amlodipine 5 mg/losartan 50 mg fixed-dose combination and amlodipine 10 mg monotherapy in hypertensive patients who respond poorly to amlodipine 5 mg monotherapy: an 8-week, multicenter, randomized, double-blind phase III noninferiority study. *Clin Ther*. 2011;33(12):1953-1963.
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.11.007>
 22. Ke Y, Zhu D, Hong H, Zhu J, Wang R, Cardenas P, Zhang Y. Efficacy and safety of a single-pill combination of amlodipine/valsartan in Asian hypertensive patients inadequately controlled with amlodipine monotherapy. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(7):1705-13.
<https://doi.org/10.1185/03007995.2010.487391>
 23. Lin TH, Tsai CD, Pan JP, Hou CJ, Hsia CH, Tsai JP, Lai W.T. Efficacy and tolerability between an olmesartan/amlopidine fixed-dose combination and an amlodipine double dose in mild to moderate hypertension. *Kaohsiung J Med Sci*. 2013;29(5):265-70.
<https://doi.org/10.1016/j.kjms.2012.09.005>
 24. Littlejohn T.W. 3rd, Majul CR, Olvera R, Seeber M, Kobe M, Guthrie R, Oigman W.; Study Investigators. Results of treatment with telmisartan-amlopidine in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11(4):207-213.
<https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2009.00098.x>
 25. Efficacy and Safety of Valsartan and Amlodipine in Patients With Essential Hypertension | ClinicalTrials.gov Available at: clinicaltrials.gov/study/NCT00425373.
 26. Blood Pressure Lowering Ability and Safety of an Olmesartan and Amlodipine Based Treatment Regimen in Patients With Stage I and Stage II Hypertension | ClinicalTrials.gov Available at: clinicaltrials.gov/study/NCT00527514?intr=olmesartan%20amlodipine&rank=6&aggFilters=results:with.
 27. Filtered Trial for Amlodipine Non-responder. Available at: clinicaltrials.gov/study/NCT00558064?intr=telmisartan%20amlodipine&rank=9&aggFilters=results:with
 28. Telmisartan/Amlodipine (80/5) vs. Telmisartan/Amlodipine (40/5) vs. Amlodipine 10 or 5 in Resistant Hypertension. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00558428?intr=telmisartan%20amlodipine&rank=17&aggFilters=results:with&page=2>
 29. Safety, Tolerability, and Efficacy of Once Daily Amlodipine/Valsartan 5/80 as Compared to Amlodipine/Valsartan 5/40 or to Amlodipine 5 mg Monotherapy in Patients 65 Years of Age and Older With Essential Hypertension. Available at: clinicaltrials.gov/study/NCT00699192?tab=results
 30. Park CG, Youn HJ, Chae SC, Yang JY, Kim MH, Hong TJ, Kim CH, Kim JJ, Hong BK, Jeong JW, Park SH, Kwan J, Choi YJ, Cho S.Y. Evaluation of the dose-response relationship of amlodipine and losartan combination in patients with essential hypertension: an 8-week, randomized, double-blind, factorial, phase II, multicenter study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012;12(1):35-47.
<https://doi.org/10.2165/11597170-000000000-00000>
 31. Philipp T, Smith TR, Glazer R, Wernsing M, Yen J, Jin J, Schneider H, Pospisheh R. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in

- adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther.* 2007;29(4):563-580.
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.03.018>
32. Rakugi H, Ogihara T, Miyata Y, Sasai K, Totsuka N. Evaluation of the efficacy and tolerability of combination therapy with candesartan cilexetil and amlodipine besilate compared with candesartan cilexetil monotherapy and amlodipine besilate monotherapy in Japanese patients with mild-to-moderate essential hypertension: a multicenter, 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther.* 2012;34(4):838-848.
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.02.015>
 33. Rakugi H, Nakata E, Sasaki E, Kagawa T. Evaluation of the efficacy and tolerability of fixed-dose combination therapy of azilsartan and amlodipine besylate in Japanese patients with grade I to II essential hypertension. *Clin Ther.* 2014;36(5):711-721.
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.03.009>
 34. Schrader J, Salvetti A, Calvo C, Akpinar E, Keeling L, Weisskopf M, Brunel P. The combination of amlodipine/valsartan 5/160 mg produces less peripheral oedema than amlodipine 10 mg in hypertensive patients not adequately controlled with amlodipine 5 mg. *Int J Clin Pract.* 2009 Feb;63(2):217-25. PMID: 19196360; PMCID: PMC2705817.
<https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01977.x>
 35. Sharma AM, Bakris G, Neutel JM, Littlejohn TW, Kobe M, Ting N, Ley L. Single-pill combination of telmisartan/amlodipine versus amlodipine monotherapy in diabetic hypertensive patients: an 8-week randomized, parallel-group, double-blind trial. *Clin Ther.* 2012;34(3):537-51.
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.02.004>
 36. Sohn IS, Kim CJ, Ahn T, Youn HJ, Jeon HK, Ihm SH, Cho EJ, Chung WB, Chae SC, Kim WS, Nam CW, Park SM, Choi JY, Kim YK, Hong TJ, Lee HY, Cho JH, Shin ES, Yoon JH, Yang TH, Jeong MH, Lee JH, Park JI. Efficacy and Tolerability of Combination Therapy Versus Monotherapy with Candesartan and/or Amlodipine for Dose Finding in Essential Hypertension: A Phase II Multicenter, Randomized, Double-blind Clinical Trial. *Clin Ther.* 2017;39(8):1628-1638.
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.06.014>
 37. Volpe M, Brommer P, Haag U, Miele C. Efficacy and tolerability of olmesartan medoxomil combined with amlodipine in patients with moderate to severe hypertension after amlodipine monotherapy: a randomized, double-blind, parallel-group, multicentre study. *Clin Drug Investig.* 2009;29(1):11-25.
<https://doi.org/10.2165/0044011-200929010-00002>
 38. Weber MA, White WB, Sica D, Bakris GL, Cao C, Roberts A, Kupfer S. Effects of combining azilsartan medoxomil with amlodipine in patients with stage 2 hypertension. *Blood Press Monit.* 2014;19(2):90-97.
<https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000027>
 39. Zhu JR, Zhang SY, Gao P.J. Efficacy and safety of olmesartan medoxomil/amlodipine fixed-dose combination for hypertensive patients uncontrolled with monotherapy. *Arch Pharm Res.* 2014;37(12):1588-1598.
<https://doi.org/10.1007/s12272-014-0446-x>

Поступила 05.11.2024

Received 05.11.2024

Принята к публикации 11.11.2024

Accepted 11.11.2024

Влияние различных форм диспансерного наблюдения на выживаемость больных после острого коронарного синдрома

© А.В. ПОТЕХИНА¹, А.М. ШИНОВА¹, Ю.А. ДОЛГУШЕВА¹, И.И. ШЕСТОВА², Ю.Е. ЕФРЕМОВА¹, А.Ю. ФИЛАТОВА¹, А.К. ОСОКИНА¹, Н.В. ЛАЗАРЕВА¹, Н.Б. ГОРНЯКОВА¹, И.В. АТЮНИНА¹, И.Д. КОНОСОВА¹, Е.В. СОРОКИН¹, С.И. ПРОВАТОРОВ¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГУЗ «Тульский областной клинический кардиологический диспансер», Тула, Россия

Резюме

Введение. Прогноз пациента, перенесшего острый коронарный синдром (ОКС), зависит от множества факторов, включающих не только соматический статус и объем полученных лечебных мероприятий в стационаре, но и качество последующего амбулаторного наблюдения по месту жительства.

Цель. Оценить влияние диспансерного наблюдения на общую и сердечно-сосудистую смертность после перенесенного острого коронарного синдрома.

Материал и методы. В исследование включено 1808 пациентов одного из субъектов Центрального федерального округа (1164 (64,4%) мужчин, 644 (35,6%) женщин), выписавшихся после стационарного лечения по поводу нестабильной стенокардии (НС) или инфаркта миокарда (ИМ) в региональном сосудистом центре (РЦС) в период с 1 января 2019 г. до 31 декабря 2020 г. В сформированной выборке анализировалась общая и сердечно-сосудистая смертность в зависимости от формы диспансерного наблюдения (ДН), сопутствующих заболеваний и тяжести поражения коронарного русла. Медиана времени от выписки до постановки на диспансерное наблюдение составила 34 (17–79) дней; средняя длительность наблюдения составила 41,7±11,1 мес.

Результаты. Больные, не состоявшие на ДН ($n=521$), были старше ($66,62\pm 12,9$ против $62,98\pm 11,5$ лет), чаще имели фибрилляцию предсердий (ФП) (19 против 12,4%) и хроническую болезнь почек (ХБП) (16,9 против 8,3%) в анамнезе в сравнении с теми, кто состоял на ДН ($n=1287$). Наблюдение кардиологом поликлиник ассоциировалось со снижением риска смерти от всех причин в 3,23 раза (2,46–4,25), кардиологом кардиодиспансера — в 3,07 раза (2,31–4,08), наблюдение терапевтом — в 1,5 раза (1,0–2,12) в сравнении с отсутствием ДН ($p<0,001$). Для сердечно-сосудистой смертности эти показатели составили 3,43 (2,36–4,99), 3,72 (2,52–5,45) и 2,03 (1,28–3,23) соответственно ($p<0,001$). ДН кардиологом ассоциируется со снижением риска смерти от всех и сердечно-сосудистых причин у больных, перенесших различные типы ОКС (ИМ, НС), с различной выраженностью коронарного поражения и с сопутствующей ХБП/ФП либо без этих заболеваний.

Заключение. Постановка на диспансерное наблюдение ассоциируется с улучшением выживаемости у пациентов, перенесших ОКС. Амбулаторное наблюдение врачом-кардиологом поликлиники или кардиологического диспансера ассоциированы со снижением общей и сердечно-сосудистой смертности после ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, отдаленный прогноз, диспансерное наблюдение.

Информация об авторах:

Потехина А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9290-9884>

Шинова А.М. — <https://orcid.org/0000-0002-3631-5026>

Долгушева Ю.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9326-2071>

Шестова И.И. — <https://orcid.org/0000-0002-2341-8181>

Ефремова Ю.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-8674-9669>

Филатова А.Ю. — <https://orcid.org/0000-0001-8911-1628>

Осокина А.К. — <https://orcid.org/0000-0001-8127-4609>

Лазарева Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3253-0669>

Горнякова Н.Б. — <https://orcid.org/0000-0003-2382-8727>

Атюнина И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7771-172X>

Коносова И.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-4500-3833>

Сорокин Е.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8395-937X>

Проваторов С.И. — <https://orcid.org/0000-0002-7936-3634>

Автор, ответственный за переписку: Шинова А.М. — e-mail: alexsasha_shi@inbox.ru

Как цитировать:

Потехина А.В., Шинова А.М., Долгушева Ю.А., Шестова И.И., Ефремова Ю.Е., Филатова А.Ю., Осокина А.К., Лазарева Н.В., Горнякова Н.Б., Атюнина И.В., Коносова И.Д., Сорокин Е.В., Проваторов С.И. Влияние различных форм диспансерного наблюдения на выживаемость больных после острого коронарного синдрома. *Кардиологический вестник*. 2024;19(4-2):172–181. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin202419042172>

Impact of different forms of outpatient follow-up on survival after acute coronary syndrome

© A.V. POTEKHINA¹, A.M. SHCHINOVA¹, YU.A. DOLGUSHEVA¹, I.I. SHESTOVA², YU.E. EFREMOVA¹, A.YU. FILATOVA¹, A.K. OSOKINA¹, N.V. LAZAREVA¹, N.B. GORNYAKOVA¹, I.V. ATYUNINA¹, I.D. KONOSOVA¹, E.V. SOROKIN¹, S.I. PROVATOROV¹

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Tula Regional Clinical Cardiology Dispensary, Tula, Russia

Abstract

Background. Prognosis after acute coronary syndrome (ACS) depends on many factors, including not only somatic status and in-hospital treatment, but also the quality of subsequent outpatient follow-up.

Objective. To assess the impact of outpatient follow-up on overall and cardiovascular mortality after acute coronary syndrome.

Material and methods. The study included 1808 patients from one of the subjects of the Central Federal District (1164 (64.4%) men, 644 (35.6%) women) who were discharged after inpatient treatment for unstable angina or myocardial infarction in regional vascular center between January 1, 2019 and December 31, 2020. We analyzed overall and cardiovascular mortality depending on the form of outpatient follow-up, comorbidities and severity of coronary artery disease. The median period between discharge and registration for outpatient follow-up was 34 (17–79) days, follow-up period — 41.7±11.1 months.

Results. Patients who were not followed-up ($n=521$) were older (66.62 ± 12.9 vs. 62.98 ± 11.5 years). Previous AF (19 vs. 12.4%) and CKD (16.9 vs. 8.3%) were more common compared to those who were under follow-up ($n=1287$). Outpatient follow-up by cardiologist was associated with 3.23 times (95% CI 2.46–4.25) lower risk of all-cause mortality, cardiologist at the cardiology dispensary — 3.07 times (95% CI 2.31–4.08), therapist — 1.5 times (95% CI 1.07–2.12) compared to the absence of follow-up by ($p<0.001$). For cardiovascular mortality, these values were 3.43 (95% CI 2.36–4.99), 3.72 (95% CI 2.52–5.45), and 2.03 (95% CI 1.28–3.23), respectively ($p<0.001$). Outpatient follow-up by cardiologist was associated with lower risk of all-cause and cardiovascular mortality after ACS with various coronary artery lesions regardless concomitant CKD/AF.

Conclusion. Outpatient follow-up is associated with better survival after ACS. Outpatient follow-up by cardiologist at the polyclinic or dispensary is associated with lower overall and cardiovascular mortality after ACS.

Keywords: acute coronary syndrome, long-term prognosis, outpatient follow-up.

Information about the authors:

Potekhina A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9290-9884>

Shchinova A.M. — <https://orcid.org/0000-0002-3631-5026>

Dolgusheva Yu.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9326-2071>

Shestova I.I. — <https://orcid.org/0000-0002-2341-8181>

Efremova Yu.E. — <https://orcid.org/0000-0001-8674-9669>

Filatova A.Yu. — <https://orcid.org/0000-0001-8911-1628>

Osokina A.K. — <https://orcid.org/0000-0001-8127-4609>

Lazareva N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3253-0669>

Gornyakova N.B. — <https://orcid.org/0000-0003-2382-8727>

Atyunina I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7771-172X>

Konosova I.D. — <https://orcid.org/0000-0002-4500-3833>

Sorokin E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8395-937X>

Provatorov S.I. — <https://orcid.org/0000-0002-7936-3634>

Corresponding author: Shchinova A.M. — e-mail: alexsasha_shi@inbox.ru

To cite this article:

Potekhina AV, Shchinova AM, Dolgusheva YuA, Shestova II, Efremova YuE, Filatova AYU, Osokina AK, Lazareva NV, Gornyakova NB, Atyunina IV, Konosova ID, Sorokin EV, Provatorov SI. Impact of different forms of outpatient follow-up on survival after acute coronary syndrome. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(4-2):172–181. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin202419042172>

Введение

Риск сердечно-сосудистых событий остается высоким не только на этапе стационарного лечения острого коронарного синдрома (ОКС), но и в отсроченном периоде после индексного события. Об этом свидетельствуют как российские, так и зарубежные исследования и регистры, посвященные оценке прогноза пациентов в отдаленном периоде после ОКС [1, 2].

Прогноз пациента, перенесшего острый инфаркт миокарда (ОИМ), в значительной степени зависит от спектра

лечебных мероприятий, которые он получал на всех этапах заболевания, степени соответствия фактически получаемого лечения современным клиническим рекомендациям, приверженности медикаментозной терапии, качества амбулаторного наблюдения по месту жительства [3–5].

В Российской Федерации наблюдение за пациентом, перенесшим инфаркт миокарда (ИМ), регламентируется приказом Минздрава России №168н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми» от 15 марта 2022 г., в соответствии с которым диспансерное наблюдение (ДН) за пациентом в первые 12 мес после ИМ осуществля-

ется врачами-кардиологами кардиологических кабинетов медицинских организаций [6]. В значительном количестве территориальных образований отмечается дефицит кардиологов в амбулаторной сети [7], в связи с чем наблюдение за перенесшими ОКС пациентами фактически осуществляют терапевты.

Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.02.2024 № 37н регламентировано получение пациентами, состоящими на ДН после перенесенного ИМ, а также после перенесенной реваскуляризации коронарных артерий, льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) за счет бюджетного финансирования [8]. ДН пациента существенно повышает доступность получения медикаментозных препаратов в первые 12 мес после перенесенного ОКС, что может иметь дополнительное прогностическое значение.

Цель исследования — оценить влияние диспансерного наблюдения на общую и сердечно-сосудистую смертность после перенесенного острого коронарного синдрома.

Материал и методы

В исследование включено 1808 пациентов — жителей одного из субъектов Центрального федерального округа (1164 (64,4%) мужчин, 644 (35,6%) женщины), выписавшихся после стационарного лечения по поводу ОКС, включающего в себя нестабильную стенокардии (НС; код МКБ I20.0) и ИМ (острый ИМ — коды I21, повторный ИМ — коды I22) в региональном сосудистом центре (РСЦ) с населением в зоне обслуживания 1 млн человек в период с 1 января 2019 до 31 декабря 2020 г. В исследование не включали пациенты, у которых при выписке из стационара не был подтвержден острый коронарный синдром и пациенты, заведомо недоступные для дальнейшего наблюдения (жители других регионов, иностранные граждане). Каждый пациент при поступлении в стационар подписывал информированное согласие об обработке персональных данных.

На основании медицинской документации (выписные эпикризы) проанализированы основные демографические показатели: пол, возраст, диагноз, сопутствующие заболевания: наличие сахарного диабета (СД), хронической болезни почек (ХБП) 3а и выше, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Оценены особенности проведения эндоваскулярных вмешательств: сроки проведения коронароангиографии (КАГ) и характер поражения коронарного русла, факт стентирования инфаркт-связанной артерии, имплантация стентов с лекарственным покрытием или без него.

Для оценки состояния коронарного русла применяли балльную оценку: 0 — гемодинамически незначимое поражение (выраженность стенозирования менее 50%), 1 — гемодинамически значимое поражение (выраженность стенозирования более 50%). Тяжесть поражения коронарного русла оценивалась путем суммиции вышеуказанных баллов для каждой магистральной коронарной артерии и отдельно для ствола левой коронарной артерии (ЛКА).

Среди включенных в исследование на ДН встали 1287 пациентов (71,2%), на ДН не встал 521 пациент (28,8%). Данные об амбулаторном наблюдении получали из региональной информационной системы (РМИС) путем автоматизированного формирования списков пациентов, со-

стоявших на ДН. Критерием факта ДН считали наличие соответствующей формы 030/у «Контрольная карта диспансерного наблюдения».

Отдаленный прогноз пациентов оценивался с учетом региональной базы свидетельств о смерти за 2019—2023 гг. Причина смерти учитывалась на основании кода 196 медицинского свидетельства о смерти — состояния, которое привело к непосредственной причине смерти. Смерть от сердечно-сосудистых причин оценивалась в случае указания основной причины смерти в перечне кодов МКБ I20.0 I00-I99.

Среди пациентов, вставших на ДН, была выделена группа больных, наблюдавшихся в областном кардиологическом диспансере ($n=460$, 35,7%) и в поликлиниках по месту жительства ($n=827$, 64,3%). Среди больных, наблюдавшихся в поликлиниках по месту жительства, 263 пациента (20,4%) наблюдались терапевтами, 564 (43,9%) — кардиологами. Средняя длительность наблюдения составила 1250 ± 334 дня ($41,7 \pm 11,1$ мес).

В случае нормального распределения признаков в выборке данные приведены как среднее \pm стандартное отклонение, в случае несоответствия — как медиана (25-й — 75-й перцентили). Качественные признаки указывали на количество случаев в группе и процентное соотношение к общему количеству больных в группе. Для парных межгрупповых сравнений применяли t -критерий Стьюдента при нормальном распределении либо критерий Манна—Уитни при ненормальном распределении данных. Для сопоставления групп по качественным признакам использовали критерий χ^2 -квadrat. Для сравнения трех и более групп использовали дисперсионный анализ, критерий Краскела—Уоллиса или метод χ^2 -квadrat, в зависимости от типа распределений признаков, с применением поправки Шеффе, Данна или Бонферрони соответственно для коррекции при множественных сравнениях. Для анализа влияния независимых признаков на бинарно распределенный зависимый признак использовали многофакторный метод логистической регрессии с последовательным включением признаков. Для оценки выживаемости применялся метод Каплана—Мейера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. В работе применялись пакеты статистических программ Statistica 10,0 и MedCalc 22.026.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 64 ± 12 года. Так, 1164 включенных в исследование больных были мужского пола, 644 — женского. Треть больных на момент госпитализации курили. Большая часть пациентов имели избыточную массу тела — среднее значение индекса массы тела (ИМТ) составило $28,7 \pm 4,6$ кг/м².

Наиболее распространенным сопутствующим заболеванием оказался СД 2-го типа, им страдали более 25% пациентов. Реже отмечались ХБП 3а-стадии и выше (10,8%) и ФП (14,3%). Менее 10% больных ранее перенесли инсульт, небольшая часть пациентов имела ХОБЛ. Клиническая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, состоявших и не состоявших на диспансерном наблюдении (ДН)

Table 1. Characteristics of patients with and without outpatient follow-up.

Параметр	Общая группа, n=1808	Не состоявшие на ДН (n=521)	Состоявшие на ДН (n=1287)	p
Тип ОКС, n (%):				<0,001
НС	536 (29,6)	192 (36,9)	344 (26,7)	
ИМпСТ	896 (49,6)	232 (44,5)	664 (51,6)	
ИМбпСТ	376 (20,8)	97 (18,6)	279 (21,7)	
Возраст, лет	64,02±12,01	66,62±12,90	62,98±11,50	<0,001
Мужчины, n (%)	1164 (64,4)	320 (61,4)	844 (65,6)	0,10
Курение, n (%)	666 (36,8)	177 (34,0)	489 (38,0)	0,52
ИМТ, кг/м ²	29,16±4,75	28,84±4,72	29,29±4,76	0,09
ФП в анамнезе, n (%)	259 (14,3)	99 (19,0)	160 (12,4)	<0,001
СД 2-го типа, n (%)	486 (26,9)	137 (26,3)	349 (27,1)	0,72
ХБП (СКФ<60 мл/мин), n (%)	195 (10,8)	88 (16,9)	107 (8,3)	<0,001
ОНМК, n (%)	145 (8,0)	48 (9,2)	97 (7,5)	0,14
ХОБЛ, n (%)	62 (3,4)	18 (3,4)	44 (3,4)	0,83

Примечание. ОКС — острый коронарный синдром, НС — нестабильная стенокардия, ДН — диспансерное наблюдение, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ФП — фибрилляция предсердий, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Были выявлены небольшие статистически значимые различия в возрасте между больными, состоящими и не состоящими на ДН (разница в возрасте в среднем составила 4 г.). По долевого составу типов ОКС группы также различались. Больные, не находившиеся на диспансерном наблюдении, чаще страдали ФП и ХБП.

КАГ была проведена 1724 пациентам, причем у четверти из них она была проведена позднее, чем через 24 ч после начала болевого синдрома. Пациенты, которые в соответствии с маршрутизацией региона были госпитализированы в первичное сосудистое отделение, затем переводились в РСЦ.

Стенозирующее поражение как минимум одной коронарной артерии выявлено у 91% больных, подвергнутых КАГ. У пациентов, в дальнейшем вставших на ДН, во время индексного события значимо чаще, по данным КАГ, отмечалось стенозирующее поражение коронарного русла, в этой же группе больных чаще проводилось отсроченное эндоваскулярное обследование. Стентирование инфаркт-связанной артерии было проведено 90% пациентов, в 77% случаев имплантированы стенты с лекарственным покрытием. По распространенности поражения коронарных артерий, как и по объему охвата эндоваскулярным лечением группы не различались. Ангиографические характеристики пациентов приведены в табл. 2.

Характеристика пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении

На ДН после индексного события находились 1287 пациентов. По данным многофакторного логистического регрессионного анализа, при внесении в модели клинико-анамнестических характеристик, сопутствующих заболеваний, данных ангиографического обследования и лечения, с наличием ДН были связаны тяжесть поражения коронарного русла с вовлечением ствола ЛКА (ОШ 1,75 [1,13—2,71], $p=0,012$), выполненное эндоваскулярное лечение (ОШ 2,0 [1,50—2,67], $p<0,0001$). Обратное влияние оказывали факт перенесения нестабильной стенокардии (ОШ 0,54 [0,40—

0,72], $p<0,0001$), сопутствующая ХБП стадии 3а и выше (ОШ 0,58 [0,41—0,82], $p=0,002$). Медиана времени от выписки до постановки на диспансерное наблюдение составила 34 (17—79) дней.

Среди находящихся на диспансерном наблюдении 460 пациентов наблюдались в областном кардиологическом диспансере (35,7%), 847 (64,3%) пациентов — в поликлиниках по месту жительства (среди которых 263 пациента (20,4%) наблюдались терапевтами, 564 (43,9%) — кардиологами). Пациенты, в дальнейшем наблюдавшиеся кардиологами и терапевтами, значимо не различались по большинству основных клинико-анамнестических характеристик. Отмечена несколько большая частота сопутствующей ФП у больных, находящихся под наблюдением у терапевтов, и меньшая частота анамнеза ОНМК у больных, находящихся на ДН у кардиологов поликлиник. Клинико-анамнестическая характеристика больных, находящихся на диспансерном наблюдении у кардиологов КД, кардиологов поликлиник, терапевтов поликлиник, представлена в табл. 3.

При анализе ангиографических характеристик в группах больных, находящихся на ДН, наибольший процент отсроченной КАГ во время индексного события выявлен у пациентов, в дальнейшем наблюдавшихся кардиологами поликлиник. Пациенты, перенесшие ОКС, но не имевшие значимого коронарного стенозирования, в дальнейшем чаще наблюдались терапевтами. При сходных процентных соотношениях в группах большая доля больных с поражением ствола ЛКА и трехсосудистым поражением коронарных артерий наблюдалась у кардиологов поликлиник. По частоте эндоваскулярных вмешательств и имплантации стентов с лекарственным покрытием группы были сопоставимы (табл. 4).

Анализ выживаемости в отдаленном периоде у пациентов, состоявших и не состоявших на диспансерном наблюдении

Среди пациентов, состоявших на ДН, в отдаленном периоде умер 191 человек (14,8%), среди не состоявших —

Таблица 2. Ангиографическая характеристика пациентов, вставших и не вставших на диспансерное наблюдение (ДН)

Table 2. Angiographic characteristics of patients with and without outpatient follow-up

Параметр	Общая группа, n=1808	Не состоявшие на ДН, n=521	Состоявшие на ДН, n=1287	p
Проведена КАГ, n (%)	1724 (95,4)	478 (91,7)	1246 (96,8)	<0,001
Отсроченная КАГ, n (%) от КАГ	420 (23,2)	87 (16,7)	333 (25,9)	<0,001
Стенозирующее поражение коронарных артерий, n (%) от всех КАГ	1566 (90,8)	403 (84,3)	1163 (93,3)	<0,001
Отсутствие значимого поражения, n (%) от всех КАГ	158 (9,2)	75 (15,7)	83 (6,7)	
Стенозирующее поражение с вовлечением ствола ЛКА	144 (9,2)	35 (8,7)	109 (9,4)	0,32
Стенозирующее поражение, не включающее ствол ЛКА:	672 (42,9)	159 (39,5)	513 (44,1)	
однососудистое				
двухсосудистое	475 (30,3)	134 (33,3)	341 (29,3)	
трехсосудистое	275 (17,6)	75 (18,6)	200 (17,2)	
Стентирование целевого сосуда, n (%) от подлежащих реваскуляризации	1408 (89,9)	352 (87,3)	1056 (90,8)	0,051

Примечание. ДН — диспансерное наблюдение, КАГ — коронароангиография, ЛКА — левая коронарная артерия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство. Значение p указано для подгрупп, состоявших и не состоявших на ДН.

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов, состоящих на ДН

Table 3. Characteristics of patients under follow-up

Параметр	ДН Кардиодиспан-сер, n=460	ДН поликлиника		p
		Кардиолог, n=564	Терапевт, n=263	
Тип ОКС, n (%):				0,12
НС	111 (24,1)	161 (28,6)	72 (27,4)	
ИМпСТ	253 (55,0)	269 (47,7)	142 (54,0)	
ИМбпСТ	96 (20,9)	134 (23,7)	49 (18,6)	
Возраст, лет	61,4±11,4	63,2±11,0	65,3±12,3	<0,001
Мужчины, n (%)	311 (64,4)	378 (67,4)	156 (65,6)	0,051
Курение, n (%)	165 (35,9)	192 (34,0)	95 (35,7)	0,52
ИМТ, кг/м ²	29,1±4,6	29,1±4,7	30,0±5,3	0,13
ФП, n (%)	51 (11,1)	62 (10,9)	47 (17,8)	0,011
СД 2-го типа, n (%)	121 (26,3)	151 (26,7)	77 (29,3)	0,67
ХБП (СКФ<60 мл/мин), n (%)	30 (6,5)	48 (8,5)	29 (11,0)	0,11
ОНМК, n (%)	43 (9,3)	26 (4,6)	28 (10,6)	0,018
ХОБЛ, n (%)	14 (3,0)	21 (3,7)	9 (3,4)	0,31

Примечание. ДН — диспансерное наблюдение, ОКС — острый коронарный синдром, НС — нестабильная стенокардия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ФП — фибрилляция предсердий, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

167 человек (32,1%). Среди пациентов, наблюдаемых терапевтами, умерло 64 человека (24,3%), наблюдаемых кардиологами поликлиник — 67 (11,9%), наблюдаемых кардиологами кардиодиспансера — 60 (13,0%). Диспансерное наблюдение в каждом проанализированном варианте формы ДН ассоциировалось со значительно меньшим отношением рисков (ОР) смерти (рис. 1). Как следует из табл. 5, наблюдение кардиологом приводило к более, чем трехкратному снижению ОР смерти от всех причин по сравнению с группой, не состоявшей на ДН, и к двукратному снижению ОР смерти по сравнению с группой, наблюдаемой терапевтами. Но и наблюдение терапевтом ассоциировалось со снижением ОР смерти от всех причин по сравнению с группой без ДН.

Среднее время от выписки до смерти было минимальным у больных, не состоявших на ДН (80 (95% ДИ 57—150) дней, p<0,001), в остальных группах данный показатель не различался и в среднем составил 600 (95% ДИ 541—684) дней.

От сердечно-сосудистых причин умерло 193 пациента (10,7%), среди не состоявших на ДН — 94 пациента (18,0%), среди наблюдаемых терапевтами поликлиник — 28 (10,3%), кардиологами поликлиник — 37 (6,6%), кардиологами кардиодиспансера — 29 (6,3%). Данные по сердечно-сосудистой смертности в абсолютной степени повторяли тренд показателей общей смертности (рис. 2; табл. 6).

Медиана времени от выписки до постановки на ДН составила в настоящем наблюдении 34 дня при регламент-

Таблица 4. Ангиографическая характеристика пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении (ДН)

Table 4. Angiographic characteristics of patients under follow-up

Параметр	ДН Кардиодиспансер, n=460	ДН поликлиника		p
		Кардиолог, n=564	Терапевт, n=263	
Проведена КАГ, n (%)	445 (96,7)	545 (96,6)	256 (97,3)	0,86
Отсроченная КАГ, n (%) от КАГ	140 (30,4)	152 (27,8)	41 (15,6)	<0,001
Стенозирующее поражение коронарных артерий, n (%) от всех КАГ	427 (96,0)	505 (92,6)	231 (90,2)	0,009
Отсутствие значимого поражения	18 (4,0)	40 (7,3)	25 (9,7)	
Стенозирующее поражение с вовлечением ствола ЛКА	28 (6,3)	60 (11,9)	21 (9,1)	0,03
Стенозирующее поражение, не включающее ствол ЛКА:				
однососудистое	208 (46,7)	201 (39,8)	104 (45,0)	
двухсосудистое	116 (26,1)	152 (30,1)	73 (31,6)	
трехсосудистое	75 (16,8)	92 (18,2)	33 (14,3)	
Стентирование целевого сосуда, n (%) от подлежащих реваскуляризации	398 (93,2)	453 (89,7)	205 (88,7)	0,08
Лекарственное покрытие стента, n (%) от всех ЧКВ	317 (79,6)	371 (81,9)	136 (73,1)	0,25

Примечание. ДН — диспансерное наблюдение, КАГ — коронароангиография, ЛКА — левая коронарная артерия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

рованных трех дней. При анализе группы больных с установленной временным периодом от 34 сут после выписки до окончания срока наблюдения, ранее описанные закономерности снижения отношения рисков смерти на фоне наблюдения кардиологом сохранялись — ОР 2,29 (1,64—3,08) / ОР 2,10 (1,44—3,02) при анализе показателей общей летальности, ОР 2,44 (1,57—3,80) / ОР 1,80 (1,10—3,10) при анализе показателей СС летальности по сравнению с группой отсутствия ДН / наблюдения терапевтом. Наблюдение

терапевтом не имело значимого влияния на смертность (ОР 1,08 (0,74—1,56) и 1,31 (0,77—2,22) соответственно).

Анализ выживаемости в подгруппах больных

С учетом наблюдательного характера исследования подробный анализ входных клинических характеристик групп больных, представленный в пункте 1 результатов, проде-

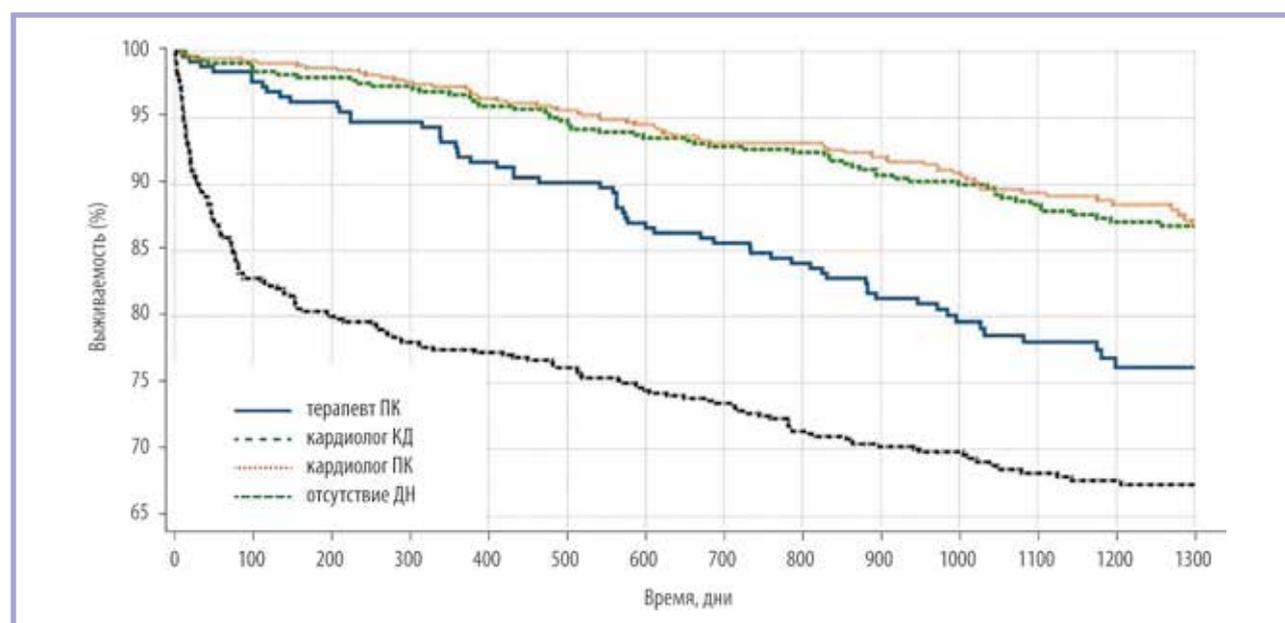


Рис. 1. Выживаемость в отдаленном периоде у пациентов, состоявших и не состоявших на диспансерном наблюдении. Проанализированы показатели смерти от всех причин.

ДН — диспансерное наблюдение, КД — кардиодиспансер, ПК — поликлиника.

Fig. 1. Long-term survival in both groups (all-cause mortality was analyzed).

Таблица 5. Отношения рисков смерти от всех причин между группами с различными формами ДН и с отсутствием ДН

Table 5. Relative risk for all-cause mortality between groups with different forms of follow-up and no follow-up

Формы наблюдения/ОР смерти от всех причин	Терапевт ПК	Отсутствие ДН
Терапевт ПК	—	1,50 (1,07—2,12)
Кардиолог КД	2,04 (1,46—2,85)	3,07 (2,31—4,08)
Кардиолог ПК	2,15 (1,55—2,98)	3,23 (2,46—4,25)

Примечание. Данные представлены как ОР (95% ДИ), $p < 0,001$. ДН — диспансерное наблюдение, КД — кардиодиспансер, ПК — поликлиника.

монстрировал некоторое расхождение между анализируемыми показателями по доле типов ОКС, сопутствующим заболеваниям (ФП и ХБП) и выраженности коронарного атеросклероза, что послужило причиной анализа выживаемости в указанных подгруппах в зависимости от формы ДН. Сравнение влияния форм наблюдения у больных с различными типами ОКС и сопутствующими ХБП/ФП на ОР смерти представлено в **табл. 7**.

Как следует из **табл. 7**, ДН кардиологом ассоциируется со снижением ОР смерти от всех причин в каждой проанализированной подгруппе больных, при этом наблюдение терапевтом не демонстрирует достаточной эффективности в снижении данного показателя. С точки зрения влияния на ОР смерти от СС причин, любая форма ДН оказывает значимый эффект, но значительно превалирует ДН кардиологом, преимущественно кардиологом КД.

Диспансерное наблюдение кардиологом ассоциируется со снижением ОР смерти от всех и СС причин в каждой проанализированной подгруппе больных с различной выраженностью коронарного поражения. Любая форма наблю-

Таблица 6. Отношения рисков смерти от СС причин между группами с различными формами ДН и с отсутствием ДН

Table 6. Relative risk for cardiovascular mortality between groups with different forms of follow-up and no follow-up

Формы наблюдения/ОР смерти от СС причин	Терапевт ПК	Отсутствие ДН
Терапевт ПК	—	2,03 (1,28—3,23)
Кардиолог КД	1,83 (1,16—2,9)	3,72 (2,52—5,45)
Кардиолог ПК	1,67 (1,08—2,64)	3,43 (2,36—4,99)

Примечание. Данные представлены как ОР (95% ДИ), $p < 0,001$; ДН — диспансерное наблюдение, КД — кардиодиспансер, ПК — поликлиника, СС — сердечно-сосудистые, ОР — отношение рисков.

дения приводит к снижению ОР смерти, однако наблюдение кардиологом ассоциировано с практически 4-кратным снижением ОР смерти от СС причин у больных с тяжелым многососудистым поражением, либо включающим поражение ствола ЛКА, и с 5-кратным снижением ОР смерти от СС причин у больных с меньшей выраженностью коронарного поражения. Сравнение влияния форм наблюдения у больных с различной выраженностью коронарного атеросклероза на ОР смерти представлена в **табл. 8**.

Обсуждение

Несмотря на существование четкого регламента наблюдения кардиологом пациентов с болезнями системы кровообращения, в реальной клинической практике охват диспансерным наблюдением больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации недостаточен. Так, например, среди больных с ИБС охват диспансерным наблюдением взрослого населения состав-

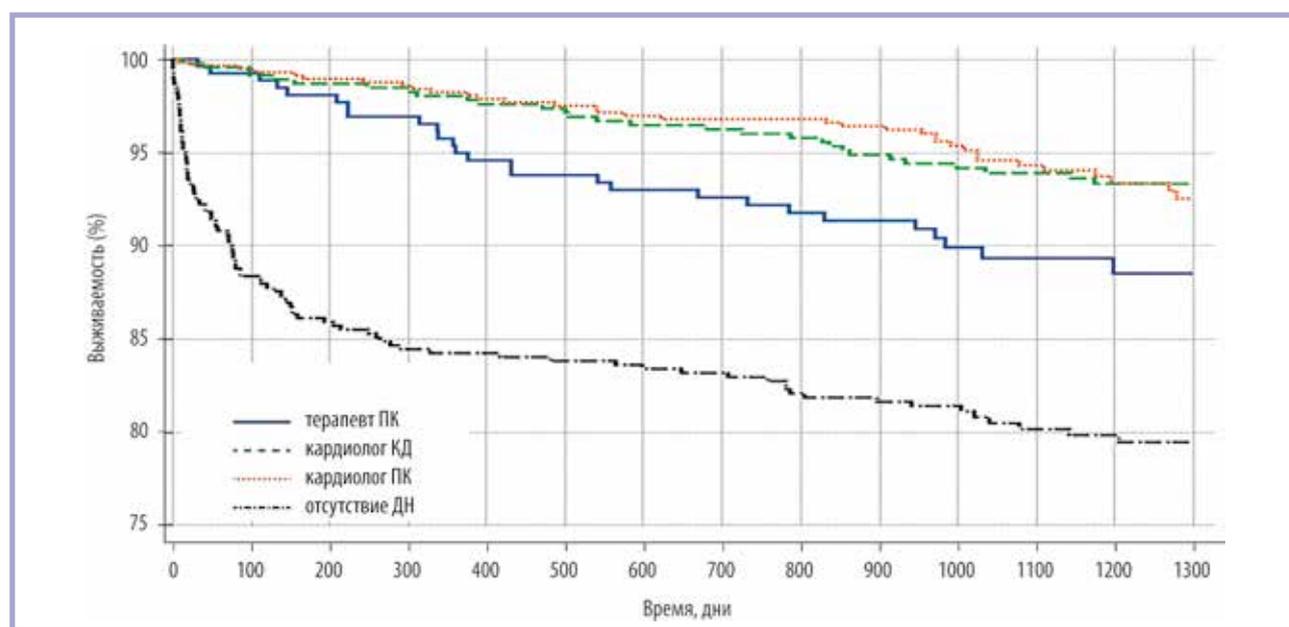


Рис. 2. Выживаемость в отдаленном периоде у пациентов, состоявших и не состоявших на диспансерном наблюдении. Проанализированы показатели смерти от сердечно-сосудистых причин.

ДН — диспансерное наблюдение, КД — кардиодиспансер, ПК — поликлиника.

Fig. 2. Long-term survival in both groups (cardiovascular mortality was analyzed).

Таблица 7. Отношение рисков смерти между больными с различными формами ДН и с отсутствием ДН в подгруппах, перенесших НС, ИМ, с сопутствующей ХБП, либо ФП**Table 7. Relative risk of mortality among patients with different forms of follow-up and no follow-up in subgroups with previous unstable angina, myocardial infarction, concomitant CKD or AF.**

Формы наблюдения/показатели	ОР смерти от всех причин		ОР смерти от СС причин	
	Терапевт ПК	Отсутствие ДН	Терапевт ПК	Отсутствие ДН
Перенесшие НС	Терапевт ПК	Отсутствие ДН	Терапевт ПК	Отсутствие ДН
Терапевт ПК	—	1,81 (0,95—3,45)	—	2,64 (1,12—6,21)
Кардиолог КД	1,62 (0,82—3,20)	3,2 (1,7—5,1)	2,41 (0,96—6,03)	6,35 (3,04—13,23)
Кардиолог ПК	2,14 (1,12—4,10)	3,9 (2,35—6,40)	2,29 (0,97—5,43)	6,04 (3,10—11,75)
Перенесшие ИМ	Терапевт ПК	Отсутствие ДН	Терапевт ПК	Отсутствие ДН
Терапевт ПК	—	1,48 (0,99—2,22)	—	1,88 (1,09—3,29)
Кардиолог КД	2,21 (1,5—3,24)	3,23 (2,32—4,56)	1,78 (1,05—3,01)	3,35 (2,10—5,34)
Кардиолог ПК	2,13 (1,46—3,11)	3,16 (2,26—4,41)	1,56 (0,93—2,64)	2,94 (1,86—4,65)
Сопутствующая ХБП/ФП	Терапевт ПК	Отсутствие ДН	Терапевт ПК	Отсутствие ДН
Терапевт ПК	—	1,26 (0,78—2,02)	—	1,64 (0,88—3,06)
Кардиолог КД	2,09 (1,22—3,45)	2,58 (1,66—4,01)	1,62 (0,82—3,29)	2,66 (1,49—4,74)
Кардиолог ПК	2,29 (1,41—3,74)	2,89 (1,93—4,32)	1,59 (0,83—3,05)	2,61 (1,53—4,44)

Примечание. Данные представлены как ОР (95% ДИ). Сокращения: ДН — диспансерное наблюдение, КД — кардиодиспансер, ПК — поликлиника, ИМ — инфаркт миокарда, НС — нестабильная стенокардия, ХБП — хроническая болезнь почек, ФП — фибрилляция предсердий.

лял 43%, среди пациентов с острым ИМ — 11%, с повторным ИМ — 9% [9]. Благодаря разработке и внедрению в клиническую практику федеральных программ и нормативных актов, направленных на снижение смертности от БСК, показатели охвата ДН существенно возросли. Анализ данных общей заболеваемости ИБС и количества больных, находящихся на ДН в 2021—2022 гг., свидетельствует об охвате ДН 76% пациентов с ИБС в РФ [10]. Однако сохраняется проблема дефицита выполнения рекомендуемых в течение ДН консультаций кардиолога и диагностических процедур для периодической переоценки степени риска [11]. В настоящем исследовании охват ДН составил 71,2%, из которых 79,6% пациентов наблюдались кардиологом и 20,4% терапевтом, что отражает нарастание частоты ДН кардиологом по сравнению с более ранними работами [12, 13].

Результаты исследования демонстрируют, что на амбулаторном этапе после выписки из стационара у пациентов, перенесших ОКС, постановка на ДН ассоциируется с меньшей частотой общей и сердечно-сосудистой смерти в сравнении с лицами, не вставшими на диспансерное наблюдение. При этом медиана времени от выписки до смерти у пациентов, состоящих на ДН, значительно превышает аналогичный показатель у больных, не находящихся на ДН. В отечественной литературе представлено единственное исследование, посвященное сравнению эффективности наблюдения кардиологами и терапевтами после ИМ — регистровое исследование РЕГАТА (РЕГистр пациентов, перенесших инфАркт миокарда), показавшее, что пациентам, наблюдавшимся у кардиолога, значимо чаще проводились инструментальные методы обследования и коррекция терапии ИБС [12].

Наблюдение кардиологом приводило к более чем трехкратному снижению риска смерти от всех причин по сравнению с группой, не состоявшей на ДН, и к двукратному снижению риска смерти по сравнению с группой, наблюдаемой терапевтами. Но и наблюдение терапевтом ассоциировалось со снижением вероятности смерти по сравнению

с группой без ДН. Влияние различных форм ДН на риск смерти от СС причин повторяло динамику влияния на общую летальность.

Пациенты, состоявшие и не состоявшие на ДН, получили одинаково эффективное лечение — по частоте проведения реваскуляризации группы значимо не отличались. Группы различались по долевого составу типов ОКС, с преобладанием больных, перенесших НС, в группе отсутствия ДН, что являлось следствием действующей нормативной базы, не подразумевающей наблюдение пациентов, перенесших нестабильную стенокардию, у кардиолога вне перенесенного ЧКВ. В группе не состоявших на ДН чаще встречались сопутствующие заболевания, самостоятельно оказывающие влияние на прогноз — ХБП и ФП. Группы различных форм диспансерного наблюдения также различались по выраженности коронарного атеросклероза. Вышеперечисленное потребовало анализа влияния различных форм ДН в подгруппах больных с сопутствующими заболеваниями и различной выраженностью коронарного поражения.

По нашим данным, ДН кардиологом приводило к снижению общей и СС смертности в каждой проанализированной подгруппе больных с различными типами ОКС, сопутствующими ФП/ХБП. Наблюдение кардиологом также ассоциировалось со значительным снижением смертности в подгруппах с различной выраженностью коронарного атеросклероза.

По данным литературы, раннее посещение врача пациентом, выписавшимся после стационарного лечения по поводу ИМ, уменьшает риск повторных госпитализаций. В исследовании, включившем более 5 тыс. пациентов с ИМ, показано, что амбулаторная консультация в течение 7 дней после выписки из стационара ассоциирована со снижением частоты повторных госпитализаций на протяжении 30 дней после окончания стационарного лечения [14]. Более того, чем раньше пациент посетит амбулаторного врача, тем выше его приверженность к лечению в долгосрочном периоде после инфаркта [15].

Таблица 8. Отношение рисков смерти между больными с различными формами ДН и с отсутствием ДН в подгруппах различной выраженности коронарного поражения

Table 8. Relative risk of mortality among patients with different forms of follow-up and no follow-up in subgroups of different severity of coronary artery lesions

Формы наблюдения/показатели	ОР смерти от всех причин		ОР смерти от СС причин	
	Терапевт ПК	Отсутствие ДН	Терапевт ПК	Отсутствие ДН
Поражение ствола ЛКА/3-сосудистое коронарное поражение				
Терапевт ПК	—	2,29 (1,27—4,16)	—	2,40 (1,13—5,12)
Кардиолог КД	1,42 (0,81—2,5)	3,27 (1,97—5,41)	1,60 (0,77—3,29)	3,83 (2,02—7,29)
Кардиолог ПК	1,72 (1,0—2,94)	4,0 (2,48—6,32)	1,78 (0,90—3,53)	3,92 (2,36—7,48)
Поражение 1-2 КА без ствола ЛКА				
Терапевт ПК	—	1,58 (0,94—2,67)	—	2,59 (1,2—5,59)
Кардиолог КД	2,27 (1,4—3,67)	3,59 (2,32—5,53)	1,92 (0,94—3,92)	4,97 (2,62—9,47)
Кардиолог ПК	2,52 (1,56—4,07)	3,99 (2,59—6,15)	1,95 (0,96—3,97)	5,05 (2,67—9,56)

Примечание. Данные представлены как ОР (95% ДИ). Сокращения: ДН — диспансерное наблюдение, КД — кардиодиспансер, ПК — поликлиника, КА — коронарные артерии, ЛКА — левая коронарная артерия, ОР — отношение шансов.

В нашей работе медиана времени от выписки до постановки на диспансерное наблюдение составила 34 дня. В соответствии с порядком проведения диспансерного наблюдения за взрослыми диспансерное наблюдение устанавливается в течение 3 рабочих дней после получения выписного эпикриза из медицинской карты стационарного больного по результатам оказания медицинской помощи в стационарных условиях. К настоящему времени действие приказа МЗ РФ от 06.02.2024 №37н, определяющего порядок диспансерного наблюдения и программы ЛЛЮ, обеспечивает соблюдение нормативных сроков. Включение пациентов в настоящее исследование происходило в 2019—2020 гг. и отражает реальную клиническую практику, существовавшую в этот временной период.

Для исключения влияния ранней смертности как причины неполной постановки на ДН мы провели дополнительный анализ выживаемости с исключением пациентов, умерших в течение 34 суток после выписки из стационара. Снижение показателей общей и СС смертности с ОР более 2,0 при наблюдении кардиологом сохраняло свое значение у пациентов, данные которых проанализированы после истечения медианного времени от выписки до постановки на ДН.

Заключение

Амбулаторное наблюдение — один из ключевых прогностически определяющих факторов у пациентов, перенесших

ОКС. В реальной клинической практике в большинстве случаев постановка на ДН проводится несвоевременно и в ряде случаев наблюдение вынужденно осуществляют терапевты. Однако, несмотря на это, постановка на диспансерное наблюдение ассоциируется с улучшением выживаемости у этой категории пациентов. Наблюдение в кардиодиспансере и диспансерное наблюдение кардиологом ассоциированы со снижением общей и сердечно-сосудистой смертности у данной категории больных.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Потехина А.В., Щинова А.М., Сорокин Е.В., Проваторов С.И.
Сбор и обработка материала: Потехина А.В., Щинова А.М., Долгушева Ю.А., Шестова И.И., Ефремова Ю.Е., Лазарева Н.В., Горнякова Н.Б., Атюнина И.В., Коносова И.Д.
Статистическая обработка: Потехина А.В., Щинова А.М., Филатова А.Ю., Осокина А.К.
Написание текста: Потехина А.В., Щинова А.М., Долгушева Ю.А.
Редактирование: Сорокин Е.В., Проваторов С.И.
Исследование выполнено в рамках темы государственного задания №124020500065-9

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pocock SJ, Huo Y, Van de Werf F, Newsome S, Chin CT, Vega AM, Medina J, Bueno H. Predicting two-year mortality from discharge after acute coronary syndrome: An internationally-based risk score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019 Dec;8(8):727-737. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28777005. <https://doi.org/10.1177/2048872617719638>
- Kruchkov DV, Artamonova GV. Long-Term Survival After Myocardial Infarction. *Kardiologiya*. 2016;56(6):32-35.
- Щинова А.М., Потехина А.В., Сорокин Е.В. с соавт. Влияние демографических факторов, сопутствующих заболеваний и особенностей лечения на отдаленный прогноз после перенесенного инфаркта миокарда. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2021;(4):17-23. Shchinova A.M., Potekhina A.V., Sorokin E.V., et al. Influence of demographic factors, concomitant diseases and treatment characteristics on the long-term prognosis after myocardial infarction (In Russ.). *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2021;(4):17-23.
- Huber CA, Meyer MR, Steffel J, Blozik E, Reich O, Rosemann T. Post-myocardial Infarction (MI) Care: Medication Adherence for Secondary Prevention After MI in a Large Real-world Population. *Clin Ther*. 2019;41(1):107-117. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.11.012>
- Ge Z, Baber U, Claessen BE, et al. The prevalence, predictors and outcomes of guideline-directed medical therapy in patients with acute myocardial infarction undergoing PCI, an analysis from the PROMETHEUS registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;93(3):e112-e119. <https://doi.org/10.1002/ccd.27860>

6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.03.2022 № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». [Электронный Ресурс]. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202204210027>.
7. Бойцов С.А., Проваторов С.И. Возможности диспансерного наблюдения в снижении смертности от ишемической болезни сердца. *Терапевтический архив*. 2023;95(1):5-10. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.01.202038>
Boytsov SA, Provatorov SI. Possibilities of dispensary observation in reducing mortality from coronary heart disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(1):5-10. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.01.202038>
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.02.2024 № 37н «Об утверждении перечня лекарственных препаратов в целях обеспечения в амбулаторных условиях лекарственными препаратами лиц, находящихся под диспансерным наблюдением, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, страдающих ишемической болезнью сердца в сочетании с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью с подтвержденным эхокардиографией в течение предшествующих 12 месяцев значением фракции выброса левого желудочка $\leq 40\%$, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний». <https://publication.pravo.gov.ru/document/0001202403130002>
Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.02.2024 № 37н «Об утверждении перечня лекарственных препаратов в целях обеспечения в амбулаторных условиях лекарственными препаратами лиц, находящихся под диспансерным наблюдением, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, страдающих ишемической болезнью сердца в сочетании с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью с подтвержденным эхокардиографией в течение предшествующих 12 месяцев значением фракции выброса левого желудочка $\leq 40\%$, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний». (In Russ.). <https://publication.pravo.gov.ru/document/0001202403130002>.
9. Бойцов С.А., Чучалин А.Г. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. (Методические рекомендации). Москва, 2014.
Boytsov SA, Chuchalin AG. Dispansernoye nablyudeniye bol'nykh khronicheskimi neinfektsionnymi zabolevaniyami i patsiyentov s vysokim riskom ikh razvitiya. (Metodicheskiye rekomendatsii). Moskva, 2014.
10. Сборник статистических материалов по болезням системы кровообращения в Российской Федерации в 2022 году: статистические материалы / И.А. Деев, О.С. Кобякова, В.И. Стародубов, Г.А. Александрова, Н.А. Голубев, Д.А. Кучерявая, Е.В. Огрызко, А.В. Поликарпов, Е.А. Шелепова и др. — М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2023. — 306 с. — ISBN 978-5-94116-131-7.
Sbornik statisticheskikh materialov po boleznyam sistemy krovoobrashcheniya v Rossiyskoy Federatsii v 2022 godu: statisticheskiye materialy / IA Deyev, OS Kobayakova, VI Starodubov, GA Aleksandrova, NA Golubev, DA Kucheryavaya, YeV Ogryzko, AV Polikarpov, YeA Shelepova i dr. — М.: FGBU «TSNIOIZ» Minzdrava Rossii, 2023. — 306 s. ISBN 978-5-94116-131-7.
11. Концевая А. В., Веретенникова А. В., Розанов В. Б., Худяков М.Б., Драпкина О. М. Характеристика первого года амбулаторного ведения пациентов, перенесших инфаркт миокарда (по данным российского многоцентрового исследования). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(5):5004. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5004>
Kontsevaia AV, Veretennikova AV, Rozanov VB, Khudyakov MB, Drapkina OM. Characteristics of a 1-year outpatient management of patients after myocardial infarction: data from a Russian multicenter study (In Russ.). *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(5):5004. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5004>
12. Переверзева К.Г., Якушин С.С., Грачева А.И., Лукьянов М.М., Драпкина О.М. Пациент с инфарктом миокарда в анамнезе: сравнение тактики ведения терапевтом и кардиологом по данным регистра РЕГАТА (РЕГИстр пациентов, перенесших инфаркт миокарда). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2525. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2525>
Pereverzeva KG, Yakushin SS, Gracheva AI, Lukyanov MM, Drapkina OM. Post-myocardial infarction patients: a comparison of management by a physician and a cardiologist according to the REGATA register. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2525. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2525>
13. Скопец И.С., Везикова Н.Н., Барышева О.Ю. и др. Оценка отдаленных последствий острого коронарного синдрома в реальной клинической практике: результаты пятилетнего наблюдения. *CardioСоматика*. 2018; 9 (2): 17-23. https://doi.org/10.26442/2221-7185_2018.2.17-23
Skopets IS, Vezikova NN, Barysheva OYu, Malafeev AV, Malygin AN, Leontyev AV, Ispravnikova AA. Evaluation of long-term outcomes following acute coronary syndrome in the clinical practice: results of the 5-year follow-up (In Russ.). *Cardiosomatics*. 2018;9(2):17-23. https://doi.org/10.26442/2221-7185_2018.2.17-23
14. Tung YC, Chang GM, Chang HY, Yu TH. Relationship between Early Physician Follow-Up and 30-Day Readmission after Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0170061. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170061>
15. Faridi KF, Peterson ED, McCoy LA, Thomas L, Enriquez J, Wang TY. Timing of First Postdischarge Follow-up and Medication Adherence After Acute Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol*. 2016;1(2):147-155. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0001>

Поступила 16.10.2024

Received 16.10.2024

Принята к публикации 21.10.2024

Accepted 21.10.2024

Вторая фаза клинических испытаний таблетированной формы препарата рефралон у пациентов с персистирующей формой фибрилляции и трепетания предсердий. Структура и план проведения исследования

© Ю.А. ЮРИЧЕВА, М.М. БЕЛЯЕВА, Х.М. ДЗАУРОВА, М.А. КРЫМУКОВА, С.Ф. СОКОЛОВ, Н.Ю. МИРОНОВ, В.В. ВЛОДЗЯНОВСКИЙ, Т.А. МАЛКИНА, С.П. ГОЛИЦЫН

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

Резюме

Рефралон (кавутилид) — высокоэффективный при в/в введении препарат для восстановления синусового ритма при фибрилляции предсердий (ФП), и трепетании предсердий (ТП) любой продолжительности. Результаты I фазы клинических исследований (КИ) его таблетированной формы, в которых описан фармакокинетический профиль препарата, определили режим его дозирования и подтвердили безопасность применения. На их основе разработан протокол II фазы клинических исследований в виде многоцентрового рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования с целью оценки эффективности и безопасности таблетированной формы рефралона в дозе 1 и 2 мг ежедневно для предотвращения рецидивов ФП/ТП после купирования ее персистирующей формы на протяжении 6 мес приема. Эта публикация представляет собой первый анонс протокола клинического исследования (идентификационный номер на ClinicalTrials.gov NCT06540352).

Ключевые слова: антиаритмический препарат III класса, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, рефралон, кавутилид, II фаза клинических испытаний, интервал QT.

Информация об авторах:

Юричева Ю.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5532-6345>

Беляева М.М. — <https://orcid.org/0009-0002-7990-4581>

Дзаурова Х.М. — <https://orcid.org/0000-0003-4291-1040>

Крымуква М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4620-6181>

Соколов С.Ф. — <https://orcid.org/0000-0001-5418-7796>

Миронов Н.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-6086-6784>

Влодзяновский В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8976-8539>

Малкина Т.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4773-8080>

Голицын С.П. — <https://orcid.org/0000-0001-9913-9974>

Автор, ответственный за переписку: Юричева Ю. А. — e-mail: yu-minkova@yandex.ru

Как цитировать:

Юричева Ю.А., Беляева М.М., Дзаурова Х.М., Крымуква М.А., Соколов С.Ф., Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Малкина Т.А., Голицын С.П. Вторая фаза клинических испытаний таблетированной формы препарата рефралон у пациентов с персистирующей формой фибрилляции и трепетания предсердий. Структура и план проведения исследования. *Кардиологический вестник*. 2024;19(4-2):182–187. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin202419042182>

Phase II clinical trial of refralon tablets in patients with persistent atrial fibrillation and atrial flutter. The structure and plan of the study

© Yu.A. YURICHEVA, M.M. BELYAEVA, K.M. DZAUROVA, M.A. KRYMUKOVA, S.F. SOKOLOV, N.Yu. MIRONOV, V.V. VLODZYANOVSKIY, T.A. MALKINA, S.P. GOLITSYN

Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Refralon (cavutilide) is a highly effective drug for intravenous administration to restore sinus rhythm in patients with atrial fibrillation (AF) and atrial flutter (AFL) of any duration. Phase I clinical trial of tablets described pharmacokinetic profile of this drug, dosages and safety of therapy. These data underlie phase II clinical trial protocol as a multiple-center randomized double-blind placebo-controlled trial. This study is devoted to evaluate efficacy and safety of refralon tablets at doses of 1 and 2 mg daily to prevent AF/AFL recurrence after cardioversion of persistent form throughout 6-month therapy. This report is the first announcement of the study protocol (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT06540352).

Keywords: class III antiarrhythmic drug, refralon, cavutilide, atrial fibrillation, atrial flutter, II phase trial, QT interval.

Information about the authors:

Yuricheva Yu.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5532-6345>
Belyaeva M.M. — <https://orcid.org/0009-0002-7990-4581>
Dzaurova K.M. — <https://orcid.org/0000-0003-4291-1040>
Krymukova M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4620-6181>
Sokolov S.F. — <https://orcid.org/0000-0001-5418-7796>
Mironov N.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-6086-6784>
Vlodzyanovskiy V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8976-8539>
Malkina T.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4773-8080>
Golitsyn S.P. — <https://orcid.org/0000-0001-9913-9974>
Corresponding author: Yuricheva Yu.A. — e-mail: yu-minkova@yandex.ru

To cite this article:

Yuricheva YuA, Belyaeva MM, Dzaurova KM, Krymukova MA, Sokolov SF, Mironov NYu, Vlodzyanovskiy, Malkina TA, Golitsyn SP. Phase II clinical trial of refralon tablets in patients with persistent atrial fibrillation and atrial flutter. The structure and plan of the study. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(4-2):182–187. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin202419042182>

Введение

Медикаментозная терапия остается основным методом предотвращения приступов самого распространенного устойчивого вида нарушений ритма сердца — фибрилляции/трепетания предсердий (ФП/ТП), невзирая на возрастающую частоту использования интервенционного лечения такого вида аритмии. В ряду антиаритмических препаратов лидирующие позиции занимают препараты III класса, механизмом действия которых является блокада калиевых каналов и сопутствующее увеличение длительности потенциала действия и рефрактерности миокарда.

Рефралон — российский антиаритмический препарат III класса, при парентеральном введении стабильно демонстрирующий в течение многих лет высокие показатели эффективности в купировании фибрилляции и трепетания предсердий различной продолжительности, включая длительно персистирующие формы [1, 2],кратно превосходящие таковые других антиаритмических препаратов и сравнимые только с электрической кардиоверсией (ЭКВ) [3, 4], при хорошем профиле безопасности. Препарат в качестве средства восстановления синусового ритма (СР) при ФП/ТП внесен в Клинические рекомендации по диагностике и лечению ФП Минздрава РФ (2020 г. и пересмотр 2023 г.) [1], а также Евразийской ассоциации кардиологов [5]. В 2023 г. ВОЗ ему было присвоено международное непатентованное название «кавутилид».

Важным аспектом стратегии контроля ритма при ФП/ТП кроме купирования аритмии является предотвращение ее рецидивов. Однако эффективность доступных антиаритмических препаратов в этом отношении весьма невелика. Так, по данным метаанализа Cochrane (2021 г.) после купирования персистирующей формы ФП/ТП даже на фоне приема антиаритмических препаратов рецидив аритмии возникает в 44–67% случаев [6]. Поэтому естественным продолжением изучения субстанции препарата рефралон явилась разработка его таблетированной формы. В ходе доклинических и I фазы ее клинических исследований (КИ) продемонстрированы безопасность при использовании препарата в терапевтических дозах, более постепенное и длительное действие рефралона на электрофизиологические параметры сердца при приеме внутрь по сравнению с в/в введением. При оценке динамики фармакокинетических и электрокардиографических параметров в ходе I фазы

КИ отмечается накопление препарата, на 8–10 день приема рефралона в дозе 2 мг в сутки достигается равновесие между процессами его всасывания и элиминации, что обеспечивает стабилизацию действия [7]. При этом параметры электрокардиограммы (ЭКГ), включая основной показатель безопасности действия антиаритмического препарата III класса, длительность интервала QT/QTc, у всех добровольцев при однократном приеме рефралона в дозе 1–6 мг и многократном приеме 2 мг ежедневно на протяжении 5–10 сут. оставались в пределах референтных значений, отсутствовали признаки проаритмического эффекта. На основании полученных данных сделано заключение о приемлемом профиле безопасности таблетированной формы препарата в исследованных дозировках при его однократном и многократном приеме здоровыми добровольцами натощак.

Эти результаты послужили основой формирования протокола II фазы клинических исследований «Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое в параллельных группах исследование по подбору дозы и оценке эффективности и безопасности лекарственного препарата рефралон, таблетки, 1 мг при длительном приеме с целью предотвращения рецидивов фибрилляции/трепетания предсердий после купирования ее персистирующей формы».

Исследуемый препарат: рефралон, таблетки, 1 мг (АО «Фармпроект», Россия).

Цель исследования — провести подбор оптимальной дозы и изучить эффективность и безопасность препарата рефралон, таблетки, 1 мг, при длительном приеме после купирования персистирующей формы ФП/ТП с целью предотвращения рецидивов аритмии.

Дополнительная цель — оценить фармакокинетику (ФК) препарата рефралон, таблетки, 1 мг в двух режимах дозирования при длительном приеме у части пациентов.

Материалы и методы

Данное исследование II фазы проводится в параллельных группах как двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование у пациентов с персистирующей формой ФП/ТП после ее купирования с целью предотвращения рецидивов аритмии. У части пациентов проводится оценка ФК препарата.

В исследовании имеются 3 группы пациентов:

- группа 1 — пациенты принимают 1 таблетку исследуемого препарата рефралон и 1 таблетку плацебо в сутки;
- группа 2 — пациенты принимают 2 таблетки исследуемого препарата рефралон;
- группа 3 — пациенты применяют 2 таблетки плацебо в сутки.

Прием препарата производится однократно натощак в утренние часы.

В исследование планируется включить 200 пациентов. Общая продолжительность терапии составит 193 дня.

Критерии включения:

- Подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.
- Пациенты обоого пола в возрасте от 18 лет.
- Индекс массы тела от 18,5 до 35,0 кг/м² включительно.
- Персистирующая форма ФП/ТП продолжительностью 7 дней — 1 год (в том числе пациенты, ранее перенесшие неэффективную катетерную или хирургическую абляцию по поводу ФП/ТП и пациенты с электрокардиостимулятором или имплантированным кардиовертером-дефибриллятором).
- Базовый ритм — фибрилляция и/или трепетание предсердий по результатам регистрации ЭКГ в 12 отведениях в момент рандомизации.
- Фракция выброса левого желудочка >40% по методу Simpson.
- Прием антикоагулянтной терапии в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями.
- Способность пациента к адекватному сотрудничеству.
- Для женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом — отрицательный тест на беременность и отсутствие лактации;
- Согласие на использование на протяжении всего исследования двух методов контрацепции, один из которых является барьерным, начиная с визита Скрининга.

Критерии невключения:

1. Связанные с препаратом исследования, предшествующей и сопутствующей терапией:

- Индивидуальная непереносимость исследуемого препарата (ИП).
- Прием антиаритмических препаратов класса IA, IC и III, сердечных гликозидов менее чем за 7 дней до приема ИП.
- Прием амиодарона менее чем за 60 дней до приема ИП.
- Прием не антиаритмических препаратов, способных вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» менее чем за 7 дней до приема ИП.
- Противопоказания к приему антикоагулянтной терапии.

2. Связанные с основным заболеванием или с другой сопутствующей патологией:

- Врожденное или приобретенное удлинение интервала QT на ЭКГ в 12 стандартных отведениях более 440 мс.
- Семейный анамнез синдрома удлиненного интервала QT.
- Документированная устойчивая желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков в анамнезе.
- Проаритмическое действие какого-либо антиаритмического препарата в анамнезе.
- Противопоказания к восстановлению СР.
- Необходимость в проведении оперативных вмешательств в течение исследования.

- Брадисистолическая форма ФП/ТП со средней частотой сердечных сокращений (ЧСС) <50 уд. в мин или паузы >3 с, выявленные по результатам холтеровского мониторинга ЭКГ (ХМ ЭКГ).
- Регистрация ≥1000 желудочковых экстрасистол и/или пробежек желудочковой тахикардии на ХМ ЭКГ.
- Синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II—III степени, двух- и/или трехпучковые блокады при отсутствии электрокардиостимулятора.
- Скорость клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин/1,73 м².
- Тиреотоксикоз, гипотиреоз.
- Гипокалиемия, гипомагниемия.
- Бронхиальная астма.
- Ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения более 2 ФК).
- Постинфарктный кардиосклероз и/или другое органическое поражение сердца.
- Тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания по данным анамнеза и амбулаторной карты/истории болезни.

3. Связанные с комплаентностью пациентов в исследовании:

- Алкогольная, наркотическая или лекарственная зависимость в анамнезе.
- Пациенты, которые не способны понять и оценить информацию по данному исследованию в рамках процесса подписания информированного согласия.
- Участие в другом КИ в течение 90 дней до включения в данное исследование или параллельно с данным исследованием.

Оценка эффективности терапии

Первичная конечная точка

Доля пациентов в группе, у которых было показано сохранение СР по окончании 6 мес наблюдения.

Вторичные конечные точки:

- Среднее время от восстановления СР до развития персистирующей ФП/ТП или эпизода ФП/ТП, требующего прекращения приема ИП.
- Количество пациентов в группе, у которых было зарегистрировано восстановление СР с момента начала приема терапии до запланированной ЭКВ.
- Количество пациентов с эффективной ЭКВ на 9 сутки приема препарата.
- Время от момента восстановления СР до первого устойчивого (10 мин и дольше) эпизода ФП/ТП.
- Количество пациентов в группе, у которых зарегистрированы устойчивые (дольше 10 мин) пароксизмы ФП/ТП, по данным ежедневной регистрации ЭКГ, ЭКГ на визите, ХМ ЭКГ и т.д. после купирования эпизода персистирующей ФП/ТП.
- ЧСС на ЭКГ на фоне ФП/ТП перед ЭКВ.
- ЧСС на ЭКГ на фоне ФП/ТП во время первого документированного рецидива ФП/ТП (длительность пароксизма 10 мин и дольше).

Основным критерием безопасности является сравнительная частота возникновения и развития нежелательных явлений.

Первичные конечные точки безопасности:

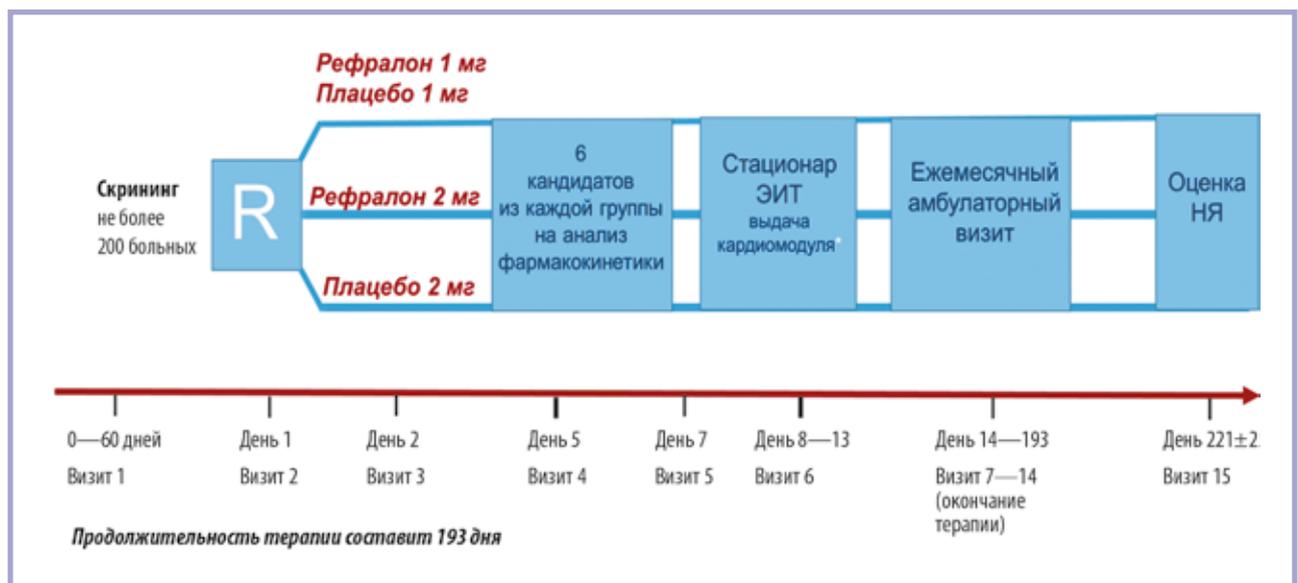
- Смерть от всех причин, сердечно-сосудистая смерть.
- Сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт, острая декомпенсация сердечной недостаточности или возникновение острой сердечной недостаточности).
- Госпитализация, в том числе по причине сердечно-сосудистых событий (за исключением плановой госпитализации, предусмотренной протоколом).
- Возникновение полиморфной желудочковой тахикардии или других устойчивых желудочковых аритмий.
- Удлинение интервала QT/QTc более 500 мс.
- Регистрация симптомной брадикардии/симптомных пауз любой продолжительности, а также бессимптомной брадикардии с ЧСС менее 50 ударов/мин во время бодрствования, 35 ударов/мин во время сна, пауз продолжительностью дольше 6 с за счет синоатриальной блокады II и III ст., атриовентрикулярной блокады II ст. Мобитц 2 и III ст.
- Регистрация увеличения количества желудочковых экстрасистол по ХМ ЭКГ в ≥ 10 раз по сравнению с исходным ХМ ЭКГ, появление пробежек желудочковой тахикардии.
- Недопустимые изменения анализов (клинически значимые изменения лабораторных параметров) на визите.

Вторичная конечная точка по безопасности

Регистрация бессимптомных пауз продолжительностью 3—6 с за счет синоатриальной блокады II ст., атриовентрикулярной блокады II ст. Мобитц 1, появление атриовентрикулярной блокады I ст.

Дизайн исследования

В течение исследования проводится 15 визитов (**рисунок**). Визит 1 — скрининг, в ходе которого амбулаторно проводится рутинное обследование: сбор анамнеза, общеклинический и биохимический анализ крови, оценка тиреоидного статуса, серологическое исследование крови на ВИЧ, сифилис, вирусные гепатиты В и С, анализ мочи на содержание запрещенных веществ, общий анализ мочи, оценка жизненно-важных функций, регистрация электрокардиограммы в 12 отведениях, эхокардиография, ХМ ЭКГ. При отсутствии критериев невключения и на фоне отмены запрещенной терапии на визите 2 производится рандомизация в одну из трех групп терапии. Визиты 3, 4 и 5 производятся амбулаторно в дни 2, 5, 7 от начала приема препарата соответственно. Если по прошествии 7 дней (периода «насыщения» препарата) у пациента сохраняется ФП/ТП, на 8—13 день производится госпитализация (визит 6), в ходе которой на 9 день после проведения чреспищеводной эхокардиографии в случае такой необходимости в условиях палаты интенсивной терапии под в/в наркозом пропופолом производится ЭКВ. В случае восстановления СР на визитах 3—5, визит 6 проводится в форме амбулаторных визитов. В случае нормализации ритма после приема ИП по окончании визита, на котором зарегистрирован СР, пациентам будет выдан портативный регистратор ЭКГ, при помощи которого будет происходить ежедневная регистрация ЭКГ вечером примерно в одно и то же время. Эти данные будут размещаться в облачном хранилище и оцениваться ежедневно исследователями или считываться на последующем визите. После выписки из стационара пациенты ежемесячно в течение полугода амбулаторно посещают исследовательский центр для осмотра, регистрации ЭКГ, на визитах 7, 8, 9, 14 (или визите досрочного завершения исследования) — контроля ХМ ЭКГ, на визитах 7, 9, 14 (или визите досрочного завершения исследования) — проведения общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи. Максимальная продолжительность терапии составит



Дизайн исследования.
Study design.

193 дня. Визит 15 (последующее наблюдение) осуществляется посредством телефонного звонка через 28 дней после отмены ИП. Концентрация ИП в крови будет определяться в плазме крови 6 пациентов каждой из трех групп через 14 дней, 1, 3 и 6 мес постоянного приема ИП.

Обоснование объема выборки

В исследовании будет тестироваться гипотеза превосходства исследуемого препарата над препаратом сравнения (плацебо). Для расчета размера выборки использовались результаты сравнительного исследования эффективности дронадарона. За эффективность препарата исследования было принято значение доли пациентов, у которых было показано сохранение СР по окончании 6 мес наблюдения — 35%. За эффективность плацебо — 10%, уровень ошибки первого рода (α) — 5%, мощность теста (β) — 80%, количество попарных сравнений (t) — 3. В результате расчета получено, что не менее 54 пациентов должны закончить исследование по протоколу в каждой группе. С учетом возможного выбывания 10% пациентов в период применения ИП планируется рандомизировать в исследование 180 пациентов, по 60 в каждой группе. Учитывая возможное выбывание 10% пациентов на Скрининге, планируется общее количество 200 скринированных пациентов.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных будет проводиться при помощи специализированного программного обеспечения (язык статистического программирования R и интегрированная среда разработки для R). Интервальные данные будут описаны с помощью среднего арифметического, стандартного отклонения, медианы, нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей, минимума и максимума. Категориальные данные будут описаны с помощью абсолютных и относительных частот. Для сравнения нормально распределенных количественных данных планируется использовать t -критерий Стьюдента для зависимых/независимых выборок, дисперсионный анализ (ANOVA) для повторных измерений. Для сравнения количественных данных, распределенных по закону, отличному от нормального, планируется

использовать U -критерий Манна–Уитни, T -критерий Вилкоксона, критерий Фридмана. Для анализа времени до наступления события будут использованы метод Каплана–Мейера, анализ пропорционального риска Кокса. Сравнение частот показателей между группами лечения будет проводиться с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера.

Заключение

В исследование принимают участие 4 исследовательских центра: ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения России (Москва), ФГБНУ «НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования РФ (г. Кемерово), ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (г. Томск), ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан (г. Казань). На момент написания настоящей статьи включено 54 пациента. Ожидается, что по окончании II фазы клинических испытаний будут определены эффективность и безопасность длительного приема таблетированной формы препарата рефралон для профилактики рецидивов ФП/ТП, получены данные по оптимальному режиму его дозирования и разработан алгоритм контроля безопасности терапии.

Исследование проводится в соответствии с Протоколом, действующим законодательством Российской Федерации и регулируется соответствующими нормативными документами. Проведение исследования одобрено Министерством здравоохранения Российской Федерации 27.12.2023 (номер разрешения 746) и Независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» МЗ РФ 29.01.2024, № протокола 298.

Идентификационный номер исследования на ClinicalTrials.gov NCT06540352.

Источник финансирования: Госзадание 122091300024-0.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В., Давтян К.В., Драпкина О.М., Кропачева Е.С., Кучинская Е.А., Лайович Л.Ю., Миронов Н.Ю., Мишина И.Е., Панченко Е.П., Ревешвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Татарский Б.А., Уцумуева М.Д., Шахматова О.О., Шлеков Н.Б., Шпектор А.В., Андреев Д.А., Артюхина Е.А., Барбараш О.Л., Галявич А.С., Дупляков Д.В., Зенин С.А., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Новикова Н.А., Попов С.В., Филатов А.Г., Шляхто Е.В., Шубик Ю.В. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., Golitsyn S.P., Golukhova E.Z., Gorev M.V., Davtyan K.V., Drapkina O.M., Kropacheva E.S., Kuchinskaya E.A., Lajovich L.Yu., Mironov N.Yu., Mishina I.E., Panchenko E.P., Revishvili A.S., Rzaev F.G., Tatarsky B.A., Utsumueva M.D., Shakhmatova O.O., Shlevkov N.B., Shpektor A.V., Andreev D.A., Artyukhina E.A., Barbarash O.L., Galyavich A.S., Duplyakov D.V., Zenin S.A., Lebedev D.S., Mikhailov E.N., Novikova N.A., Popov S.V., Filatov A.G., Shlyakhto E.V., Shubik Yu.V. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>
- Голицын С.П., Панченко Е.П., Кропачева Е.С., Лайович Л.Ю., Майков Е.Б., Миронов Н.Ю., Шахматова О.О. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. *Евразийский кардиологический журнал*. 2019;(4):4-85. Golitsyn S.P., Panchenko E.P., Kropacheva E.S., Layovich L.Yu., Maikov E.B., Mironov N.Yu., Shakhmatova O.O. Eurasian clinical recommendations on diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Eurasian heart journal*. 2019;(4):4-85 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2019-4-4-85>
- Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Соколов С.Ф., Дзаурова Х.М., Голицын С.П., Шубик Ю.В., Берман М.В., Медведев М.М., Ривин А.Е., Пархомчук Д.С., Барыбин А.Е., Баландин Д.А., Баталов Р.Е., Терехов Д.С., Евстифеев И.В., Кильдеев И.Р., Пята-

- ева О.В., Зенин С.А. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть I: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(2): 193-199.
- Mironov N.Yu., Yuricheva Yu.A., Vlodyanovskiy V.V., Sokolov S.F., Dzaurova K.M., Golitsyn S.P., Shubik Yu.V., Berman M.V., Medvedev M.M., Rivin A.E., Parkhomchuk D.S., Barybin A.E., Balandin D.A., Batalov R.E., Terekhov D.S., Evstifeev I.V., Kildeev I.R., Pyataeva O.V., Zenin S.A. Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(2):193-199. (In Russ.).
<https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-03-05>
4. Миронов Н.Ю., Владзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф. и др. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 2: оценка безопасности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(5):826-830.
Mironov N.Yu., Vlodyanovskiy V.V., Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F. et al. Safety and effectiveness of electrical and pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. Part II: assessment of safety. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):826-830 (in Russ.).
<https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-10-06>
 5. Голицын С.П., Панченко Е.П., Кропачева Е.С. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. *Евразийский кардиологический журнал*. 2019;(4):4-85.
Golitsyn, S.P., Panchenko, E.P., Kropacheva, E.S. et al. Eurasian clinical recommendations on diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Eurasian heart journal*. 2019;(4):4-85. (in Russ.).
Valembois L, Audureau E, Takeda A, Jarzebowski W, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database and Systematic Reviews*. 2019;9(9):CD005049.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005049.pub5>
 6. Юричева Ю.А., Дзаурова Х.М., Беляева М.М., Миронов Н.Ю., Соколов С.Ф., Шерина Т.А., Голицын С.П. Результаты I фазы клинических испытаний таблетированной формы антиаритмического препарата III класса. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(4):141-150.
Yuricheva Yu.A., Dzaurova K.M., Beliaeva M.M., Mironov N.Yu., Sokolov S.F., Sherina T.A., Golitsyn S.P. The results of I phase clinical study of class III antiarrhythmic drug, tablet form. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(4):141-150 (in Russ.).
<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-141-150>

Поступила 30.09.2024
Received 30.09.2024
Принята к публикации 21.10.2024
Accepted 21.10.2024

Применение рефралона в качестве средства медикаментозной кардиоверсии фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца

© М.А. КРЫМУКОВА¹, Н.Ю. МИРОНОВ^{1,2}, Х.М. ДЗАУРОВА¹, Ю.А. ЮРИЧЕВА¹, М.М. БЕЛЯЕВА¹, В.В. СВИРИДОВА¹, С.Ф. СОКОЛОВ¹, С.П. ГОЛИЦЫН¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;
²ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова», Москва, Россия

Резюме

Фибрилляция предсердий (ФП) является ведущей причиной заболеваемости и госпитализации среди всех нарушений ритма сердца. Наряду с этим отмечается тенденция к увеличению количества больных с ишемической болезнью сердца и другими структурными заболеваниями миокарда, которые приводят к ремоделированию предсердий, и тем самым создают субстрат для возникновения и поддержания этой формы аритмии. В то же время пациенты со структурными заболеваниями сердца подвержены риску развития осложнений ФП, в том числе кардиомиопатии, индуцированной тахикардией, — вот почему восстановление и удержание синусового ритма (СР) для них особенно важно. В соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями амиодарон является единственным препаратом, рекомендованным к использованию для купирования ФП у больных со структурным заболеванием сердца. Предварительные результаты рандомизированного исследования указывают на преимущества отечественного антиаритмического препарата III класса рефралона (кавутилида) перед амиодароном при проведении кардиоверсии у больных с ФП. Вместе с тем применение рефралона у пациентов со структурными заболеваниями сердца изучено недостаточно хорошо.

В статье представлены результаты успешного применения рефралона для восстановления СР при ФП и трепетании предсердий в качестве медикаментозной кардиоверсии у пациентов с ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, медикаментозная кардиоверсия, антиаритмический препарат, рефралон, ишемическая болезнь сердца.

Информация об авторах:

Крымукова М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4620-6181>

Мионов Н.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-6086-6784>

Дзаурова Х.М. — <https://orcid.org/0000-0003-4291-1040>

Юричева Ю.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5532-6345>

Беляева М.М. — <https://orcid.org/0009-0002-7990-4581>

Свиридова В.В. — <https://orcid.org/0009-0003-3479-219X>

Соколов С.Ф. — <https://orcid.org/0000-0001-5418-7796>

Голицын С.П. — <https://orcid.org/0000-0001-9913-9974>

Автор, ответственный за переписку: Крымукова М.А. — e-mail: krimukmarina@mail.ru

Как цитировать:

Крымукова М.А., Мионов Н.Ю., Дзаурова Х.М., Юричева Ю.А., Беляева М.М., Свиридова В.В., Соколов С.Ф., Голицын С.П. Применение рефралона в качестве средства медикаментозной кардиоверсии фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиологический вестник*. 2024;19(4-2):188–196. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin202419042188>

Refralon for drug-induced cardioversion of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease

© М.А. KRYMUKOVA¹, N.YU. MIRONOV^{1,2}, K.M. DZAUROVA¹, YU.A. YURICHEVA¹, M.M. BELYAEVA¹, V.V. SVIRIDOVA¹, S.F. SOKOLOV¹, S.P. GOLITSYN¹

¹Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia;

²Plekhanov Russian University of Economics, Moscow, Russia

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the leading cause of morbidity and hospitalizations among all cardiac arrhythmias. Moreover, the number of patients with coronary artery disease and other structural heart diseases leading to atrial remodeling increases that predisposes to arrhythmia. Patients with concomitant cardiovascular diseases are more prone to AF-related complications including tachy-

cardia-induced cardiomyopathy. That is why restoration of sinus rhythm is essential in management of these patients. According to clinical guidelines, amiodarone is the only antiarrhythmic drug approved for cardioversion of AF in patients with structural heart diseases. Preliminary results of randomized trial demonstrated superiority of class III drug Refralon (cavutilide) over amiodarone. However, Refralon has not been studied in patients with concomitant structural heart diseases.

We analyze 3 successful pharmacological cardioversions by administration of Refralon in patients with atrial fibrillation, coronary artery disease, previous myocardial infarction and moderately reduced ejection fraction.

Keywords: atrial fibrillation, pharmacological cardioversion, antiarrhythmic drugs, refralon, coronary artery disease.

Information about the authors:

Krymukova M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4620-6181>

Mironov N.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-6086-6784>

Dzaurova K.M. — <https://orcid.org/0000-0003-4291-1040>

Yuricheva Yu.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5532-6345>

Belyaeva M.M. — <https://orcid.org/0009-0002-7990-4581>

Sviridova V.V. — <https://orcid.org/0009-0003-3479-219X>

Sokolov S.F. — <https://orcid.org/0000-0001-5418-7796>

Golitsyn S.P. — <https://orcid.org/0000-0001-9913-9974>

Corresponding author: Krymukova M.A. — e-mail: krimukmarina@mail.ru

To cite this article:

Krymukova MA, Mironov NYu, Dzaurova KM, Yuricheva YuA, Belyaeva MM, Sviridova VV, Sokolov SF, Golitsyn SP. Refralon for drug-induced cardioversion of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(4-2):188–196. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin202419042188>

Введение

На протяжении последних 10-летий в Российской Федерации отмечается неуклонное увеличение количества больных с нарушениями ритма сердца, в том числе с фибрилляцией предсердий (ФП). По статистическим данным, полученным в рамках проекта НАРПЕЕ, за 13 лет наблюдения распространенность ФП возросла с 1,6 до 4,2% в когорте пациентов в возрасте 45–69 лет. Во многих случаях аритмия сопровождается выраженными клиническими проявлениями, требующими обращения за медицинской помощью. По данным клинико-статистического анализа, на долю пароксизмальной формы ФП и трепетания предсердий (ТП) приходится 70,1% вызовов скорой медицинской помощи по г. Москва [1–3].

С возрастом заболеваемость ФП в России увеличивается и достигает максимального значения (9,6%) в возрастной группе от 80 до 89 лет, при этом у женщин она в 1,5 раза выше, чем у мужчин. Такой рост, вероятно, обусловлен как совершенствованием методов диагностики заболевания, так и увеличением распространенности клинических состояний, ассоциированных с высоким риском развития ФП (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, ожирение, синдром обструктивного апноэ сна) [4–6].

Как известно, в подавляющем большинстве случаев ФП возникает у лиц, имеющих предрасположенность, обусловленную изменениями структуры и функций миокарда предсердий, которые в существенно большей степени выражены при наличии структурных заболеваний сердца. На сегодняшний день существуют значимые ограничения в подборе антиаритмической терапии у данной группы пациентов, в связи с чем наличие и тяжесть основного заболевания оказывают существенное влияние на способ cardioversion. Присутствие структурных изменений миокарда и степень их выраженности способны оказывать значимое влияние на вероятность

рецидива жизнеугрожающих аритмогенных эффектов антиаритмических препаратов. При отсутствии адекватного лечения ФП нередко наблюдается развитие и достаточно быстрое прогрессирование сердечной недостаточности, которая, в свою очередь, является распространенной причиной утраты трудоспособности и даже смерти пациентов. Таким образом, стратегия «контроля ритма», нацеленная на восстановление и сохранение синусового ритма (СР), в лечении больных ФП и сопутствующими структурными заболеваниями сердца играет особенно важную роль [7, 8].

Длительное время проведение электрической cardioversion (ЭКВ) являлось наиболее эффективным методом восстановления СР при устойчивых пароксизмах и персистировании ФП/ТП. Данный метод позволяет восстановить синусовый ритм в большинстве случаев, однако достаточно распространены немедленные и ранние рецидивы аритмии. ЭКВ требует подготовки пациента и анестезиологического пособия, сопровождается риском транзиторной дисфункции миокарда вследствие так называемой электрической травмы сердца. Кроме того, имеются риски и других осложнений. Например, Е.С. Ситковой представлен клинический случай синдрома такоубо при проведении ЭКВ [9].

В последние 10 лет альтернативной ЭКВ стала медикаментозная cardioversion (МКВ) российским антиаритмическим препаратом III класса рефралоном. В ходе сравнительного исследования ЭКВ и МКВ с применением рефралона получены данные о сопоставимой эффективности и безопасности двух этих методов восстановления СР (90% — при ЭКВ, 93,3% — при МКВ). Несомненными преимуществами МКВ является отсутствие необходимости оказания анестезиологического пособия и риска его осложнений, отсутствие риска электрической травмы сердца и потенциально меньшая вероятность раннего рецидива ФП [10].

Вместе с тем следует отметить, что на всех этапах клинических испытаний рефралона в исследованиях принимали

участие преимущественно пациенты, не имеющие структурных заболеваний сердца. Данные по эффективности и безопасности использования препарата у больных со структурными заболеваниями сердца, включая ишемическую болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, весьма немногочисленны. Оценка эффективности и безопасности применения рефралона у таких больных имеет важное значение в связи с известными ограничениями возможности использования у них средств антиаритмической терапии.

При ретроспективной оценке применения препарата установлено, что в период с 01.01.2021 по 31.01.2024 в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России (далее — НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова) МКВ рефралоном была проведена 317 пациентам. СР удалось восстановить в 286 (90,2%) случаях. Нежелательные явления в виде брадиаритмий (паузы >3,0 сек и/или синусовая брадикардия <50 уд/мин), удлинения интервала QT/QTc >500 мс и пробежек полиморфной желудочковой тахикардии типа Torsade de pointes были отмечены у 23 (7,2%), 51 (16,1%) и 4 (1,3%) больных соответственно.

Подтвержденный по результатам ранее проводимой коронароангиографии диагноз ишемической болезни сердца был установлен у 61 пациента (19,2%), из которых 21 (6,7%) ранее перенес острый инфаркт миокарда (не менее 90 сут до момента проведения МКВ). Успешное восстановление синусового ритма у больных, перенесших инфаркт миокарда (81%), отмечалось реже, чем у остальных пациентов (90,8%). Следует отметить, что у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, реже наблюдались нежелательные явления — брадиаритмии (4,7 и 7,4%), удлинение интервала QT/QTc (9,5 и 16,5%) и пробежки Torsade de pointes (0 и 1,4%). Отмеченные различия не были достоверными (таблица).

Таким образом, рефралон является эффективным и безопасным средством для проведения МКВ, в том числе и у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших острый инфаркт миокарда.

Представлено описание клинических случаев применения рефралона для купирования ФП у пациентов со структурными заболеваниями сердца: ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом, умеренно сниженной ФВ левого желудочка (ЛЖ). В каждом из этих случаев препарат был использован в строгом соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

Клинический случай 1

Пациент К., 65 лет, поступил в НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова в отдел неотложной кардиологии 19 июня 2019 г. с жалобами на учащенное сердцебиение, появление одышки при умеренных физических нагрузках (ходьба на расстоянии 200 м).

По данным предоставленной медицинской документации известно, что весной 2017 г. пациент отметил появление приступов болей за грудиной, возникающих при умеренных физических нагрузках, начата терапия бета-блокаторами, нитратами (по требованию), с положительных эффектом.

23 июля 2017 г. развился затяжной ангинозный приступ, пациент госпитализирован в кардиологический стационар по месту жительства в Городскую клиническую больницу г. Салехарда. Диагностирован острый инфаркт миокарда (ОИМ) передней локализации. Проведена коронарография, по данным которой выявлены стенозы передней нисходящей арте-

рии до 75%, огибающей артерии до 65%, правой коронарной артерии до 80%, задней межжелудочковой артерии до 80%. Экстренная реваскуляризация не проводилась. Полученные данные выносились на консилиум с сердечно-сосудистыми хирургами, учитывая многососудистый характер поражения было показано проведение коронарного шунтирования. Проводилась консервативная терапия бета-блокаторами, нитратами пролонгированной формы, на фоне которых жалобы регрессировали, стенокардия напряжения не возникала.

5 августа 2017 г. пациенту выполнено оперативное вмешательство в объеме маммарокоронарного шунтирования передней нисходящей артерии, аортокоронарное шунтирование задней межжелудочковой артерии, артерии тупого края, диагональной артерии. В последующем чувствовал себя удовлетворительно, ангинозные приступы не рецидивировали.

В октябре 2018 г. отметил учащенное сердцебиение, появление одышки при умеренных физических нагрузках, на электрокардиограмме впервые зарегистрирован эпизод ФП/ТП с частотой сокращения желудочков (ЧСЖ) — 121 в мин. Был госпитализирован в стационар для проведения ЭКВ. Попытки восстановления СР были безуспешны. Была назначена ритмурежающая терапия метопролола сукцинатом по 200 мг/сутки, с временным положительным эффектом. С начала мая 2019 г. стал отмечать нарастание одышки, уменьшение толерантности к физической нагрузке, что и стало поводом для госпитализации.

Объективно при поступлении: индекс массы тела — 29 кг/м², отеки стоп, тоны сердца приглушены, ритм нерегулярный с ЧСЖ — 89 в мин, артериальное давление (АД) — 130/82 мм рт.ст. При дообследовании по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) отмечается увеличение размеров левого предсердия (ЛП) до 4,7 см, объема до 80 мл, сократительная функция миокарда левого желудочка умеренно снижена, ФВ ЛЖ — 42% (по Симпсону). Выявлена зона гипокинезии миокарда по переднеперегородочной, передней стенкам (апикальные, частично средние сегменты) с переходом на верхушку левого желудочка. Признаков легочной гипертензии нет.

В условиях палаты интенсивной терапии проведена процедура МКВ рефралоном. Исходно на электрокардиограмме регистрировался ритм ФП с ЧСЖ — 98 в мин, QT — 330 мс, QTc — 409 мс. После введения препарата в дозе 5 мкг/кг (абсолютная доза — 400 мкг) на 10-й минуте произошло восстановление ритма. На прикроватном мониторе регистрировался СР с ЧСС — 62 в мин, QT — 400 мс, QTc (по формуле Bazett) — 407 мс (рис. 1).

При проведении ЭхоКГ на 3-й сут после восстановления ритма отмечается повышение ФВ ЛЖ до 49—50%, уменьшение объема ЛП до 68 мл. По результатам контрольного суточного мониторирования электрокардиограммы по Холтеру (ХМ ЭКГ) клинически значимых нарушений ритма и проводимости не зарегистрировано. При последующем амбулаторном наблюдении в течение 3 лет на фоне профилактической антиаритмической терапии соталолом по 160 мг/сутки рецидивов ФП не отмечалось.

Клинический случай 2

Пациент С., 73 лет, поступил в НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова 23 августа 2022 г. с жалобами на ощущение перебоев в работе сердца, учащенное неритмичное сердцебиение, сопровождающееся общей слабостью, одышку,

Ретроспективная оценка эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии рефралоном

Retrospective evaluation of efficacy and safety of drug-induced cardioversion with refralon

Результат медикаментозной кардиоверсии	Все, % (n=317)	Не переносившие инфаркт миокарда, % (n=296)	Перенесшие инфаркт миокарда, % (n=21)	p (точный тест Фишера)
Купирование ФП	90,2	90,8	81	0,25
Брадиаритмии	7,2	7,4	4,7	0,99
Удлинение интервала QT/QTc >500 мс	16,1	16,5	9,5	0,55
Пробежки Torsade de pointes	1,3	1,4	0	0,99

возникающую при умеренной физической активности, снижение толерантности к физической нагрузке.

Из анамнеза известно, что в 2004 г. без предшествующего коронарного анамнеза перенес ОИМ передней локализации. В последующем дискомфорт и боли за грудиной не рецидивировали, систематически принимал бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антиагрегантную, гиполипидемическую терапию.

В мае 2019 г. развился первый эпизод ФП, купированный самостоятельно в течение 2—3 ч. В дальнейшем пароксизмы возникали 1 раз в месяц, продолжались до суток. Происходило спонтанное восстановление СР. Подбор антиаритмической терапии не проводился.

В начале июня 2022 г. пациент отметил появление и прогрессирующее нарастание учащенного неритмичного сердцебиения, одышки, снижение толерантности к физической нагрузке. При обследовании на электрокардиограмме выявлена тахисистолическая ФП неизвестной давности. На фоне урежающей ритм терапии бета-блокаторами не удалось достичь нормосистолии, что в совокупности с прогрессирующим ухудшением состояния и послужило поводом для госпитализации.

Объективно при поступлении: индекс массы тела — 24 кг/м², симметричные отеки обеих стоп, тоны сердца приглушены, ритм нерегулярный с ЧСЖ — 112 в мин, АД — 130/82 мм рт.ст. По данным ХМ ЭКГ на терапии биспрололом по 5 мг/сут регистрируется основной ритм ФП со средней ЧСЖ — 102 в мин, минимальной — 55 в мин,

максимальной — 164 в мин, выявлено 1143 одиночных желудочковых экстрасистол. По результатам ЭхоКГ отмечается увеличение размеров ЛП до 4,6 см, объема до 95 мл, сократительная функция миокарда ЛЖ умеренно снижена, ФВ ЛЖ — 38% (по Симпсону), признаки легочной гипертензии — систолическое давление легочной артерии (СДЛА) = 40 мм рт.ст., определяется зона акинезии с истончением миокарда по переднеперегородочной, передней стенкам (апикальные, средние сегменты) с переходом на верхушку ЛЖ.

С учетом недостижения целевых значений ЧСЖ, субъективно плохой переносимости аритмии, явлений сердечной недостаточности, после исключений противопоказаний в условиях палаты интенсивной терапии была проведена процедура МКВ рефралоном. Исходно до введения препарата на электрокардиограмме регистрировался ритм ФП с ЧСЖ — 115—126 в мин, QT — 320 мс. Восстановление СР произошло через 8 ч после введения максимальной дозы препарата 2400 мкг из расчета 30 мкг/кг. После на электрокардиограмме — СР с ЧСС — 51 в мин, АВ-блокада I степени, PQ — 210 мс, QRS — 80 мс, QT — 450 мс, QTc — 423 мс (рис. 2). Через 24 ч после проведенной кардиоверсии с целью профилактики рецидивов ФП проводился подбор антиаритмической терапии препаратом III класса соталолом. После однократного приема 40 мг отмечалось удлинение интервала QT до 520 мс (рис. 3), в связи с чем дальнейший его прием был приостановлен, на утро возник рецидив ФП.

Была предпринята попытка проведения криоабляции легочных вен. Интраоперационно по данным чреспищеводной ЭхоКГ в полости ЛЖ отмечался эффект спонтанного эхоконтрастирования IV степени, в связи с высокими рисками тромбоэмболических осложнений оперативное вмешательство было прекращено.

Учитывая увеличенные размеры камер сердца, произошедшее структурное ремоделирование миокарда на фоне персистирующей формы ФП, ограничение в подборе профилактической антиаритмической терапии, было принято решение воздержаться от дальнейших попыток восстановления СР, выбрана тактика контроля ЧСЖ. Начат прием метопролола сукцината в дозе 100 мг/сут, дигоксина по 0,25 мг/сут, достигнуто урежение ЧСС до 82/мин в покое. При амбулаторном контрольном ХМЭКГ через 1 мес сохраняется ФП, нормосистолия, отмечается урежение ЧСС. Учитывая улучшение переносимости ФП, продолжена урежающая ритм-терапия. Назначение оптимальной медикаментозной терапии, а также мягкий контроль ЧСЖ способствовали отсутствию периодов декомпенсации ХСН у данного пациента.

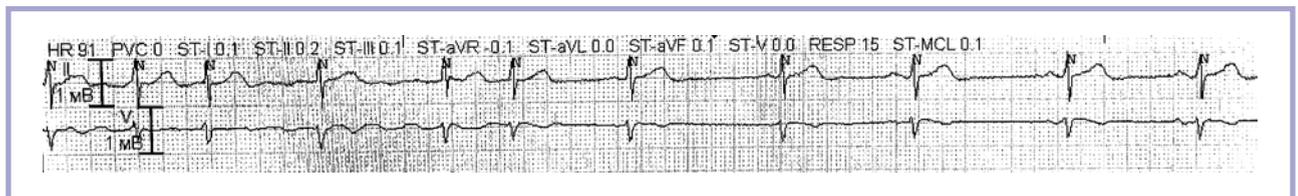


Рис. 1. Пациент К. Момент восстановления синусового ритма с ЧСС — 62 в мин (QT — 400 мс, QTc — 407 мс), зарегистрированный по данным прикроватной электрокардиограммы на 10-й мин после введения 400 мкг рефралона.

Скорость записи: 25 мм/с. Амплитуда сигнала: 10 мм/мВ.

Fig. 1. Patient K. Sinus rhythm recovery with heart rate 62 bpm (QT — 400 ms, QTc — 407 ms) in 10 minutes after administration of Refralon 400 µg. Recording speed: 25 mm/s. Signal amplitude: 10 mm/mV.

Клинический случай 3

Пациент Ю., 69 лет, поступил в НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова 3 декабря 2019 г. с жалобами на учащенное неритмичное сердцебиение, сопровождающееся выраженной общей слабостью, одышкой при ходьбе на расстояние 100—200 м, плохую переносимость привычной ранее физической нагрузки.

Из анамнеза известно, что в апреле 2013 г. развился ОИМ переднебоковой локализации. Проводилась тромболитическая терапия. За время госпитализации клиника стенокардии не возникла.

В июне 2014 г. произошел рецидив стенокардии напряжения. По данным ЭхоКГ выявлено снижение ФВ ЛЖ до 46%. Была проведена коронарография, по данным которой обнаружены стенозы передней нисходящей артерии в проксимальном сегменте до 90%, 1-й диагональной артерии до 95%. Выполнена одномоментная ангиопластика со стентированием пораженных артерий. В дальнейшем ангинозные боли не рецидивировали.

В сентябре 2017 г. возник первый эпизод ФП, потребовавший госпитализации в стационар и проведения медикаментозного восстановления ритма. На фоне терапии пропа-

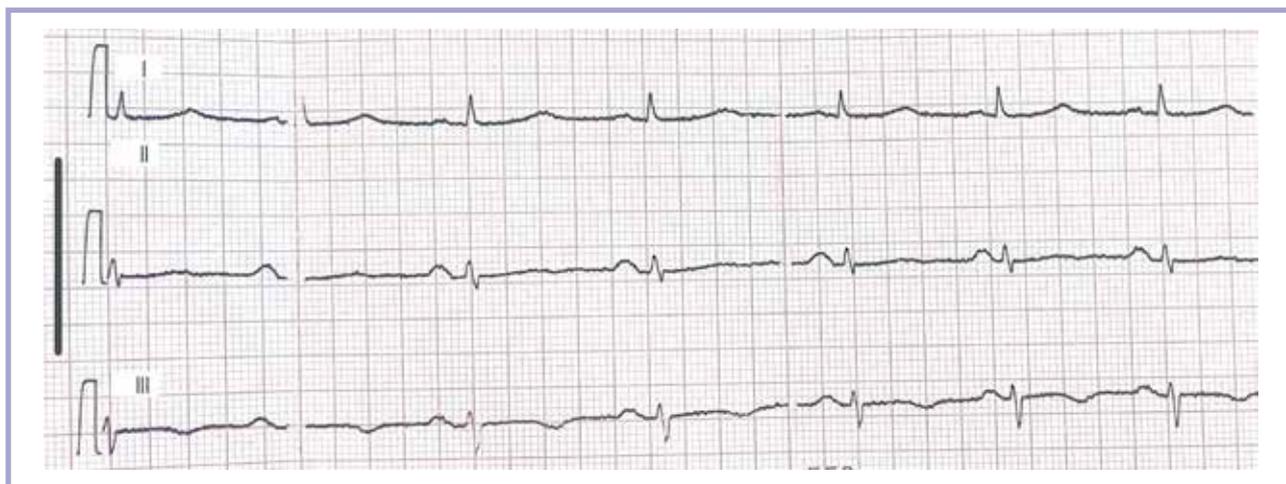


Рис. 2. Пациент С. Электрокардиограмма в трех отведениях после медикаментозной кардиоверсии рефралоном до начала терапии соталолом.

Синусовый ритм с ЧСС — 51 в мин, QT — 450 мс, QTc — 423 мс. Скорость записи: 25 мм/с. Амплитуда сигнала: 10 мм/мВ.

Fig. 2. Patient S. Three-lead electrocardiogram after drug-induced cardioversion with Refralon before sotalolol therapy.

Sinus rhythm with heart rate — 51 bpm, QT — 450 ms, QTc — 423 ms. Recording speed: 25 mm/s. Signal amplitude: 10 mm/mV.

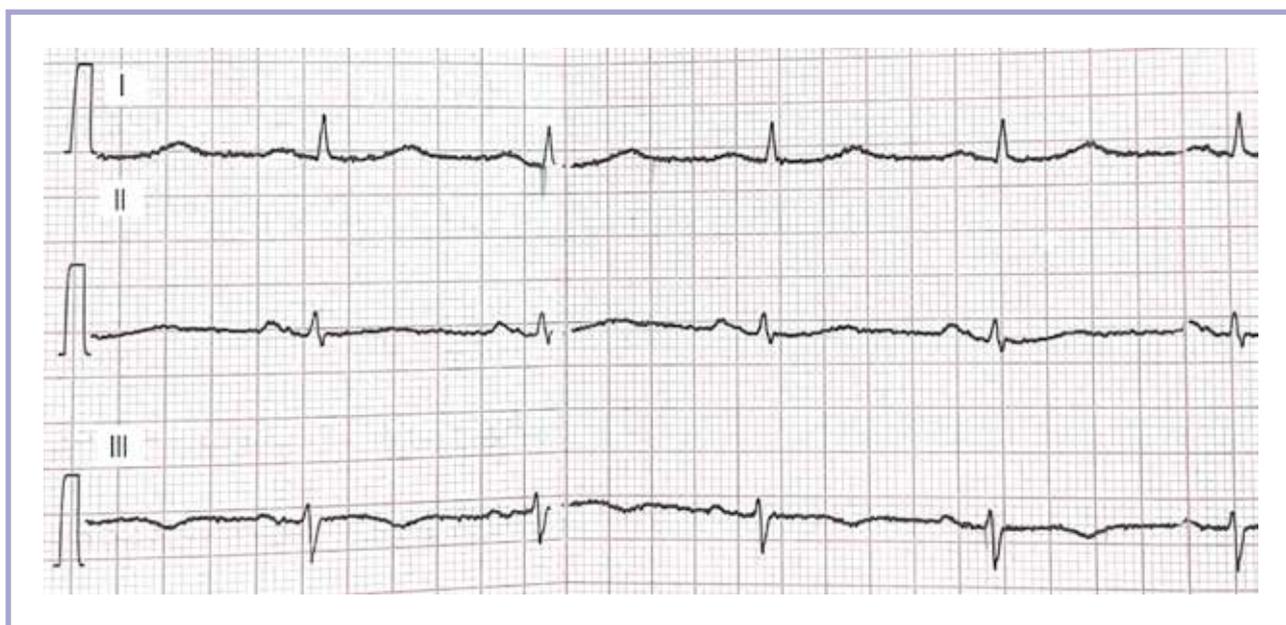


Рис. 3. Пациент С. Электрокардиограмма в трех отведениях после приема соталолола в дозе 40 мг.

Синусовый ритм с ЧСС — 53 уд/мин, QT — 520 мс, QTc — 500 мс. Скорость записи: 25 мм/с. Амплитуда сигнала: 10 мм/мВ.

Fig. 3. Patient S. Three-lead electrocardiogram after intake of sotalolol 40 mg.

Sinus rhythm with heart rate — 53 bpm, QT — 520 ms, QTc — 500 ms. Recording speed: 25 mm/s. Signal amplitude: 10 mm/mV.

феноном, небивололом не удалось достичь положительного эффекта, регистрировались частые рецидивы аритмии.

В ноябре 2019 г. по данным амбулаторного ХМ ЭКГ регистрировался основной ритм ФП со средней ЧСЖ — 83 в мин, максимальной — 151 в мин. В связи с нарастанием одышки, субъективно плохой переносимостью наруше-

ний ритма пациент был госпитализирован в НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова с целью проведения МКВ.

Объективно при поступлении: индекс массы тела — 31 кг/м², тоны сердца приглушены, ритм нерегулярный с ЧСЖ — 104 в мин, АД — 110/76 мм рт.ст. На электрокардиограмме регистрируются ФП с ЧСЖ — 116 в мин, очагово-

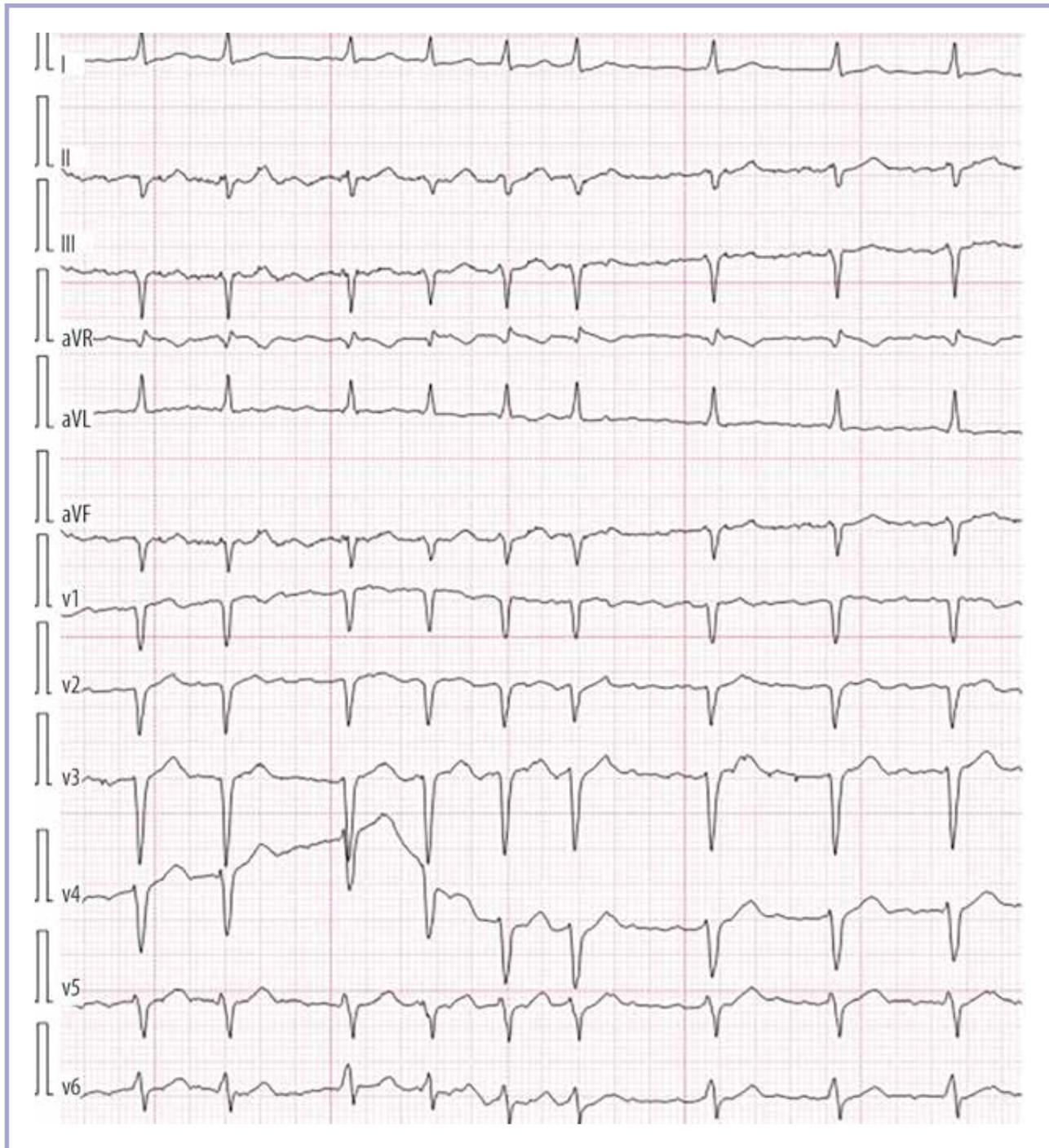


Рис. 4. Электрокардиограмма в 12 отведениях до введения рефралона.

Ритм фибрилляция предсердий с ЧСЖ — 121 в мин, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, QT — 326 мс, QTc — 404 мс. Скорость записи: 25 мм/с. Амплитуда сигнала: 10 мм/мВ.

Fig. 4. Electrocardiogram in 12 leads before injection of Refralon.

Atrial fibrillation with heart rate 121 bpm, left anterior bundle branch block, QT — 326 ms, QTc — 404 ms. Recording speed: 25 mm/s. Signal amplitude: 10 mm/mV.

рубцовое поражение миокарда переднеперегородочной локализации, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. На ЭхоКГ отмечается увеличение размеров ЛП до 4,7 см, объема до 78 мл, сократительная функция миокарда ЛЖ снижена, ФВЛЖ — 43% (по Симпсону). Выявлена зона акинезии по переднеперегородочной области (апикальный и средний сегменты). Признаки легочной гипертензии отсутствуют.

В условиях палаты интенсивной терапии проведена процедура МКВ рефралоном. Исходно на электрокардиограмме регистрировался ритм ФП с ЧСЖ — 121 в мин, QT — 326 мс, QTc — 404 мс (рис. 4). После введения рефралона в дозе 20 мкг/кг (абсолютная доза — 2220 мкг) на 45-й минуте произошло восстановление СР. На прикроватном мониторе регистрируются СР с ЧСС — 53 в мин, QT — 520 мс, QTc — 488 мс (рис. 5).

Наличие ишемической болезни сердца, постинфарктного кардиосклероза ограничивают назначение антиаритмических препаратов I класса, бронхиальная астма препятствует подбору терапии III класса, профилактическая терапия амиодароном в анамнезе была не эффективна, в связи с чем продолжен прием небивола по 7,5 мг/сутки. По результатам контрольного ХМ ЭКГ клинически значимых нарушений ритма и проводимости не зарегистрировано.

СР сохранялся в течение 10 мес. В октябре 2020 г. у пациента отмечен рецидив ФП, 11.02.2021 была выполнена катетерная баллонная криоабляция легочных вен и задней стенки левого предсердия. В течение 2 лет амбулаторного наблюдения за пациентом данных за рецидивы ФП не получено.

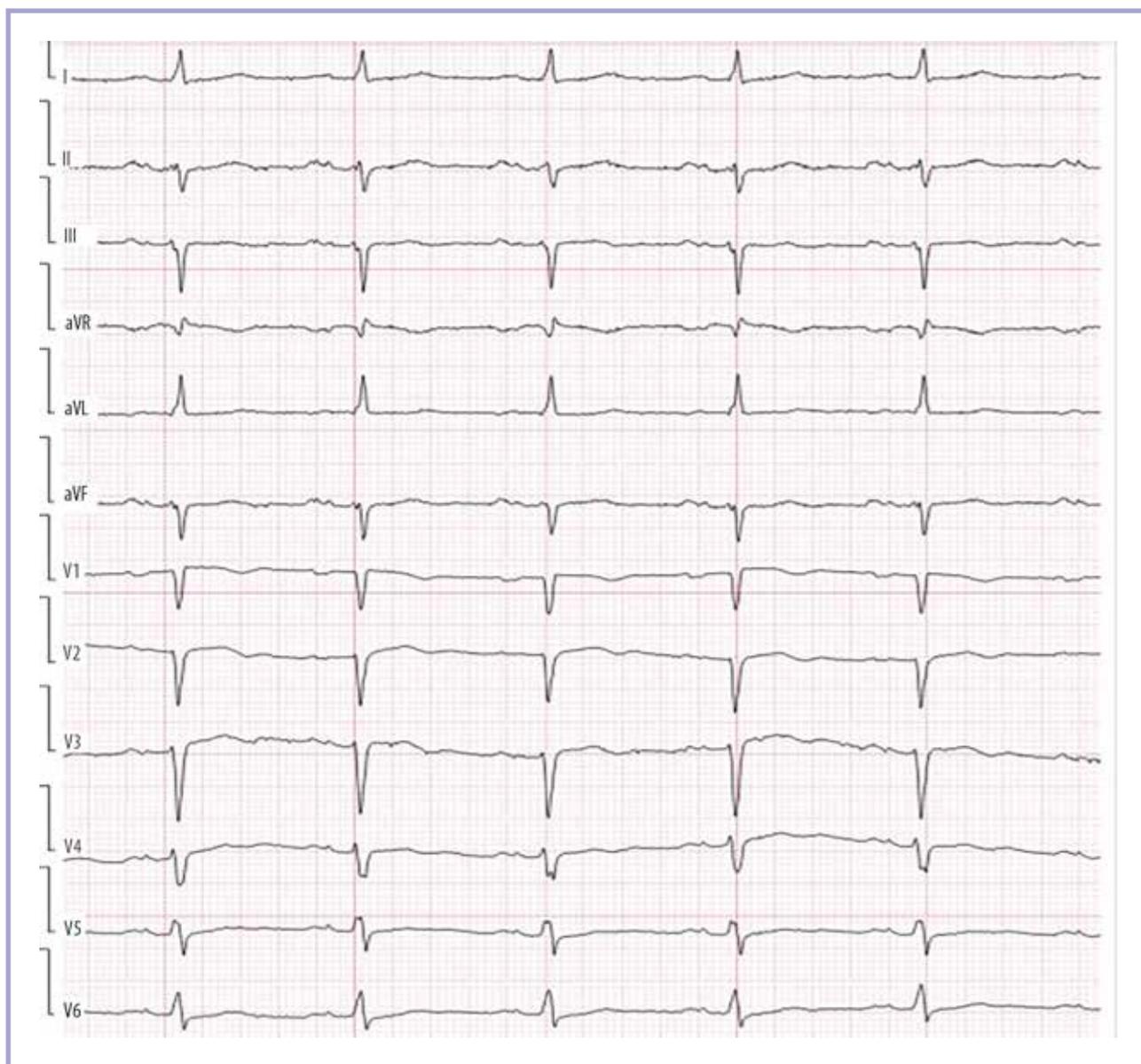


Рис. 5. Электрокардиограмма в 12 отведениях после введения рефралона.

Синусовый ритм с ЧСС — 53 в мин, QT — 520 мс, QTc — 488 мс. Скорость записи: 25 мм/с. Амплитуда сигнала: 10 мм/мВ.

Fig. 5. Electrocardiogram in 12 leads after Refralon administration.

Sinus rhythm with heart rate — 53 bpm, QT — 520 ms, QTc — 488 ms. Recording speed: 25 mm/s. Signal amplitude: 10 mm/mV.

Обсуждение

Представленная серия клинических случаев демонстрирует эффективное и безопасное применение рефралона для МКВ при ФП/ТП у пациентов со структурными заболеваниями сердца. Известно, что у пациентов с персистирующим течением аритмии вероятность успешной кардиоверсии ниже, чем у больных с пароксизмальной формой ФП/ТП. В случае длительных эпизодов ФП/ТП предсердия подвергаются процессам электрического и структурного ремоделирования, выраженность которых закономерно выше у пациентов с сопутствующими структурными заболеваниями сердца. Изменение свойств ионных каналов, гипертрофия, сократительная дисфункция и апоптоз кардиомиоцитов предсердий, а также пролиферация фибробластов, сопровождающаяся высвобождением цитокинов и формированием множественных очагов мозаичного фиброза в предсердиях — все это способствует устойчивому сохранению аритмии и снижает эффективность мероприятий по ее купированию. У всех представленных пациентов отмечалось структурное ремоделирование предсердий, что подтверждается увеличением размеров левого предсердия, выявленных при ЭхоКГ-исследовании. При этом введение рефралона позволило восстановить СР во всех случаях [11, 12].

В этой связи особенно показателен клинический случай 1 пациента К., демонстрирующий успешное восстановление СР после введения минимальной дозы рефралона 5 мкг/кг при отсутствии побочных эффектов в виде брадиаритмий, выраженного удлинения QT, QTc. Более того, в ранние сроки после успешно проведенного вмешательства выявлено улучшение клинического и функционального статуса пациента, а также уменьшение размеров ЛПП по данным ЭхоКГ, что, безусловно, не только повышает качество жизни больного, но и указывает на то, что процессы ремоделирования предсердий могут в определенной степени претерпевать обратное развитие, что повышает вероятность устойчивого сохранения СР в течение длительного времени.

На сегодняшний день большая часть зарегистрированных антиаритмических препаратов противопоказана для применения пациентам с ишемической болезнью сердца, структурной патологией миокарда, сниженной ФВ ЛЖ, в связи с высокими рисками их проаритмического действия. Объяснимо это тем, что зоны фиброза, представляя собой анатомическое препятствие на пути распространения электрического возбуждения в рабочем миокарде, создают условия для формирования очагов циркуляции электрического импульса по механизму reentry. Кроме того, у пациентов со структурным заболеванием сердца часто присутствуют сопутствующие субклинические нарушения проводимости, которые могут усугубляться при использовании антиаритмических препаратов. У больных с сопутствующей сердечной недостаточностью, особенно декомпенсированной, еще одним механизмом аритмогенного действия, особенно значимым для антиаритмических средств класса III, является неравномерное замедление реполяризации и, соответственно, длительности рефрактерных периодов различных участков миокарда желудочков (так называемая дисперсия рефрактерности). Дополнительным предрасполагающим фактором являются нарушения электролитного баланса, которые могут усугубляться под влиянием лекарственных препаратов, прежде всего диуретиков. По этим причинам рефралон не используется для МКВ у больных с клиническими проявлениями ХСН III–IV функционального класса и при декомпенсации ХСН [11–15].

Следует подчеркнуть, что различные антиаритмические препараты увеличивают длительность интервала QT в разной степени и предрасполагают к развитию TdP с разной вероятностью. Это хорошо иллюстрирует клинический случай второго пациента С.: восстановление СР после введения максимально допустимой дозы рефралона не сопровождалось нарушениями проводимости, чрезмерным удлинением интервала QT и желудочковым аритмогенным действием. При этом после однократного приема соталолла в минимальной дозе 40 мг отмечалось значимое удлинение интервалов QT, QTc, потребовавшее отмены терапии.

Данный случай также демонстрирует необходимость тщательного мониторинга электрокардиографических параметров при одновременном или последовательном применении нескольких препаратов, увеличивающих продолжительность интервала QT. Дополнительным вкладом в чрезмерное удлинение интервала QT данного пациента могло быть сохраняющееся остаточное фармакодинамическое действие рефралона, однако с момента МКВ до начала приема соталолла был выдержан 24-часовой интервал, и длительность интервала QT на момент инициации терапии соталолом была в пределах нормальных значений.

Характерной особенностью больных со структурной патологией сердца, отмеченной и в представленных случаях, является большое количество лекарственных препаратов, назначаемых для предупреждения прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и развития осложнений. В этих случаях применение дополнительных лекарственных препаратов может быть сопряжено с риском нежелательных эффектов и взаимодействий, для прогнозирования которых перспективным является развитие и внедрение в практику методов на основе искусственного интеллекта, в том числе машинного обучения, которые могут быть интегрированы в системы поддержки принятия врачебных решений [16].

Наконец, кардиоверсия является одним из промежуточных этапов комплексного лечения пациентов. Лечебные мероприятия обязательно должны включать адекватную антикоагулянтную терапию, снижающую риски возникновения тромбоземболических осложнений, назначение профилактических антиаритмических лекарственных препаратов, интервенционные методы лечения. Часто ввиду коморбидного фона пациента подбор терапии существенно ограничен и затруднен, что указывает на необходимость разработки индивидуальной стратегии лечения в каждом конкретном случае, что иллюстрируют клинические примеры 2 и 3 пациентов С. и Ю. [17, 18].

Заключение

Представленная серия клинических случаев подтверждает и наглядно иллюстрирует эффективность и безопасность проведения МКВ рефралоном у больных ишемической болезнью сердца постинфарктным кардиосклерозом, умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Подтверждение этого положения состоит в накоплении большого объема статистически значимого клинического материала и проведении сравнительных исследований.

Участие авторов:

Написание текста: Крымукова М.А., Миронов Н.Ю.
Редактирование: Голицын С.П.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-30012.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Financing. The research was carried out at the expense of a grant from the Russian Science Foundation No. 23-75-30012.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nielsen JC, Lin YJ, de Oliveira Figueiredo MJ, Sepelri Shamloo A, Alfie A, Boveda S, Dagnes N, Di Toro D, Eckhardt LL, Ellenbogen K, Hardy C, Ikeda T, Jaswal A, Kaufman E, Krahn A, Kusano K, Kutiyā V, Lim HS, Lip GYH, Nava-Townsend S, Pak HN, Rodríguez Díez G, Sauer W, Saxena A, Svendsen JH, Vanegas D, Vaseghi M, Wilde A, Bunch TJ; ESC Scientific Document Group; Buxton AE, Calvimontes G, Chao TF, Eckardt L, Estner H, Gillis AM, Isa R, Kautzner J, Maury P, Moss JD, Nam GB, Olshansky B, Pava Molano LF, Pimentel M, Prabhu M, Tzou WS, Sommer P, Swamipillai J, Vidal A, Deneke T, Hindricks G, Leclercq C. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population. *EP Europace*. 2020;22(8):1147-8. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab065>
- Шапкина М.Ю., Маздорова Е.В., Авдеева Е.М., Шербакова Л.В., Рябинов А.Н., Hubacek J, Bobak M, Малютина С.К. Динамика частоты фибрилляции предсердий в российской популяционной выборке за 13 лет наблюдения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(8):3108. Shapkin M Yu, Mazdorova E V, Avdeeva E M, Shcherbakova L V, Ryabikov A N, Hubacek J, Bobak M, Malyutina S K. Changes in the prevalence of atrial fibrillation in the Russian population over a 13-year follow-up. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(8):3108. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3108>
- Плавунцов Н.Ф., Гапонова Н.И., Кадышев В.А., Абдрахманов В.Р., Акимов А.Е., Кулик А.И. Клинико-статистический анализ пациентов с фибрилляцией предсердий. *Архив внутренней медицины*. 2018; 8(5):389-393. Plavunov NF, Garopova NI, Kadyshv VA, Abdrachmanov VR, Akimov AE, Kulik AI. Clinical and statistical evaluation of the calls of patients with atrial fibrillation. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(5):389-393. (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-5-389-393>
- Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M, Twomey D, Ganesan AN, Rangnekar G, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Sanders P. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2015;1(3):139-152 <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.04.004>
- Мареев Ю.В., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г., Фомин И.В., Марев В.Ю., Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В., Бакулина Е.В., Галевич А.С., Ионова Т.С., Камалов Г.М., Кечеджиева С.Г., Козилова Н.А., Маленкова В.Ю., Мальчикова С.В., Смирнова Е.А., Тарловская Е.И., Шербинина Е.В., Якушин С.С. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации. *Кардиология*. 2022;62(4):12-19. Mareev Yu V, Polyakov DS, Vinogradova NG, Fomin IV, Mareev V Yu, Belenkov Yu N, Ageev FT, Artemjeva EG, Badin Yu V, Bakulina EV, Galyavich AS, Ionova TS, Kamalov GM, Kechedzhieva SG, Kozioleva NA, Malenkova V Yu, Malchikova SV, Smirnova EA, Tarlovskaya EI, Shcherbinina EV, Yakushin SS. Epidemiology of atrial fibrillation in a representative sample of the European part of the Russian Federation. Analysis of EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2022;62(4):12-19. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.4.n1997>
- Nieuwlaar R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Lévy S, Crijns HJ; European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *European Heart Journal*. 2005;26(22):2422-34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi505>
- E Darby Md A. Management Of Atrial Fibrillation In Patients With Heart Failure. *Journal of Atrial Fibrillation*. 2014;7(2):1105.
- Waldmann V, Jouven X, Narayanan K, Piot O, Chugh SS, Albert CM, Marijon E. Association Between Atrial Fibrillation and Sudden Cardiac Death: Pathophysiological and Epidemiological Insights. *Circulation Research*. 2020;127(2):301-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316756>
- Ситкова Е.С., Сморгон А.В., Баталов Р.Е., Андреев А.А., Попов С.В. Клинический случай синдрома такоубо у пациента с фибрилляцией предсердий после электрической кардиоверсии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4S):5179. Sitkova ES, Smorgon AV, Batalov RE, Andreev AA, Popov SV. Takotsubo syndrome in a patient with atrial fibrillation after electrical cardioversion: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4S):5179. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5179>
- Мионов Н.Ю., Владзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(5):664-669. Mironov NY, Vladzyanovskiy VV, Yuricheva YA, Sokolov SF, Golitsyn SP, Rosenstraukh LV, Chazov EI. Safety and Effectiveness of Electrical and Pharmacological Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation. Part 1: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):664-669. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669>
- Nattel S, Dobrev D. Controversies About Atrial Fibrillation Mechanisms: Aiming for Order in Chaos and Whether it Matters. *Circulation Research*. 2017;120(9):1396-1398. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.310489>
- Кушаковский М.С., Гришкин Ю.Н. Аритмии сердца. Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение. СПб.: Фолиант; 2014. Kushakovskiy MS, Grishkin Yu N. Cardiac arrhythmias. Heart rhythm disorders and conduction disorders. Causes, mechanisms, electrocardiographic and electrophysiological diagnostics, clinic, treatment. St. Petersburg: Foliant; 2014. (In Russ.).
- Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiological Reviews*. 2011;91:265-325. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2009>
- Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Implications. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(8):943-59. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1313>
- Zafir B, Lund LH, Laroche C, Ruschitzka F, Crespo-Leiro MG, Coats AJS, Anker SD, Filippatos G, Seferovic PM, Maggioni AP, De Mora Martin M, Polonski L, Silva-Cardoso J, Amir O; ESC-HFA HF Long-Term Registry Investigators. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *European Heart Journal*. 2018;39(48):4277-4284. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy626>
- Isaksen JL, Baumert M, Hermans ANL, Maleckar M, Linz D. Artificial intelligence for the detection, prediction, and management of atrial fibrillation. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2022;33(1):34-41. <https://doi.org/10.1007/s00399-022-00839-x>
- Jagadish PS, Kabra R. Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Beyond the CHA2DS2-VASc Score. *Current Cardiology Reports*. 2019;21(9):95. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1189-6>
- Long S, Xi Y, Gao L, Chen Q, Cheng J, Yang Y, Xia Y, Yin X. Safety and efficacy of catheter ablation in atrial fibrillation patients with left ventricular dysfunction. *Clinical Cardiology*. 2020;43(3):305-314. <https://doi.org/10.1002/clc.23314>

Поступила 06.02.2024

Received 06.02.2024

Принята к публикации 22.04.2024

Accepted 22.04.2024

К юбилею Валерия Игнатьевича Капелько (к 90-летию со дня рождения)

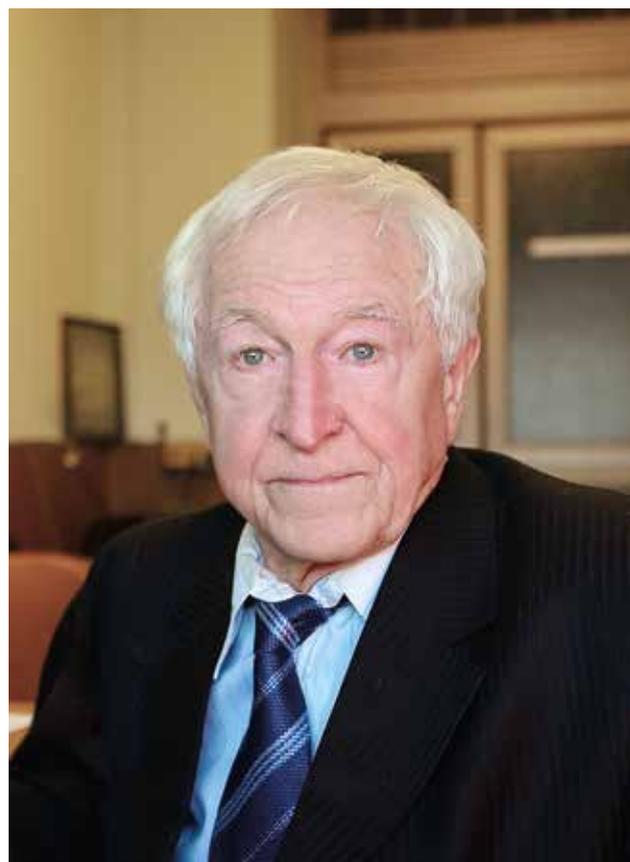
On the anniversary of Valery Ignatievich Kapelko (for the 90th anniversary of his birth)

Исполнилось 90 лет со дня рождения известного российского физиолога, заведующего лабораторией экспериментальной патологии сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, доктора медицинских наук, профессора Валерия Игнатьевича Капелько.

Валерий Игнатьевич родился 6 ноября 1934 г. в г. Горьком (Нижний Новгород) в семье врачей. В 1958 г. В.И. Капелько окончил Саратовский медицинский институт, последующие 3 года работал хирургом в сельской больнице. В 1961 г. поступил в аспирантуру Института нормальной и патологической физиологии АМН СССР в Москве. Работая в лаборатории академика В.В. Парина под руководством профессора Ф.З. Меерсона, занимался изучением сократительной функции и нервной регуляции сердца при его гиперфункции.

В 1965 г. Валерий Игнатьевич защитил кандидатскую диссертацию на тему «Автоматизм проводящей системы и хронотропный эффект блуждающего нерва при гиперфункции сердца», в которой впервые был раскрыт механизм, ограничивающий тормозящее влияние блуждающего нерва при высоком уровне сократительной функции. В дальнейшем Валерием Игнатьевичем была создана первая в СССР установка по изучению функции изолированных папиллярных мышц, с помощью которой были получены приоритетные результаты, постулирующие, что способность миокарда к расслаблению является самым чувствительным параметром сократительной функции сердца в различных физиологических и патологических ситуациях. Эти результаты составили основу докторской диссертации на тему: «Взаимосвязь сокращения и расслабления сердечной мышцы при адаптации к длительным нагрузкам», которая была успешно защищена в 1978 г.

В 1978 г. В.И. Капелько был приглашен в ВКНЦ АМН СССР, где организовал, возглавил и уже более 40 лет беспрерывно руководит лабораторией физиологии миокарда, впоследствии – лабораторией экспериментальной патологии сердца. Исследования, проведенные в те годы В.И. Капелько и сотрудниками показали, что процесс расслабления миокарда нарушается раньше и сильнее, чем процесс сокращения при гипоксии, ишемии и других нарушениях энергообразования. В сотрудничестве с лабораторией биоэнергетики сердца Института Экспериментальной кардиологии ВКНЦ (рук. проф. В.А. Сакс) было установлено, что фосфокреатиновый путь транспорта энергии в кардиомиоцитах является основным для полного расслабления миокарда и адаптации к нагрузкам, а аденилатный путь (транспорт АТФ) достаточен лишь для развития силы.



В 1988 г. Валерию Игнатьевичу Капелько было присвоено звание профессора.

Совместно с сотрудниками Кишиневского института кардиологии профессором В.И. Капелько была сформулирована оригинальная концепция патогенеза кардиомиопатий, в основе которой лежит повреждение митохондриальных мембран. В соавторстве с проф. М.И. Поповичем опубликована монография «Метаболические основы экспериментальных кардиомиопатий» (1990). Эта концепция была подтверждена при использовании митохондриально-направленного антиоксиданта SkQ1 (пластомитин), синтезированного академиком В.П. Скулачевым в Институте физико-химической биологии МГУ. Пластомитин предотвращал развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) при совместном применении с доксорубицином.

При изучении патогенеза ХСН было выяснено, что диастолическая дисфункция является начальной стадией ХСН, при которой поддержание нормальной насосной функции сердца происходит за счет изменения диастолы. В совместных исследованиях с сотрудниками Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (Пушино), была установлена основа изменения диастолы — трансформация молекулы коннектина (титина) в саркомерах миокарда. Увеличение доли более растяжимой изоформы коннектина N2BA снижает диастолическую упругость и увеличивает наполнение сердца, что чаще наблюдается при ишемической болезни сердца или дилатационной кардиомиопатии. Напротив, увеличение доли более жесткой изоформы коннектина N2B повышает диастолическую упругость миокарда, что облегчает развитие давления при гипертонической болезни или стенозе аорты. В последние годы проф. В.И. Капелько разработал новый метод оценки расслабления левого желудочка, успешно примененный при катетеризации сердца пациентов.

По инициативе академика Е.И. Чазова профессором В.И. Капелько совместно с профессорами А.Ф. Ваниным и В.И. Лозинским на основе динитрозильных комплексов железа с глутатионом — природной стабилизированной формы оксида азота, был создан высокоэффективный отечественный лекарственный препарат «Оксаком», оказывающий антигипертензивное действие при артериальной гипертонии большого и малого круга кровообращения. Оксаком успешно прошел две фазы клинических испытаний. В перспективе — создание ингаляционной формы препарата. Исследования В.И. Капелько также показали способность Оксакома нормализовывать кальциевый транспорт в кардиомиоцитах при ХСН и значительно ускорять расслабление миокарда ЛЖ, что является перспективной предпосылкой к рассмотрению возможности использования Оксакома при диастолической дисфункции.

При непосредственном участии Валерия Игнатьевича были проведены доклинические исследования новых пептидных препаратов: Метилина — для лечения сердечной недостаточности, совместно с лабораторией проф. О.И. Писаренко; ПИК7 — для борьбы с острым отеком жизненно важных органов и защиты тканей при ишемии-реперфузии, совместно с лабораторией проф. В.П. Ширинского.

В течение 25 лет с 1987 по 2012 г. Валерий Игнатьевич вел активную преподавательскую деятельность на кафедре Московского института радиоэлектроники и автоматики (МИРЭА), где он издал учебник по физиологии «Биофизика кровообращения» для студентов и получил почетное звание «Соросовский профессор».

В.И. Капелько является ведущим отечественным специалистом в области экспериментальной патологии сердца. Его исследования хорошо известны за рубежом и активно цитируются в мире. Валерий Игнатьевич опубликовал более 350 статей в ведущих российских и международных научных изданиях. Он является автором 7 глав в «Руководстве по кардиологии» под редакцией академика Е.И. Чазова (2014), соавтором 7 патентов РФ.

За многолетний и добросовестный труд В.И. Капелько награжден медалью «За трудовую доблесть», значком «Отличник здравоохранения», имеет звание «Заслуженный работник здравоохранения».

В обычной жизни Валерий Игнатьевич демократичный, интеллигентный и отзывчивый человек, чуткий к любым просьбам и пожеланиям сотрудников, сторонник активного образа жизни, любитель шахмат и хорошей музыки.

Мы искренне рады возможности поздравить Валерия Игнатьевича от имени сотрудников ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, коллег и учеников с юбилеем, и пожелать ему здоровья и плодотворной творческой жизни.

6 ноября 2024 г.

*Дирекция ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России,
Дирекция и сотрудники НИИЭК им. акад. В.Н. Смирнова,
коллеги и друзья*

ПРАВИЛА

ПОДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК»

Полную версию правил для авторов с примерами оформления списка литературы можно найти по адресу:
<https://www.cochrane.ru/>

Журнал «Кардиологический вестник» входит в Перечень ведущих российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных, в соответствии с требованиями которых авторы должны соблюдать следующие правила:

1. Редакционная этика и конфликт интересов. Оригинальная статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа.

Статья должна быть подписана всеми авторами. Нельзя направлять в редакцию работы, опубликованные или ранее направленные для публикации в иных изданиях.

При представлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу.

При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятии решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования отсутствуют, это также следует отметить в прилагаемом бланке направления.

Информированное согласие. Запрещается публиковать любую информацию, по которой можно распознать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях при составлении письменных описаний и родословных), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал (дали) на это информированное письменное согласие. При получении согласия об этом следует сообщить в публикуемой статье.

Права человека и животных. Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

При проведении экспериментов на животных следует указать, соответствовали ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Автор несет ответственность за достоверность библиографических данных.

2. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать принятые работы. Датой регистрации статьи считается день поступления окончательного (переработанного в соответствии с замечаниями редколлегии или рецензента) варианта статьи.

3. Плата за публикацию рукописей не взимается.

4. Отправка статей осуществляется через сайт электронной редакции <https://www.cochrane.ru>. Для отправки статьи через электронную редакцию требуется подготовить следующие файлы:

— весь текстовый материал статьи (рисунки и таблицы с подписями, сведения о каждом авторе, участие авторов) одним файлом в формате Microsoft Word (файл doc, docx, rtf);

— рисунки отдельными файлами (все рисунки одной архивной папкой zip или rar);

— отсканированную форму направления с визой руководителя (файл pdf).

Перед отправкой статьи в связи с необходимостью сбора полных и корректных метаданных:

1) **обязательно** указывать идентификатор **ORCID** для автора, который подает статью, и желательно — для каждого автора статьи.

2) верификация англоязычных названий учреждений. Для корректности предоставляемых сведений рекомендуем авторам проверять англоязычное написание названия учреждения на сайте <https://grid.ac>

5. Требования к рисункам. Иллюстрации в тексте должны быть пронумерованы и иметь подрисуночные подписи. В тексте на рисунки должны быть ссылки. Нумерация рисунков сквозная. Рисунки прикладываются отдельными файлами в формате TIFF, JPEG или PNG. Иллюстрации, созданные или обработанные средствами Microsoft Office (в программах WORD, POWER POINT), прикладываются файлом соответствующего формата (файлы doc, docx, ppt). Каждый файл назван по номеру рисунка (например: Рис. 1, Рис. 2а, Рис. 2б и т.д.). Для отправки через систему электронной редакции все файлы рисунков объединяются в одну архивную папку **zip** или **rar**.

Кроме этого, подписи к рисункам и фотографиям группируются вместе в конце статьи. **Каждый рисунок** должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. Недопустимо нанесение средствами MS WORD каких-либо элементов поверх вставленного в файл рукописи рисунка (стрелки, подписи) ввиду большого риска их потери на этапах редактирования и верстки. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. В подписях к микрофотографиям указываются метод окраски и увеличение. Все иллюстрации должны быть высокого качества. Фотографии должны иметь достаточное разрешение (>300 dpi), а цифровые и буквенные обозначения должны хорошо читаться при том размере, в котором иллюстрация будет напечатана в журнале. Если в рукописи приводятся рисунки, ранее опубликованные в других изданиях (даже если их элементы переведены с иностранного на русский язык), автор обязан предоставить в редакцию разрешение правообладателя на публикацию данного изображения в журнале «Кардиологический вестник», в противном случае это будет считаться плагиатом.

6. Требования к тексту статьи. Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman, размер шрифта 14, с 1,5 интер-

валом между строками, все поля, кроме левого, шириной 2 см, левое поле — 3 см. Все страницы должны быть пронумерованы. Автоматический перенос слов использовать нельзя.

Объем статей не должен превышать 18 страниц (включая иллюстрации, таблицы, резюме и список литературы), рецензий и информационных сообщений — 3 страниц.

Титульный лист должен содержать: 1) название статьи; 2) инициалы и фамилии авторов; 3) полное наименование учреждения, в котором работает автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности; 4) полный адрес учреждения, город, почтовый индекс, страну; 5) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения сверху страниц в журнале.

Данный блок информации должен быть представлен как на русском, так и на английском языке. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях, или по системе BSI (British Standards Institution). На отдельной странице указываются дополнительные сведения о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: Ф.И.О. полностью на русском языке и в транслитерации, e-mail, почтовый адрес организации для контактов с авторами статьи (можно один на всех авторов). **Для корреспонденции** указать координаты ответственного автора (звание, должность, место работы, адрес электронной почты; номер мобильного телефона для редакции).

Дальнейший **план построения** оригинальных статей должен быть следующим: 1) резюме (250—300 слов, на русском и английском языках); 2) ключевые слова (3—10 слов, на русском и английском языках); 3) краткое введение, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи; 4) цель настоящего исследования; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) выводы по пунктам или заключение; 9) список литературы. Рукопись может сопровождать словарь терминов (неясных, способных вызвать у читателя затруднения при прочтении).

Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК), допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются. Дозы лекарственных средств, единицы измерения и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ.

7. Оформление таблиц: необходимо обозначить номер таблицы и ее название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте и обязательно должны быть обработаны статистически. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.

8. Библиографические списки составляются с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов меди-

цинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>). **В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15.** Библиография должна содержать, помимо основополагающих работ, публикации за последние 5 лет.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке их цитирования. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются. В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. Недопустимо сокращать название статьи.

По новым правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования, как Web of Science и Scopus, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и соответственно должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Англоязычная часть библиографического описания ссылки должна находиться непосредственно после русскоязычной части. В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают DOI статьи, если таковой имеется. В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации.

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>.

Единственно правильное оформление ссылки DOI: <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.1.1>

Правила подготовки библиографических описаний (References) русскоязычных источников для загрузки в международные индексы цитирования

Журнальные статьи: фамилии и инициалы всех авторов в транслитерации (транслитерация — передача русского слова буквами латинского алфавита), а название статьи на английском языке следует приводить так, как оно дано в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в транслитерации в стандарте BSI (автоматическое транслитерация в стандарте BSI производится на страничке <http://ru.translit.net/?account=bsi>), далее следуют выходные данные — год, том, номер, страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического описания помещают DOI статьи, если таковой имеется.

Не следует ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.

Книги:

1. Гиляревский С.Р. *Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению*. М.: Медиа Сфера; 2008.
Gilyarevskii SR. *Miokardity: sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu*. М.: Media Sfera; 2008. (In Russ.).

Часть книги:

1. *Инфекции, передаваемые половым путем*. Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. М.: Медиа Сфера; 2007:11-33.
Infektsii, peredavaemye polovym putem. Pod red. Akovbyana VA, Prokhorenkova VI, Sokolovskogo EV. М.: Media Sfera; 2007:11-33. (In Russ.).

Пример:

Статьи:

1. Медведев Б.И., Сяндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Плацентарная экспрессия эритропоэтина при преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(1):4-8.
Medvedev BI, Syundyukova EG, Sashenkov SL. Placental expression of erythropoietin in preeclampsia. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15(1):4-8. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/rosakush20151514-8>

У В Е Р Е Н Н О Е
превосходство*



ПРЕВОСХОДСТВО В СНИЖЕНИИ АД¹⁻⁶
над другими препаратами*

СТАБИЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ АД
в течение 24 часов^{7,8}

СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ АГ**
Минздрава РФ^{9,10}

ИНСТРУКЦИЯ*

Эдарби®

Эдарби® Кло



*Азилсартана медоксомил (Эдарби®) превосходит в снижении АД другие сартаны по результатам сетевого мета-анализа (валсартан, олмесартан, лозартан, телмисартан, ирбесартан и кандесартан)¹, а также некоторые ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (преимущественно рамиприл) по результатам регистрового исследования². Азилсартана медоксомил + хлорталидон (Эдарби® Кло) превосходит в снижении АД другие препараты по результатам прямых сравнительных исследований (олмесартан медоксомил + гидрохлортиазид, ирбесартан + гидрохлортиазид, азилсартана медоксомил + гидрохлортиазид, периндоприла аргинин + индапамид)³⁻⁶. **Азилсартана медоксомил и хлорталидон включены в Стандарты медицинской помощи взрослым при артериальной гипертензии⁹, азилсартана медоксомил включен в Стандарты медицинской помощи взрослым при сахарном диабете 2 типа Минздрава РФ¹⁰. АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия.

1. Wang J.G, et al. J Clin Hypertens (Greenwich). 2021 May;23(5):901-914. 2. Gitt A.K. BMC Cardiovascular Disorders (2016) 16:56. 3. Bakris G.L, et al. Am J Med. 2012 Dec;125(12):1229.e1-1229.e10. 4. Cushman WC, et al. Hypertension. 2012 Aug;60(2):310-8. 5. Драгунов Д. О., с соавт. Артериальная гипертензия. 2019;25(3):307-318. 6. Васюк Ю. А., с соавт. Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):14-21. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эдарби® (азилсартана медоксомил). ЛП-002359 от 03.02.2014 (переоформлено 14.05.2024). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3345ffde-2b59-43c5-b132-1fd0e4bc7f0c (дата обращения: 16.10.2024). 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эдарби® Кло (азилсартана медоксомил + хлорталидон). ЛП-002941 от 02.04.2015 (переоформлено 26.09.2024). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2797840a-3102-4612-bcdb-4b5f341b7000 (дата обращения: 16.10.2024). 9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 2 ноября 2020 г. N 1193н "Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при артериальной гипертензии". 10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 октября 2020 г. N 1054н "Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при сахарном диабете 2 типа".

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

АО «Нижфарм», 603105, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7. Тел. +7 831 278 80 88, +7 800 250 50 00. nizhpharm.ru. Дата выпуска материала: ноябрь 2024. POS-20250721-1059.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ СОТРУДНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ