

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Полиморфизмы гена *ACE* и сердечно-сосудистые осложнения у пациентов, перенесших ЧКВ

Гены *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL* и риск ИБС

Полиморфизм генов воспалительного ответа в патогенезе ревматической болезни сердца

Профибротические генетические полиморфизмы как возможные факторы риска развития диастолической дисфункции у больных с эпикардиальным ожирением

Некомпактная и дилатационная кардиомиопатия: генотип-фенотипические и прогностические различия

Роль генетических исследований в профилактике жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца у молодых

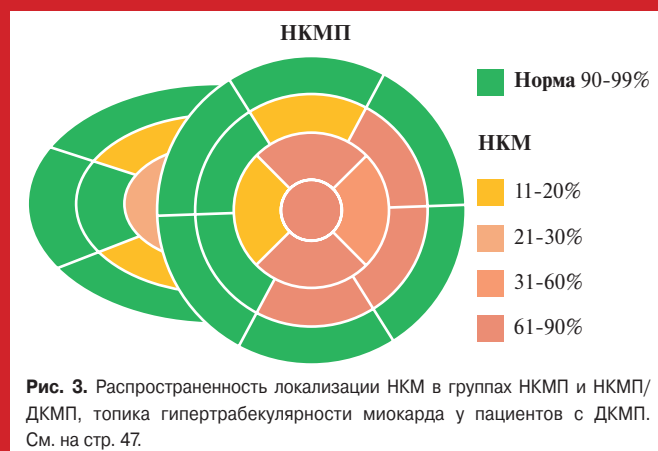
Влияние генетических особенностей на сократительную способность миокарда после ОИМ

Генетические факторы развития ТЭЛА

Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств у взрослых. Клинические рекомендации 2021

В ФОКУСЕ:

Генетика в кардиологии



Новый образовательный проект РКО

NEXUS

АКАДЕМИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Как лечить пациента с множественными заболеваниями?

Как применять клинические рекомендации по разным нозологиям?

Где найти разбор клинических случаев сложных пациентов?

Переходи на сайт nexusacademy.ru для ответа на эти и многие другие вопросы.



Отсканируй QR-код — это наш сайт



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Свидетельство № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

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

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2021) 3,114
импакт-фактор (2021) 2,135

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

Архив номеров: www.roscardio.ru,
cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

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

**Открытый доступ к архивам
и текущим номерам**

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

**Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель**

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

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 27 (10) 2022

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

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

Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Воевода М. И. (Новосибирск) д.м.н., профессор, академик РАН

Галевич А. С. (Казань) д.м.н., профессор

Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН

Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Каишалап В. В. (Кемерово) д.м.н.

Кобякова О. С. (Москва) д.м.н., профессор

Козилова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор

Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор

Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор

Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург) д.м.н.

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

Ревшвили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Скибицкий В. В. (Краснодар) д.м.н., профессор

Стародубов В. И. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Таратухин Е. О. (Москва) доцент

Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Чернова А. А. (Красноярск) д.м.н., профессор

Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор

Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор

Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Таратухин Е. О. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор

Адрес Редакции:

119049, Москва,
ул. Шаболовка, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО "Силиция-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Атьков О. Ю. (Москва)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Либис Р. А. (Оренбург)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Недогода С. В. (Волгоград)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Першуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Франческо Косентино (Италия)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Габинский (США)

Владимир Коваленко (Украина)

Мишель Комажда (Франция)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Попович (Молдова)

Фаусто Дж. Пинто (Португалия)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Панагиотис Вардас (Греция)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*

e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Выпускающие редакторы

Рыжов Е. А.

Рыжова Е. В.

Научный редактор *Морозова Е. Ю.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Звёздкина В. Ю., Морозова Е. Ю.*

Отдел распространения *Гусева А. Е.*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина,*

Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества

Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543

e-mail: partners@scardio.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

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

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

**Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2021) 3,114
Impact-factor (2021) 2,135**

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

Instructions for authors:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription:
www.rosocardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

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

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 27 (10) 2022

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Mikhail I. Voevoda (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Vasily V. Kashtalap (Kemerovo) MScD

Olga S. Kobyakova (Moscow) Professor

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg) MScD

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor

Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) Professor

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Evgeny O. Taratukhin (Moscow)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)

Oleg Yu. Atkov (Moscow)

Grigory P. Arutyunov (Moscow)

Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)

Valery V. Gafarov (Novosibirsk)

Anatoly V. Govorin (Chita)

Sergei L. Dzemeshkevich (Moscow)

Dmitry V. Duplyakov (Samara)

Alexandr M. Karaskov (Novosibirsk)

Anna V. Kontsevaya (Moscow)

Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg)

Roman A. Libis (Orenburg)

Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)

Sergey V. Nedogoda (Volgograd)

Valentin E. Oleynikov (Penza)

Philip N. Paleev (Moscow)

Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)

Igor V. Pershukov (Voronezh)

Konstantin V. Protasov (Irkutsk)

Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)

Elena A. Khludeeva (Vladivostok)

Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)

Stefan Anker (Germany)

Salim Berkinbayev (Kazakhstan)

Richard Ceska (Czech Republic)

Francesco Cosentino (Italy)

Roberto Ferrari (Italy)

Jean Charles Fruchart (France)

Vladimir Gabinsky (USA)

Vladimir Kovalenko (Ukraine)

Michel Komajda (France)

Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)

Markku Nieminen (Finland)

Peter Nilsson (Sweden)

Gianfranco Parati (Italy)

Mihail Popovici (Moldova)

Fausto J. Pinto (Portugal)

Adam Torbicki (Poland)

Jarle Vaage (Norway)

Panagiotis Vardas (Greece)

Margus Viigimaa (Estonia)

Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Secretary *Petr A. Kulakov*

e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Assistant Managing Editors

Evgeny A. Ryzhov

Elena V. Ryzhova

Science Editor *Elena Yu. Morosova*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Vladislava Yu. Zvezdkina, Elena Yu. Morosova*

Distribution department *Anna Guseva*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department *Alina Abrosimova*

Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543

e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Налесник Е. О., Муслимова Э. Ф., Афанасьев С. А.,
Репин А. Н.

Ассоциация полиморфизмов гена ACE с сердечно-
сосудистыми осложнениями у пациентов, перенесших
плановые чрескожные коронарные вмешательства

Яхонтов Д. А., Останина Ю. О., Конончук В. В.,
Гуляева Л. Ф., Калинина Т. С., Алексеёнок Е. Ю.,
Колягина М. К.

Уровень микро-РНК у больных стабильной ишемической
болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных
артерий

Мешков А. Н., Киселева А. В., Ершова А. И.,
Сотникова Е. А., Сметнев С. А., Лимонова А. С.,
Жарикова А. А., Зайченко М., Раменский В. Е.,
Драпкина О. М.

Варианты генов ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB,
APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL и риск ишемической
болезни сердца

Синицкая А. В., Хуторная М. В., Синицкий М. Ю.,
Хрячкова О. Н., Асанов М. А., Понасенко А. В.

Полиморфизм генов воспалительного ответа в патогенезе
ревматической болезни сердца

Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Груздева О. В.,
Понасенко А. В., Барбараш О. Л.

Профибротические генетические полиморфизмы как
возможные факторы риска развития диастолической
дисфункции у больных с эпикардальным ожирением

Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Левданский О. Д.,
Курушко Т. В., Даниленко Н. Г.

Некомпактная и дилатационная кардиомиопатия:
генотип-фенотипические и прогностические различия

Гракова Е. В., Копьева К. В., Гусакова А. М., Сморгон А. В.,
Мальцева А. Н., Мочула А. В., Завадовский К. В.

Роль гуморальных маркеров в патогенезе сердечной
недостаточности с сохраненной фракцией выброса
левого желудочка у больных с неокклюзирующим
коронарным атеросклерозом

Друк И. В., Кореннова О. Ю., Юхина Ю. Е., Савченко М. В.,
Мацияускас Н. А., Шукиль Л. В.

Гипоответ на терапию статинами среди пациентов,
перенесших острый коронарный синдром:
распространенность, влияние на развитие сердечной
недостаточности в краткосрочном наблюдении

Семенюта В. В., Максимов Н. И., Анисимов С. В.,
Рыков В. В., Мыкольников А. В., Назаров С. Б.

Динамика креатинфосфокиназы МВ в контексте
реперфузионного повреждения миокарда

ORIGINAL ARTICLES

7 Nalesnik E. O., Muslimova E. F., Afanasiev S. A.,
Repin A. N.

Association of ACE gene polymorphisms with cardiovascular
events in patients after elective percutaneous coronary
interventions

16 Yakhontov D. A., Ostanina Yu. O., Kononchuk V. V.,
Gulyaeva L. F., Kalinina T. S., Alekseyonok E. Yu.,
Kolyagina M. K.

MicroRNA level in patients with stable coronary artery disease
with borderline coronary artery stenosis

22 Meshkov A. N., Kiseleva A. V., Ershova A. I.,
Sotnikova E. A., Smetnev S. A., Limonova A. S.,
Zharikova A. A., Zaychenoka M., Ramensky V. E.,
Drapkina O. M.

ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR,
PCSK9, LPL gene variants and coronary artery disease risk

27 Sinitskaya A. V., Khutornaya M. V., Sinitsky M. Yu.,
Khryachkova O. N., Asanov M. A., Ponasenko A. V.

Polymorphism of inflammatory system genes
in the pathogenesis of rheumatic heart disease

32 Gritsenko O. V., Chumakova G. A., Gruzdeva O. V.,
Ponasenko A. V., Barbarash O. L.

Profibrotic genetic polymorphisms as possible risk factors
for the development of diastolic dysfunction in patients
with epicardial adiposity

40 Vaykhanskaya T. G., Sivitskaya L. N., Levdansky O. D.,
Kurushko T. V., Danilenko N. G.

Non-compaction and dilated cardiomyopathy: genotypic,
phenotypic and prognostic differences

57 Grakova E. V., Kop'eva K. V., Gusakova A. M., Smorgon A. V.,
Maltseva A. N., Mochula A. V., Zavadovsky K. V.

Role of humoral markers in the pathogenesis of heart
failure with preserved ejection fraction in patients
with non-obstructive coronary artery disease

64 Druk I. V., Korennova O. Yu., Yukhina Yu. E., Savchenko M. V.,
Maciauskas N. A., Shukil L. V.

Hyporesponse to statin therapy among patients with acute
coronary syndrome: prevalence, impact on the development
of heart failure in a short-term follow-up

71 Semenyuta V. V., Maksimov N. I., Anisimov S. V.,
Rykov V. V., Mykolnikov A. V., Nazarov S. B.

Changes of creatine phosphokinase MB levels in the context
of myocardial reperfusion injury

Сваровская А. В., Аржаник М. Б., Гарганеева А. А.
Прогностическая значимость нового индекса
инсулинорезистентности METS-IR в развитии инфаркта
миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца,
перенесших коронарное стентирование, и с наличием
ожирения

77 Svarovskaya A. V., Arzhanik M. B., Garganeeva A. A.
Prognostic value of the Metabolic Score for Insulin Resistance
in the development of myocardial infarction in patients
with coronary artery disease and obesity after coronary
stenting

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

SUPPORTING A PRACTITIONER

Логина Е. Н., Кирх Е. А., Нечаева Г. И., Мартынов А. И.,
Друк И. В., Семенкин А. А., Дакуко А. Н.
Роль генетических исследований в профилактике
жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости
сердца у молодых

84 Loginova E. N., Kirkh E. A., Nechaeva G. I., Martynov A. I.,
Druk I. V., Seminkin A. A., Dakuko A. N.
Role of genetic research in the prevention of life-threatening
rhythm and cardiac conduction disorders in young people

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

Головенкин С. Е., Никулина С. Ю., Бубнова М. Г.,
Максимов В. Н.

Влияние генетических особенностей пациентов
на сократительную способность миокарда после
перенесенного острого инфаркта миокарда
(обзор литературы)

90 Golovenkin S. E., Nikulina S. Yu., Bubnova M. G.,
Maksimov V. N.
Effect of genetic specifics of patients on myocardial
contractility after acute myocardial infarction:
a literature review

Слепцов А. А.

Клеточная гетерогенность и клональный гемопоэз клеток
иммунной системы при атеросклерозе

96 Sleptsov A. A.
Cellular heterogeneity and clonal hematopoiesis of immune
system cells in atherosclerosis

Никулин Д. А., Чернова А. А., Никулина С. Ю.,
Максимов В. Н.

Плейотропный эффект полиморфного аллельного
варианта rs2230806 гена ABCA1 при сердечно-сосудистых
заболеваниях (обзор литературы)

102 Nikulin D. A., Chernova A. A., Nikulina S. Yu.,
Maksimov V. N.
Pleiotropic effect of the ABCA1 rs2230806 polymorphism
in cardiovascular diseases: a literature review

Крючкова Н. М., Чернова А. А., Никулина С. Ю.,
Максимов В. Н.

Генетические факторы развития тромбозмболии легочной
артерии

107 Kryuchkova N. M., Chernova A. A., Nikulina S. Yu.,
Maksimov V. N.
Genetic factors in the development of pulmonary embolism

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

CLINICAL GUIDELINES

Демин А. А., Кобалава Ж. Д., Скопин И. И., Тюрин В. П.,
Бойцов С. А. и др.

Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных
устройств у взрослых. Клинические рекомендации 2021 

113 Demin A. A., Kobalava J. D., Skopin I. I., Tyurin V. P.,
Boytssov S. A., et al.
Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices
in adults. Clinical guidelines 2021 



текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

Ассоциация полиморфизмов гена ACE с сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов, перенесших плановые чрескожные коронарные вмешательства

Налесник Е. О., Муслимова Э. Ф., Афанасьев С. А., Репин А. Н.

Цель. Выявить ассоциацию полиморфного варианта INS/DEL гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE) с острыми и отдаленными осложнениями плановых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).

Материал и методы. В проспективное исследование включено 286 пациентов с хронической коронарной болезнью сердца, которым в соответствии с текущими рекомендациями была выполнена плановая эндоваскулярная реваскуляризация миокарда. У пациентов определяли полиморфный вариант INS/DEL (I/D) гена ACE с помощью полимеразной цепной реакции. Регистрировали острые перипроцедурные осложнения. Острое повреждение миокарда было выявлено у 30,4% пациентов. Острый инфаркт миокарда 4а типа развился у 3,1% пациентов. Существенное снижение скорости клубочковой фильтрации более чем на 30% от исходного значения в рамках острого перипроцедурного повреждения почек (ОПП) было диагностировано у 6,5% больных. Исходы плановых ЧКВ были оценены через 4 года посредством телефонного интервью. Смерть от сердечно-сосудистых причин составила 3,6%, смерть от любых причин — 5,1%. Острый коронарный синдром в течение периода наблюдения развился у 15,2%, острое нарушение мозгового кровообращения — у 5,4% пациентов. Тромбозы любых стентов (не только индексных) были выявлены у 10%, а рестенозы с сужением просвета сосуда $\geq 30\%$ — у 21,8% пациентов. Статистический анализ проводился с помощью программы STATISTICA 10. Рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом.

Результаты. При анализе связи варианта I/D гена ACE с острыми и отдаленными осложнениями процедуры ЧКВ оказалось, что присутствие аллеля I связано с риском перипроцедурного ОПП ($p=0,017$; ОШ 2,627 (1,161-5,947)), а также отдаленных сердечно-сосудистых осложнений, таких как острый коронарный синдром ($p=0,045$; ОШ 1,610 (1,007-2,573)) и тромбоз стентов ($p=0,01$; ОШ 2,073 (1,178-3,650)). Присутствие генотипа II еще более увеличивает риск ОПП ($p=0,029$; ОШ 5,138 (1,022-25,824)), риск любых острых клинических осложнений ЧКВ ($p=0,041$; ОШ 1,996 (1,024-3,980)), а также повышает риск тромбоза стентов ($p=0,018$; ОШ 3,498 (1,178-10,392)).

Заключение. У больных хронической ишемической болезнью сердца носительство аллеля I и генотипа II полиморфизма I/D гена ACE ассоциировано с риском развития острых клинических осложнений плановых ЧКВ, перипроцедурного острого почечного повреждения, а также риском тромбоза стентов и развитием острого коронарного синдрома при сроке наблюдения 4 года после индексного ЧКВ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, отдаленные исходы, чрескожные коронарные вмешательства, инсерционно-делеционный полиморфизм гена ACE, ген ACE, тромбоз стентов, острое почечное повреждение.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Государственного задания #122020300040-0.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Налесник Е. О.* — к.м.н., н.с. отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-2665-9108, Муслимова Э. Ф. — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-7361-2161, Афанасьев С. А. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-6066-3998, Репин А. Н. — д.м.н., профессор, зав. отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0001-7123-0645.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
oliver@cardio-tomsk.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КФК-МВ — креатинфосфокиназа фракции МВ, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, ОПМ — острое повреждение миокарда, ОПП — острое повреждение почек, ОШ — отношение шансов, РАС — ренин-ангиотензиновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ACE — ангиотензин I-превращающий фермент, Ang II — ангиотензин II.

Рукопись получена 29.03.2022

Рецензия получена 23.05.2022

Принята к публикации 31.05.2022



Для цитирования: Налесник Е. О., Муслимова Э. Ф., Афанасьев С. А., Репин А. Н. Ассоциация полиморфизмов гена ACE с сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов, перенесших плановые чрескожные коронарные вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):4968. doi:10.15829/1560-4071-2022-4968. EDN DJEULB

Association of ACE gene polymorphisms with cardiovascular events in patients after elective percutaneous coronary interventions

Nalesnik E. O., Muslimova E. F., Afanasiev S. A., Repin A. N.

Aim. To reveal the association of the INS/DEL polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene with acute and long-term complications of elective percutaneous coronary interventions (PCI).

Material and methods. This prospective study included 286 patients with chronic coronary artery disease who underwent elective endovascular myocardial revascularization in accordance with current guidelines. The ACE gene INS/DEL (I/D) polymorphism was determined in patients using polymerase chain reaction. Acute periprocedural complications were recorded. Acute myocardial injury (AMI) was detected in 30,4% of patients. Type 4a acute myocardial infarction developed

in 3,1% of patients. A significant decrease in the glomerular filtration rate by more than 30% due to periprocedural acute kidney injury (AKI) was diagnosed in 6,5% of patients. Outcomes of elective PCIs were assessed after 4 years via telephone interviews. Cardiovascular and any-cause mortality was 3,6% and 5,1%, respectively. Acute coronary syndrome during the follow-up period developed in 15,2%, while cerebrovascular accident — in 5,4% of patients. Any-stent thrombosis was detected in 10%, and restenosis $\geq 30\%$ — in 21,8% of patients. Statistical analysis was carried out using the STATISTICA 10. The odds ratio (OR) was calculated with a 95% confidence interval.

Results. Analysis of the association of *ACE* gene I/D polymorphism with acute and long-term complications of the PCI revealed that the presence of I allele is associated with the risk of periprocedural AKI ($p=0,017$; OR, 2,627 (1,161-5,947)), as well as long-term cardiovascular events, vascular complications such as acute coronary syndrome ($p=0,045$; OR, 1,610 (1,007-2,573)) and stent thrombosis ($p=0,01$; OR, 2,073 (1,178-3,650)). The presence of genotype II further increases the risk of AKI ($p=0,029$; OR, 5,138 (1,022-25,824)), any acute clinical complications of PCI ($p=0,041$; OR, 1,996 (1,024-3,980)), and stent thrombosis ($p=0,018$, OR, 3,498 (1,178-10,392)).

Conclusion. In patients with chronic coronary artery disease, the carriage of allele I and genotype II of the *ACE* gene I/D polymorphism is associated with the risk of acute clinical complications of elective PCI, periprocedural AKI, as well as the risk of stent thrombosis and acute coronary syndrome within 4-year follow-up period after PCI.

Keywords: coronary artery disease, long-term outcomes, percutaneous coronary interventions, *ACE* insertion-deletion polymorphism, *ACE* gene, stent thrombosis, acute kidney injury.

Relationships and Activities. The work was carried out within the State Assignment #122020300040-0.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Nalesnik E. O.* ORCID: 0000-0002-2665-9108, Muslimova E. F. ORCID: 0000-0001-7361-2161, Afanasiev S. A. ORCID: 0000-0001-6066-3998, Repin A. N. ORCID: 0000-0001-7123-0645.

*Corresponding author: oliver@cardio-tomsk.ru

Received: 29.03.2022 **Revision Received:** 23.05.2022 **Accepted:** 31.05.2022

For citation: Nalesnik E. O., Muslimova E. F., Afanasiev S. A., Repin A. N. Association of *ACE* gene polymorphisms with cardiovascular events in patients after elective percutaneous coronary interventions. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):4968. doi:10.15829/1560-4071-2022-4968. EDN DJEULB

Ключевые моменты

- Острые осложнения процедуры чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), такие как острое повреждение миокарда и перипроцедурное острое повреждение почек, остаются достаточно частыми и связаны с последующим прогнозом пациентов.
- В настоящее время генетические маркеры рассматриваются как потенциально ответственные за развитие и тяжесть острых и отдаленных исходов плановых ЧКВ.
- Полиморфизм I/D гена *ACE* ассоциирован с риском развития острых осложнений и отдаленных сердечно-сосудистых исходов у пациентов, перенесших плановые ЧКВ.

Key messages

- Acute complications of the percutaneous coronary intervention (PCI), such as acute myocardial injury and periprocedural acute kidney injury, remain relatively common and are associated with subsequent patient prognosis.
- Currently, genetic markers are considered as potentially responsible for the development and severity of acute and long-term outcomes of elective PCI.
- *ACE* gene I/D polymorphism is associated with the risk of acute complications and long-term cardiovascular outcomes in patients after elective PCI.

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) широко используются для плановой реваскуляризации миокарда. Острые осложнения процедуры, такие как острое повреждение миокарда (ОПМ) и перипроцедурное острое повреждение почек (ОПП), связаны с последующим прогнозом пациентов и остаются достаточно частыми, несмотря на активное медикаментозное сопровождение ЧКВ и постоянное техническое усовершенствование используемых устройств [1, 2].

Не существует надежного метода, способного предсказать индивидуальный риск развития или исхода острых осложнений ЧКВ, а также их отдаленных результатов, т.к. клинические факторы объясняют только часть имеющегося риска [3]. В настоящее время генетические маркеры рассматриваются как потенциально ответственные за развитие и тяжесть острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений пла-

новых ЧКВ, что объясняет, почему только определенные пациенты более склонны к этим осложнениям и почему разные пациенты по-разному реагируют на лечение и вторичную профилактику [4].

Ангиотензин I-превращающий фермент (ACE) [EC: 3.4.15.1] кодируется геном *ACE* (MIM 106180) [5], расположенным на длинном (q) плече хромосомы 17 (17q23.3). Всего было идентифицировано 78 молекулярных вариантов гена *ACE* [6]. Среди этих вариантов наиболее заметным является вставка или делеция (INS/DEL, I/D, rs1799752, rs4646994) последовательности длиной 287 п.н. в интроне 16.

На сегодняшний день, вероятно, единственным однозначным результатом большого числа исследований является связь между генотипом I/D и уровнем ACE в сыворотке. Сообщалось, что уровень ACE в сыворотке определяется полиморфизмом I/D гена *ACE* в следующем порядке: DD>ID>II. При этом I/D полиморфизм может определять 47% общей дисперсии фенотипа сывороточного ACE [7]. По данным ряда исследований генотипы DD и ID связаны с уве-

личением активности АСЕ в плазме на 50% и 20%, соответственно [8].

Тем не менее опубликованы работы, показывающие ассоциацию I/D варианта с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [9]. Обнаружено, что генотип DD является генетическим маркером, связанным с артериальной гипертензией человека [10], повышенным риском гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) [11], началом или прогрессированием диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа [12] и острым респираторным дистресс-синдром [13]. Напротив, генотип II, связанный с более низкой активностью АСЕ, индуцирует вазомоторные почечные изменения, аналогичные тем, которые обнаруживаются при длительном применении ингибиторов АСЕ, и, таким образом, может быть связан с повышенным риском ОПП у гемодинамически нестабильных пациентов в критическом состоянии [14].

Потенциальная роль генетического варианта I/D гена АСЕ как патогенетического фактора в возникновении серьезных неблагоприятных сердечных событий после ЧКВ представляет особый интерес, учитывая большое количество пациентов, пролеченных во всем мире с помощью ЧКВ, а также из-за доступности таргетных фармакологических средств в виде ингибиторов АСЕ. Однако влияние I/D варианта в целом на сердечно-сосудистые заболевания, и в частности на острые и отдаленные исходы плановых ЧКВ все ещё остается неясным и требует изучения в связи с неоднородностью получаемых результатов исследований и все более растущей когортой пациентов, наблюдающихся амбулаторно после эндоваскулярной или хирургической реваскуляризации миокарда.

Цель исследования: выявить ассоциацию полиморфных вариантов I/D гена АСЕ с острыми и отдаленными осложнениями плановых ЧКВ.

Материал и методы

В одноцентровое открытое проспективное когортное исследование было включено 286 пациентов, из них 63 (22%) составили женщины. Критерии включения: стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС), плановая госпитализация с целью выполнения эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании. Исходы плановых ЧКВ были оценены через 4 года посредством телефонного интервью. Первичной конечной точкой была смерть от сердечно-сосудистых причин. Вторичными конечными точками была смерть от всех причин, острый коронарный синдром (ОКС), острое нарушение мозгового кровообращения, большие кровотечения, тромбоз и рестеноз любых стентов, в т.ч. и установленных ранее, клинически значимые нарушения ритма сердца, а также острые

осложнения ЧКВ (технические и клинические, как общие, так и в месте пункции артерии). ОПП диагностировалось при повышении кардиоспецифических ферментов (МВ фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) и тропонина I) выше верхней границы нормы. Перипроцедурное ОПП диагностировалось на основании критериев KDIGO 2012г. Также была оценена частота выраженного снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) от исходного значения ($\geq 30\%$) в течение 48 ч после индексного ЧКВ.

Для проведения генетического исследования у пациентов забирали 1 мл венозной крови в вакутейнеры с ЭДТА. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с помощью коммерческого набора "Wizard Genomic DNA Purification Kit" (Promega, США). У пациентов определяли полиморфный вариант INS/DEL (I/D, rs1799752, rs4646994) гена АСЕ методом полимеразной цепной реакции с использованием коммерческого набора ООО НПФ "Литех" (Россия, <http://www.lytech.ru/>), включающего праймеры и необходимые для амплификации реактивы.

Для статистических расчетов использовалась программа STATISTICA 10. Для оценки характера распределения вариантов применяли критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественные данные представлены как $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение, $\min$ — минимальное абсолютное значение показателя, $\max$ — максимальное абсолютное значение показателя, или в виде $Me (Q1-Q3)$, где Me — медиана, $Q1$ и $Q3$ — нижний и верхний квартили. Для сравнения категориальных переменных мы использовали критерий хи-квадрат с поправкой на непрерывность, когда это было уместно, точный критерий Фишера для пропорций. Для сравнения количественных переменных — критерий Стьюдента или критерий Краскела-Уоллиса, когда это было необходимо. В онлайн-программе Tests for deviation from Hardy-Weinberg equilibrium and tests for association (электронный ресурс <http://ihg.gsf.de/ihg/snp.html>; Institute of Human Genetics, German) при помощи Z-теста оценивали риск развития острых или отдаленных осложнений ЧКВ по показателю отношения шансов (ОШ) и проверяли распределение частот генотипов исследуемых полиморфизмов на соответствие равновесию Харди-Вейнберга при помощи критерия χ^2 Пирсона. Критический уровень значимости p считали равным 0,05.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

	Генотип II, n=71	Генотип ID, n=126	Генотип DD, n=89	p
Возраст, годы, M±SD	58,4±8,1	57,3±8,9	56,9±7,8	0,42
ИМТ, Me (Q1-Q3)	27,4 (25,5-30,5)	28,7 (26,5-32,4)	29,4 (26,3-31,6)	0,11
ОТ, см, Me (Q1-Q3)	93 (89-101)	100 (92-107)	100 (92-105,5)	0,004
Курение на момент вмешательства, n/%	25/35,2	35/27,8	23/25,8	0,09
Отягощённая наследственность по ССЗ, n/%	29/40,9	51/41,1	43/50	0,37
АГ, n/%	65/91,6	116/92,1	74/83,2	0,09
СД, n/%	18/25,4	33/26,2	24/27,3	0,81
Метаболический синдром, n/%	42/59,2	74/58,7	53/59,6	0,99
ОНМК (ТИА), n/%	6/8,5	6/4,8	8/9	0,41
ФП, n/%	10/14,1	14/11,1	8/9	0,59
Заболевания почек, n/%	37/52,1	66/52,4	49/55,1	0,91
СКФ (СКД-EPI) ≤60 мл/мин/1,73 м ² , n/%	4/5,8	12/9,9	8/9	0,61
ХОБЛ, n/%	12/16,9	21/16,7	5/5,6	0,03
Индекс коморбидности Charlson, M±SD (min-max), Me (Q1-Q3)	3,5±1,7 (1-9) 4 (2-4)	3,2±1,5 (0-7) 3 (2-4)	2,97±1,5 (1-9) 3 (2-4)	0,01
МФА, n/%	17/23,9	19/15,1	19/21,4	0,26
— сонные артерии	16/41	10/25,6	13/33,3	0,015
— бедренные артерии	8/23,5	13/38,2	13/38,2	0,62
— почечные артерии	4/40	3/30	3/30	0,49
ПИКС, n/%	54/26,3	88/42,9	63/30,7	0,62
Утяжеление класса стенокардии, n/%	8/22,2	18/50	10/27,9	0,74
Предшествующая реваскуляризация миокарда, n/%				
— ЧКВ	17/23,9	32/25,4	17/19,1	0,55
— операция АКШ-МКШ	5/7	7/5,6	5/5,6	
— ЧКВ + операция АКШ-МКШ	1/1,4	3/2,4	0/0	
ХСН, NYHA, n/%				
— 1 ФК	45/63,4	84/66,7	62/69,7	0,80
— 2 ФК	24/33,8	40/31,8	24/27	
— 3 ФК	2/2,8	2/1,6	3/3,4	

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ИМТ — индекс массы тела, МКШ — маммаро-коронарное шунтирование, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОТ — окружность талии, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СКФ (СКД-EPI) — скорость клубочковой фильтрации, оцененная с помощью уравнения, разработанного Сотрудничеством по эпидемиологии хронического заболевания почек, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, NYHA — стадии ХСН по функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Результаты

Генотип II выявлен у 71 (24,8%) пациента, генотип ID — у 126 (44,1%), генотип DD — у 89 (31,1%) пациентов. Частоты аллелей I и D составили 47% и 53%, соответственно. Распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p=0,051$).

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от полиморфизмов варианта I/D гена *ACE* представлена в таблице 1.

Пациенты с генотипом II имели существенно меньшую окружность талии, чаще страдали сопутствующими хронической обструктивной болезнью легких, клинически значимым атеросклерозом сонных артерий и имели более высокие значения индекса коморбидности Чарлсона. Статистически значимых различий в сопутствующей терапии у пациентов с различными генотипами варианта I/D не было.

Характеристика поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии, а также исходные показатели глобальной и локальной сократимости ЛЖ по данным трансторакального ультразвукового исследования сердца в зависимости от полиморфизмов варианта I/D гена *ACE* представлены в таблице 2.

Различий в распространенности поражения коронарных артерий и исходном состоянии сократимости ЛЖ между подгруппами пациентов с различными генотипами выявлено не было.

Характеристика выполненных ЧКВ представлена в таблице 3. Различий в объеме и характеристиках выполненных ЧКВ между подгруппами пациентов с различными генотипами не было.

Были зарегистрированы следующие острые перипроцедурные осложнения. Интенсивные ангинозные боли во время выполнения ЧКВ, потребовавшие назначения антиангинальных препаратов, были за-

Таблица 2

**Характеристика поражения коронарных артерий и сократительной функции ЛЖ
по данным коронароангиографии и эхокардиографии**

	Генотип II, n=71	Генотип ID, n=126	Генотип DD, n=89	p
Количество пораженных коронарных артерий, n/%				
— 1	24/33,8	36/28,6	24/27	0,53
— 2	18/25,3	44/34,9	34/38,2	
— 3	29/40,9	46/36,5	31/34,8	
Анатомия поражения коронарного русла, n/%				
— Ствол ЛКА	5/7	4/3,2	5/5,6	0,44
— ПНА	57/0,3	92/73	68/76,4	0,51
— ОА	42/59,2	79/62,7	52/58,4	0,79
— ПКА	46/64,8	86/68,3	59/66,3	0,87
Index SYNTAX, исх., Ме (Q1-Q3)	9 (5-16)	10 (7-15)	11 (6-17,5)	0,68
ФВ ЛЖ исх., %, Ме (Q1-Q3)	63 (56-67)	62 (56-66)	63 (54-66)	0,73
ФВ ЛЖ исх., %, n/%				
— ≥50%	60/88,2	111/90,2	79/88,8	0,98
— 40-49%	7/10,3	10/8,1	8/9	
— <40%	1/1,5	2/1,6	2/2,2	
Индекс локальной сократимости ЛЖ по ЭхоКГ, исх., Ме (Q1-Q3)	1 (1-1,31)	1 (1-1,31)	1,09 (1-1,305)	0,85

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография.

Таблица 3

Характеристика ЧКВ

	Генотип II, n=71	Генотип ID, n=126	Генотип DD, n=89	p
Количество установленных стентов, M±SD (min-max), Ме (Q1-Q3)	1,44±0,69 (0-3) 1 (1-2)	1,48±0,92 (0-5) 1 (1-2)	1,51±0,73 (0-4) 1 (1-2)	0,57
Количество стентов с ранее установленными, M±SD (min-max), Ме (Q1-Q3)	1,81±0,93 (0-4) 2 (1-2)	2±1,4 (0-7) 2 (1-3)	1,76±0,88 (1-5) 2 (1-2)	0,22
Диаметр стента, мм, M±SD (min-max), Ме (Q1-Q3)	3,18±0,32 (2,5-4) 3 (3-3,5)	3,13±0,26 (2,75-4) 3 (3-3)	3,15±0,31 (2,5-4) 3 (3-3,5)	0,38
Длина стента, мм, M±SD (min-max), Ме (Q1-Q3)	29,96±13,6 (12-68) 24,5 (20-38)	29,06±13,9 (8-92) 24 (20-33)	30,78±16,6 (12-96) 28 (19-38)	0,35
Стенты с лекарственным покрытием, n/%	66/74,16% (из 89)	159/79,1% (из 201)	109/82,58% (из 132)	0,30
Сосуд-мишень, n/%				
— ПНА	37/52,1	58/46	50/56,2	0,33
— ОА	24/33,8	48/33,1	28/31,5	0,59
— ПКА	29/40,9	65/51,6	35/39,3	0,14
— Ствол ЛКА	2/2,8	2/1,6	3/3,4	0,68
Вмешательство на хронической окклюзии, n/%	14/19,7	38/30,4	21/23,9	0,23
Объем введенного контрастного средства, мл, Ме (Q1-Q3)	250 (150-300)	250 (200-350)	250 (200-350)	0,52
Объем контраста/СКФ, Ме (Q1-Q3)	2,84 (2,08-4,02)	3,09 (2,33-4,13)	3,1 (2,19-4,29)	0,43
Index SYNTAX остаточный, Ме (Q1-Q3)	0 (0-4)	0 (0-5)	0 (0-6)	0,60
Полная реваскуляризация, n/%	46/64,8	74/58,7	55/61,8	0,69

Сокращения: ЛКА — левая коронарная артерия, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

регистрированы у 24,5% пациентов. Клинически значимое повышение артериального давления, потребовавшее назначения дополнительной гипотензивной терапии, произошло у 4,7% больных. ОПМ было выявлено у 30,4% пациентов. Острый инфаркт миокарда (ИМ) 4а типа развился у 3,1% пациентов. Существенное снижение СКФ (более чем на 30% от исходного значения) в рамках перипроцедурного

ОПП было диагностировано у 6,5% больных. Через 4 года после индексного ЧКВ смерть от сердечно-сосудистых причин составила 3,6%, смерть от любых причин — 5,1%. ОКС в течение периода наблюдения развился у 15,2%, острое нарушение мозгового кровообращения — у 5,4% пациентов. Тромбозы стентов (не только индексных) были выявлены у 10%, а рестенозы с сужением просвета сосуда ≥30% — у 21,8%

Таблица 4

Острые осложнения плановых ЧКВ

	Генотип II, n=71	Генотип ID, n=126	Генотип DD, n=89	p
Технические осложнения ЧКВ, n/%	7/10,45	19/15,3	15/17,05	0,48
Осложнения в месте артериального доступа, n/%	19/28,4	27/21,8	25/29,1	0,41
Повышение АД во время ЧКВ, n/%	6/9	5/4	2/2,3	0,14
Боли в грудной клетке, n/%	17/25,4	34/27,4	17/19,8	0,44
ОПП по креатинину >25 мкмоль/л, n/%	12/22,2	8/8,8	8/11,3	0,058
ОПП по СКФ (СКД-EPI) снижение ≥30% от исх.	7/13	5/5,5	2/2,8	0,065
ОПМ, n/%	13/26	26/31,7	19/32,2	0,73
ОИМ 4а типа, n/%	2/4	3/3,7	1/1,7	0,74
Все острые клинические осложнения ЧКВ (исключая технические), n/%	46/68,7	61/49,2	45/52,3	0,03

Сокращения: АД — артериальное давление, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОПМ — острое повреждение миокарда, ОПП — острое повреждение почек, СКФ (СКД-EPI) — скорость клубочковой фильтрации, оцененная с помощью уравнения, разработанного Сотрудничеством по эпидемиологии хронического заболевания почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 5

Отдаленные исходы (через 4 года) после индексного ЧКВ

	Генотип II, n=71	Генотип ID, n=126	Генотип DD, n=89	p
Смерть от сердечно-сосудистых причин, n/%	3/4,4	5/4,1	2/2,3	0,74
Смерть от всех причин, n/%	3/4,4	7/5,7	4/4,7	0,89
ОКС, n/%	14/20,3	20/16,4	8/9,4	0,15
ОНМК, n/%	3/4,4	8/6,6	4/4,7	0,76
Кровотечение, n/%	2/2,9	2/1,6	3/3,5	0,67
Тромбоз стентов, n/%	13/19,1	11/9,5	5/6,3	0,04
Рестеноз стентов (>40% просвета), n/%	11/18,3	23/19,2	22/28,6	0,22
Нарушения ритма сердца, n/%	16/22,9	24/19,5	23/26,4	0,49

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 6

Влияние полиморфизмов варианта I/D гена ACE на развитие вторичных конечных точек

	Отношение шансов	Доверительный интервал	Стандартная ошибка отношения шансов (S)	p
Ген ACE, рисковый аллель D, Доминантная модель Генотип ID+DD против II				
Клинические осложнения ЧКВ	0,465	0,260-0,833	0,297	0,009
ОПП по повышению креатинина в крови >25 мкмоль/л	0,384	0,168-0,874	0,420	0,019
Ген ACE, рисковый аллель I Генотип II против DD				
Тромбоз стентов	3,498	1,178-10,392	0,556	0,018
Клинические осложнения ЧКВ	1,996	1,024-3,980	0,341	0,041
ОПП по СКФ (СКД-EPI) снижение ≥30% от исходного	5,138	1,022-25,824	0,824	0,029
Ген ACE рисковый аллель I, аллельная модель Аллель I против аллеля D				
Тромбоз стентов	2,073	1,178-3,650	0,289	0,0102
ОПП по СКФ (СКД-EPI) повышение ≥30% от исходного	2,627	1,161-5,947	0,417	0,017
ОКС 4 г	1,610	1,007-2,573	0,239	0,045

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, ОПП — острое повреждение почек, СКФ (СКД-EPI) — скорость клубочковой фильтрации, оцененная с помощью уравнения, разработанного Сотрудничеством по эпидемиологии хронического заболевания почек, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства.

пациентов. Частота острых осложнений ЧКВ в зависимости от полиморфизма I/D гена ACE представлена в таблице 4.

Плановые ЧКВ у пациентов с генотипом II, включенных в наше исследование, чаще осложнялись развитием ОПП и вообще любыми острыми клиниче-

скими осложнениями, кроме технических, а также кроме ОПМ.

Отдаленные исходы, оцененные через 4 года после плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у пациентов с хроническим коронарным синдромом, представлены в таблице 5. По данным коронароангиографии у пациентов с генотипом II гена *ACE* значимо чаще выявлялся тромбоз стентов. В отношении других отдаленных осложнений плановых ЧКВ подгруппы пациентов с вариантами I/D гена *ACE* между собой существенно не различались.

Влияние полиморфизма I/D гена *ACE* на развитие вторичных конечных точек после планового ЧКВ представлено в таблице 6. Оказалось, что присутствие аллеля I и генотипа II варианта I/D гена *ACE* ассоциировано с риском развития острых клинических осложнений плановых ЧКВ, перипроцедурного ОПП, а также риском тромбоза стентов и развитием ОКС при сроке наблюдения 4 года.

Обсуждение

Частоты генотипов II (25%), ID (44%) и DD (31%) в нашем исследовании были пограничны по отношению к частотам, предсказанным равновесием Харди-Вайнберга ($p=0,051$). В этом смысле распределение генотипов, наблюдаемое в нашей выборке пациентов с хронической ИБС на фоне клинически значимых стенозов коронарных артерий, несколько отличалось от такового в опубликованной ранее популяции пациентов, пролеченных ЧКВ и протестированных на полиморфизм I/D гена *ACE* (II, 20%; ID, 51% и DD, 29% генотипов; $p=0,28$ — отсутствие отклонения от равновесия Харди-Вайнберга) [15]. Кроме того, распределение генотипов у женщин, включенных в наше исследование ($p=0,004$; II — 19 (30,2%), ID — 20 (31,7%), DD — 24 (38,1%)) отличается от распределения генотипов в популяции женщин, постоянно проживающих на территории среднеурбанизированного города Западной Сибири и не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, которое составило 37 (26,8%) для генотипа II, 66 (47,8%) ID, 35 (25,4%) DD, $p=0,61$ [16].

Анализ данных большинства Европейских исследований продемонстрировал почти равное распределение аллелей I и D гена *ACE*. В отличие от Европы, среди африканской популяции частота аллеля D была почти в 2 раза больше, чем аллеля I [17]. В США неиспаноязычное чернокожее население имеет более высокую частоту аллеля D по сравнению с белой неиспаноязычной и мексиканской популяциями. Частота аллеля D была увеличена по сравнению с аллелем I и в арабской популяции стран Ближнего Востока. Наоборот, повышенная частота аллеля I наблюдалась в выборочных популяциях Азии (Индия, Пакистан, Непал, Таджикистан и Шри-Ланка), Океании, Восточной Азии (Китай, Япония, Корея) и стран Южной Америки [18].

I/D-полиморфизм оказался тесно связан со многими наиболее серьезными и распространенными заболеваниями легких, включая хроническую обструктивную болезнь легких, легочную гипертензию, астму, острое повреждение легких, рак легких, легочный саркоидоз, и недавно было показано, что он влияет на течение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), а также восприимчивость к SARS-CoV-2 [19, 20]. Наличие аллеля I в генотипе человека (II или ID) также сильно коррелирует с повышенным риском никотиновой зависимости при курении табака у мужчин, больных раком легких, у которых риск примерно в 5 раз выше, чем у носителей генотипа DD [21].

Кроме того, генотип *ACE* может быть связан с различиями в реакции на мышечную нагрузку. В исследовании 70 физически активных субъектов, выполняющих физические упражнения, самым сильным независимым фактором, определяющим пиковые уровни КФК-МВ, был генотип II, связанный с большим повышением уровня КФК-МВ (скорректированное ОШ 1,3; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,03-1,64; $p=0,02$) [22]. По данным других авторов аллель D оказался связан с силовыми/спринтерскими характеристиками, а аллель I — со спортом на выносливость [23].

Таким образом, распространенность аллелей D и I в популяциях во всем мире предполагает, что они оба могли иметь разные преимущества в выживании. Аллель I может быть связан с улучшением выносливости и повышенным использованием кислорода как во время физических упражнений, так и во время болезни. Аллель D может давать преимущества, связанные непосредственно с силой как таковой, а также с увеличением мышечной массы в ответ на силовые тренировки или высокие нагрузки. Таким образом, генотип *ACE* влияет на множество фенотипов, которые могут оказывать влияние на эволюционный отбор, помимо тех, которые проявляются только через "фенотипы приспособленности".

Что касается связи сердечно-сосудистых заболеваний с полиморфизмом I/D, то опубликованные результаты исследований противоречивы. Проведен метаанализ 15 опубликованных исследований, содержащих 3394 случая острого ИМ и 5479 контролей [24]. Среднее ОШ развития ИМ для генотипов DD по сравнению с генотипами ID/II во всех исследованиях составило 1,26 (95% ДИ: 1,15-1,39; $p<0,0001$), а в японской популяции ОШ составило 2,55 (95% ДИ: 1,75-3,70), что подтвердило связь аллеля D с риском ИМ. Еще один метаанализ, в котором приняли участие >10 тыс. участников, пришел к выводу, что генотип DD увеличивает риск ИМ на 10% [25]. Однако исследование PROGRESS не выявило общей связи между ИМ и генотипом *ACE*. Авторы показали, что с учетом расового происхождения не обнаружено связи между генотипами *ACE* и историей церебровас-

кулярных заболеваний или сердечно-сосудистыми факторами риска, включая исходное артериальное давление. Генотип *ACE* не был связан с долгосрочными рисками инсульта, сердечных событий, смертности, деменции или снижения когнитивных функций. Точно так же не было доказательств того, что генотип *ACE* изменял относительные преимущества терапии на основе ингибиторов АСЕ по сравнению с плацебо [26]. Также результаты большого проспективного исследования не подтвердили роль генотипа *ACE* как маркера долгосрочного риска неблагоприятных событий у пациентов с установленной ИБС, нуждающихся в ЧКВ [15].

Нами выявлена ассоциация полиморфизма I/D с развитием ОКС в течение 4 лет после индексного ЧКВ. ОШ для рискованного аллеля I составило 1,61 (95% ДИ: 1,007-2,573; $p < 0,045$).

Далее, мы получили ассоциацию полиморфизма I/D с тромбозом стентов. Действительно в ряде работ была выявлена взаимосвязь этого варианта гена *ACE* с маркерами гемостаза и острыми геморрагическими или тромботическими осложнениями. Так, метаанализ 53 исследований подтвердил риск развития геморрагического инсульта из-за полиморфизма I/D гена *ACE* у взрослых, принадлежащих к азиатской этнической популяции. Кроме того, этот генотип также связан с риском развития внутримозгового кровоизлияния в азиатских популяциях. Таким образом, был сделан вывод, что генотип *ACE* и его полиморфизмы могут быть потенциальными биомаркерами при оценке риска геморрагического инсульта у взрослого азиатского населения [27].

Классический взгляд на ренин-ангиотензиновую систему (РАС) как на системный протеолитический каскад, ведущий к синтезу циркулирующего ангиотензина II (Ang II), существенно изменился за последние несколько десятилетий благодаря открытию локальной РАС в нескольких органах и тканях, включая почки [28]. Внутривещечная экспрессия всех компонентов РАС и наблюдение, что внутриканальцевые уровни Ang II значительно превышают концентрацию в плазме, позволяют предположить, что синтез почечного Ang II происходит независимо от циркулирующих компонентов РАС [29]. АСЕ также широко экспрессируется во всем нефроне, включая гломерулярный эндотелий, мезангиальные клетки, подоциты. Щеточная кайма проксимального канальца является местом его наивысшей экспрессии в почках [30].

Существует прочная связь между внутривещечным АСЕ и ОПП. На физиологическое действие АСЕ при развитии ОПП также влияют генетические варианты, регулирующие его уровни в плазме и тканях. Именно полиморфизмы вставки/делеции (I/D) гена *ACE* связаны с уязвимостью к развитию ОПП. Обнаружена значительная связь между аллелем D гена *ACE* и по-

вышенным риском послеоперационного ОПП после аортокоронарного шунтирования [31]. И наоборот, в другом исследовании утверждается, что генотип II связан с более высокой уязвимостью к ОПП и заместительной почечной терапии [14]. Эти авторы показали, что повышенный риск ОПП, вызванный генотипом II, может быть связан со снижением внутриклубочкового давления, вторичным по отношению к снижению почечного кровотока. Это усугубляется более низким уровнем циркулирующего АСЕ, что приводит к сопутствующей вазодилатации эфферентной стороны клубочковой циркуляции. Таким образом, текущие исследования ассоциации полиморфизма I/D не могут предоставить окончательных выводов о связи генетических вариаций АСЕ с ОПП [32]. В нашем исследовании мы документировали ассоциацию аллеля I и генотипа II с более частым развитием перипроцедурного ОПП и с более выраженным снижением СКФ в постпроцедурный период.

Аллель D гена *ACE* является основным фактором риска рестеноза после коронарного стентирования [33]. Это заключение расходится с другими авторами, которые пришли к выводу, что полиморфизм I/D гена *ACE* не связан с рестенозом после установки коронарного стента [34]. Наконец, исследование PARIS продемонстрировано успешное предотвращение рестеноза стента за счет ингибирования АСЕ [35]. Нами также не выявлена ассоциация рестенозов стентов с полиморфизмом I/D гена *ACE*.

Неоднозначные результаты исследований подчеркивают концепцию о том, что другие важные факторы могут преодолеть общее влияние конкретного полиморфизма одного гена, такого как полиморфизм I/D гена *ACE*. В настоящее время в большинстве опубликованных исследований используется подход, основанный на отдельных генах-кандидатах, что существенно ограничивает интерпретацию результатов. В будущем исследования, способные анализировать тысячи полиморфизмов всего генома (GWAS) у большого количества людей, разного возраста, разных этнических групп и разных географических районов, помогут расширить имеющиеся знания о генетических фенотипах пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями.

Заключение

У больных хронической ИБС и выполненным плановым ЧКВ присутствие аллеля I и генотипа II варианта I/D гена *ACE* ассоциировано с риском развития острых клинических осложнений плановых ЧКВ, перипроцедурного ОПП, а также риском тромбоза стентов и развитием ОКС при сроке наблюдения 4 года после индексного ЧКВ.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Государственного задания #122020300040-0.

Литература/References

1. Vershinina EO, Repin AN. Contrast-induced acute kidney injury during elective endovascular interventions on the coronary arteries. *Clin med.* 2017;95(12):1086-93. (In Russ.) Вершинина Е.О., Репин А.Н. Контраст-индуцированное острое повреждение почек при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях. *Клиническая медицина.* 2017;95(12):1086-93. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-12-1086-1093.
2. Vershinina EO, Repin AN. Long-term outcomes of elective endovascular interventions on the coronary arteries. *Kardiologiya.* 2018;58(7):5-13. (In Russ.) Вершинина Е.О., Репин А.Н. Отдаленные исходы плановых эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях. *Кардиология.* 2018;58(7):5-13. doi:10.18087/cardio.2018.7.10137.
3. Vershinina EO, Repin AN. Assessment of the risk of long-term adverse cardiovascular events after elective percutaneous coronary interventions. *Kardiologiya.* 2018;58(S5):45-53. (In Russ.) Вершинина Е.О., Репин А.Н. Оценка риска отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после плановых чрескожных коронарных вмешательств. *Кардиология.* 2018;58(S5):45-53. doi:10.18087/cardio.2446.
4. Cardinal-Fernandez P, Ferruelo A, Martin-Pellicer A, et al. Genetic determinants of acute renal damage risk and prognosis: A systematic review. *Med. Intensiva.* 2012;36:626-33. doi:10.1016/j.medin.2012.02.002.
5. Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Hubert C, et al. Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988;85:9386-90. doi:10.1073/pnas.85.24.9386.
6. Rieder MJ, Taylor SL, Clark AG, et al. Sequence variation in the human angiotensin converting enzyme. *Nat Genet.* 1999;22(1):59-62. doi:10.1038/8760.
7. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.* 1990;86(4):1343-6. doi:10.1172/JCI114844.
8. Agerholm-Larsen B, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG. ACE gene polymorphism explains 30-40% of variability in serum ACE activity in both women and men in the population at large: the Copenhagen City Heart Study. *Atherosclerosis.* 1999;147:425-7. doi:10.1016/s0021-9150(99)00195-1.
9. Kato N, Tataru Y, Ohishi M, et al. Angiotensin-converting enzyme single nucleotide polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease: a cohort study of hypertensive patients. *Hypertens.* 2011;34(6):728-34. doi:10.1038/hr.2011.28.
10. Deng Y, Rapp JP. Cosegregation of blood pressure with angiotensin converting enzyme and atrial natriuretic peptide receptor genes using Dahl salt-sensitive rats. *Nat Genet.* 1992;1:267-72. doi:10.1038/ng0792-267.
11. Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med.* 1994;330:1634-8. doi:10.1056/NEJM199406093302302.
12. Hadjadj S, Belloum R, Bouhanick B, et al. Prognostic value of angiotensin-I converting enzyme I/D polymorphism for nephropathy in type 1 diabetes mellitus: A prospective study. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:541-9. doi:10.1681/ASN.V123541.
13. Marshall RP, Webb S, Bellingan GJ, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:646-50. doi:10.1164/rccm.2108086.
14. du Cheyron D, Fradin S, Ramakers M, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion genetic polymorphism: Its impact on renal function in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008;36:12:3178-83. doi:10.1097/CCM.0b013e318186a299.
15. Hamon M, Fradin S, Denizet A, et al. Prospective evaluation of the effect of an angiotensin I converting enzyme gene polymorphism on the long-term risk of major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2003;89:321-5. doi:10.1136/heart.89.3.321.
16. Muslimova EF, Rebrova TY, Serebryakova VN, et al. Association of ACE, NOS3, ITGB3, and P2RY12 gene polymorphisms with total cholesterol and glucose levels in women of working age in the West Siberian region. *Far Eastern Medical Journal.* 2015;2:78-84. (In Russ.) Муслимова Э. Ф., Реброва Т.Ю., Серебрякова В.Н. и др. Ассоциация полиморфизмов генов ACE, NOS3, ITGB3 и P2RY12 с уровнем общего холестерина и глюкозы у женщин трудоспособного возраста Западно-Сибирского региона. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2015;2:78-84.
17. Staessen JA, Ginocchio G, Wang JG, et al. Genetic variability in the renin-angiotensin system: prevalence of alleles and genotypes. *J Cardiovasc Risk.* 1997;4:401-22.
18. Ned RM, Yesupriya A, Imperatore G, et al. The ACE I/D polymorphism in US adults: limited evidence of association with hypertension-related traits and sex-specific effects by race/ethnicity. *Am J Hypertens.* 2012;25(2):209-15. doi:10.1038/ajh.2011.182.
19. Pabalan N, Tharabenjasin P, Suntonsaratoon P, et al. Ethnic and age-specific acute lung injury/acute respiratory distress syndrome risk associated with angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphisms, implications for COVID-19: A meta-analysis. *Infect Genet Evol.* 2021;88:104682. doi:10.1016/j.meegid.2020.104682.
20. Delanghe JR, Speckaert MM, De Buyze ML. The host's angiotensin-converting enzyme polymorphism may explain epidemiological findings in COVID-19 infections. *Clin Chim Acta.* 2020;505:192-3. doi:10.1016/j.cca.2020.03.031.
21. Nadalin S, Flego V, Pavlic SD, et al. Association between the ACE-I/D polymorphism and nicotine dependence amongst patients with lung cancer. *Biomed Rep.* 2020;13(6):58. doi:10.3892/br.2020.1365.
22. Yamin C, Amir O, Sagiv M, et al. ACE ID genotype affects blood creatine kinase response to eccentric exercise. *J Appl Physiol.* 2007;103(6):2057-61. doi:10.1152/jappphysiol.00867.2007.
23. Tsianos G, Sanders J, Dhamrait S, et al. The ACE gene insertion/deletion polymorphism and elite endurance swimming. *Eur J Appl Physiol.* 2004;92(3):360-2. doi:10.1007/s00421-004-1120-7.
24. Samani NJ, Thompson JR, O'Toole L, et al. A meta-analysis of the association of the deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene with myocardial infarction. *Circulation.* 1996;94(4):708-12. doi:10.1161/01.cir.94.4.708.
25. Keavney B, McKenzie C, Parish S, et al. Large-scale test of hypothesised associations between the angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in about 5000 cases and 6000 controls. *International Studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborators. Lancet.* 2000;355(9202):434-42. doi:10.1016/s0140-6736(00)82009-7.
26. Harrap SB, Tzourio C, Cambien F, et al. for the PROGRESS Collaborative Group. The ACE Gene I/D Polymorphism Is Not Associated With the Blood Pressure and Cardiovascular Benefits of ACE Inhibition. *Hypertension.* 2003;42:297-303. doi:10.1161/01.HYP.0000088322.85804.96.
27. Jablonski LK, Chonchol M. Recent advances in the management of hemodialysis patients: a focus on cardiovascular disease. *F1000Prime Reports.* 2014;6:72. doi:10.12703/P6-72.
28. Pontremoli R, Ravera M, Viazzi F, et al. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and organ damage in essential hypertension. *Kidney Int.* 2000;57:561-9. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00876.x.
29. Corvol P, Williams TA, Soubrier F. Peptidyl dipeptidase A: angiotensin I-converting enzyme. *Methods Enzymol.* 1995;248:283-305. doi:10.1016/0076-6879(95)48020-x.
30. Gonzalez-Villalobos RA, Janjoulia T, Fletcher NK, et al. The absence of intrarenal ACE protects against hypertension. *J. Clin. Invest.* 2013;123:2011-23. doi:10.1172/JCI65460.
31. Isbir SC, Tekeli A, Ergen A, et al. Genetic polymorphisms contribute to acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *Heart Surg. Forum.* 2007;10:E439-E444. doi:10.1532/HSF98.20071117.
32. Vilander LM, Kaunisto MA, Pettila V. Genetic predisposition to acute kidney injury—a systematic review. *BMC Nephrol.* 2015;16:197. doi:10.1186/s12882-015-0190-6.
33. Amant C, Bauters C, Bodart JC, et al. D allele of the angiotensin I-converting enzyme is a major risk factor for restenosis after coronary stenting. *Circulation.* 1997;96(1):56-60. doi:10.1161/01.cir.96.1.56.
34. Koch W, Kastrati A, Mehilli J, et al. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is not associated with restenosis after coronary stent placement. *Circulation.* 2000;102(2):197-202. doi:10.1161/01.cir.102.2.197.
35. Meurice T, Bauters C, Hermant X, et al. Effect of ACE inhibitors on angiographic restenosis after coronary stenting (PARIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001;357(9265):1321-4. doi:10.1016/s0140-6736(00)04518-9.

Уровень микро-РНК у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий

Яхонтов Д. А.¹, Останина Ю. О.¹, Конончук В. В.^{2,3}, Гуляева Л. Ф.², Калинина Т. С.², Алексеёнок Е. Ю.², Колягина М. К.²

Цель. Оценка уровня микроРНК (мРНК) -21, -22, -126, -221 у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с пограничными стенозами коронарных артерий (КА) в зависимости от сопутствующей патологии и гендерной принадлежности.

Материал и методы. Обследовано 37 больных со стабильной ИБС 1-3 функционального класса 49-59 лет с пограничными (40-70%) стенозами КА. Определение относительного уровня мРНК проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Статистический анализ проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты. Уровень мРНК-221 был выше в группе больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА с наличием метаболически неблагоприятного (нездорового) фенотипа ожирения (МНФО), но без сахарного диабета (СД) ($p=0,042$). Уровни мРНК-22 и мРНК-126 были выше в группе больных со стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и СД ($p=0,007$ и $p=0,034$, соответственно). При анализе уровней мРНК больных стабильной ИБС в зависимости от пола без учета фенотипа, значения мРНК-21 и мРНК-221 были выше у мужчин ($p=0,021$ и $p=0,014$, соответственно). Изучение гендерных особенностей содержания мРНК применительно к различным фенотипам выявило повышение уровня мРНК-22 у мужчин при наличии МНФО и СД ($p=0,048$) и повышение уровня мРНК-126 у женщин при наличии сопутствующего СД в сравнении как с больными ИБС без МНФО и без СД ($p=0,018$), так и с больными ИБС с МНФО без СД ($p=0,007$).

Заключение. Изучение уровня мРНК у больных ИБС с пограничными стенозами КА представляет большой интерес и отражает перспективное направление диагностики исходя из коморбидной патологии.

Ключевые слова: микроРНК, фенотипы ожирения, ишемическая болезнь сердца, пограничные стенозы коронарных артерий.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ²Федеральный исследовательский центр

фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск; ³Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Яхонтов Д. А. — д.м.н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, ORCID: 0000-0003-4735-5178, Останина Ю. О.* — к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, ORCID: 0000-0002-4810-4795, Конончук В. В. — м.н.с., н.с., ORCID: 0000-0003-4070-2421, Гуляева Л. Ф. — г.н.с., ORCID: 0000-0002-7693-3777, Калинина Т. С. — н.с., ORCID: 0000-0002-2698-0866, Алексеёнок Е. Ю. — м.н.с., ORCID: 0000-0002-7850-7931, Колягина М. К. — лаборант исследователь, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

julia679@yandex.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, МНФО — метаболически неблагоприятный (нездоровый) фенотип ожирения, КА — коронарные артерии, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, мРНК — микро-рибонуклеиновая кислота, ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Рукопись получена 15.09.2022

Рецензия получена 24.09.2022

Принята к публикации 04.10.2022



Для цитирования: Яхонтов Д. А., Останина Ю. О., Конончук В. В., Гуляева Л. Ф., Калинина Т. С., Алексеёнок Е. Ю., Колягина М. К. Уровень микро-РНК у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5224. doi:10.15829/1560-4071-2022-5224. EDN EDDUTU

MicroRNA level in patients with stable coronary artery disease with borderline coronary artery stenosis

Yakhontov D. A.¹, Ostanina Yu. O.¹, Kononchuk V. V.^{2,3}, Gulyaeva L. F.², Kalina T. S.², Alekseyonok E. Yu.², Kolyagina M. K.²

Aim. To assess the level of microRNA (miR) -21, -22, -126, -221 in patients with coronary artery disease (CAD) with borderline coronary artery stenosis depending on comorbidities and sex.

Material and methods. We examined 37 patients with class 1-3 stable CAD aged 49-59 years with borderline (40-70%) coronary artery stenosis. The relative level of miRNA was determined using real-time polymerase chain reaction. Statistical analysis was performed using the non-parametric Mann-Whitney U-test. $P < 0,05$ were considered statistically significant.

Results. The miR-221 level was higher in the group of patients with stable CAD with borderline coronary artery stenosis with a metabolically unhealthy obesity (MUO) phenotype, but without diabetes ($p=0,042$). The level of miR-22 and miR-126 was higher in the group of patients with stable CAD phenotype with borderline stenosis and diabetes ($p=0,007$ and $p=0,034$, respectively). The analysis of miR levels in stable CAD patients depending on sex, without taking into account the phenotype, found that miR-21 and miR-221 values were higher in men ($p=0,021$ and $p=0,014$, respectively). The study of the sex characteristics of miR content in relation to different phenotypes revealed an increase of miR-22 levels in men with MUO and diabetes ($p=0,048$) and an increase of miR-126

levels in women with concomitant diabetes in the comparison both with patients without MUO and diabetes ($p=0,018$), as well as with MUO and without diabetes ($p=0,007$).

Conclusion. The study of the miRNA level in patients with CAD with borderline coronary artery stenosis is of great interest and reflects a promising direction in diagnosis based on comorbid pathology.

Keywords: miRNA, obesity phenotypes, coronary artery disease, borderline coronary artery stenosis.

Relationships and Activities: none.

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ²Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk; ³E. N. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia.

Yakhontov D. A. ORCID: 0000-0003-4735-5178, Ostanina Yu. O.* ORCID: 0000-0002-4810-4795, Kononchuk V. V. ORCID: 0000-0003-4070-2421, Gulyaeva L. F.

ORCID: 0000-0002-7693-3777, Kalinina T.S. ORCID: 0000-0002-2698-0866, Alekseyonok E. Yu. ORCID: 0000-0002-7850-7931, Kolyagina M.K. ORCID: none.

*Corresponding author: julia679@yandex.ru

For citation: Yakhontov D. A., Ostanina Yu. O., Kononchuk V. V., Gulyaeva L. F., Kalinina T. S., Alekseyonok E. Yu., Kolyagina M. K. MicroRNA level in patients with stable coronary artery disease with borderline coronary artery stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5224. doi:10.15829/1560-4071-2022-5224. EDN EDDUTU

Received: 15.09.2022 Revision Received: 24.09.2022 Accepted: 04.10.2022

Ключевые моменты

- Данные по гендерным особенностям концентрации микроРНК у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и сопутствующей патологией представляют большой практический интерес, однако мало представлены в литературе и требуют дальнейшего изучения.

Key messages

- Data on sex characteristics of miRNA concentration in patients with stable CAD with borderline coronary artery stenosis and comorbidities are of great practical interest, but they are little represented in the literature and require further study.

Полученные данные о циркулирующих микроРНК (мРНК) произвели революцию в области молекулярной биологии благодаря их потенциалу в качестве диагностического и прогностического биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). мРНК являются внутриклеточными тканеспецифическими молекулами, не подвергающимися разрушению ферментами РНКазы. Они высвобождаются в циркуляторное русло различными путями, включая активную секрецию, апоптоз или некроз. Так как ряд нуклеотидных последовательностей поступает из клеток в жидкие среды организма, в т.ч. и в кровь, то уровень их экспрессии легко доступен оценке. мРНК принимают участие в патогенезе атеросклероза на всех его этапах [1]. В последние годы появились работы, посвященные роли мРНК в прогрессировании коронарного атеросклероза. Однако сведения о взаимосвязи мРНК со степенью тяжести и распространенностью атеросклероза коронарных артерий (КА) противоречивы [1, 2].

Показано, что мРНК в качестве внутри- и межклеточных сигнальных молекул воздействуют на эндотелиальные клетки. Некоторые мРНК, например, мРНК-126, участвуют в регуляции воспаления в сосудистой стенке, контролируют экспрессию молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1, E-SEL в эндотелиоцитах [3]. Атеропротективные свойства мРНК-126 реализуются посредством влияния на ангиогенез и репарацию эндотелиальных клеток [4, 5].

мРНК-21 представляет собой 22-нуклеотидную длинную мРНК, которая участвует в развитии различных ССЗ, включая сердечную недостаточность, дилатационную кардиомиопатию, инфаркт миокарда (ИМ) и диабетическую кардиомиопатию. Экспрессия мРНК-21 обеспечивает протекторную роль после повреждения мышцы сердца. Помимо этого, экспрессия мРНК-21 тесно связана с гипер-

трофией левого желудочка и фиброзом миокарда [6]. Увеличение экспрессии мРНК-21 может быть полезно в прогнозировании сердечно-сосудистых событий у бессимптомных пациентов в т.ч. при сахарном диабете (СД) 2 типа. Влияние на мРНК-21 уменьшает площадь ИМ и защищает кардиомиоциты от дальнейших повреждений и гибели за счет уменьшения области ишемии миокарда и степени его повреждения [7].

мРНК-22 является мощным ингибитором аутофагии кардиомиоцитов. Уровень экспрессии специфического мРНК-22 увеличивается в процессе старения кардиомиоцитов. Ингибирование мРНК-22 в стареющих кардиомиоцитах способствует активации аутофагии и торможению патологической гипертрофии. По данным Гареева И. Ф. и др. применение анти-мРНК-22 после ИМ у пожилых мышей предотвратило ремоделирование сердца и улучшило функцию сердца с помощью активации сердечной аутофагии [7].

мРНК-126 идентифицирована как основной регулятор компенсаторного ангиогенеза, стимуляция которого рассматривается как новая возможная стратегия лечения ишемии миокарда [8]. СД заметно снижает экспрессию белков мРНК-126. С другой стороны, по данным Venkat P, et al. [9] увеличение экспрессии мРНК-126 за счет активации пути ангиогенеза в ткани сердца возможно на фоне высокоинтенсивных интервальных тренировок. А поскольку усиление ангиогенеза через путь мРНК-126 жизненно важно для компенсации повреждения сердца, вызванного диабетом, использование стандартных интервальных упражнений может обсуждаться в качестве новой терапевтической цели при диабетической кардиомиопатии.

По данным Ghorbani S, et al., уровни мРНК-21 и мРНК-126 существенно не различались в сыворотке между пациентами с СД и без него. Однако уровень мРНК-21 у пациентов с ожирением был значительно ниже, чем у худых субъектов независимо

от наличия СД. Была выявлена значительная отрицательная корреляция между количеством мРНК-21 и индексом массы тела (ИМТ), окружностью талии, уровнями инсулина и НОМА-IR у лиц с отсутствием и наличием СД [10].

Экспрессия циркулирующей мРНК-221/222 повышена у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и положительно коррелирует с тяжестью поражения КА. Циркулирующие мРНК-221/222 могут быть рассмотрены как новые биомаркеры для диагностики стеноза КА $\geq 50\%$ и возникновения ОКС [11].

Целью исследования явилось изучение уровня мРНК-21, -22, -126, -221 у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с пограничными стенозами КА в зависимости от сопутствующей патологии и гендерной принадлежности.

Материал и методы

На базе ГБУЗ НСО "Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер" обследовано 37 больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России (№ 129 от 30.11.2020г). Всем пациентам проводились общеклиническое обследование, ультразвуковое исследование сердца и коронароангиография. Наличие ожирения определялось по критериям Всемирной организации здравоохранения (ИМТ ≥ 30). Критерии включения в исследование: стабильная ИБС с пограничными (40-70%) стенозами КА; возраст до 60 лет; подписанное добровольное информированное согласие. Критерии невключения: ИМ и ОКС давностью < 6 мес.; ранее перенесенные оперативные вмешательства на КА; онкологические заболевания; хронические заболевания в стадии обострения; острые инфекционные заболевания; психические заболевания; семейная гиперхолестеринемия.

Сбор и хранение образцов плазмы крови пациентов с диагнозом ИБС. 37 образцов плазмы от пациентов с диагнозом ИБС были собраны в Новосибирском областном клиническом кардиологическом диспансере в 2021-2022гг. Сбор крови производился в вакутейнеры с ЭДТА (Cerebrum, Китай) с последующим отделением плазмы центрифугированием. Полученная плазма крови хранилась при -70°C до проведения экспериментов.

Выделение мРНК. Выделение фракции мРНК из плазмы крови пациентов осуществлялось реагентом TRIzol™ LS Reagent (Invitrogen™, США) в соответствии с рекомендациями производителя. Выделенный генетический материал хранился при -70°C .

Обратная транскрипция и полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени. Относительные уровни экспрессии мРНК измеряли с по-

мощью ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени. Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием "stem-loop" праймеров и коммерческого набора RT-M-MuLV-RN (БиолабМикс, Россия). ПЦР в реальном времени проводили с использованием реакционной смеси БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue (2×) (БиолабМикс, Россия). Для обнаружения продуктов ПЦР применяли систему обнаружения CFX96™ (Bio-Rad Laboratories, США). мРНК-16 использовали для нормализации данных.

Использовались следующие праймеры для обратной транскрипции: мРНК-16 5'-GTCGTATCCA GTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACG ACCGCCAAT-3'; мРНК-21 5'-GTCGTATCCAGTGC AGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACTCA ACATC-3'; мРНК-22 5'-GTCGTATCCAGTGCAGG GTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACACAGTT CT-3'; мРНК-126 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCC GAGGTATTCGCACTGGATACGACCGCATTAT-3'; мРНК-221 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAG GTATTCGCACTGGATACGACGAAACCCA-3'.

Для обратной транскрипции-ПЦР использовали следующие специфические олигонуклеотиды:

1) Прямые праймеры:

мРНК-16 5'-GGCGTAGCAGCACGTAAT-3';
мРНК-21 5'-GCCGCTAGCTTATCAGACT-3';
мРНК-22, 5'-GCCGAAGCTGCCAGTTGA-3';
мРНК-126, 5'-GCCGCTCGTACCGTGAGTA-3';
мРНК-221, 5'-GCCGCAGCTACATTGTCTGC-3';

2) Обратный праймер:

5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTA-3'.

Каждый образец анализировали в трех повторах. Относительный уровень экспрессии оценивали на основе значений порогового цикла (Ct) с учетом эффективности ПЦР (E) как для анализируемой, так и для эталонной мРНК.

Статистический анализ. Для статистического анализа данных использовалось Программное обеспечение STATISTICA (версия 12; TIBCO Software Inc., США). Данные представлены в виде медианных значений. Статистический анализ проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Данные с $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования "Протеомный анализ".

Результаты

Анализ выборки 37 больных стабильной ИБС (стенокардия напряжения 1-3 функционального класса; 18 мужчин и 19 женщин) с пограничными стенозами КА позволил распределить обследованных на 3 группы исходя из преобладающей клинко-анамнестической картины. Первую группу составили 17 пациен-

Таблица 1

Демографическая характеристика пациентов

№	Группа	Количество пациентов	Возраст, лет	М/Ж
1	ИБС без МНФО и СД	17 (45,9%)	55,1 [50; 57]	9/8
2	ИБС с МНФО без СД	13 (35,2%)	54 [49; 58]	7/6
3	ИБС с СД 2 типа	7 (18,9%)	56 [53; 59]	2/5

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, МНФО — метаболически неблагоприятный (нездоровый) ожирения, СД — сахарный диабет.

Таблица 2

Связь уровней мРНК в плазме с характером сопутствующей патологии

Патологии пациентов	Относительный уровень* мРНК и р-значение							
	мРНК-21	P	мРНК-22	P	мРНК-126	P	мРНК-221	p
ИБС без МНФО и СД	1		1		1		1	
ИБС с МНФО без СД	1,48	0,193	1,29	0,364	1,28	0,444	1,56	0,042
ИБС и СД	1,15	0,526	2,45	0,007	3,67	0,034	0,56	0,860
Сравнение групп пациентов в зависимости от наличия СД								
ИБС без СД (ИБС без МНФО и СД + ИБС с МНФО без СД)	1		1		1		1	
ИБС и СД	0,85	0,890	2,18	0,014	3,17	0,020	0,40	0,405

Примечание: * — медиана различий уровней мРНК в плазме пациентов с наличием и отсутствием сопутствующих заболеваний; результаты нормированы либо к случаям без МНФО и СД, либо к случаям без СД.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, мРНК — микро-рибонуклеиновая кислота, МНФО — неблагоприятный (нездоровый) фенотип ожирения, СД — сахарный диабет.

Таблица 3

Связь уровней мРНК с полом пациентов

Пол	Относительный уровень* мРНК и р-значение							
	мРНК-21	P	мРНК-22	P	мРНК-126	P	мРНК-221	p
Мужчины/женщины	1,50	0,021	1,65	0,329	1,28	0,616	3,12	0,014

Примечание: * — медиана различий уровней мРНК в плазме пациентов разного пола; результаты нормированы к уровню мРНК в плазме пациентов женского пола.

Сокращение: мРНК — микро-рибонуклеиновая кислота.

тов со стабильной ИБС с пограничными стенозами КА без ожирения и СД (55,1 [50; 57] лет, 9 мужчин и 8 женщин), вторую — 13 пациентов со стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и метаболически неблагоприятным (нездоровым) фенотипом ожирения (МНФО) без СД (54 [49; 58] лет, 7 мужчин и 6 женщин), и третью — 7 пациентов со стабильной ИБС с пограничными стенозами КА с СД 2 типа (56 [53; 59] лет, 2 мужчины и 5 женщин), таблица 1. У всех обследованных имела место гипертоническая болезнь с наличием артериальной гипертензии 1-2 степени.

При определении связи уровней мРНК в плазме с различными фенотипами больных ИБС с пограничными стенозами КА результаты нормировали либо к случаям без МНФО и СД, либо к случаям без СД.

Проведенный анализ выявил повышение уровня мРНК-221 в группе больных со стабильной ИБС с пограничными стенозами КА с наличием МНФО, но без СД ($p=0,042$), и повышение уровня мРНК-22 и мРНК-126 в группе больных со стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и СД ($p=0,007$

и $p=0,034$, соответственно), таблица 2. При дифференцировке групп по наличию и отсутствию СД уровень мРНК-22 и мРНК-126 был более высоким у пациентов с наличием диабета (3 группа).

При гендерном анализе концентрации мРНК без учета фенотипа больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА обнаружены более высокие значения уровня мРНК-21 и мРНК-221 у мужчин в сравнении с женщинами ($p=0,021$ и $0,014$ соответственно; табл. 3).

Уровень мРНК-22 был достоверно выше в плазме крови мужчин со стабильной ИБС с пограничными стенозом КА при наличии МНФО и СД (группы 2 и 3); $p=0,048$, таблица 4.

У женщин со стабильной ИБС с пограничными стенозами КА содержание мРНК-126 было выше при наличии сопутствующего СД (3 группа) как в сравнении с больными ИБС без МНФО и СД (1 группа; $p=0,018$), так с объединенной группой больных с ИБС без МНФО и СД и ИБС с МНФО без СД (2 группа; $p=0,007$). Кроме того, у женщин с на-

Таблица 4

Связь уровней мРНК пациентов мужского пола с наличием сопутствующей патологии

Патологии пациентов	Относительный уровень* мРНК и р-значение							
	мРНК-21	P	мРНК-22	P	мРНК-126	P	мРНК-221	p
ИБС без МНФО и СД	1		1		1		1	
ИБС с МНФО без СД	1,67	0,235	2,40	0,083	1,51	0,596	3,12	0,105
ИБС и СД	2,70	0,561	4,46	0,175	2,53	0,149	2,62	0,245
ИБС и МНФО и СД	1,67	0,213	2,40	0,048	2,06	0,377	2,62	0,067
Сравнение групп пациентов в зависимости от наличия СД								
ИБС без СД	1		1		1		1	
ИБС и СД	1,94	0,767	2,37	0,374	2,53	0,105	1,69	0,884

Примечание: * — медиана различий уровней мРНК в плазме пациентов с наличием и отсутствием сопутствующих заболеваний; результаты нормированы либо к случаям без МНФО и СД, либо к случаям без СД.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, мРНК — микро-рибонуклеиновая кислота, МНФО — неблагоприятный (нездоровый) фенотип ожирения, СД — сахарный диабет.

Таблица 5

Связь уровней мРНК пациентов женского пола с наличием сопутствующей патологии

Патологии пациентов	Относительный уровень* мРНК и р-значение							
	мРНК-21	P	мРНК-22	p	мРНК-126	P	мРНК-221	P
ИБС без МНФО и СД	1		1		1		1	
ИБС с МНФО без СД	0,78	0,799	1,12	0,799	1,34	0,508	1,04	0,637
ИБС и СД	0,78	0,671	2,41	0,051	3,84	0,018	0,34	0,073
ИБС с МНФО и СД	0,78	0,722	1,41	0,156	1,87	0,056	0,47	0,452
Сравнение групп пациентов в зависимости от наличия СД								
ИБС без СД (ИБС без МНФО и СД + ИБС с МНФО без СД)	1		1		1		1	
ИБС и СД	0,89	0,585	2,33	0,025	3,84	0,007	0,34	0,043

Примечание: * — медиана различий уровней мРНК в плазме пациентов с наличием и отсутствием сопутствующих заболеваний; результаты нормированы либо к случаям без МНФО и СД, либо к случаям без СД.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, мРНК — микро-рибонуклеиновая кислота, МНФО — неблагоприятный (нездоровый) фенотип ожирения, СД — сахарный диабет.

личием СД были значимо выше уровни мРНК-22 и мРНК-221 ($p=0,025$ и $p=0,043$, соответственно), таблица 5.

Обсуждение

Наши данные, полученные на небольшой выборке пациентов ИБС с пограничными стенозами КА, позволили выявить определенный дисбаланс уровня мРНК в зависимости от коморбидной патологии. Так, уровень мРНК-221 был выше в группе больных с наличием МНФО, но без СД ($p=0,042$), что согласуется с данными ряда авторов [12, 13], которыми было обнаружено, что уровень экспрессии мРНК-221 и -221/222 повышен у лиц с ожирением, а повышенная экспрессия мРНК-221/222 в сосудах людей с ожирением, метаболическим синдромом, инсулинорезистентностью, гипертензией и СД 2 типа увеличивала риск ССЗ и способствовала развитию атеросклероза через эндотелиальную дисфункцию и неоинтимальную гиперплазию [11]. Также нами было обнаружено повышение значений мРНК-22 и мРНК-126 в группе больных со стабильной ИБС

с пограничными стенозами КА и СД ($p=0,007$ и $p=0,034$, соответственно). Следует отметить, что данные о повышении мРНК-126 у больных с СД противоречивы и требуют дальнейшей детализации и уточнения, поскольку в литературе имеются указания и на возможности снижения уровня мРНК-126 при СД [9, 14]. Данные по гендерным особенностям уровня мРНК у больных ИБС в литературе ограничены. Основное количество публикаций по концентрации мРНК в зависимости от пола касаются онкологической патологии различной локализации. Имеются лишь ограниченные публикации, касающиеся уровня мРНК-126 при СД у женщин [14]. Повышение уровня мРНК-221 у лиц женского пола описано в исследовании Ojeda-Rodríguez A, et al., в котором участвовала 51 испанская девочка (возраст 7-16 лет) с абдоминальным ожирением. Экспрессия мРНК-221-3p положительно коррелировала с ИМТ и окружностью талии и отрицательно — с количественным контрольным индексом чувствительности к инсулину. Таким образом, оценка мРНК-221-3p может быть использована для прогнозирования от-

вета на междисциплинарное вмешательство по снижению веса у лиц женского пола [12].

Исходя из выше представленного, наши данные по гендерным особенностям концентрации мРНК у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и сопутствующей патологией требуют дальнейшей разработки и осмысления полученных результатов.

Заключение

Таким образом, изучение содержания мРНК у больных ИБС с пограничными стенозами КА, как

одной из наиболее частных форм поражения коронарного русла как у мужчин, так и у женщин, представляет большой интерес, содержит достаточно много неоднозначных и нерешенных проблем, но, несомненно, является перспективным направлением для дальнейшего использования в диагностических и лечебных целях.

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

Литература/References

1. Polyakova EA, Zarskii MI, Berkovich OA, et al. The role of small noncoding RNAs in the pathogenesis of coronary arteries atherosclerosis. *Translational Medicine*. 2018;5(3):5-14. (In Russ.) Полякова Е.А., Зарайский М.И., Беркович О.А. и др. Роль малых некодирующих РНК в патогенезе атеросклероза коронарных артерий. *Трансляционная медицина*. 2018;5(3):5-14. doi:10.18705/2311-4495-2018-5-3-5-14.
2. Ding X-Q, Ge P-C, Liu Z, et al. Interaction between microRNA expression and classical risk factors in the risk of coronary heart disease. *Scientific Reports*. 2015;5:14925. doi:10.1038/srep14925.
3. Staszal T, Zapata B, Polus A, et al. Role of microRNAs in endothelial cell pathophysiology. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2011;121(10):361-6.
4. Urbich C, Kuehnbacher A, Dimmeler S. Role of microRNAs in vascular diseases, inflammation, and angiogenesis. *Cardiovascular Research*. 2008;79(4):581-8. doi:10.1093/cvr/cvn156.
5. Kuhnert F, Mancuso MR, Hampton J, et al. Attribution of vascular phenotypes of the murine Egr1 locus to the microRNA miR-126. *Development*. 2008;135(24):3989-93. doi:10.1242/dev.029736.
6. Surina S, Fontanella RA, Scisciola L, et al. MiR-21 in Human Cardiomyopathies. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:767064. doi:10.3389/fcvm.2021.767064.
7. Gareev IF, Bejlerli OA, Hasanova ER, et al. MicroRNAs in the diagnosis and treatment of coronary heart disease. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2019;14,3(81):68-72. (In Russ.) Гареев И.Ф., Бейлерли О.А., Хасанова Э.Р. и др. Микро-Рнк в диагностике и лечении ишемической болезни сердца. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2019;14,3(81):68-72.
8. Gao S, Gao H, Dai L, et al. MiR-126 regulates angiogenesis in myocardial ischemia by targeting HIF-1α. *Exp Cell Res*. 2021;409(2):112925. doi:10.1016/j.yexcr.2021.112925.
9. Venkat P, Cui C, Chopp M, et al. MiR-126 Mediates Brain Endothelial Cell Exosome Treatment-Induced Neurorestorative Effects After Stroke in Type 2 Diabetes Mellitus Mice. *Stroke*. 2019;50(10):2865-74. doi:10.1161/STROKEAHA.119.025371.
10. Ghorbani S, Mahdavi R, Alipoor B, et al. Decreased serum microRNA-21 level is associated with obesity in healthy and type 2 diabetic subjects. *Arch Physiol Biochem*. 2018;124(4):300-5. doi:10.1080/13813455.2017.1396349.
11. Dyleva YuA, Gruzdeva OV. MicroRNAs and obesity. A modern view of the problem. (Literature review). *Clinical laboratory diagnostics*. 2020;65(7):411-7. (In Russ.) Дылева Ю.А., Груздева О.В. МикроРНК и ожирение. Современный взгляд на проблему. (Обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020;65(7):411-7. doi:10.18821/0869-2084-2020-65-7-411-417.
12. Ojeda-Rodríguez A, Assmann TS, Alonso-Pedrero L, et al. Circulating miRNAs in girls with abdominal obesity: miR-221-3p as a biomarker of response to weight loss interventions. *Pediatr Obes*. 2022;17(8):e12910. doi:10.1111/ijpo.12910.
13. Yu X, Xu JF, Song M, et al. Associations of Circulating microRNA-221 and 222 With the Severity of Coronary Artery Lesions in Acute Coronary Syndrome Patients. *Angiology*. 2022;73(6):579-87. doi:10.1177/00033197211034286.
14. Tofilo MA, Egorova EN, Lyasnikova MB, et al. Expression levels of microRNA-126, -143, -155 in adipose tissue and blood serum and their correlation with biochemical parameters in obese and insulin-resistant women. *Modern problems of science and education*. 2020;(2). (In Russ.) Тофило М.А., Егорова Е.Н., Лясникова М.Б. и др. Уровни экспрессии микроРНК-126, -143, -155 в жировой ткани и сыворотке крови и их корреляция с биохимическими показателями у женщин с ожирением и инсулинорезистентностью. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;(2). doi:10.17513/spno.29595.

Варианты генов *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL* и риск ишемической болезни сердца

Мешков А. Н.^{1,2,3}, Киселева А. В.¹, Ершова А. И.¹, Сотникова Е. А.¹, Сметнев С. А.¹, Лимонова А. С.¹, Жарикова А. А.^{1,4}, Зайченко М.⁵, Раменский В. Е.^{1,4}, Драпкина О. М.¹

Цель. Изучение вклада редких и низкочастотных вариантов генов *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL* при оценке риска ишемической болезни сердца (ИБС) в когорте российских пациентов с различным сердечно-сосудистым риском.

Материал и методы. Исследование проводилось на выборке из участников когортных и эпидемиологических исследований (n=2405). Было выполнено таргетное обогащение кодирующих последовательностей и экзон-интронных участков девяти генов *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL*. Генетическая диагностика была проведена методом секвенирования следующего поколения.

Результаты. ИБС была подтверждена у 267 пациентов (11%). После проведения генетической диагностики все пациенты были разделены на 3 группы: лица с ранее описанными генетическими вариантами, связанными с повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и/или триглицеридов (ТГ); лица с генетическими вариантами, связанными со сниженным уровнем ХС ЛНП и/или ТГ; лица без генетических вариантов, связанных с уровнем ХС ЛНП и/или ТГ или с двумя или более вариантами с противоположными эффектами на уровень ХС ЛНП и/или ТГ. При проведении процедуры Каплана-Мейера выявлено, что группы достоверно различаются по накопленному риску развития ИБС ($p < 0,001$ для лог-рангового критерия), максимальный риск был в группе 1, а минимальный риск в группе 2. При проведении регрессии Кокса было выявлено, что у лиц из группы 1 отношение рисков (ОР) развития ИБС выше в 2,63 раза (ОР = 2,63; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,6-4,34; $p < 0,001$), а у лиц из группы 2 ниже в 1,88 раза (ОР = 0,53; 95% ДИ 0,3-0,98; $p = 0,042$) по сравнению с лицами из группы 3 с поправкой на другие факторы риска ИБС: пол, возраст, факт курения, уровень ХС ЛНП и наличие артериальной гипертензии.

Заключение. Применение генетического тестирования у молодых пациентов позволяет выявить лиц с повышенным генетическим риском ИБС и сфокусировать проведение профилактических и лечебных мероприятий прежде всего для данной категории пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистые заболевания, холестерин липопротеинов низкой плотности, генетическое тестирование.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; ³ФГБУ Национальный медицин-

ский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, Москва; ⁴ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва; ⁵ФГАУ ВО Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный, Россия.

Мешков А. Н.* — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, доцент, помощник генерального директора, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Киселева А. В. — к.б.н., в.н.с., лаборатория молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Ершова А. И. — д.м.н., руководитель лаборатории клинической генетики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Сотникова Е. А. — с.н.с., лаборатория молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-8395-4146, Сметнев С. А. — лаборант-исследователь, лаборатория молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-8493-4761, Лимонова А. С. — м.н.с., лаборатория клинической генетики, ORCID: 0000-0003-1500-3696, Жарикова А. А. — н.с., лаборатория молекулярной генетики, старший преподаватель, Факультет биоинженерии и биоинформатики, ORCID: 0000-0003-0723-0493, Зайченко М. — аспирант, ORCID: 0000-0002-2798-9811, Раменский В. Е. — руководитель лаборатории геномной и медицинской биоинформатики, Факультет биоинженерии и биоинформатики, доцент, ORCID: 0000-0001-7867-9509, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): meshkov@lipidclinic.ru

АГ — артериальная гипертензия, ВНП — варианты нуклеотидной последовательности, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОР — отношение рисков, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ШГР — шкала генетического риска.

Рукопись получена 12.09.2022

Рецензия получена 28.09.2022

Принята к публикации 04.10.2022



Для цитирования: Мешков А. Н., Киселева А. В., Ершова А. И., Сотникова Е. А., Сметнев С. А., Лимонова А. С., Жарикова А. А., Зайченко М., Раменский В. Е., Драпкина О. М. Варианты генов *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL* и риск ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5232. doi:10.15829/1560-4071-2022-5232. EDN FAKGMM

ANGPTL3, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL* gene variants and coronary artery disease risk

Meshkov A. N.^{1,2,3}, Kiseleva A. V.¹, Ershova A. I.¹, Sotnikova E. A.¹, Smetnev S. A.¹, Limonova A. S.¹, Zharikova A. A.^{1,4}, Zaychenok M.⁵, Ramensky V. E.^{1,4}, Drapkina O. M.¹

Aim. To study the contribution of rare and low-frequency variants of *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL* genes in assessing the risk of coronary artery disease (CAD) in a cohort of Russian patients with various cardiovascular risks.

Material and methods. The study was conducted on a sample of participants in cohort and epidemiological studies (n=2405). Targeted enrichment of coding

sequences and exon-intron regions of nine genes (*ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL*) was performed. Genetic diagnostics was carried out by next generation sequencing.

Results. CAD was confirmed in 267 patients (11%). After genetic diagnosis, all patients were divided into three following groups: individuals with previously described genetic variants associated with elevated levels of low-density

lipoprotein cholesterol (LDL-C) and/or triglycerides (TGs); individuals with genetic variants associated with reduced levels of LDL-C and/or TGs; individuals without genetic variants associated with LDL-C and/or TG levels, or with two or more variants with opposite effects on LDL-C and/or TG levels. Kaplan-Meier method revealed that the groups significantly differ in cumulative risk of CAD ($p < 0,001$ for the log-rank test), the maximum risk was in group 1, and the minimum risk in group 2. When conducting the Cox regression, we found that in persons from group 1, the hazard ratio (HR) for CAD is 2,63 times higher (HR = 2,63, 95% confidence interval (CI), 1,6-4,34; $p < 0,001$), and in persons from group 2 lower by 1,88 times (HR = 0,53, 95% CI, 0,3-0,98; $p = 0,042$) compared with persons from group 3, adjusted for other CAD risk factors: sex, age, smoking, LDL-C and hypertension.

Conclusion. Genetic testing in young patients makes it possible to identify individuals with an increased genetic risk of CAD and to focus preventive and therapeutic measures primarily for this category of patients.

Keywords: coronary artery disease, cardiovascular diseases, low-density lipoprotein cholesterol, genetic testing.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ³E. I. Chazov

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ⁴Lomonosov Moscow State University, Moscow; ⁵Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia.

Meshkov A. N.* ORCID: 0000-0001-5989-6233, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Sotnikova E. A. ORCID: 0000-0002-8395-4146, Smetnev S. A. ORCID: 0000-0002-8493-4761, Limonova A. S. ORCID: 0000-0003-1500-3696, Zharikova A. A. ORCID: 0000-0003-0723-0493, Zaychenoka M. ORCID: 0000-0002-2798-9811, Ramensky V. E. ORCID: 0000-0001-7867-9509, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:

meshkov@lipidclinic.ru

Received: 12.09.2022 **Revision Received:** 28.09.2022 **Accepted:** 04.10.2022

For citation: Meshkov A. N., Kiseleva A. V., Ershova A. I., Sotnikova E. A., Smetnev S. A., Limonova A. S., Zharikova A. A., Zaychenoka M., Ramensky V. E., Drapkina O. M. *ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL* gene variants and coronary artery disease risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5232. doi:10.15829/1560-4071-2022-5232. EDN FAKGMM

Ключевые моменты

- Показана значимость выявления редких и низкочастотных вариантов генов *ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL* для оценки риска ишемической болезни сердца в когорте российских пациентов с различным сердечно-сосудистым риском.
- Применение генетического тестирования у молодых пациентов позволяет выявить лиц с повышенным генетическим риском ишемической болезни сердца и сфокусировать проведение профилактических и лечебных мероприятий прежде всего для данной категории пациентов.

Key messages

- The significance of detection of rare and low-frequency variants of the *ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL* genes for assessing the risk of coronary artery disease in a cohort of Russian patients with various cardiovascular risks was shown.
- The use of genetic testing in young patients makes it possible to identify persons with an increased genetic risk of coronary artery disease and to focus preventive and therapeutic measures primarily for this category of patients.

В Российской Федерации сердечно-сосудистые заболевания на протяжении многих лет являются основной причиной смерти населения. Так, в 2017г от сердечно-сосудистых заболеваний умерло 862895 человек, среди умерших доля ишемической болезни сердца (ИБС) составила 52% [1]. Для предотвращения смертельных случаев от ИБС необходимо максимально рано начинать профилактику данного заболевания в группах повышенного риска [2, 3]. Исследования больших когорт пациентов с ИБС в странах Западной Европы и США позволили выявить гены, варианты которых связаны с изменением уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и/или триглицеридов (ТГ) в крови пациентов и с риском развития ИБС: *ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL* [4, 5]. При этом часть вариантов в этих генах связана с повышенным уровнем ХС ЛНП и ТГ

и, соответственно, повышает риск ИБС, а другая часть вариантов — с пониженным уровнем ХС ЛНП и ТГ, и сниженным риском ИБС. В России подобные исследования не проводились, однако применение генетической диагностики для оценки риска развития ИБС выглядит многообещающей идеей в контексте первичной профилактики. Цель исследования — изучение вклада редких и низкочастотных вариантов генов *ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL* при оценке риска ИБС в когорте российских пациентов с различным сердечно-сосудистым риском.

Материал и методы

Исследование проводилось на выборке из участников когортных и эпидемиологических исследований, наблюдаемых в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (n=2405) [6-8]. Всем пациентам проводилось

клиническое, лабораторное и инструментальное обследование на предмет исключения или подтверждения у них наличия ИБС, и генетическая диагностика.

Диагноз ИБС устанавливали при наличии: 1) положительного электрокардиографического теста с нагрузкой, 2) в анамнезе пациента перенесённого документированного инфаркта миокарда, 3) на коронарографии гемодинамически значимого поражения коронарного русла — $>50\%$ для ствола левой коронарной артерии или $>70\%$ при иной локализации, 4) в анамнезе пациента документированных эндоваскулярных коронарных вмешательств или операции коронарного шунтирования. Также учитывался возраст развития ИБС у пациента.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Генетическая диагностика. Кровь от пациентов собирали в пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Хранили при -20°C . Геномная ДНК была выделена из 200 мкл замороженной крови при помощи набора DNA blood mini kit (Qiagen, США). Для секвенирования геномные библиотеки были приготовлены с помощью набора SeqCap EZ Prime Choice Library kit (Roche, Швейцария). Далее было выполнено таргетное обогащение кодирующих последовательностей и экзон-интронных участков девяти генов *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL* с использованием набора SeqCap EZ Prime Choice Probes (Roche, Швейцария). Контроль качества был проведен с помощью Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent, США) и Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США). Генетическая диагностика проведена методом секвенирования следующего поколения на секвенаторе NextSeq 550 (Illumina, США). Все этапы эксперимента проводились согласно протоколам производителей.

Биоинформатический анализ. Парные чтения, полученные после секвенирования, были предоставлены для анализа в формате fastq. Оценка качества чтений была проведена с помощью программы FastQC, после чего при помощи программы Trimmomatic с конца каждого чтения были удалены нуклеотиды, вероятность ошибки в которых была >1 на 100. Прошедшие процедуру фильтрации пары чтений были картированы на геном человека версии hg19, в качестве картировщика выбрана программа bwa mem. Удаление дублированных чтений осуществлено с помощью программы samtools. В результате для каждого пациента был получен BAM-файл, содержащий информацию об уникальных чтениях, картированных на рефе-

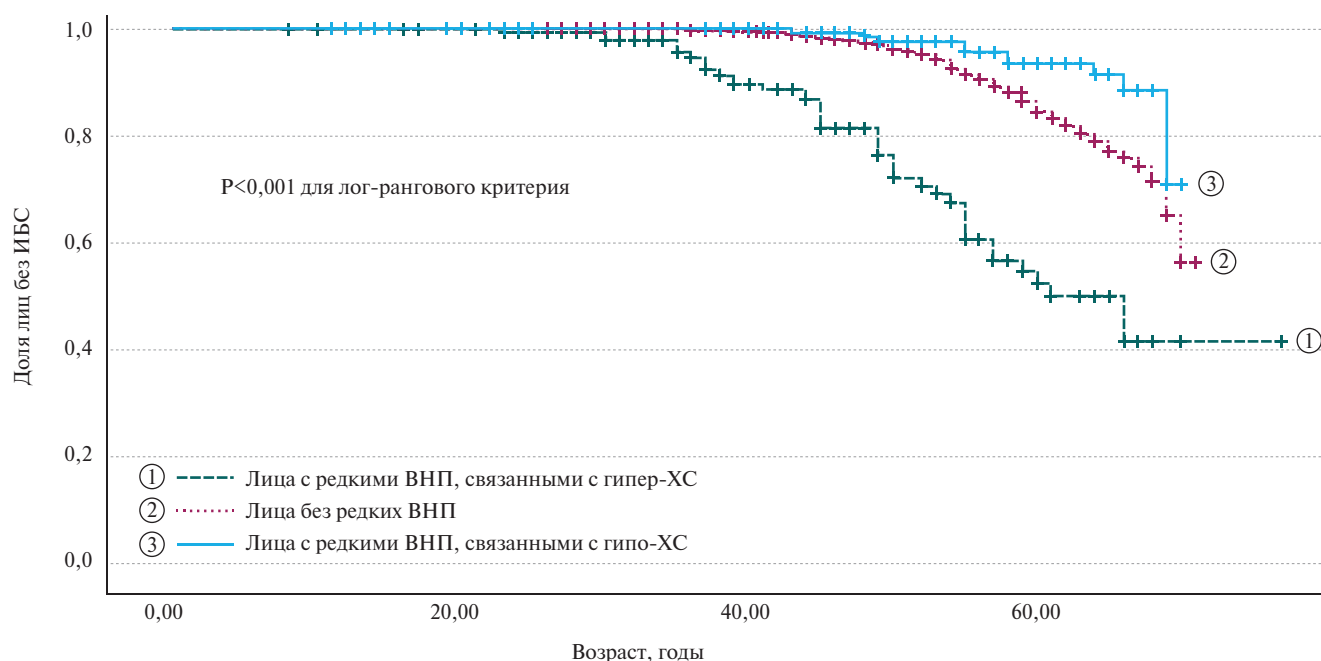
ренсный геном. Неточности выравнивания в областях вставок и делеций были устранены при помощи программы GATK, также с помощью GATK проводили поиск вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) в координатах целевых участков генома и фильтрацию по качеству в соответствии с рекомендациями GATK. В результате для каждого пациента были получены файлы, содержащие список ВНП, их координаты, данные о покрытии и прочие характеристики. Найденные ВНП были проаннотированы с помощью программы ENSEMBL VEP.

Все найденные ВНП аннотировались и фильтровались согласно данным о частоте встречаемости минорного аллеля и результатах компьютерного предсказания влияния на структуру белка изменений нуклеотидной последовательности (SIFT и PolyPhen2 для несинонимичных). ВНП проходили проверку на соответствие критериям патогенности согласно рекомендациям ACMG 2015г. Отфильтрованные варианты с высоким качеством перед включением в результаты генетического исследования анализировались врачом и исследовались на предмет упоминания в новейших публикациях.

Статистический анализ. Статистический анализ выполнен с помощью программы IBM SPSS версия 28.0.0.0. Проводился анализ выживаемости с помощью процедуры Каплана-Мейера и регрессии Кокса для пациентов трех групп: лица с генетическими вариантами, связанными с повышенным уровнем ХС ЛНП и/или ТГ; лица с генетическими вариантами, связанными со сниженным уровнем ХС ЛНП и/или ТГ; лица без генетических вариантов, связанных с уровнем ХС ЛНП и/или ТГ или с двумя или более вариантами с противоположным эффектом на уровень ХС ЛНП и/или ТГ. Учитывался факт и возраст развития ИБС. При проведении процедуры Каплана-Мейера построен график накопленного риска развития ИБС для каждой из трех групп, в качестве статистического теста использован лог-ранговый критерий. При проведении регрессии Кокса в качестве переменных использованы: факт отнесения пациентов к одной из трех групп на основании данных генетической диагностики, пол, возраст, уровень ХС ЛНП до начала гиполипидемической терапии, наличие артериальной гипертензии (АГ), факт курения. В качестве оценки вклада параметра приводится отношение рисков (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ). Уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты

Данное исследование реализовывалось в виде наблюдения на выборке из пациентов с разной категорией сердечно-сосудистого риска, в т.ч. с наличием ИБС. Всего в исследование было включено 2405 пациентов — 905 мужчин и 1500 женщин. Средний возраст пациентов составил $51,32 \pm 12,22$ лет. ИБС



Группа	Число человек, достигших определенного возраста					
	20 лет	30 лет	40 лет	50 лет	60 лет	70 лет
Лица с редкими ВНП, имеющими связь с повышенным уровнем ХС ЛНП и/или ТГ	160	135	95	55	24	2
Лица без редких и низкочастотных ВНП, связанных с уровнем ХС ЛНП и/или ТГ	2046	2022	1654	1232	584	14
Лица с редкими и низкочастотными ВНП, имеющими связь с низким уровнем ХС ЛНП и/или ТГ	199	198	162	122	64	1

Рис. 1. Процедура Каплана-Мейера для возраста развития ИБС у участников исследования в зависимости от наличия вариантов генов *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL*.

Сокращения: ВНП — варианты нуклеотидной последовательности, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Таблица 1

ОР развития ИБС у участников исследования в зависимости от наличия вариантов генов *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL* для модели с поправкой на пол, возраст, уровень ХС ЛНП, курение и наличие АГ

Тип модели: с поправкой на пол, возраст, ХС ЛНП, курение и АГ ($p < 0,001$)			
Группа	Число событий/число человек	ОР (95% ДИ)	p
1 — лица с вариантами, имеющими связь с повышенным уровнем ХС ЛНП и/или ТГ	41/160	2,63 (1,6-4,34)	$p < 0,001$
2 — лица с вариантами, имеющими связь с низким уровнем ХС ЛНП и/или ТГ	11/199	0,53 (0,3-0,98)	$p = 0,042$
3 — лица без вариантов, связанных с уровнем ХС ЛНП и/или ТГ	215/2046	1	

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

была подтверждена у 267 пациентов (11%). После проведения генетической диагностики все пациенты были разделены на 3 группы: группа 1 — лица

с генетическими вариантами, связанными с повышенным уровнем ХС ЛНП и/или ТГ ($n=160$); группа 2 — лица с генетическими вариантами, связанными

со сниженным уровнем ХС ЛНП и/или ТГ ($n=199$); группа 3 — лица без генетических вариантов, связанных с уровнем ХС ЛНП и/или ТГ или с двумя или более вариантами с противоположными эффектами на уровень ХС ЛНП и/или ТГ ($n=2046$). При проведении процедуры Каплана-Мейера выявлено, что группы достоверно различаются по накопленному риску развития ИБС ($p<0,001$ для лог-рангового критерия), максимальный риск был в группе 1, а минимальный риск в группе 2 (рис. 1). При проведении регрессии Кокса было выявлено, что у лиц из группы 1 ОР развития ИБС выше в 2,63 раза — ОР = 2,63 (95% ДИ 1,6–4,34; $p<0,001$), а у лиц из группы 2 ниже в 1,88 раза — ОР = 0,53 (95% ДИ 0,3–0,98; $p=0,042$) по сравнению с лицами из группы 3 с поправкой на другие факторы риска ИБС: пол, возраст, факт курения, уровень ХС ЛНП и наличие АГ (табл. 1).

Обсуждение

В работе, используя данные генетической диагностики, проводился анализ Каплана-Мейера и регрессия Кокса для оценки риска развития ИБС у участников исследования. Было показано, что наличие у пациента редкого или низкочастотного варианта в одном из изучаемых генов: *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9* или *LPL*, связанного с уровнем ХС ЛНП и/или ТГ достоверно, с поправкой на другие факторы риска, влияет на риск ИБС. Ранее в нескольких работах проводилось сравнение рисков развития ИБС у носителей редких вариантов генов, связанных с развитием семейной гиперхолестеринемии, лиц с высоким баллом значения полигенной шкалы генетического риска (ШГР) на основе частых вариантов и у лиц без генетически детерминированного риска. Было показано, что наибольшее ОР раннего развития ИБС (ОР = 3,06 (1,56–5,99), $p=0,001$) было у лиц с наличием редких вариантов генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* в комбинации со значением балла >80 перцентил ШГР28 на основе 28 частых

вариантов, лица только с редкими вариантами генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* имели промежуточный риск (ОР = 1,97 (1,09–3,56), $p=0,02$), а лица только со значением балла >80 перцентил ШГР28 достоверно не отличались от референсной группы (ОР = 1,39 (0,79–2,47), $p=0,3$) в модели с поправкой на пол, возраст, уровень ХС ЛНП, наличие АГ и сахарного диабета [9]. В когорте лиц с гиперхолестеринемией из УК биобанка было показано, что наибольшее ОР развития ИБС (ОР = 1,93 (1,32–2,81) $p=0,001$) было у пациентов с наличием редких ВНП генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, лица со значением балла полигенной ШГР223 >95 перцентил на основе 223 частых вариантов имели промежуточный риск (ОР = 1,29 (1,05–1,59), $p=0,01$), по сравнению с референсной группой в модели с поправкой на уровень ХС ЛНП [10]. Представленные работы подтверждают полученные нами результаты о значимости генетической диагностики в оценке риска ИБС. Генетический риск ИБС, основанный на наличии определенных изменений в ДНК человека, может быть рассчитан при однократном анализе уже в детском или молодом возрасте и этот риск не изменяется с возрастом. Генетический тест может быть выполнен в любой точке мира из образца крови или слюны пациента. Такой подход позволяет выявлять лиц с высоким риском ИБС и начинать профилактические мероприятия у них максимально рано, что способствует их большей эффективности.

Заключение

Применение генетического тестирования у молодых пациентов позволяет выявить лиц с повышенным генетическим риском ИБС и сфокусировать проведение профилактических и лечебных мероприятий прежде всего для данной категории пациентов.

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

Литература/References

1. Russian statistical yearbook. M.:Stat.sb. Rosstat, 2018. p. 694. (In Russ.) Российский статистический ежегодник. 2018: Стат.сб. Росстат-М., P76. 2018. С. 694. ISBN: 978-5-89476-456-6.
2. Boytsov SA, Drapkina OM. Modern content and improvement of high cardiovascular risk strategy in reducing mortality from cardiovascular diseases. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021;93(1):4-6. (In Russ.) Бойцов С. А., Драпкина О. М. Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*. 2021;93(1):4-6. doi:10.26442/00403660.2021.01.200543.
3. Boytsov SA, Demkina AE, Oshchepkova EV, et al. Progress and Problems of Practical Cardiology in Russia at the Present Stage. *Kardiologiya*. 2019;59(3):53-9. (In Russ.) Бойцов С. А., Демкина А. Е., Ощепкова Е. В. и др. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. *Кардиология*. 2019;59(3):53-9. doi:10.18087/cardio.2019.3.10242.
4. Meshkov AN, Shcherbakova NV. Molecular genetic diagnosis of predisposition to the development of coronary heart disease: modern state of the problem. *Consilium Medicum*. 2016;18(12):22-6. (In Russ.) Мешков А. Н., Щербакова Н. В. Молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы. *Consilium Medicum*. 2016;18(12):22-6. doi:10.26442/2075-1753_2016.12.22-26.
5. Khara AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nature Reviews Genetics*. 2017;18(6):331-44. doi:10.1038/nrg.2016.160.
6. Ramensky VE, Ershova AI, Zaichenko M, et al. Targeted Sequencing of 242 Clinically Important Genes in the Russian Population From the Ivanovo Region. *Frontiers in genetics*. 2021;12:709419. doi:10.3389/fgene.2021.709419.
7. Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. The Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: The FH-ESSE-RF Study. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(6):464. doi:10.3390/jpm11060464.
8. Meshkov A, Ershova A, Kiseleva A, et al. The *LDLR*, *APOB*, and *PCSK9* Variants of Index Patients with Familial Hypercholesterolemia in Russia. *Genes* (Basel). 2021;12(1):66. doi:10.3390/genes12010066.
9. Trinder M, Li X, DeCastro ML, et al. Risk of premature atherosclerotic disease in patients with monogenic versus polygenic familial hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(4):512-22. doi:10.1016/j.jacc.2019.05.043.
10. Trinder M, Francis GA, Brunham LR. Association of monogenic vs polygenic hypercholesterolemia with risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA cardiology*. 2020;5(4):390-9. doi:10.1001/jamacardio.2019.5954.

Полиморфизм генов воспалительного ответа в патогенезе ревматической болезни сердца

Синицкая А. В., Хуторная М. В., Синицкий М. Ю., Хрячкова О. Н., Асанов М. А., Понасенко А. В.

Цель. Оценить вклад полиморфных вариантов генов воспалительного ответа в предрасположенность к развитию ревматической болезни сердца (РБС).

Материал и методы. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени у 251 пациента с РБС и у 300 условно здоровых доноров проведен анализ частоты встречаемости 18 полиморфных вариантов 8 генов, вовлеченных в воспалительный процесс.

Результаты. Выявлено, что гомозиготные генотипы ТТ полиморфного варианта rs1800871 (*IL10*) ($p=0,02$) и ТТ rs1800872 (*IL10*) ($p=0,027$), а также генотипы ТТ гена *CRP* (rs1205) ($p=0,015$) и GG варианта rs375947 (*IL12RB*) ($p=0,037$) являются рискованными и ассоциированы с предрасположенностью к развитию РБС.

Заключение. Ассоциации полиморфных вариантов rs1800871 и rs1800872 гена *IL10*, rs1205 гена *CRP* и rs375947 гена *IL12RB* могут являться важным звеном патогенеза РБС и в дальнейшем могут быть использованы как биологические маркеры для персонализированной оценки риска развития данной патологии.

Ключевые слова: ревматическая болезнь сердца, воспалительный ответ, полиморфные варианты, *IL10*, *CRP*, *IL12RB*.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Синицкая А. В.* — к.б.н., н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-4467-8732, Хуторная М. В. — м.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной меди-

цины, ORCID: 0000-0002-9714-4080, Синицкий М. Ю. — к.б.н., с.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-4824-2418, Хрячкова О. Н. — к.б.н., м.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6620-5960, Асанов М. А. — м.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-0747-2495, Понасенко А. В. — к.м.н., зав. лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-3002-2863.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

sepoav1991@gmail.com

ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, РБС — ревматическая болезнь сердца.

Рукопись получена 22.08.2022

Рецензия получена 07.09.2022

Принята к публикации 14.09.2022



Для цитирования: Синицкая А. В., Хуторная М. В., Синицкий М. Ю., Хрячкова О. Н., Асанов М. А., Понасенко А. В. Полиморфизм генов воспалительного ответа в патогенезе ревматической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5197. doi:10.15829/1560-4071-2022-5197. EDN EHITQP

Polymorphism of inflammatory system genes in the pathogenesis of rheumatic heart disease

Sinitskaya A. V., Khutornaya M. V., Sinitsky M. Yu., Khryachkova O. N., Asanov M. A., Ponasenko A. V.

Aim. To assess the contribution of polymorphic variants of inflammatory response genes to the predisposition to rheumatic heart disease.

Material and methods. Using real-time polymerase chain reaction, we analyzed the prevalence of 18 polymorphic variants of 8 genes involved in the inflammatory process in 251 patients with rheumatic heart disease and 300 healthy donors.

Results. We found that homozygous TT genotypes of rs1800871 (*IL10*) ($p=0,02$) and TT rs1800872 (*IL10*) polymorphisms ($p=0,027$), as well as TT genotypes of *CRP* gene (rs1205) ($p=0,015$) and GG genotypes of rs375947 (*IL12RB*) ($p=0,037$) are "risky" and associated with the development of rheumatic heart disease.

Conclusion. Associations of polymorphic variants rs1800871 and rs1800872 of the *IL10* gene, rs1205 of the *CRP* gene, and rs375947 of the *IL12RB* gene can be an important link in the pathogenesis of rheumatic heart disease and can later be used as biological markers for a personalized assessment of the disease risk.

Keywords: rheumatic heart disease, inflammatory response, polymorphic variants, *IL10*, *CRP*, *IL12RB*.

Relationships and Activities: none.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Sinitskaya A. V.* ORCID: 0000-0002-4467-8732, Khutornaya M. V. ORCID: 0000-0002-9714-4080, Sinitsky M. Yu. ORCID: 0000-0002-4824-2418, Khryachkova O. N. ORCID: 0000-0002-6620-5960, Asanov M. A. ORCID: 0000-0002-0747-2495, Ponasenko A. V. ORCID: 0000-0002-3002-2863.

*Corresponding author:

sepoav1991@gmail.com

Received: 22.08.2022 **Revision Received:** 07.09.2022 **Accepted:** 14.09.2022

For citation: Sinitskaya A. V., Khutornaya M. V., Sinitsky M. Yu., Khryachkova O. N., Asanov M. A., Ponasenko A. V. Polymorphism of inflammatory system genes in the pathogenesis of rheumatic heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5197. doi:10.15829/1560-4071-2022-5197. EDN EHITQP

Ревматическая болезнь сердца (РБС), вызванная стрептококковой инфекцией, остается одной из причин дисфункции нативных клапанов сердца. Ежегодно во всем мире регистрируется 250 тыс.

смертей, вызванных данной патологией, главным образом среди молодого населения [1]. Однако эпидемиологические исследования показывают, что в большей степени от РБС страдает население

Ключевые моменты

- Новизна исследования — оценить вклад полиморфных вариантов генов воспалительного ответа в предрасположенность к развитию ревматической болезни сердца (РБС).
- Показан вклад полиморфных вариантов генов воспалительного ответа в предрасположенность к развитию РБС.
- Полученные результаты в дальнейшем могут быть использованы как биологические маркеры для персонализированной оценки риска развития РБС.

Key messages

- The scientific novelty of the study is the evaluation of the contribution of polymorphic variants of inflammatory system genes to the predisposition to rheumatic heart disease (RHD).
- The contribution of polymorphic variants of inflammatory system genes to the predisposition to RHD has been shown.
- The results obtained can later be used as biological markers for a personalized assessment of the RHD risk.

в возрасте от 65 лет, однако в развивающихся странах наблюдается сдвиг в сторону более молодых людей [2].

Установлено, что РБС развивается вследствие аномальной аутоиммунной реакции на стрептококковую инфекцию группы А у генетически предрасположенного хозяина, сопровождающейся хроническим асептическим процессом воспаления, что играет важную роль в предрасположенности и прогрессировании данного заболевания [2]. В исследованиях отмечается, что хроническое воспаление при РБС способствует развитию фиброза в нативных клапанах сердца, что впоследствии приводит к нарушению функций клапанного аппарата [3]. Патогенез РБС многогранен и требует детального изучения, однако полученные на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что воспалительный процесс является его неотъемлемой частью. При этом цитокины, являющиеся главными медиаторами воспалительного ответа — ключевые молекулы, вовлеченные в развитие данного патологического состояния. Так, ряд литературных данных показывает, что пациенты с РБС имеют более высокие сывороточные уровни цитокинов по сравнению со здоровыми донорами [4, 5].

В исследованиях последнего десятилетия подчеркивается роль генетической предрасположенности в развитии РБС [6]. Исследователями установлен ряд генов-кандидатов, которые ассоциированы с предрасположенностью к развитию данной патологии [6–8]. Однако следует отметить, что имеющиеся на сегодняшний день результаты противоречивы, а также имеют ряд ограничений, которые касаются размера выборки (в среднем в исследования включаются не более 100 пациентов).

Принимая во внимание вышесказанное, сформулирована цель нашего исследования, заключающаяся в оценке роли генов воспалительного ответа в предрасположенности к развитию РБС.

Материал и методы

В исследуемую группу включено 187 женщин и 61 мужчина (всего 251 пациент) с установленным диагнозом "ревматическая болезнь сердца", проходивших лечение на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (Кемерово, Россия) с 2013 по 2019гг. Все пациенты с РБС имели поражение митрального клапана, вследствие чего им была проведена операция по его замене в условиях искусственного кровообращения. В качестве контроля использовали выборку из 300 условно здоровых доноров (190 женщин и 110 мужчин). Средний возраст индивидуумов, включенных в исследуемую и контрольную группы, составил 57 (29; 77) и 53 (21; 80) лет, соответственно. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ, все участники подписывали информированное согласие на участие в исследовании. У всех доноров проводился сбор венозной крови из локтевой вены в пробирку, содержащую К3ЭДТА. Выделение ДНК проводили методом фенол-хлороформной экстракции. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием TaqMan зондов проанализировано 18 полиморфных вариантов, располагающихся в генах, белковые продукты которых вовлечены в воспалительный ответ (табл. 1).

Для статистической обработки данных использовали следующее программное обеспечение: SNPstats и GraphPad Prism. Расчёт нормальности распределения выборки осуществляли методом Краскела-Уоллиса. Анализ ассоциаций генотипов с риском развития РБС проводили с использованием хи-квадрата Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность или точного критерия Фишера между индивидуумами контрольной и исследуемой групп. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1

Характеристика полиморфных вариантов генов воспалительного ответа

Ген (Gene)	Полиморфизм (SNV ID)	Хромосомная позиция в сборке GRCh38p12 (Chromosomal position)	Алели (Ref Allele>Alt Allele)	Частота минорного аллеля в "1000 Genomes" (MAF)	Белок (Protein)
<i>IL1B</i>	rs1143634	chr2:112832813	G>A	A=0,132788	IL-1 beta
	rs16944	2:112837290	A>G	G=0,490615	
<i>IL6R</i>	rs2228145	chr1:154454494	A>C,T	C=0,293131	IL-6R 1
	rs2229238	chr1:154465420	T>A,C	T=0,203075	
<i>IL6</i>	rs1800796	chr7:22726627	G>A,C	C=0,313898	Interleukin-6
	rs1554606	chr7:22729088	T>A,G	T=0,249401	
	rs2069827	chr7:22725837	G>C,T	T=0,036542	
<i>IL10</i>	rs1800871	chr1:206773289	A>G	A=0,434704	Interleukin-10
	rs1800872	chr1:206773062	T>G	T=0,434904	
	rs1800896	chr1:206773552	T>C	C=0,272165	
<i>IL12RB1</i>	rs375947	chr19:18069641	A>G	G=0,26857	IL-12B
<i>IL12B</i>	rs3212227	chr5:159315942	T>G	G=0,359026	
<i>TNF</i>	rs1799964	chr6:31574531	T>C	C=0,21905	Tumor necrosis factor
	rs361525	chr6:31575324	G>A	A=0,060903	
	rs1800629	chr6:31575254	G>A	A=0,090256	
<i>CRP</i>	rs3093077	chr1:159709846	A>C,G,T	C=0,167332	C-reactive protein
	rs1800947	chr1:159713648	C>A,G,T	G=0,032947	
	rs1130864	chr1:159713301	G>A	A=0,204673	
	rs1205	chr1:159712443	C>T	T=0,338259	

Таблица 2

Распределение генотипов генов воспалительного ответа в исследуемой и контрольной группах

Ген	Полиморфизм	Генотип	Исследуемая группа (n=251)	Контрольная группа (n=300)	ОШ (95% ДИ)	P-level
<i>IL10</i>	rs1800871	G/G	183 (61%)	148 (59%)	1,00	0,02
		A/G	105 (35%)	79 (31,5%)	0,97 (0,67-1,41)	
		A/A	12 (4%)	24 (9,6%)	2,72 (1,29-5,73)	
	rs1800872	G/G	185 (61,7%)	150 (59,8%)	1,00	0,027
		T/G	102 (34%)	77 (30,7%)	0,97 (0,67-1,42)	
		T/T	13 (4,3%)	24 (9,6%)	2,59 (1,25-5,36)	
<i>IL12RB1</i>	rs375947	A/A-A/G	272 (90,7%)	210 (85,4%)	1,00	0,037
		G/G	28 (9,3%)	36 (14,6%)	1,78 (1,03-3,06)	
<i>CRP</i>	rs1205	C/C-C/T	266 (88,7%)	205 (81,7%)	1,00	0,015
		T/T	34 (11,3%)	46 (18,3%)	1,84 (1,12-3,01)	

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

Результаты

В исследуемых выборках наблюдалось соответствие наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга практически для всех полиморфных вариантов, за исключением rs1130864 гена *CRP*, в связи с чем данный вариант был исключен из дальнейшего анализа. Сравнительный анализ показал, что с риском развития РБС ассоциированы генотипы ТТ гена *IL10* (rs1800871) ($p=0,02$) и ТТ гена *IL10* (rs1800872) ($p=0,027$) по кодоминантной модели наследования, а также генотипы ТТ гена *CRP* (rs1205) ($p=0,015$)

и GG гена *IL12RB* (rs375947) ($p=0,037$) — по рецессивной модели наследования (табл. 2). С другими полиморфными вариантами статистически значимых результатов не получено.

Разделение исследуемой выборки по гендерному признаку не показало статистически значимых различий, однако выявлены некоторые закономерности при стратификации групп по возрасту. Так, показано, что с риском развития РБС в группе пациентов до 60 лет ассоциированы генотипы АА полиморфного варианта rs1800871 гена *IL10* (отношение шансов (ОШ) = 2,88, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,18-

Таблица 3

Ассоциации генотипов с предрасположенностью к развитию РБС в зависимости от возраста

№	Ген, полиморфизм	Возраст	Генотип	Исследуемая группа	Контрольная группа	ОШ (95% ДИ)	P-level
1	<i>IL10</i> rs1800871	До 60 лет	G/G	126	66	1,00	0,0154
			A/G	72	39	1,05 (0,64-1,72)	
			A/A	9	14	2,88 (1,18-7,04)	
		Старше 60 лет	G/G	57	82	1,00	0,81
			A/G	33	40	0,87 (0,49-1,55)	
			A/A	3	10	2,45 (0,64-9,40)	
2	<i>IL10</i> rs1800872	До 60 лет	G/G	127	66	1,00	0,014
			T/G	70	38	1,06 (0,64-1,74)	
			T/T	10	15	2,83 (1,20-6,68)	
		Старше 60 лет	G/G	58	84	1,00	0,248
			T/G	32	39	0,87 (0,49-1,56)	
			T/T	3	9	2,12 (0,55-8,26)	
3	<i>CRP</i> rs1205	До 60 лет	C/C	82	40	1,00	0,006
			C/T	102	52	1,07 (0,64-1,78)	
			T/T	23	27	2,30 (1,17-4,53)	
		Старше 60 лет	C/C	30	49	1,00	0,577
			C/T	52	64	0,71 (0,39-1,28)	
			T/T	11	19	1,07 (0,44-2,58)	

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

7,04), ТТ полиморфного варианта rs1800872 гена *IL10* (ОШ =2,83, 95% ДИ 1,20-6,68) и ТТ полиморфного варианта rs1205 гена *CRP* (ОШ =2,30, 95% ДИ 1,17-4,53) (табл. 3).

Обсуждение

Проведенное нами исследование позволило выявить статистически значимые ассоциации полиморфных вариантов генов воспалительного ответа *IL10* (rs1800871 и rs1800872), *IL12RB1* (rs2375947) и *CRP* (rs1205) с предрасположенностью к развитию РБС. РБС — приобретенное хроническое аутоиммунное заболевание с прогрессирующим воспалением, вызывающее нарушение функций клапанов сердца [9]. Как и многие патологии, РБС является многофакторным заболеванием, в патогенез которого вовлечен комплекс генетических, средовых и аутоиммунных факторов [10-12]. Наше исследование продемонстрировало, что гомозиготные генотипы ТТ полиморфного варианта rs1800871 гена *IL10*, ТТ полиморфного варианта rs1800872 гена *IL10*, а также генотипы ТТ гена *CRP* (rs1205) и GG гена *IL12RB1* (rs2375947) ассоциированы с повышенным риском развития РБС. Полученные нами данные согласуются с гипотезой о том, что процесс воспаления является неотъемлемой частью инициации и прогрессирования РБС. Принимая во внимание тот факт, что в некоторых случаях клиническое течение РБС может протекать бессимптомно, возникает необходимость поиска молекулярно-генетических маркеров

для раннего прогнозирования предрасположенности к развитию данного заболевания.

На сегодняшний день литературные данные свидетельствуют об ассоциации гена *IL10* с риском развития РБС, однако имеющиеся исследования имеют ограничения, а полученные результаты достаточно противоречивы. Так, коллектив ученых из Индии показал, что развитие РБС у населения Южной Индии ассоциировано с генотипом A/A гена *IL17A* (rs2275913), с вариантами генов *TNF-α*, *IFN-γ*, *IL-10* и *IL23R* значимых взаимосвязей не было установлено [13, 14]. Кроме того, продемонстрировано, что варианты rs1800871, rs1800872 и rs1800896 гена *IL10* ассоциированы с риском развития РБС у пациентов из Саудовской Аравии [7]. Еще одной научной группой из Пакистана не выявлено статистически значимых различий в частоте встречаемости генотипов варианта rs1800896 гена *IL10* у пациентов с РБС [15].

В исследованиях, проведенных российскими учеными, отмечается, что полиморфные варианты гена *ADBR1* (Gly389Arg и Gly49Ser) у пациентов с хронической РБС ассоциированы с дилатацией левых отделов сердца [16]. Кроме того, в одном из последних исследований сообщается, что с наибольшими линейными размерами левого желудочка у пациентов с хронической РБС ассоциированы гомозиготные генотипы AA гена *TNF-α* и AA гена *IL17A* [17].

В ранее проведенном исследовании мы установили, что генотипы генов *IL1RA* и *IL4* являются рис-

ковыми в отношении развития хронической РБС [17]. У пациентов с тяжелым течением РБС установлено увеличение концентрации воспалительных цитокинов (IL-6) TNF- α , IL-10 и IL-4,) в сыворотке крови [18]. Сравнение уровней цитокинов (CCL11, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CXCL10, CXCL8, FGF, G-CSF, GM-CSF, VEGF, PDGF-BB, INF-GAMA, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IL1 β , IL1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9 и TNF- α) в сыворотке пациентов с латентным и клиническим РБС показало их статистически значимое увеличение у пациентов с клиническим РБС. Данным коллективом авторов также установлено, что гены *IL2* и *IL4* ассоциированы с клиническим РБС. Логистический анализ показал, что наилучшим предиктивным потенциалом обладали цитокины IL-1Ra, IL-4 и IL-8 [19].

Исследования непосредственно иссечённых клапанов сердца при хирургическом вмешательстве демонстрируют, что клапанные структуры характеризуются повышенным уровнем фактора некроза опухоли (TNF- α), интерферона гамма (INF- γ), а также низким уровнем интерлейкина 4 [4]. Современные методы исследований, такие как масс-спектрометрия, определяющая протеомный профиль образцов, позволили выявить ряд белковых маркеров (адипонектин, компонент комплемента C7, фибу-

лин-1, фиколин 3 и квисцинсульфгидрилоксидаза 1), которые показали наибольшую статистическую значимость и площадь под ROC кривой [8].

Таким образом, стоит отметить, что в инициацию и развитие воспалительного процесса вовлечено огромное количество молекул различных функциональных классов, структура которых зависит от кодирующих их генов, либо генов, продукты которых вовлечены в данный процесс.

Заключение

Полиморфные варианты генов *IL10* (rs1800871 и rs1800872), *IL12RB1* (rs2375947) и *CRP* (rs1205) могут являться важным звеном патогенеза РБС и в дальнейшем использованы как биологические маркеры для персонифицированной оценки риска развития данного патологического состояния. Однако необходимо дальнейшее изучение не только образцов геномной ДНК пациентов, но и иссечённых нативных клапанов сердца, для более детальной расшифровки молекулярно-генетических механизмов развития РБС.

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

Литература/References

- Marjon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. Lancet. 2012;379:953-64. doi:10.1016/S0140-6736(11)61171-9.
- Coffey S, Roberts-Thomson R, Brown A, et al. Global epidemiology of valvular heart disease. Nature Reviews Cardiology. 2021;18(12):853-64. doi:10.1038/s41569-021-00570-z.
- Yutzev KE, Demer LL, Body SC, et al. Calcific aortic valve disease: a consensus summary from the alliance of investigators on calcific aortic valve disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34:2387-93. doi:10.1161/ATVBAHA.114.302523.
- Diamantino Soares AC, Araújo Passos LS, Sable C, et al. Circulating cytokines predict severity of rheumatic heart disease. International journal of cardiology. 2019;289:107-9. doi:10.1016/j.ijcard.2019.04.063.
- Ponassenko AV, Khutornaya MV, Golovkin AS, et al. Potential role as a proinflammatory cytokines in postoperative severe systemic inflammatory response syndrome undergoing heart valve replacement surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2013;(4):71-6. (In Russ.) Понасенко А.В., Хуторная М.В., Головкин А.С. и др. Вклад провоспалительных цитокинов в формирование системного воспалительного ответа после операций протезирования клапанов сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013;(4):71-6. doi:10.17802/2306-1278-2013-4-71-76.
- Muhammed B, Parks T, Sliwa K. Genetics of rheumatic fever and rheumatic heart disease. Nature Reviews Cardiology. 2020;17(3):145-54. doi:10.1038/s41569-019-0258-2.
- Rehman S, Akhtar N, Saba N, et al. Study on the association of TNF- α (-308), IL-6(-174), IL-10(-1082) and IL-1Ra(VNTR) gene polymorphisms with rheumatic heart disease in Pakistani patients. Cytokine. 2013;61(2):527-31. doi:10.1016/j.cyt.2012.10.020.
- Salie MT, Yang J, Ramirez Medina CR, et al. Data-independent acquisition mass spectrometry in severe rheumatic heart disease (RHD) identifies a proteomic signature showing ongoing inflammation and effectively classifying RHD cases. Clin Proteomics. 2022;19(1):7. doi:10.1186/s12014-022-09345-1.
- Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015. N Engl J Med. 2017;377(8):713-22. doi:10.1056/NEJMoa1603693.
- Kaushal A, Kumar D, Khare S, Kumar A. speB gene as a specific genetic marker for early detection of rheumatic heart disease in human. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2012;58(1):50-4.
- Roberts K, Colquhoun S, Steer A, et al. Screening for rheumatic heart disease: current approaches and controversies. Nat Rev Cardiol. 2013;10(1):49-58. doi:10.1038/nrcardio.2012.157.
- Poomarimuthu M, Elango S, Solomon PR, et al. Association of IL17 and IL23R gene polymorphisms with rheumatic heart disease in South Indian population. Immunol Invest. 2018;47(7):754-64. doi:10.1080/08820139.2018.1493053.
- Poomarimuthu M, Elango S, Solomon PR, et al. Lack of Association between TNF- α , IFN- γ , IL-10 Gene Polymorphisms and Rheumatic Heart Disease in South Indian Population. Fetal Pediatr Pathol. 2018;37(5):309-18. doi:10.1080/15513815.2018.1494232.
- Abdallah AM, Alnuzha A, Al-Mazroea AH, et al. IL10 Promoter Polymorphisms are Associated with Rheumatic Heart Disease in Saudi Arabian Patients. Pediatr Cardiol. 2016;37(1):99-105. doi:10.1007/s00246-015-1245-y.
- Petrov VS, Smirnova EA. The role of ADRB1 genes polymorphism in examined patients with chronic rheumatic heart disease. Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine. 2019;27(6):962-6. (In Russ.) Петров В.С., Смирнова Е.А. Роль полиморфизма генов ADRB1 у исследуемых с хронической ревматической болезнью сердца. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019;27(6):962-6. doi:10.32687/0869-866X-2019-27-6-962-966.
- Petrov VS. The effect of gene polymorphism of certain cytokines on echocardiographic parameters in patients with chronic rheumatic heart disease. Russian Journal of Cardiology. 2019;(10):42-7. (In Russ.) Петров В.С. Влияние полиморфизма генов некоторых цитокинов на эхокардиографические показатели пациентов с хронической ревматической болезнью сердца. Российский кардиологический журнал. 2019;(10):42-7. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-42-47.
- Ponassenko AV, Golovkin AS, Shabaldin AV, et al. Frequency distribution of intronic polymorphisms of il1-ravnt and il-4vntr in rheumatic mitral valve disease in caucasian population of Siberia. Medical Immunology (Russia). 2015;17(2):151-8. (In Russ.) Понасенко А.В., Головкин А.С., Шабалдин А.В. и др. Особенности распределения частот интронных полиморфизмов IL1-raVNTR и IL-4VNTR при ревматических пороках митрального клапана сердца у европеоидов сибери. Медицинская иммунология. 2015;17(2):151-8. doi:10.15789/1563-0625-2015-2-151-158.
- Faé KC, Palacios SA, Nogueira LG, et al. CXCL9/Mig mediates T cells recruitment to valvular tissue lesions of chronic rheumatic heart disease patients. Inflammation. 2013;36(4):800-11. doi:10.1007/s10753-013-9606-2.
- Tornin JPAS, Nascimento BR, Sable CA, et al. Cytokine gene functional polymorphisms and phenotypic expression as predictors of evolution from latent to clinical rheumatic heart disease. Cytokine. 2021;138:155370. doi:10.1016/j.cyt.2020.155370.

Профибротические генетические полиморфизмы как возможные факторы риска развития диастолической дисфункции у больных с эпикардиальным ожирением

Гриценко О. В.^{1,2}, Чумакова Г. А.³, Груздева О. В.¹, Понасенко А. В.¹, Барбараш О. Л.¹

Цель. Определить наличие ассоциаций вариативных сайтов генов фиброгенеза с риском развития диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с эпикардиальным ожирением (ЭО).

Материал и методы. В исследование включен 101 мужчина с общим ожирением (Алтайский край) без сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и диагностированной ДД ЛЖ, из которых после определения толщины эпикардиального жира (тЭЖТ) сформировано 2 группы: с ЭО (ЭО+), тЭЖТ ≥ 7 мм, $n=70$ и 2 группа без ЭО (ЭО-), тЭЖТ < 7 мм, $n=31$. Контрольная группа сформирована из жителей Кемеровской области соответствующего пола и возраста без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе и без общего ожирения. Всем пациентам с помощью полимеразной цепной реакции определялись полиморфные варианты генов *MMP9* rs17576, *TGFB1* rs1800469, *MMP3* rs6796620, *MMP3* rs626750, *MMP1* rs514921, *LOC101927143* rs4290029, *TIMP2* rs2277698. Спустя 4,7 $\pm$ 0,3 лет всем пациентам с общим ожирением проводилась повторно эхокардиография для оценки ДД ЛЖ.

Результаты. Выявлено, что в группе с ЭО для rs626750 *MMP3* в 2 раза чаще встречается носительство аллеля Т в гомозиготном состоянии (рецессивная модель наследования, $p=0,0022$). Через 4,7 $\pm$ 0,3 лет ДД ЛЖ зарегистрирована у 18 пациентов в группе ЭО+ и у 2 из группы ЭО-. При проведении анализа моделей наследования, а также сравнения генотипов в группах пациентов с ЭО с развившейся ДД ЛЖ ($n=20$) и без ДД ЛЖ ($n=78$) выявлено, что у пациентов с ЭО и развившейся ДД ЛЖ в 3,4 раза чаще встречается носительство аллеля Т в гомозиготном состоянии (рецессивная модель наследования, $p=0,02$) для rs1800469 *TGFB1*.

Заключение. У пациентов с ЭО и развившейся ДД ЛЖ чаще встречается носительство аллеля Т rs1800469 *TGFB1*, что, вероятно, вносит вклад в формирование кардиофиброза и в развитие ДД ЛЖ по рецессивной модели наследования.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция, фиброз миокарда, полиморфные варианты сайтов генов.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00305 "Патофизиологические особенности формирования остеосаркопенического ожирения при мультифокальном атеросклерозе как маркера биологического старения".

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул; ³ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, Россия.

Гриценко О. В.* — к.м.н., м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0001-5937-4128, Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-2810-6531, Груздева О. В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Понасенко А. В. — к.м.н., зав. лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-3002-2863, Барбараш О. Л. — д.м.н., академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

gritsenko.olesia@mail.ru

ДД — диастолическая дисфункция, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ЭО — эпикардиальное ожирение, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 05.09.2022

Рецензия получена 24.09.2022

Принята к публикации 04.10.2022



Для цитирования: Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Груздева О. В., Понасенко А. В., Барбараш О. Л. Профибротические генетические полиморфизмы как возможные факторы риска развития диастолической дисфункции у больных с эпикардиальным ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5208. doi:10.15829/1560-4071-2022-5208. EDN EYNYCA

Profibrotic genetic polymorphisms as possible risk factors for the development of diastolic dysfunction in patients with epicardial adiposity

Gritsenko O. V.^{1,2}, Chumakova G. A.³, Gruzdeva O. V.¹, Ponasenko A. V.¹, Barbarash O. L.¹

Aim. To determine the associations of variable sites of fibrogenesis genes with the risk of left ventricular (LV) diastolic dysfunction (DD) in patients with epicardial adiposity (EA).

Material and methods. The study included 101 men with general obesity (Altai Territory) without cardiovascular diseases, diabetes and documented LVDD, of which, after determining the epicardial fat thickness (EFT), 2 groups were formed: group 1 — with EA (EA+), EFT ≥ 7 mm or more ($n=70$); group 2 — without EA (EA-), EFT < 7 mm ($n=31$). The control group was formed from Kemerovo region residents of the corresponding sex and age and without a history of cardiovascular diseases and general obesity. Polymorphisms of the *MMP9* rs17576, *TGFB1* rs1800469, *MMP3* rs6796620, *MMP3* rs626750, *MMP1* rs514921, *LOC101927143* rs4290029, *TIMP2* rs2277698 genes were determined in all patients using the polymerase chain reaction. After 4,7 $\pm$ 0,3 years, all patients with general obesity underwent repeated echocardiography to assess LVDD.

Results. We found that in the group with EA for rs626750 *MMP3*, the carriage of the homozygous T allele is 2 times more common (recessive inheritance, $p=0,0022$). After 4,7 $\pm$ 0,3 years, LVDD was registered in 18 patients in the EA+ group and in 2 patients in the EA- group. When analyzing inheritance patterns, as well as comparing genotypes in groups of patients with EA with developed LVDD ($n=20$) and without LVDD ($n=78$), we found that patients with EA and LVDD are 3,4 times more likely to be a carrier of the homozygous T allele (recessive inheritance, $p=0,02$) for rs1800469 *TGFB1*.

Conclusion. In patients with EA and LVDD, the carriage of the T rs1800469 *TGFB1* allele is more common, which probably contributes to cardiac fibrosis and LVDD according to a recessive inheritance.

Keywords: diastolic dysfunction, myocardial fibrosis, polymorphic variants of gene sites.

Relationships and Activities. The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation № 22-15-00305 "Pathophysiological features of the formation of osteosarcopenic obesity in multifocal atherosclerosis as a marker of biological aging".

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ²Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul; ³Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

Gritsenko O. V.* ORCID: 0000-0001-5937-4128, Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Ponasenko A. V. ORCID: 0000-0002-3002-2863, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author:
gritsenko.olesia@mail.ru

Received: 05.09.2022 **Revision Received:** 24.09.2022 **Accepted:** 04.10.2022

For citation: Gritsenko O. V., Chumakova G. A., Gruzdeva O. V., Ponasenko A. V., Barbarash O. L. Profibrotic genetic polymorphisms as possible risk factors for the development of diastolic dysfunction in patients with epicardial adiposity. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5208. doi:10.15829/1560-4071-2022-5208. EDN EYNYCA

Ключевые моменты

- Изучение молекулярно-генетических механизмов формирования фиброза миокарда как морфологической основы диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ) является актуальным вопросом в диагностике ДД ЛЖ.
- У пациентов с эпикардиальным ожирением (ЭО) чаще развивается ДД ЛЖ в сравнении с пациентами без ЭО.
- У пациентов с ЭО и развившейся ДД ЛЖ чаще встречается носительство аллеля Т rs1800469 *TGFBI*, что вносит вклад в формирование кардиофиброза и развитие ДД ЛЖ по рецессивной модели наследования.

На протяжении длительного времени сердечная недостаточность (СН) воспринималась врачами как клинический синдром, обусловленный нарушением сократительной (систолической) функции левого желудочка (ЛЖ), когда он не в состоянии обеспечить должную величину минутного объема крови, необходимую для адекватного функционирования органов и систем в покое и при физической нагрузке [1]. Однако в настоящее время пришло понимание, что в патогенезе развития СН лежит не только нарушение гемодинамики, а снижение систолической функции ЛЖ не является приоритетным предиктором развития клинической картины СН. Одной из причиной развития СН является нарушение диастолической функции ЛЖ. Известно, что СН многофакторное заболевание. Помимо кардиомиоцит-ориентированного представления о СН, в настоящее время принято считать, что изменения в экстрацеллюлярном матриксе и коронарной микроциркуляции также играют важную роль в развитии патологического структурного ремоделирования миокарда и фиброза, которое патофизиологически определяет механизм развития СН [2]. При этом отсутствуют данные о генетической основе формирования приобретенной СН, но имеются представления о роли генетических факторов для многих семейных кардиомиопатий,

Key messages

- The study of molecular genetic mechanisms of myocardial fibrosis, as a morphological basis of LVDD, is a topical issue in the diagnosis of LVDD.
- Patients with EA are more likely to develop LVDD than patients without EA.
- In patients with EA and developed LVDD, the carriage of the rs1800469 *TGFBI* T allele is more common, which contributes to cardiac fibrosis and LVDD according to a recessive inheritance.

наследование которых соответствует менделевскому. Кроме того, в действующих рекомендациях отсутствуют алгоритмы по ведению пациентов с СН. Таким образом, понимание не только молекулярных, но и генетических механизмов формирования фиброза миокарда позволит разработать новую стратегию ведения пациентов с кардиофиброзом. Данных о вкладе конкретного генетического полиморфного варианта в риск развития фиброза миокарда у пациентов с ожирением, в т.ч. с висцеральным, в литературе крайне мало.

Таким образом, целью настоящего исследования является определить наличие ассоциаций вариативных сайтов генов фиброгенеза с риском развитием диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ у пациентов с эпикардиальным ожирением (ЭО).

Материал и методы

В рамках когортного исследования, проведенного с 2016 по 2017гг на базе КГБУЗ "Алтайский краевой кардиологический диспансер", последовательно включен 101 мужчина с общим ожирением. При обращении в диспансер пациенты предъявляли жалобы на боли в грудной клетке, однако при детальном исследовании каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний диагностировано не было.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локаль-

ным этическим комитетом учреждения. До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Основным критерием включения пациентов в исследование являлось наличие общего ожирения (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²). Критериями исключения пациентов из исследования было наличие какой-либо сердечно-сосудистой патологии и наличие ДД ЛЖ по результатам трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ). С целью исключения артериальной гипертензии (в т.ч. маскированных форм) проводилось суточное мониторирование артериального давления. Для исключения атеросклеротического поражения коронарных артерий по показаниям проводилась либо мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий, либо коронароангиография.

ЭхоКГ выполнена с помощью ультразвуковой системы VIVID E95 (GE, Healthcare, США) секторным фазированным датчиком M5Sc 1,5–4,5 МГц. С целью изучения ДД ЛЖ определяли следующие параметры ЭхоКГ: скорость продольного удлинения ЛЖ в ранней диастоле по скорости движения митрального кольца, e' , отношение скорости Е трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения митрального кольца E/e' , индекс объема левого предсердия и максимальную скорость трикуспидальной регургитации, индекс массы ЛЖ и относительную толщину ЛЖ [3]. Все показатели были получены в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации эхокардиографии и Американского общества эхокардиографии 2016г [4].

Контрольная группа была сформирована лицами соответствующего пола (все мужчины) и возраста (средний возраст — $52,9 \pm 7,5$ лет) без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе и без ожирения ($n=295$). Пациенты с общим ожирением — население Алтайского края, контрольная — население Кемеровской области. Все участники из контрольной и опытной групп относились к славянскому населению.

С помощью трансторакальной ЭхоКГ у пациентов оценивалось наличие висцерального ожирения по толщине эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ). Линейную тЭЖТ измеряли перпендикулярно свободной стенке правого желудочка в конце систолы, учитывали среднее значение трех сердечных циклов для каждого ЭхоКГ-изображения. В качестве анатомического ориентира использовалось кольцо аорты. ЭхоКГ-исследование тЭЖТ проводилось из парастеральной позиции по длинной оси [5].

С учетом проведенного ЭхоКГ-исследования из лиц опытной группы с общим ожирением ($n=101$) выделены: 1 группа с ЭО (ЭО+), тЭЖТ ≥ 7 мм, $n=70$ и 2 группа без ЭО (ЭО-), тЭЖТ < 7 мм, $n=31$. Спустя $4,7 \pm 0,3$ лет пациентам проводилась повторно ЭхоКГ для оценки диастолической функции ЛЖ. Выявлено, что у 20 пациентов с ЭО имеется нарушение диасто-

лической функции ЛЖ, из них 18 пациентов в группе ЭО+, а 2 — пациенты из группы ЭО-.

Генотипирование проводили из материала всех включенных в исследование лиц по семи полиморфным (SNV) сайтам (*MMP9* rs17576, *TGFB1* rs1800469, *MMP3* rs6796620, *MMP3* rs626750, *MMP1* rs514921, *LOC101927143* rs4290029, *TIMP2* rs2277698). Данные SNV, локализованные в генах *MMP9*, *TGFB1*, *MMP3*, *MMP1*, *LOC101927143*, *TIMP2*, выбраны в связи с тем, что ранее было показано изменение их экспрессии при заболеваниях, связанных с фиброзом различных органов и тканей, в т.ч. миокарда [6]. В качестве материала для исследования использовалась выделенная из венозной крови ДНК. ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции по стандартному протоколу. До проведения генотипирования ДНК хранили при температуре -20° C. Молекулярно-генетическое исследование проводили методом полимеразной цепной реакции, которую проводили с использованием термоциклера с детекцией флуоресценции амплификации нуклеиновых кислот в режиме "реального времени" CFX96 Optics Module (Bio-Rad Laboratories, Сингапур). Наборы зондов для генотипирования в режиме "реального времени" произведены компанией "ДНК-Синтез" (Россия). Для исключения ошибок генотипирования 10% случайно выбранных образцов повторно тестировали, при этом сотрудник лаборатории не располагал информацией о тестируемых образцах.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ для научно-технических расчетов STATISTICA версии 13.0 (StatSoft, Inc., США) и SNPStats. Для подтверждения независимого распределения аллелей в изучаемых полиморфизмах проверяли его на соответствие закону Харди-Вайнберга. Проводилось сравнение изучаемых групп по пяти возможным моделям наследования (кодминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной), отражающим различные варианты сравнения генотипов. При наименьшем значении информационного критерия Акаике определялась наиболее вероятная модель наследования для каждого конкретного случая. Возможное влияние генотипа на признак оценивали, определяя отношение шансов и 95% доверительные интервалы. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00305 "Патофизиологические особенности формирования остеосаркопенического ожирения при мультифокальном атеросклерозе как маркера биологического старения".

Результаты

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Пациенты выделенных групп ЭО+ и ЭО- не имели

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Клиническая характеристика	ЭО+	ЭО-	p-уровень
Возраст, лет (M±SD)	52,4 (34; 61)	54,7 (33; 59)	0,78
ИМТ, кг/м ² , Мед (НКв; ВКв)	33,91 (31,41; 34,77)	33,32 (30,85; 35,29)	0,38
ОТ, см, Мед (НКв; ВКв)	106,1 (99; 112)	104,32 (96; 113)	0,34
ОБ, см, Мед (НКв; ВКв)	111,37 (107; 115)	110,0 (104; 115)	0,40
САД, мм рт.ст., Мед (НКв; ВКв)	125,01 (120; 130)	124,29 (120; 130)	0,47
ДАД, мм рт.ст., Мед (НКв; ВКв)	82,3 (79; 88)	80,7 (79; 84)	0,20
тЭЖТ, мм, Мед (НКв; ВКв)	8,68 (7,0; 11,0)	4,77 (3,0; 6,0)	<0,0001
Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, (%)	62,3	61,9	0,84

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ЭО — эпикардиальное ожирение.

Таблица 2

Анализ распространенности генотипов профибротических полиморфных вариантов генов и моделей наследования в группе с ЭО в сравнении с контрольной группой

Модель наследования	Генотип	Группа ЭО+	Группа контроля	ОШ (95% ДИ)	p-уровень	Индекс Акаике	PXB
MMP9 rs17576							
Кодоминантная Codominant	A/A	23 (32,4%)	37 (33,9%)	1,00	0,16	243,8	0,036
	A/G	41 (57,8%)	51 (46,8%)	0,77 (0,40-1,50)			
	G/G	7 (9,9%)	21 (19,3%)	1,86 (0,69-5,08)			
Доминантная Dominant	A/A	23 (32,4%)	37 (33,9%)	1,00	0,83	245,4	
	A/G-G/G	48 (67,6%)	72 (66,1%)	0,93 (0,49-1,76)			
Рецессивная Recessive	A/A-A/G	64 (90,1%)	88 (80,7%)	1,00	0,081	242,4	
	G/G	7 (9,9%)	21 (19,3%)	2,18 (0,87-5,44)			
Сверхдоминантная Overdominant	A/A-G/G	30 (42,2%)	58 (53,2%)	1,00	0,15	243,4	
	A/G	41 (57,8%)	51 (46,8%)	0,64 (0,35-1,18)			
Лог-аддитивная Log-additive	–	–	–	1,19 (0,76-1,85)	0,45	244,9	
TGFB1 rs1800469							
Кодоминантная Codominant	C/C	35 (49,3%)	55 (50,5%)	1	0,18	244	0,019
	C/T	23 (32,4%)	44 (40,4%)	1,22 (0,63-2,35)			
	T/T	13 (18,3%)	10 (9,2%)	0,49 (0,19-1,24)			
Доминантная Dominant	C/C	35 (49,3%)	55 (50,5%)	1	0,88	245,4	
	C/T-T/T	36 (50,7%)	54 (49,5%)	0,95 (0,52-1,74)			
Рецессивная Recessive	C/C-C/T	58 (81,7%)	99 (90,8%)	1	0,26	242,3	
	T/T	13 (18,3%)	10 (9,2%)	1,45 (0,19-1,99)			
Сверхдоминантная Overdominant	C/C-T/T	48 (67,6%)	65 (59,6%)	1	0,28	244,3	
	C/T	23 (32,4%)	44 (40,4%)	1,41 (0,75-2,65)			
Лог-аддитивная Log-additive	–	–	–	0,81 (0,53-1,24)	0,34	244,5	
MMP3 rs6796620							
Кодоминантная Codominant	G/G	52 (80%)	83 (76,2%)	1	0,09	231,2	0,0001
	A/G	0 (0%)	5 (4,6%)	1,02 (0,31-3,39)			
	A/A	13 (20%)	21 (19,3%)	1,01 (0,47-2,19)			
Доминантная Dominant	G/G	52 (80%)	83 (76,2%)	1	0,55	233,6	
	A/G-A/A	13 (20%)	26 (23,9%)	1,25 (0,59-2,65)			
Рецессивная Recessive	G/G-A/G	52 (80%)	88 (80,7%)	1	0,91	234	
	A/A	13 (20%)	21 (19,3%)	0,95 (0,44-2,07)			
Сверхдоминантная Overdominant	G/G-A/A	65 (100%)	104 (95,4%)	1	0,03	229,2	
	A/G	0 (0%)	5 (4,6%)	0,80 (0,27-2,40)			
Лог-аддитивная Log-additive	–	–	–	1,05 (0,71-1,55)	0,8	233,9	

Таблица 2. Продолжение

Модель наследования	Генотип	Группа ЭО+	Группа контроля	ОШ (95% ДИ)	p-уровень	Индекс Акаике	PXB
MMP3 rs626750							
Кодоминантная Codominant	C/C	48 (67,6%)	60 (55%)	1	0,01	237,1	0,006
	C/T	23 (32,4%)	40 (36,7%)	1,39 (0,74-2,63)			
	T/T	0 (0%)	9 (8,3%)	0,77 (0,26-2,29)			
Доминантная Dominant	C/C	48 (67,6%)	60 (55%)	1	0,09	242,6	
	C/T-T/T	23 (32,4%)	49 (45%)	1,70 (0,91-3,18)			
Рецессивная Recessive	C/C-C/T	71 (100%)	100 (91,7%)	1	0,002	236,1	
	T/T	0 (0%)	9 (8,3%)	1,90 (1,09-3,29)			
Сверхдоминантная Overdominant	C/C-T/T	48 (67,6%)	69 (63,3%)	1	0,55	245,1	
	C/T	23 (32,4%)	40 (36,7%)	1,21 (0,64-2,27)			
Лог-аддитивная Log-additive	–	–	–		0,02	239,9	
MMP1 rs514921							
Кодоминантная Codominant	A/A	40 (56,3%)	57 (52,3%)	1	0,16	239,2	0,001
	A/G	30 (42,2%)	39 (35,8%)	0,91 (0,49-1,70)			
	G/G	1 (1,4%)	13 (11,9%)	9,12 (1,15-72,57)			
Доминантная Dominant	A/A	40 (56,3%)	57 (52,3%)	1	0,59	245,2	
	A/G-G/G	31 (43,7%)	52 (47,7%)	1,18 (0,65-2,15)			
Рецессивная Recessive	A/A-A/G	70 (98,6%)	96 (88,1%)	1	0,42	237,2	
	G/G	1 (1,4%)	13 (11,9%)	9,48 (1,21-74,16)			
Сверхдоминантная Overdominant	A/A-G/G	41 (57,8%)	70 (64,2%)	1	0,38	244,7	
	A/G	30 (42,2%)	39 (35,8%)	0,76 (0,41-1,40)			
Лог-аддитивная Log-additive	–	–	–	1,45 (0,89-2,36)	0,13	243,2	
LOC101927143 rs4290029							
–	G/G	50 (70,4%)	93 (85,3%)	1,00	0,17	239,7	0,04
	G/C	21 (29,6%)	16 (14,7%)	0,41 (0,20-0,85)			
TIMP2 rs2277698							
–	G/G	66 (93%)	106 (97,2%)	1	0,18	243,6	0,01
	A/G	5 (7%)	3 (2,8%)	0,37 (0,09-1,62)			

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, PXB — равновесие Харди-Вайнберга, ЭО — эпикардиальное ожирение.

отличий по возрасту, индексу массы тела, уровню систолического и диастолического давления, окружности талии и окружности бедер. При этом в группе с ЭО тЭЖТ была статистически значимо больше, чем в группе без ЭО в 1,8 раза, $p < 0,0001$.

В проведенных ранее исследованиях нами показано, что висцеральное ожирение характеризуется значимыми метаболическими нарушениями, происходит изменение уровней адипоцитокиновых факторов, участвующих в формировании липотоксического поражения миокарда, и существенно меняется профибротический статус [7]. Также у этих пациентов имеются нарушения механики ЛЖ как проявление раннего нарушения диастолической функции ЛЖ (при отсутствии ДД ЛЖ по данным трансторакальной ЭхоКГ с определением традиционных показателей) [8]. В связи с этим в данном исследовании нами проводился поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов фиброгенеза с риском развития ДД ЛЖ именно у пациентов с ЭО.

Не выявлено отклонений в распределении аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов от равновесия Харди-Вайнберга в группе сравнения. У пациентов с ЭО равновесие Харди-Вайнберга для всех полиморфизмов не соблюдалось, что не являлось технической ошибкой, а характеризует данную выборку.

Проведен анализ распространенности генотипов и моделей наследования в группе с ЭО ($n=70$) в сравнении с контрольной группой ($n=295$). Результаты данного анализа представлены в таблице 2. Выявлено, что в группе с ЭО в 2 раза чаще встречается носительство гомозиготного генотипа Т/Т (рецессивная модель наследования, $p=0,002$) в позиции rs626750 MMP3 в группе с ЭО.

Затем через $4,7 \pm 0,3$ года пациентам с общим ожирением была проведена ЭхоКГ для повторной оценки диастолической функции ЛЖ. В динамике ЭхоКГ не проведена трем пациентам по причине выбытия пациентов из исследования. По результатам ЭхоКГ

выявлено: индекс объема левого предсердия 35,04 [33,0; 39,7] мл/м², E 0,89 [0,98; 0,84] м/с, e' 0,09 [0,09; 0,11] см/с, E/e' 9,19 [10,0; 8,18] усл. ед., максимальная скорость трикуспидальной регургитации 2,66 [2,35; 2,88] м/с. У 20 пациентов зарегистрировано нарушение диастолической функции ЛЖ, из них 18 пациентов в группе с ЭО, 2 пациента из группы без ЭО.

При проведении анализа моделей наследования, а также сравнении генотипов в группах пациентов с ЭО с развившейся ДД ЛЖ (n=18) и без ДД ЛЖ (n=52) выявлено, что у пациентов с ЭО и развившей-

ся ДД ЛЖ в 3,4 раза чаще встречается носительство аллеля Т в гомозиготном состоянии (рецессивная модель наследования, p=0,02) rs1800469 *TGFB1*, таблица 3.

Обсуждение

Исследования генетических ассоциаций СН были весьма противоречивыми; может иметь место взаимодействие или синергизм нескольких генетических вариантов, которые вместе приводят к конечному патологическому фенотипу для СН. Понимание ро-

Таблица 3

Сравнительный анализ моделей наследования и сравнение вариантов генотипов в группах ЭО+ и ЭО-

Модель наследования	Генотип	Группа ЭО- без ДД	Группа ЭО+ с ДД	ОШ (95% ДИ)	p-уровень	Индекс Акаике	PXB
MMP9 rs17576							
Кодоминантная Codominant	A/A	7 (35%)	24 (33,8%)	1,00	0,67	101	0,022
	A/G	12 (60%)	39 (54,9%)	0,95 (0,33-2,74)			
	G/G	1 (5%)	8 (11,3%)	2,33 (0,25-21,98)			
Доминантная Dominant	A/A	7 (35%)	24 (33,8%)	1,00	0,92	99,8	
	A/G-G/G	13 (65%)	47 (66,2%)	1,05 (0,37-2,99)			
Рецессивная Recessive	A/A-A/G	19 (95%)	63 (88,7%)	1,0	0,37	99,1	
	G/G	1 (5%)	8 (11,3%)	2,41 (0,28-20,53)			
Сверхдоминантная Overdominant	A/A-G/G	8 (40%)	32 (45,1%)	1,0			
	A/G	12 (60%)	39 (54,9%)	0,81 (0,30-2,23)			
Лог-аддитивная Log-additive	–	–	–	1,22 (0,54-2,75)	0,63	99,6	
TGFB1 rs1800469							
Кодоминантная Codominant	C/C	14 (70%)	29 (40,9%)	1	0,049	95,8	0,014
	C/T	3 (15%)	28 (39,4%)	4,51 (1,17-17,39)			
	T/T	3 (15%)	14 (19,7%)	2,25 (0,56-9,14)			
Доминантная Dominant	C/C	14 (70%)	29 (40,9%)	1	0,63	99,6	
	C/T-T/T	6 (30%)	42 (59,1%)	1,39 (0,36-5,42)			
Рецессивная Recessive	C/C-C/T	17 (85%)	57 (80,3%)	1	0,02	94,4	
	T/T	3 (15%)	14 (19,7%)	3,38 (1,16-9,82)			
Сверхдоминантная Overdominant	C/C-T/T	17 (85%)	43 (60,6%)	1	0,032	95,2	
	C/T	3 (15%)	28 (39,4%)	3,69 (0,99-13,76)			
Лог-аддитивная Log-additive	–	–	–	1,93 (0,91-4,07)	0,069	96,5	
MMP3 rs6796620							
Кодоминантная Codominant	G/G	16 (88,9%)	51 (78,5%)	1,00	0,37	90,8	0,0002
	A/G	0 (0%)	3 (4,6%)	0,94 (0,30-2,94)			
	A/A	2 (11,1%)	11 (16,9%)	1,73 (0,35-8,61)			
Доминантная Dominant	G/G	16 (88,9%)	51 (78,5%)	1	0,3	89,7	
	A/G-A/A	2 (11,1%)	14 (21,5%)	2,20 (0,45-10,71)			
Рецессивная Recessive	G/G-A/G	16 (88,9%)	54 (83,1%)	1	0,53	90,4	
	A/A	2 (11,1%)	11 (16,9%)	1,63 (0,33-8,13)			
Сверхдоминантная Overdominant	G/G-A/A	18 (100%)	62 (95,4%)	1	0,22	89,3	
	A/G	0 (0%)	3 (4,6%)	0,77 (0,26-2,29)			
Лог-аддитивная Log-additive	–	–	–	1,41 (0,62-3,23)	0,39	90,1	
MMP3 rs626750							
–	C/C	12 (60%)	51 (71,8%)	1,00	0,32	98,9	0,035
	C/T	8 (40%)	20 (28,2%)	0,59 (0,21-1,65)			

Таблица 3. Продолжение

Модель наследования	Генотип	Группа ЭО- без ДД	Группа ЭО+ с ДД	ОШ (95% ДИ)	p-уровень	Индекс Акаике	PXB
MMP1 rs514921							
Кодоминантная Codominant	A/A	8 (40%)	43 (60,6%)	1	0,26	99,2	0,002
	A/G	11 (55%)	26 (36,6%)	0,44 (0,16-1,24)			
	G/G	1 (5%)	2 (2,8%)	0,37 (0,03-4,61)			
Доминантная Dominant	A/A	8 (40%)	43 (60,6%)	1	0,1	97,2	
	A/G-G/G	12 (60%)	28 (39,4%)	0,43 (0,16-1,20)			
Рецессивная Recessive	A/A-A/G	19 (95%)	69 (97,2%)	1	0,65	99,6	
	G/G	1 (5%)	2 (2,8%)	0,55 (0,05-6,41)			
Сверхдоминантная Overdominant	A/A-G/G	9 (45%)	45 (63,4%)	1	0,14	97,7	
	A/G	11 (55%)	26 (36,6%)	0,47 (0,17-1,29)			
Лог-аддитивная Log-additive	–	–	–	0,50 (0,21-1,19)	0,12	97,4	
LOC101927143 rs4290029							
–	G/G	15 (75%)	48 (67,6%)	1	0,52	99,4	0,019
	G/C	5 (25%)	23 (32,4%)	1,44 (0,47-4,44)			
TIMP2 rs2277698							
–	G/G	20 (100%)	66 (93%)	1	0,11	97,3	0,01
	A/G	0 (0%)	5 (7%)	0,80 (0,27-2,40)			

Сокращения: ДД — диастолическая дисфункция, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, PXB — равновесие Харди-Вайнберга, ЭО — эпикардальное ожирение.

ли, которую генетические варианты играют в развитии СН, имеет важное значение для индивидуальных профилактических и терапевтических стратегий.

В данном исследовании выявлено, что у пациентов с ЭО для гена *MMP3* в сайте rs626750 в 2 раза чаще встречается носительство аллеля Т в гомозиготном состоянии (рецессивная модель наследования, $p=0,0022$). Имеются данные об однонуклеотидных полиморфизмах, которые происходят в областях промотора *MMP*, которые связаны с общими уровнями *MMP* и влияют на сердечно-сосудистые исходы [9]. Полиморфный вариант *MMP-3* считается регулятором в развитии инфаркта миокарда и исходов СН [10]. Изучалось влияние *MMP-3* на выживаемость у пациентов с СН с ишемической и неишемической кардиомиопатией, и выявлено, что оно различается. Аллель 6А *MMP-3* является независимым предиктором сердечной смертности у пациентов с неишемической СН. Напротив, нет доказательств какого-либо влияния генотипа сайта -1171 на сердечные события у пациентов с ишемической кардиомиопатией [10].

В динамике через $4,7 \pm 0,3$ года ДД ЛЖ выявлена у 18 пациентов в группе с ЭО и у 2 в группе без ЭО. При анализе моделей наследования, а также сравнении генотипов в группах пациентов с ЭО с развившейся ДД ЛЖ ($n=18$) и у пациентов без ЭО и без ДД ЛЖ ($n=52$) выявлено, что у пациентов с ЭО и развившейся ДД ЛЖ в 3,4 раза чаще встречается носительство аллеля Т в гомозиготном состоянии (рецес-

сивная модель наследования, $p=0,02$) для rs1800469 *TGFB1*, что вносит вклад в формирование профибротического статуса с последующим развитием кардиофиброза и ДД ЛЖ. Данных о влиянии полиморфизма *TGFB1* на развитие фиброза миокарда крайне мало, имеются лишь единичные данные, полученные на ограниченных выборках. Так, в одном из исследований, проведенном на смешанной популяции западной части России, проанализирована генетическая предрасположенность к фиброзу миокарда у реципиентов трансплантата сердца, и обнаружены значимые ассоциации между этим признаком и носительством минорного аллеля *TGFB1* s1800470 [11].

Дальнейшие исследования на большем количестве пациентов позволят получить более подробные характеристики влияния полиморфизмов одного нуклеотида на формирование фиброза у пациентов с ожирением.

Ограничения исследования. Потенциальные ограничения настоящего исследования при оценке ассоциаций полиморфных вариантов генов фиброгенеза с развитием ДД ЛЖ у пациентов с ожирением включают ограниченную выборку пациентов, включением пациентов только мужского пола, проведением исследования в одном центре.

Заключение

В настоящем исследовании выявлены различия во встречаемости носительства аллеля Т в гомозиготном состоянии (рецессивная модель наследования) для rs626750 *MMP3* у пациентов с ЭО в сравнении

с контрольной группой. Также выявлено, что у пациентов с ЭО, у которых развилась ДД ЛЖ, чаще встречается носительство аллеля Т (рецессивная модель наследования) гена *TGFB1* rs1800469, что, вероятно, вносит вклад в формирование кардиофиброза и развития ДД ЛЖ.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00305 "Патофизиологические особенности формирования остеосаркопенического ожирения при мультифокальном атеросклерозе как маркера биологического старения".

Литература/References

1. Gavryushina SV, Ageev FT. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: epidemiology, patient "portrait", clinic, and diagnostics. *Kardiologiya*. 2018;58(4S):55-64. (In Russ.) Гаврюшина С.В., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, "портрет" больного, клиника, диагностика. *Кардиология*. 2018;58(4S):55-64. doi:10.18087/cardio.2467.
2. Pecherina TB, Kutikhin AG. Biomarkers of myocardial fibrosis and their genetic regulation in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3933. (In Russ.) Печерина Т.Б., Кутихин А.Г. Биомаркеры фиброза миокарда и их генетическое регулирование у пациентов с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3933. doi:10.15829/1560-4071-2020-3933.
3. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.
4. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA. ASE Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(1):1-64. doi:10.1016/j.echo.2018.06.004.
5. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. *JASE*. 2009;22(12):1311-9. doi:10.1016/j.echo.2009.10.013.
6. Goncharova IA, Pecherina TB, Markov AV, et al. Fibrogenesis Genes and Susceptibility to Coronary Atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2018;58(8):33-44. (In Russ.) Гончарова И.А., Печерина Т.Б., Марков А.В. и др. Роль генов фиброгенеза в формировании подверженности к коронарному атеросклерозу. *Кардиология*. 2018;58(8):33-44. doi:10.18087/cardio.2018.8.10160.
7. Gritsenko OV, Chumakova GA, Gruzdeva OV, Shevlyakov IV. The relationship of epicardial obesity and levels of cardiac fibrosis markers. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(4):13-9. (In Russ.) Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Груздева О.В., Шевляков И.В. Взаимосвязь эпикардального ожирения и уровней маркеров фиброза миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(4):13-9. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-13-19.
8. Gritsenko OV, Chumakova GA, Trubina EV. Early diagnosis of myocardial fibrosis in patients with epicardial obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4281. (In Russ.) Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Трубина Е.В. Возможности ранней диагностики фиброза миокарда у больных с эпикардальным ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4281. doi:10.15829/1560-4071-2021-4281.
9. Li T, Lv Z, Jing JJ, et al. Matrix metalloproteinase family polymorphisms and the risk of aortic aneurysmal diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clin Genet*. 2018;93(1):15-32. doi:10.1111/cge.13050.
10. Velho FM, Cohen CR, Santos KG, et al. Polymorphisms of matrix metalloproteinases in systolic heart failure: Role on disease susceptibility, phenotypic characteristics, and prognosis. *J Card Fail*. 2011;17(2):115-21. doi:10.1016/j.cardfail.2010.09.017.
11. Gichkun OE, Shevchenko OP, Kurabekova RM, et al. The rs1800470 Polymorphism of the *TGFB1* Gene Is Associated with Myocardial Fibrosis in Heart Transplant Recipients. *Acta Naturae*. 2021;13(4):42-6. doi:10.32607/actanaturae.11469.

Некомпактная и дилатационная кардиомиопатия: генотип-фенотипические и прогностические различия

Вайханская Т.Г.¹, Сивицкая Л.Н.², Левданский О.Д.³, Курушко Т.В.¹, Даниленко Н.Г.³

Цель. Изучить и сравнить генотип-фенотипические признаки у пациентов с некомпактной кардиомиопатией (НКМП) и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), провести сравнительный анализ клинических исходов и 5-летней кумулятивной выживаемости пациентов с НКМП и ДКМП.

Материал и методы. В исследование включили 144 неродственных пациента с кардиомиопатией: НКМП (n=74) и ДКМП (n=70). Средний возраст — медиана 39 [30; 49] лет; фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 30,5 [24; 46]%; 96/66,7% мужчин. Комплексное клиническое обследование включало электрокардиографию, мониторинг по Холтеру, эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию сердца, коронароангиографию, ДНК-диагностику (NGS+Sanger), каскадный семейный скрининг и cosegregation analysis. Для оценки клинических исходов группу НКМП разделили на 2 подтипа в соответствии с исходной систолической функцией ЛЖ (НКМП с фенотипом ДКМП — 50 лиц с ФВ ЛЖ ≤49%; и изолированная НКМП — 24 пациента с ФВ ЛЖ ≥50%). Неблагоприятные события — кардиоваскулярная смерть, трансплантация сердца (ТС), устойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, успешная сердечно-легочная реанимация, мозговые тромбоэмболические осложнения (ТЭО) — приняты в качестве комбинированной конечной точки (кКТ). Период наблюдения составил 62 мес. (медиана).

Результаты. Среди пациентов с ФВ ЛЖ ≤49% при 5-летнем наблюдении кКТ достигли 37 (74,0%) лиц из 50 пациентов с фенотипом НКМП/ДКМП и 41 (58,6%) пациент из 70 лиц с ДКМП; из 24 пациентов с НКМП при ФВ ЛЖ ≥50% (медиана ФВ =56 [51; 61]%) кКТ достигли 2 (8,3%) больных ($\chi^2=28,8$; $p=0,001$). В группе НКМП/ДКМП с ФВ ЛЖ ≤49% выявлен более высокий уровень патогенных генетических вариантов (64% vs 41,4%/ДКМП vs 29,2%/НКМП; $\chi^2=11,4$; $p=0,003$), цереброваскулярных ТЭО ($\chi^2=11,8$; $p=0,003$) и ТС ($\chi^2=10,6$; $p=0,005$). Результаты анализа 5-летней выживаемости (Каплана-Майера) продемонстрировали худший прогноз НКМП с ФВ ЛЖ ≤49% по сравнению с ДКМП (log rang: $\chi^2=11,5$; $p=0,001$) и изолированной НКМП (log rang: $\chi^2=17,02$; $p=0,0001$). Ген-позитивность в общей когорте (n=144) также была ассоциирована с худшим прогнозом (log rang: $\chi^2=5,38$; $p=0,02$).

Заключение. В представленном исследовании пациенты с дилатационным подтипом НКМП показали худший прогноз по сравнению с ДКМП и изолированной НКМП. Прогрессирование сердечной недостаточности и мозговые ТЭО были самыми распространенными осложнениями у пациентов с НКМП/ДКМП.

Ключевые слова: некомпактная кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, фенотип, генотип, тромбоэмболические осложнения, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГУ Республиканский научно-практический центр "Кардиология", Минск, Беларусь; ²Центр Здоровья Геномед, Варшава, Польша; ³ГНУ Институт генетики и цитологии Национальной Академии наук Беларуси, Минск, Беларусь.

Вайханская Т.Г.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0002-2127-8525, Сивицкая Л.Н. — к.б.н., специалист по секвенированию, ORCID: 0000-0001-6359-4967, Левданский О.Д. — к.б.н., с.н.с. лаборатории, ORCID: 0000-0002-3325-0917, Курушко Т.В. — врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5727-3219, Даниленко Н.Г. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3270-3080.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tat_vaiKh@mail.ru

AB — атриовентрикулярный, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, кКТ — комбинированная конечная точка, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМ — некомпактный миокард, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, СЛР — сердечно-легочная реанимация, СН — сердечная недостаточность, ТС — трансплантация сердца, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, уЖТ — устойчивая желудочковая тахикардия, ФВ — фракция выброса, ФЖ — фибрилляция желудочков, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ — холтеровское мониторирование, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, LGE — отсроченное накопление гадолиния, TAPSE — систолическая экскурсия, амплитуда движения в плоскости кольца трикуспидального клапана.

Рукопись получена 16.08.2022

Рецензия получена 18.09.2022

Принята к публикации 04.10.2022



Для цитирования: Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Левданский О.Д., Курушко Т.В., Даниленко Н.Г. Некомпактная и дилатационная кардиомиопатия: генотип-фенотипические и прогностические различия. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5191. doi:10.15829/1560-4071-2022-5191. EDN ELLQOM

Non-compaction and dilated cardiomyopathy: genotypic, phenotypic and prognostic differences

Vaykhanskaya T. G.¹, Sivitskaya L. N.², Levdansky O. D.³, Kurushko T. V.¹, Danilenko N. G.³

Aim. To study and compare genotypic and phenotypic signs in patients with non-compaction cardiomyopathy (NCM) and dilated cardiomyopathy (DCM), to conduct a comparative analysis of clinical outcomes and 5-year cumulative survival of patients with NCM and DCM.

Material and methods. The study included 144 unrelated patients with cardiomyopathy: NCM (n=74) and DCM (n=70). Mean age was 39 [30; 49] years (men, 96 (66,7%); left ventricular ejection fraction (LVEF) was 30,5 [24; 46]%. A comprehensive clinical examination included electrocardiography, Holter monitoring, echocardiography, cardiac magnetic resonance imaging, coronary angiography, DNA diagnostics (NGS+Sanger), cascade screening, and cosegregation analysis. To assess clinical outcomes, the NCM group was

divided into 2 subtypes according to baseline LV systolic function (NCM/DCM phenotype — 50 individuals with LVEF ≤49%; and isolated NCM — 24 patients with LVEF ≥50%). The following adverse events were assessed as the composite endpoint: cardiovascular death, heart transplantation (HT), sustained ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, successful cardiopulmonary resuscitation, cerebral thromboembolism. The follow-up period was 62 months.

Results. Among patients with LVEF ≤49% at a 5-year follow-up, 37 (74,0%) of 50 patients with the NCM/DCM phenotype and 41 (58,6%) of 70 patients with DCM achieved composite endpoint. Out of 24 patients with NCM with LVEF ≥50% (median LVEF, 56 [51; 61]%), 2 (8,3%) patients achieved composite endpoint ($\chi^2=28,8$; $p=0,001$). In the NCM/DCM group with LVEF ≤49%, a higher level

of pathogenic genetic variants (64% vs 41,4%/DCM vs 29,2%/NCM; $\chi^2=11,4$; $p=0,003$), cerebral thromboembolism ($\chi^2=11,8$; $p=0,003$) and HT ($\chi^2=10,6$; $p=0,005$). The results of the 5-year survival analysis (Kaplan-Meier) showed a worse prognosis for NCM with LVEF $\leq 49\%$ compared with DCM (log rang: $\chi^2=11,5$; $p=0,001$) and isolated NCM (log rang: $\chi^2=17,02$; $p=0,0001$). In the overall cohort ($n=144$), gene-positivity was also associated with worse prognosis (log rang: $\chi^2=5,38$; $p=0,02$).

Conclusion. In the present study, patients with dilated subtype of NCM showed a worse prognosis compared with DCM and isolated NCM. Heart failure progression and cerebral thromboembolism were the most common complications in patients with NCM/DCM.

Keywords: non-compaction cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, phenotype, genotype, thromboembolic events, prognosis.

Relationships and Activities: none.

¹Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus; ²Genomed Health Care Centre, Warsaw, Poland; ³Institute of Genetics and Cytology, Minsk, Belarus.

Vaykhanskaya T.G.* ORCID: 0000-0002-2127-8525, Sivitskaya L.N. ORCID: 0000-0001-6359-4967, Levitskiy O.D. ORCID: 0000-0002-3325-0917, Kurushko T.V. ORCID: 0000-0001-5727-3219, Danilenko N.G. ORCID: 0000-0002-3270-3080.

*Corresponding author: tat_vai_kh@mail.ru

Received: 16.08.2022 **Revision Received:** 18.09.2022 **Accepted:** 04.10.2022

For citation: Vaykhanskaya T.G., Sivitskaya L.N., Levitskiy O.D., Kurushko T.V., Danilenko N.G. Non-compaction and dilated cardiomyopathy: genotypic, phenotypic and prognostic differences. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5191. doi:10.15829/1560-4071-2022-5191. EDN ELLQOM

Ключевые моменты

- Пациенты с изолированной некомпактной кардиомиопатией (НКМП) имеют относительно благоприятный вариант развития заболевания и лучший 5-летний прогноз.
- Для дилатационного подтипа НКМП характерны специфические признаки — высокая распространенность электрокардиографического феномена фрагментации QRS, склонность к мозговым тромбоэмболическим осложнениям и худший прогноз по сравнению с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).
- Пациенты с НКМП/ДКМП имеют более высокий уровень выявления патогенных генетических вариантов. При значимом совпадении генов, ассоциированных с НКМП, и ДКМП, идентифицированы специфичные гены, варианты которых связаны в первую очередь с фенотипом НКМП (*HCN4*, *ACTN2* и *PRDM16*).

Key messages

- Patients with isolated non-compaction cardiomyopathy (NCM) have a relatively favorable disease course and a better 5-year prognosis.
- Dilated NCM is characterized by a high prevalence of fragmented QRS, a tendency to cerebral thromboembolic events and a worse prognosis compared with dilated cardiomyopathy (DCM).
- Patients with NCM/DCM have a higher detection rate of pathogenic genetic variants. With a significant overlap of genes associated with both NCM and DCM, specific genes have been identified whose variants are primarily associated with the NCM phenotype (*HCN4*, *ACTN2*, and *PRDM16*).

Некомпактная кардиомиопатия (НКМП) — редкое заболевание миокарда левого желудочка (ЛЖ) (и/или правого желудочка (ПЖ)) с двухслойной структурой, характеризующейся губчатым эндокардиальным слоем (с выраженными трабекулами и глубокими межтрабекулярными углублениями) и более тонким уплотненным эпикардиальным слоем. Со времени публикации первых работ, в которых был использован термин "изолированная некомпактность миокарда левого желудочка", прошло более трёх десятилетий, однако эта форма кардиомиопатии (КМП) по-прежнему вызывает больше вопросов, чем ответов. Является ли НКМП самостоятельной КМП или морфологическим синдромом? НКМП — это специфическое генетическое заболевание? Какие из множества критериев и классификаций использовать? Отличается ли прогноз НКМП от других форм

КМП? Является ли НКМП независимым фактором риска инсульта и системных тромбоэмболий [1, 2]?

Учитывая отсутствие унифицированных критериев и единого определения НКМП, сложно оценить реальную заболеваемость. Эпидемиология НКМП точно неизвестна — по разным оценкам, уровень распространения выше у детей — от 4,8% до 9,2%, у взрослых уровень ниже — от 4,1% (по данным европейского регистра КМП EORP) до 5% (немецкий реестр Torch) [3, 4]. Оценка распространенности зависит от метода популяционного исследования и от критериев диагностики, используемых при визуализации сердца. Термин "изолированный некомпактный миокард" (НКМ) применяется некоторыми авторами для описания морфологических аномалий без нарушения функции ЛЖ и НКМП — при сочетании НКМ с дисфункцией ЛЖ [5, 6]. Однако не только дефиниции НКМП являются спорными, отличаются и классификации — Европейским обществом кардиологов (ESC) НКМП принята как "неклассифицируемая кардиомиопатия", Американской

кардиологической ассоциацией (АНА) — как "генетическая кардиомиопатия" [7, 8]. В классификации MOGE(S) предусмотрено буквенно-кодовое описание морфологии для фенотипов изолированного НКМ с сохранной систолической функцией без дилатации ЛЖ (M_{LVNC}), для НКМ с дилатированным ЛЖ и сократительной дисфункцией (M_{LVNC-D}), для НКМ с гипертрофией ЛЖ (M_{LVNC-H}) и рестриктивным фенотипом (M_{LVNC-R}), для некомпактного аритмогенного ПЖ (M_{RVNC-A}) [9]. НКМП является крайне гетерогенной морфологической аномалией в популяции взрослых и детей, поэтому эксперты рабочей группы Arbustini E, et al. (2016) предложили детализированную классификацию с выделением 7 основных подтипов (включая приобретенные и потенциально обратимые НКМП; НКМП ПЖ или бивентрикулярные формы) [10]. Позже авторы van Waning J, et al. (2019) для нормирования системного анализа разделили НКМП на четыре подтипа: изолированная НКМП, гипертрофическая НКМП/ГКМП, дилатационная НКМП/ДКМП и смешанная НКМП/ГКМП/ДКМП [11].

Известно, что НКМП ассоциирована с генетическими синдромами, включающими врожденные пороки сердца, нейромышечные расстройства и лицевые дисморфизмы [11]. К настоящему времени все больше появляется данных, свидетельствующих в пользу генетической природы НКМП. Зарегистрированы мутации в >40 генах, кодирующих белки саркомера, Z-диска, цитоскелета, ионных каналов, митохондрий. Описаны случаи даже хромосомных дефектов. Опубликованы работы с доказательной базой, подтверждающей значимость генотип-фенотипических корреляций и строгой взаимосвязи мутаций в гене ионных каналов (*HCN4*, активируемый гиперполяризацией циклический нуклеотид калиевого канала 4), титине (*TTN*) и ламине A/C (*LMNA*) с высокой частотой развития тяжелой сердечной недостаточности (СН) и желудочковых тахикардий [11-13].

Клиническая картина НКМП отличается значительным разнообразием и варьирует от минимальных симптомов до терминальной стадии СН, летальных аритмий, внезапной сердечной смерти (ВСС) и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) (инсульт, транзиторная ишемическая атака, периферические эмболии, мезентериальные и почечные тромбозы, инфаркт миокарда) [1, 2, 10-14]. Частота тромбоэмболий у больных с НКМП составляет примерно 15%. В ретроспективном исследовании в когорте из 169 пациентов с НКМП у 15% лиц зарегистрированы ТЭО: 92% из них перенесли инсульт и 8% лиц — периферическую эмболию; среди 18 пациентов с инсультом, только у 7 (39%) лиц зарегистрирована фибрилляция предсердий (ФП), в то время как у 14 (78%) пациентов наблюдалась систоличе-

ская дисфункция ЛЖ [14]. Частота ФП у пациентов с НКМП составляет от 25% до 30%, чаще наблюдается у пациентов со сниженной систолической функцией ЛЖ [15]. Однако до сих пор остается спорным вопрос о том, является ли НКМП самостоятельным и независимым фактором риска инсульта и системных ТЭО. Желудочковые тахикардии встречаются в половине случаев НКМП. Так, по данным мета-анализа 2022г, включающего 135 пациентов с НКМП, желудочковая тахикардия (ЖТ) зарегистрирована в 68% случаев, в т.ч. в 19% из них обнаружена полиморфная ЖТ, в 23% случаев мономорфных ЖТ эктопический субстрат соответствовал зонам НКМ, 83% устойчивых ЖТ были связаны с механизмом re-entry, а 17% — с фокусным механизмом [16].

Таким образом, пациенты с НКМП имеют широкий спектр клинических проявлений — от бессимптомной формы до симптомов тяжелой СН, от клинически незначимой экстрасистолии до жизнеугрожающих аритмий/ВСС, ФП и ТЭО [1-8]. В большинстве опубликованных исследований авторы анализировали когорты НКМП в целом, без деления их на подтипы, что приводило к погрешностям при сравнении фенотипов и генотипов, к неоднозначной оценке клинических исходов и прогноза НКМП в разных работах и, в итоге, — к противоречивым результатам [13, 17, 18]. К настоящему времени опубликовано несколько исследований, в которых представлены результаты сравнительного анализа среднесрочных прогнозов НКМП и других форм КМП, в частности, сравнение с дилатационной КМП (ДКМП) и гипертрофической КМП, однако вопрос о различиях в прогнозах НКМП и ДКМП все еще является предметом обсуждения [18-20].

Цель исследования: изучение генетических и фенотипических признаков у пациентов с НКМП и ДКМП, сравнительный анализ клинических исходов и кумулятивной выживаемости пациентов с НКМП и ДКМП.

Материал и методы

В проспективное исследование включили 144 неродственных пациента с КМП: НКМП (n=74) и ДКМП (n=70). Всем пациентам (39 [30; 49] лет; 96/66,7% мужчин; фракция выброса (ФВ) ЛЖ 30,5 [24; 46]%; конечно-диастолический диаметр ЛЖ 67,7 [61; 74] мм; период наблюдения 62 [56; 79] мес.) проведен комплекс клинико-инструментальных исследований: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование (ХМ), магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, коронароангиография, генотипирование (ДНК-диагностика с помощью метода секвенирования нового поколения с последующей верификацией выявленных вариантов по методу Sanger), каскадный семейный скрининг и косегрегационный анализ.

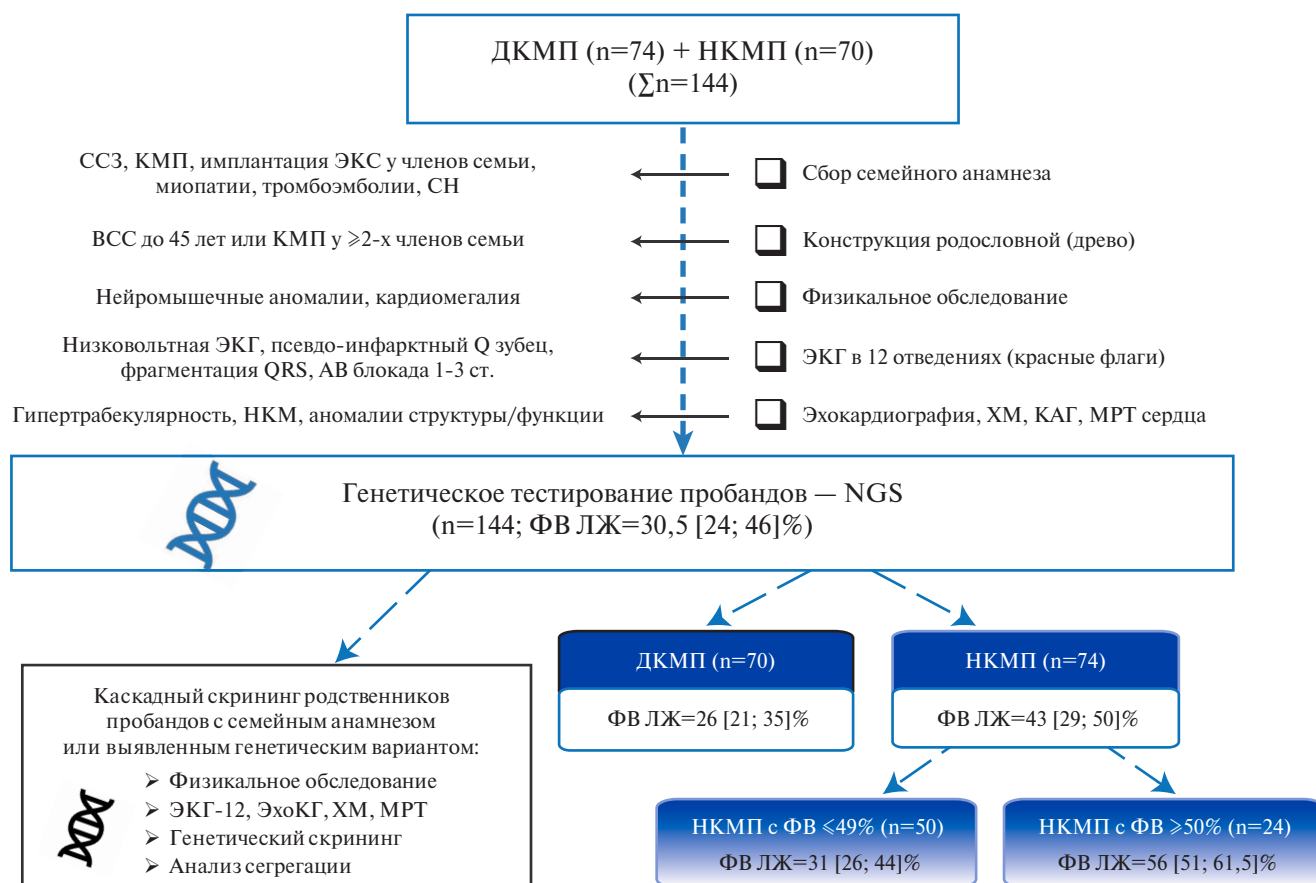


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КАГ — коронароангиография, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМ — некомпактный миокард, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ХМ — холтеровское мониторирование, ЭКГ — электрокардиография, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография.

Диагноз НКМП верифицировали на основании 3 из 5 морфологических критериев — ЭхоКГ (Jenni/Stöllberger) и МРТ (Petersen/Jacquier/Gröthof) — с подтверждением диагноза ≥1 облигатным клиническим признаком (семейный анамнез, нейромышечные расстройства, аномальная ЭКГ, аритмии, СН или ТЭО) [1, 6]. Заболевание ДКМП диагностировали в соответствии с рекомендациями экспертов рабочей группы ESC в тех случаях, когда бивентрикулярная систолическая дисфункция и дилатация камер сердца не были связаны с известными объяснимыми причинами — перегрузкой давлением или объемом, клапанными аномалиями, ишемической болезнью сердца. Для установления семейной формы заболевания применяли критерии Pinto Y, et al. (2016) [21].

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. При включении в исследование у всех участников (в т.ч. у родственников пробандов) было получено письменное информированное согласие. Исследование выполнено в соот-

ветствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Геномная ДНК пациентов была использована для высокопроизводительного секвенирования (NGS, таргетная кардиопанель, 174 генов) на приборе MiSeq System (Illumina Inc., San Diego, US). Патогенность идентифицированных мутаций определяли согласно рекомендациям Американского колледжа медицинской генетики (ACMG) с классификацией вариантов на 5 категорий: патогенные (pathogenic variant, PV), вероятно патогенные (likely pathogenic variant, LPV), варианты неопределённой клинической значимости (variant of unknown significance, VUS), вероятно доброкачественные и доброкачественные [22]. В 12 (8,33%) случаях пробандам с признаками аутосомно-доминантного наследования семейной болезни, в отсутствии патогенных генетических находок при таргетном исследовании, проведено полноэкзомное секвенирование.

Таблица 1

Клиническая характеристика 144 пациентов, включенных в исследование

Клинико-инструментальный параметр	Me [Q25; Q75], n (%)	
Нозология и количество пациентов, n (%)	НКМП, n=74 (51,4)	ДКМП, n=70 (48,6)
Семейная форма заболевания, n (%)	26 (35,1)	29 (41,4)
Возраст, годы	37 [31; 52]	40 [31; 56]
Возраст дебюта заболевания, годы	36 [30; 47]	39 [30; 49]
Пол мужской, n (%)	45 (60,8)	51 (72,9)
Синкопе в анамнезе, n (%)	29 (39,2)	11 (15,7)
Эпизоды сердечно-легочной реанимации, n (%)	10 (13,5)	6 (8,57)
Фракция выброса левого желудочка, %	39 [30; 46]	20,7 [26; 35]
Трансплантация сердца, n (%)	28 (37,8)	26 (37,1)
Полная блокада левой ножки пучка Гиса, n (%)	25 (33,8)	41 (58,6)
Имплантация девайса (СРТ-Д, КВД), n (%)	17 (23)	22 (31,4)
Функциональный класс по NYHA	2,5 [1,7; 3,5]	2,7 [2; 4]

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КВД — кардиовертер-дефибриллятор, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, СРТ-Д — дефибриллятор с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии.

Для оценки клинических исходов группу НКМП (n=74; ФВ 43 [29; 50]%), учитывая гетерогенность фенотипа, разделили на два подтипа в соответствии с контрактильной функцией и размерами ЛЖ по данным ЭхоКГ: НКМП с признаками дилатационного подтипа — НКМП/ДКМП (50 лиц с ФВ ЛЖ $\leq 49\%$) и изолированная НКМП с сохраненной систолической функцией (24 пациента с ФВ $\geq 50\%$). Неблагоприятные события, такие как: кардиоваскулярная смерть, трансплантация сердца (ТС), устойчивая ЖТ/фибрилляция (уЖТ/ФЖ), успешная сердечно-легочная реанимация (СЛР) и мозговые ТЭО были приняты в качестве комбинированной конечной точки (кКТ).

Статистический анализ данных проведен с помощью программы SPSS 23.0 (IBM, США). Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [Q25; Q75]. Сравнение количественных показателей в трех группах проведено с помощью критерия Краскала-Уоллиса. Качественные показатели представлены частотами и процентами в группах. При оценке таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат (χ^2). Для оценки выживаемости использован метод построения кривых Каплана-Майера с определением кумулятивной 5-летней бессобытийной выживаемости. Сравнения групп проводились по лог-ранк критерию (Mantel-Cox). С помощью ROC анализа и построения характеристических кривых проведена оценка качества бинарных моделей классификации, определены независимые предикторы риска и точки отсечения количественных показателей — факторов риска неблагоприятных исходов. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Клиническая характеристика пациентов с ДКМП и НКМП, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

В представленной когорте преобладали пациенты мужского пола, анализируемые группы были сопоставимы по возрасту (37 [31; 52] лет vs 40 [31; 56] лет; $p=0,57$) и уровню распространенности семейной формы заболевания (35,1% vs 41,4%; $p=0,72$). Несмотря на более частые эпизоды синкопе в анамнезе у пациентов с НКМП (39,2% vs 15,7%; $p=0,003$), в группах не отмечалось существенных различий по количеству желудочковой эктопии по данным ХМ (желудочковая экстрасистолия (ЖЭС)/сут.: 470 [44; 1910] vs 582 [47; 3710]; $p=0,11$), по частоте регистрации устойчивой ЖТ ($\chi^2=1,33$; $p=0,52$) и дефектов атриовентрикулярной (АВ) проводимости ($\chi^2=0,72$; $p=0,71$).

Пациенты в анализируемом периоде наблюдения получали базовую стандартную терапию СН: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (76,4%), бета-адреноблокаторы (97,3%), петлевые диуретики (26,4%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (70,1%), непрямые антикоагулянты (30,5%) и сакубитрил/валсартан (16,7%).

Результаты

Пациенты с ДКМП исходно отличались более тяжелыми симптомами СН, дилатацией и систолической дисфункцией ЛЖ, прогрессированием негативного ремоделирования желудочков в 5-летнем периоде наблюдения. Так, по данным МРТ сердца конечно-диастолический объем ЛЖ в группе ДКМП составил 246 [190; 310] мл vs 191 [149; 258] мл в подгруппе НКМП/ДКМП vs 125 [104; 137] мл в подгруппе НКМП ($p=0,001$); конечно-систолический объем ЛЖ в группе ДКМП составил 180 [126; 235] мл vs 127 [92,5; 187] мл в подгруппе НКМП/ДКМП vs 52 [42; 63] мл в подгруппе НКМП ($p=0,001$); соответственно, самая низкая ФВ ЛЖ наблюдалась

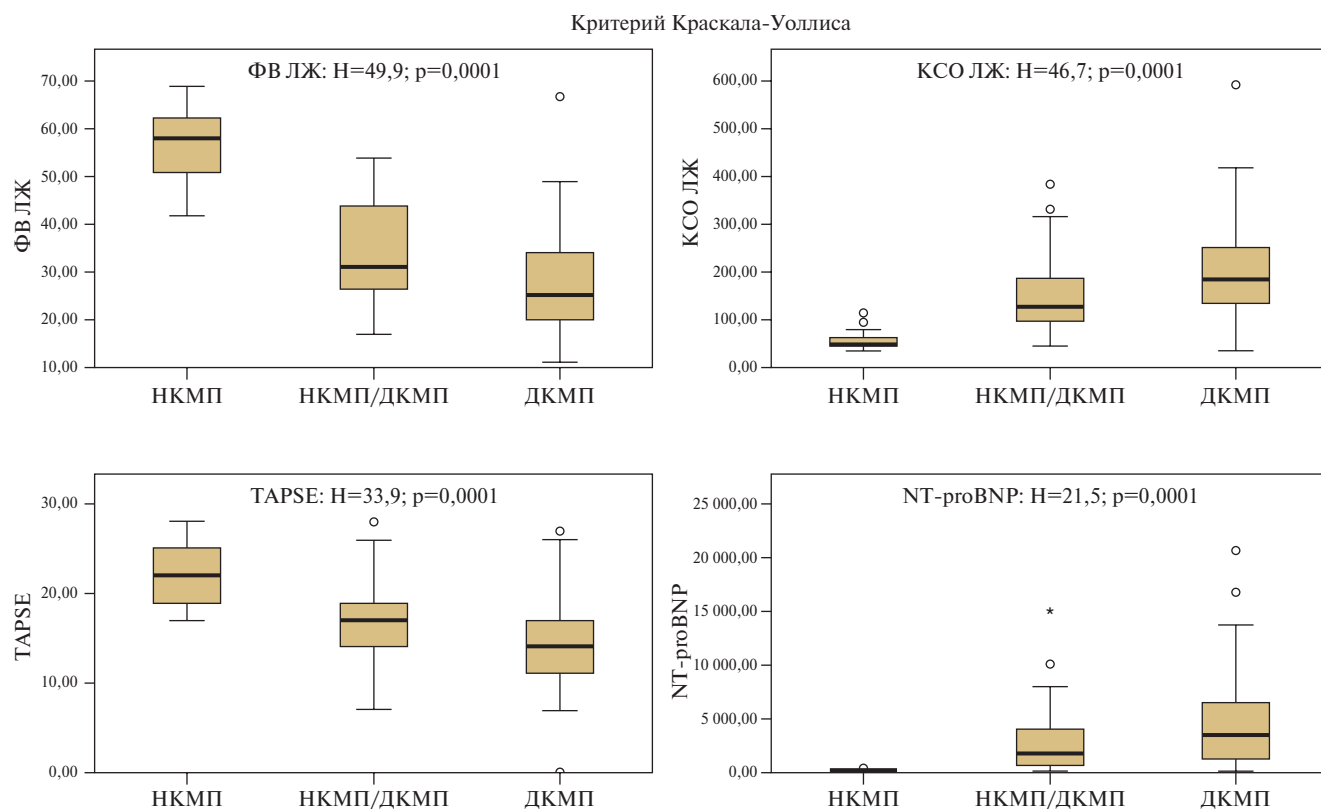


Рис. 2. Сравнительные графики распределения дискриминантных показателей в группах изолированной НКМП, ДКМП и НКМП/ДКМП.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, НКМП/ДКМП — некомпактная кардиомиопатия с признаками дилатационной кардиомиопатии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NT-proBNP — N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида, TAPSE — систолическая экскурсия, амплитуда движения в плоскости кольца трикуспидального клапана.

в группе ДКМП (26 [27; 35]% и 31 [26; 44]% vs 56 [51; 62]%; $p=0,001$). Более выраженная сократительная дисфункция ПЖ по оценке систолической экскурсии в плоскости трикуспидального кольца (TAPSE) выявлена в группе ДКМП (14 [11; 18] мм) в сравнении с подгруппами НКМП/ДКМП (17 [13,5; 19] мм) и изолированной НКМП (22 [19; 25] мм; $p=0,001$). Значимо более выраженные симптомы СН по данным теста 6-мин ходьбы ($N=17,9$; $p=0,001$) и по уровню биомаркеров миокардиального стресса (NT-proBNP: $N=21,5$; $p=0,0001$) также доминировали в группе пациентов с ДКМП (рис. 2).

По данным цифровой ЭКГ-12 (Intecard 7.3, ВУ) распространенность маркеров электрической нестабильности миокарда и их количественные параметры (микровольтная альтернация Т волны, индексы ускорения и замедления сердечного ритма, пространственный угол QRS-T, показатели турбулентности сердечного ритма TO/TS) значимо не отличались в группах. Однако у пациентов с НКМП/ДКМП чаще встречался феномен фрагментации комплекса QRS в 2-х смежных отведениях ЭКГ (84,8% vs 29,2% vs 58,3%; $\chi^2=8,211$; $p=0,016$), при этом фрагментированный QRS наблюдался в значимо большем коли-

честве отведений (5,0 [3; 6]; $p=0,026$) по сравнению с изолированной НКМП (2 [0; 4]) и ДКМП (3 [0; 4]). Сравнительная клинично-инструментальная характеристика анализируемых групп представлена в таблице 2. Нарушение АВ проводимости регистрировалось в равномерной пропорции в группах НКМП и ДКМП ($p<0,71$), в то время как полная блокада левой ножки пучка Гиса чаще отмечалась у пациентов с ДКМП по сравнению с НКМП (41/58,6% vs 3/12,5%; $\chi^2=14,9$; $p=0,001$) и НКМП/ДКМП (22/44,0%).

По данным ЭхоКГ и сердечной МРТ пациенты с изолированной НКМП и НКМП с дилатационным подтипом (НКМП/ДКМП) значимо не отличались по локализации НКМ, по количеству сегментов НКМ (4 [3; 5] vs 4,5 [3; 6], $p=0,11$), по частоте выявления НКМ в ПЖ (ПЖ: 9/40,9% vs 24/58,5%; $\chi^2=2,86$; $p=0,24$) и по индексу НКМ — соотношению NC/C (2,6 [2,3; 3] vs 2,4 [2,3; 2,8], $p=0,17$).

Чаще всего НКМ определяли в верхушечных и нижних сегментах передней и боковой стенки ЛЖ (81-97% случаев). Локализация НКМ превалировала в верхушечно-передних, верхушечно-боковых и верхушечно-нижних сегментах ЛЖ (70-97%). НКМ

Таблица 2

Клинико-инструментальная сравнительная характеристика анализируемых групп пациентов

Параметр	Когорта ($\Sigma n=144$)	НКМП Группа 1 (n=24)	НКМП/ДКМП Группа 2 (n=50)	ДКМП Группа 3 (n=70)	Уровень р
Возраст, лет	39 [30; 49]	32 [21; 52]	39 [33; 46]	40 [31; 56]	0,576
Пространственный угол QRS-T, градусы	124 [98; 144]	104 [65; 141]	128 [107; 144]	122 [98; 150]	0,070
ЧСС исходно, уд./мин	72 [62; 84]	50 [54; 69]	74 [63; 84]	76 [69; 86]	0,01 ¹⁻³
Ширина QRS, мс	120 [100; 150]	97 [87; 102]	120 [101; 146]	125 [105; 163]	0,01 ¹⁻³
Длительность интервала PR, мс	185 [155; 210]	160 [132; 207]	198 [180; 210]	180 [150; 210]	0,714
Амплитуда Р волны, отведение I, мс	1,5 [1; 2]	1,2 [0,5; 1,5]	1,5 [1; 2]	1,5 [1; 2]	0,879
Тест 6-минутной ходьбы, м	420 [320; 504]	505 [440; 525]	418 [345; 495]	355 [300; 405]	0,001
Корригированный интервал QTc, мс	436 [406; 479]	380 [368; 425]	468 [420; 486]	443 [402; 476]	0,091
ЖЭС, количество/сут.	569 [48; 3119]	139 [4; 4465]	461 [44; 1910]	1123 [65; 3598]	0,112
Желудочковые куплеты, количество пар/сут.	6 [0; 34]	1 [0; 2]	12 [1; 64]	4,00 [1; 26]	0,031
Микровольтная АТВ ср., мкВ	28 [20; 44]	24 [18; 33]	40 [23; 52]	28 [19; 47]	0,162
Количество отведений ЭКГ с фрагментацией QRS, n	3 [0; 5]	2 [0; 4]	5,0 [3; 6]	3 [0; 4]	0,026
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	210 [152; 272]	125 [104; 137]	191 [149; 258]	246 [190; 310]	0,001
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	138 [88; 198]	52 [42; 63]	127 [92; 187]	180 [126; 235]	0,001
Фракция выброса ЛЖ, %	30,5 [24; 46]	56 [51; 62]	31 [26; 44]	26 [21; 35]	0,001
Конечно-диастолический диаметр ЛЖ, индекс мм/м ²	36 [32; 40]	27 [26; 28]	36 [31; 40]	37 [33; 42]	0,05 ¹⁻³
Продольная деформация ЛЖ глобальная (GLS), -%	8 [6; 12]	14 [13; 21]	9 [8; 14]	7,6 [5,3; 11]	0,303
Индекс объема ЛП, мл/м ²	25 [22; 29]	23 [18; 29]	24 [20; 26]	25 [22; 31]	0,191
Трансмитральный индекс, E/e'	10,4 [7; 15]	6,4 [3,4; 13,2]	9 [7,5; 10,5]	11 [6,6; 16]	0,121
Среднее давление в легочной артерии, мм рт.ст.	29 [20; 50]	20 [16; 25]	29 [22; 38]	31 [21; 41]	0,001 ¹⁻³
TAPSE, мм	17 [12; 20]	22 [19; 25]	17 [13; 19]	14 [11; 18]	0,001
Фракция выброса ПЖ, %	45 [36; 52]	50 [49; 56]	47 [38; 52]	39 [31; 50]	0,001 ¹⁻³
Уровень NT-proBNP, пг/мл	1677 [373; 5324]	100 [50; 345]	1616 [580; 3951]	3328 [1236; 6748]	0,0001
Уровень сКФК, Ед/л	87 [58; 156]	67 [56; 93]	79 [59; 145]	103 [59; 173]	0,153
Количество сегментов НКМ, n	4 [3; 5]	4 [3; 5]	4,5 [3; 6]	0 [0; 1]	0,14 ¹⁻²
Индекс НКМ (NC/C), ед.	2,4 [2,3; 2,9]	2,6 [2,3; 3]	2,4 [2,3; 2,8]	0,6 [0; 1,5]	0,175 ¹⁻²
Количество сегментов миокарда с фиброзом, n	2 [0; 4,75]	0 [0; 1]	2,5 [1; 4]	4 [2; 9]	0,001
Степень/глубина фиброза, LGE%	17 [0; 10]	0 [0; 10]	25 [10; 50]	50 [25; 75]	0,011

Примечание: данные представлены в виде Me [Q25; Q75]; ¹⁻² — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами 1 и 2 с поправкой на множественные сравнения; ¹⁻³ — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами 1 и 3 с поправкой на множественные сравнения.

Сокращения: АТВ — альтернация Т волны, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НКМ — некомпактный миокард, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, НКМП/ДКМП — некомпактная кардиомиопатия с признаками дилатационной кардиомиопатии, сКФК — сывороточная креатинфосфокиназа, ПЖ — правый желудочек, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, С — толщина компактного миокарда, E/e' — соотношение пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и раннего диастолического движения митрального кольца, LGE — отсроченное накопление гадолиния, NC — толщина некомпактного миокарда, NT-proBNP — N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида, TAPSE — систолическая экскурсия, амплитуда движения в плоскости кольца трикуспидального клапана.

в среднебоковых сегментах наблюдался в 62,2% случаев. Некомпактность верхушки ПЖ визуализировали у 33,3% лиц с НКМП и у 38% пациентов с НКМП/ДКМП. НКМ средней части передней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки и базальных сегментов боковой и передней стенок наблюдался значительно реже (рис. 3). Три и более сегментов НКМ в ЛЖ выявлены у 98,6% пациентов с НКМП. Среднее значение соотношения NC/C при ЭхоКГ измерении (согласно критериям Jenni) в разных сегментах составило от 2,0 до 2,5; при измерении в режиме МРТ сердца (согласно критериям Petersen) — от 2,3 до 2,7. У одной трети (32,8%) пациентов с ДКМП отмечалось гипертрофическое строение верхушки ЛЖ.

По данным МРТ с контрастированием признаки фиброза миокарда чаще наблюдались у пациентов с ДКМП и НКМП/ДКМП по сравнению с изолированной НКМП (соответственно, 29/78,4% и 34/72,3% vs 8/34,8%; $\chi^2 = 13,4$; $p = 0,001$). Однако по количеству сегментов миокарда, замещенного фиброзом (4 [2; 9] vs 0 [0; 1] vs 2,5 [0,5; 4]; $p = 0,001$), лидировала группа пациентов с ДКМП, и паттерны фиброза по глубине поражения миокарда у лиц с ДКМП (отсроченное накопление гадолиния (LGE): 50 [25; 75]% vs 0 [0; 10]% vs 25 [10; 50]%; $p = 0,011$) значительно отличались от фиброзных паттернов в группах НКМП и НКМП/ДКМП (рис. 4).

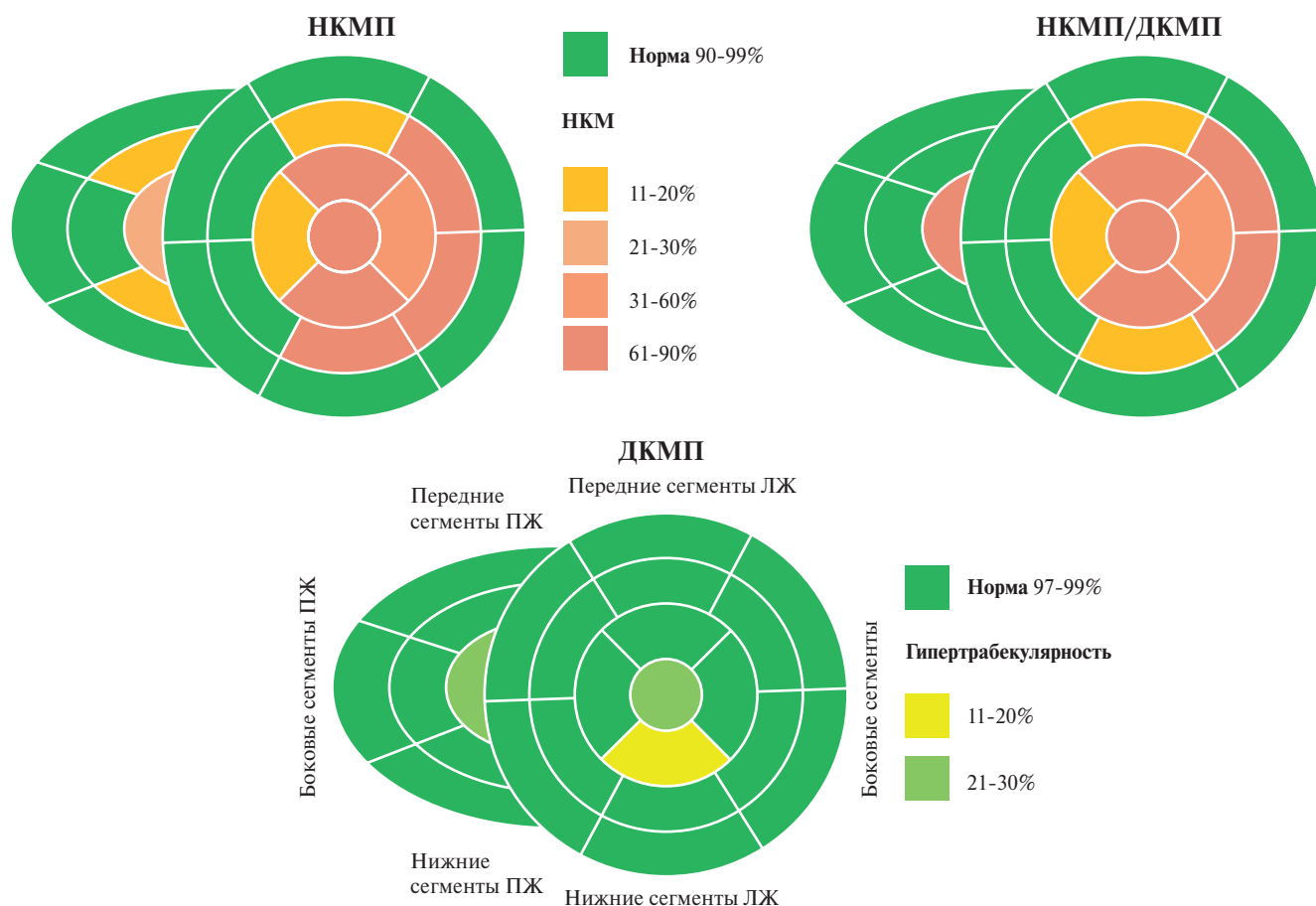


Рис. 3. Распространенность локализации НМ в группах НМКП и НМКП/ДКМП, топика гипертрабекулярности миокарда у пациентов с ДКМП.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, НМ — некомпактный миокард, НМКП — некомпактная кардиомиопатия, НМКП/ДКМП — некомпактная кардиомиопатия с признаками дилатационной кардиомиопатии, ПЖ — правый желудочек.

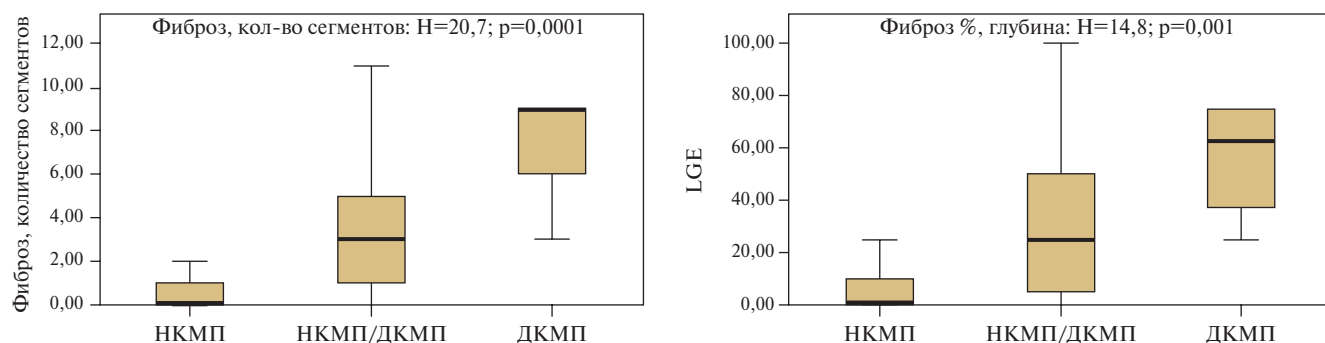


Рис. 4. Графики распределения МРТ параметров фиброза миокарда в сравниваемых группах.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, НМКП — некомпактная кардиомиопатия, НМКП/ДКМП — некомпактная кардиомиопатия с признаками дилатационной кардиомиопатии, LGE — отсроченное накопление гадолиния.

Генетические сходства и различия НМКП и ДКМП

Патогенные или вероятно патогенные варианты (PV, LPV) в генах саркомерных и цитоскелетных белков, генах мембранных белков и ионных каналов идентифицированы у 68 (47,2%) лиц совокупной выборки. Наиболее часто патогенные и вероятно патогенные варианты встречались у пациентов с ди-

латационным подтипом НМКП (НМКП/ДКМП — 32/64% vs ДКМП — 29/41,4% vs изолированная НМКП — 7/29,2%; $\chi^2=11,4$; $p=0,003$), несмотря на отсутствие значимых различий в структуре семейной/наследственной нозологии в группах (семейная форма: НМКП — 8/33,3%, НМКП/ДКМП — 18/36% и ДКМП — 29/41,4%; $\chi^2=0,65$; $p=0,72$). В группе

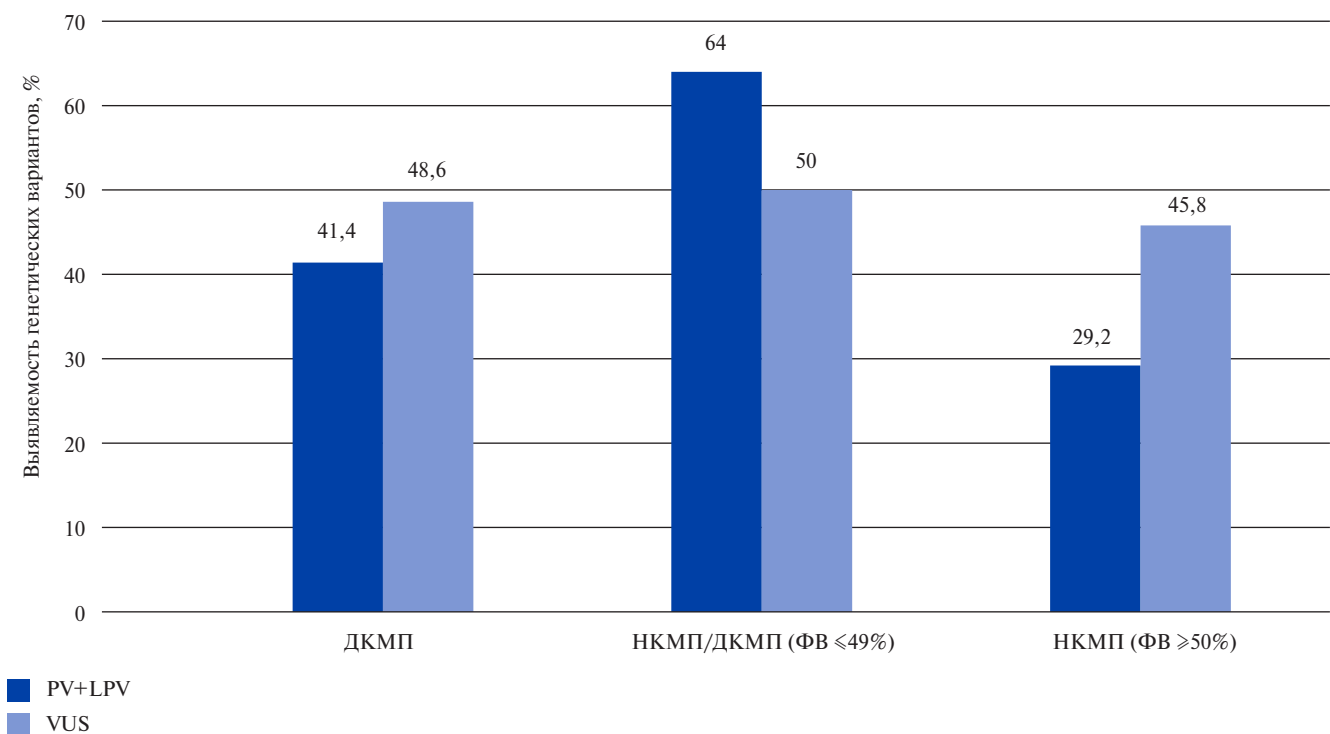


Рис. 5. Структура выявленных генетических вариантов.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, НКМП/ДКМП — некомпактная кардиомиопатия с признаками дилатационной кардиомиопатии, ФВ — фракция выброса.

НКМП/ДКМП наблюдался самый высокий уровень семейной косегрегации ($p=0,008$). По частоте обнаружения редких вариантов неизвестной клинической значимости (VUS) группы значимо не отличались (50% vs 48,6% vs 45,8%; $p=0,61$). Структура выявленных генетических мутаций в диаграммах сравнительной частоты обнаружения PV/LPV и VUS в анализируемых группах представлены на рисунке 5.

В группе с изолированной НКМП патогенные мутации (PV/LPV) выявлены у 7 (29,1%) пациентов: 3 варианта идентифицированы в 2 саркомерных генах — 3/42,8% (*TTNtv* — 1; *MYBPC3* — 2), 3 варианта в 3 генах ионных каналов — 3/42,8% (*HCN4* — 1; *SCN5A* — 1; *SCN2B* — 1) и 1 мутация выявлена в цитоскелетном гене (*ACTN2* — 1), кодирующем белок альфа-актинин-2.

В группе НКМП/ДКМП выявлено 17 (53,1%) мутаций из 32 PV/LPV в 7 саркомерных генах (*TTNtv* — 4; *MYBPC3* — 2; *MYH7* — 6; *MYH6* — 1; *TPM1* — 1; *ACTC1* — 2; *TNNT2* — 1), в то время как в группе ДКМП патогенные варианты обнаружены только в 2 саркомерных генах (*TTNtv* — 6 и *MYH7* — 2) у 8 (27,6%) из 29 ген-позитивных пробандов. Мутации (PV/LPV) в белках компонентов ядра преобладали у пациентов с ДКМП — 27,6% (*LMNA* — 6; *EMD* — 1; *RBM20* — 1), но также выявлены у лиц с НКМП/ДКМП — 18,7% (*LMNA* — 5; *PRDM16* — 1) и не обнаружены в группе с изолированной НКМП. В группах НКМП и НКМП/ДКМП не встречались вари-

анты в генах десмосом, в то время как у пробандов с ДКМП идентифицированы 2 PV (гомозиготные) и 5 VUS в гене *DSP*.

Мутации в генах цитоскелетных, функциональных и Z-диск-ассоциированных белков доминировали в группе ДКМП (*MYRN* — 1; *DMD* — 2; *BAG3* — 3; *FLNA* — 1), однако по одному варианту (LPV) в цитоскелетных генах выявлено в группах НКМП (*ACTN2* — 1) и НКМП/ДКМП (*FLNC* — 1).

Варианты в генах ионных каналов встречались в трех группах: по две мутации в гене натриевого канала — *SCN5A* — обнаружены в группах ДКМП и НКМП/ДКМП и 1 вариант в группе НКМП. Однако два варианта (LPV и VUS) в гене активируемого гиперполяризацией циклического нуклеотида калиевого канала 4 — *HCN4* — выявлены только у пациентов с НКМП. В этом гене был обнаружен новый вариант — инсерция 13 пар оснований в седьмом экзоне, приводящая к сдвигу рамки считывания и укорочению белка (NM005477: p.L711fs). Вариант косегрегировал с фенотипом НКМП в семье пробанда (НКМ, брадикардия и желудочковая парасистолия/экстрасистолия) и был классифицирован как вероятно патогенный. Варианты в двух других генах, *ACTN2* (новый миссенс LPV в 1 экзоне: NM_001278343: c.C57A; p.Y19X) и *PRDM16* (делеция в локусе 1p36), также, по-видимому, связаны в первую очередь с фенотипом НКМП с учетом результатов каскадного скрининга и сегрегации.

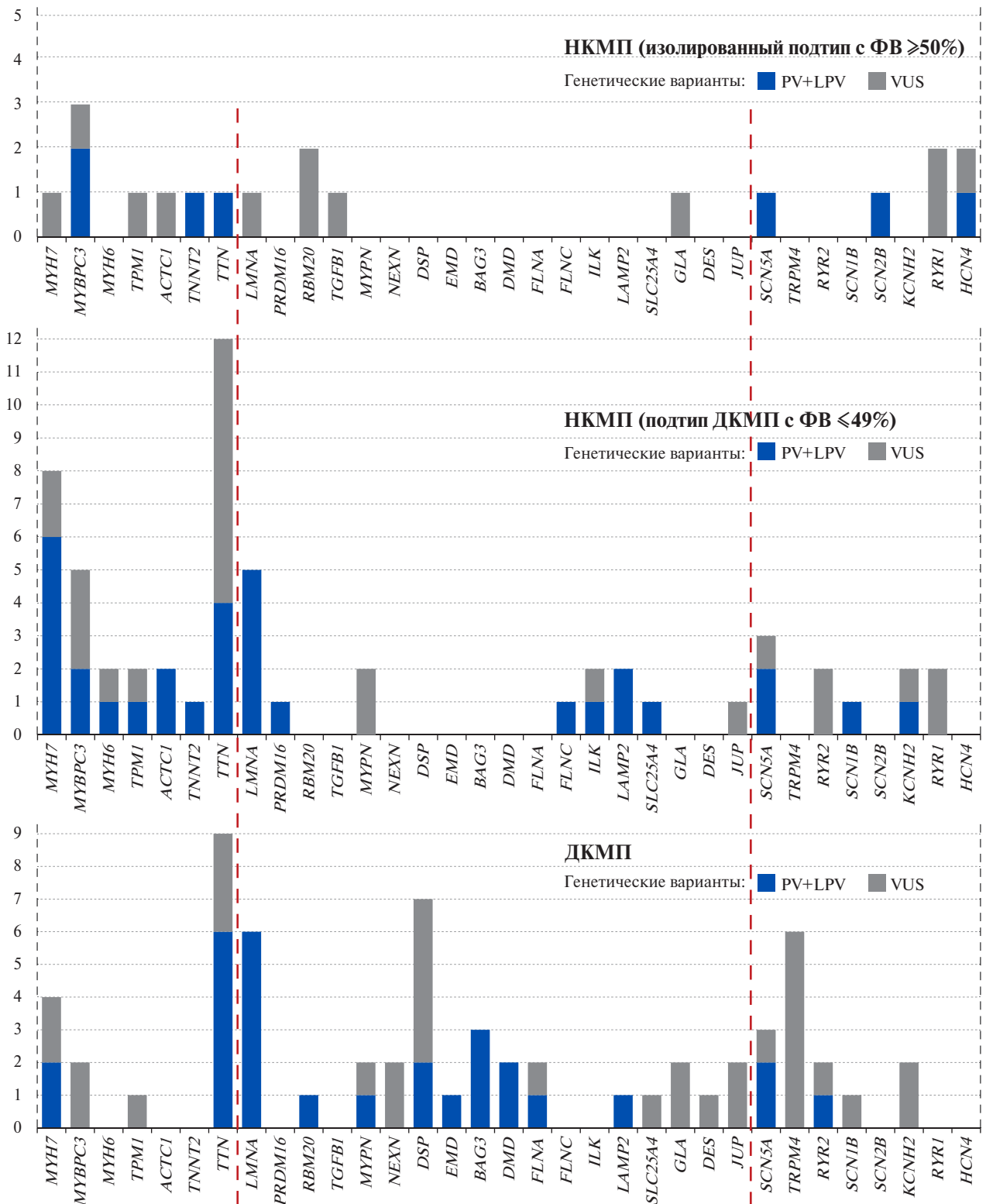


Рис. 6. Структура генетических вариантов в сравниваемых группах.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, ФВ — фракция выброса.

Генетическая структура и сравнение уровней выявляемости патогенных мутаций в группах НКМП и ДКМП представлены на рисунке 6.

Таким образом, мутации в саркомерных генах преобладали в совокупной когорте НКМП (n=74) по сравнению с группой ДКМП (n=70); патогенные

варианты в генах саркомера выявлены у 20/51,3% из 39 ген-позитивных пациентов с НКМП (в сравнении с 8/27,6% из 29 ген-позитивных лиц с ДКМП; $\chi^2=3,94$; $p=0,048$). Варианты в генах ионных каналов идентифицированы у 7/17,9% из 39 ген-позитивных пациентов с НКМП, что было сопоставимо по уровню выявления в группе ДКМП (3/10,3% из 29 ген-позитивных лиц; $\chi^2=0,77$; $p=0,38$).

Мутации в генах цитоскелетных и Z-диск-ассоциированных белков доминировали ($\chi^2=5,23$; $p=0,023$) в группе ДКМП (7/24,1% из 29 ген-позитивных лиц) по сравнению с совокупной когортой НКМП (2/6,25% из 39 ген-позитивных лиц).

Полученные данные свидетельствуют о значимом совпадении генов, ассоциированных как с НКМП, так и с ДКМП, что подтверждает гипотезу о том, что многие случаи НКМП/ДКМП представляют собой изменчивый морфологический фенотип ДКМП. Однако варианты в генах *HCN4*, *ACTN2* и *PRDM16* связаны, вероятно, с преимущественным фенотипом НКМП по данным анализа семейной коагgregation.

Клинические исходы

В период наблюдения 62 [56; 79] мес. у 82 (56,9%) пациентов из общей когорты ($n=144$) зарегистрированы неблагоприятные клинические исходы. Из 24 пациентов с изолированной НКМП у 2 (8,3%) пробандов зарегистрировано достижение аритмической КТ (уЖТ/ФЖ с успешной СЛР и имплантацией кардиовертера-дефибриллятора). В группе ДКМП у 41 (58,6%) из 70 пациентов зарегистрированы неблагоприятные исходы (1 ВСС, 6 смертей вследствие терминальной СН, 26 ТС, 2 уЖТ, 6 ФЖ с успешной СЛР). Частота неблагоприятных событий у пациентов в группе НКМП/ДКМП была самой высокой ($\chi^2=28,8$; $p=0,001$) — 39 (78,0%) лиц достигли комpositной КТ (6 смертей/СН/ВСС/ТЭО, 28 ТС, 2 последовательных неблагоприятных осложнения — уЖТ/СЛР и мозговые ТЭО — зарегистрированы у 6 пациентов). Все случаи инсультов ($n=6$, в т.ч. 1 фатальный) наблюдались только в группе НКМП/ДКМП ($\chi^2=11,8$; $p=0,003$). Частота зафиксированных ≥ 2 кардиоваскулярных событий в 5-летнем периоде наблюдения была значимо выше у пациентов с НКМП/ДКМП по сравнению с группой ДКМП (16/32% vs 5/7,1%; $\chi^2=12,5$; $p=0,001$).

В целом относительный риск развития неблагоприятного клинического исхода в группе НКМП/ДКМП в 2,5 раза превысил риск достижения кКТ в группе ДКМП (отношение шансов (ОШ) 2,51 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,1-5,7); точный критерий Фишера $\chi^2=4,95$; $p=0,031$) и в десятки раз — риск достижения кКТ пациентами с НКМП (ОШ 39 (95% ДИ: 7,92-192); $\chi^2=31,9$; $p<0,0001$). В группе НКМП/ДКМП относительный риск необходимости выполнения ТС двукратно превысил риск потребности ТС в группе ДКМП (ОШ 2,15 (95% ДИ: 1,03-

4,51); критерий Фишера $\chi^2=4,19$; $p<0,05$). Различий в рисках смерти от кардиоваскулярных причин в группах ДКМП и НКМП/ДКМП не выявлено (ОШ 1,23 (95% ДИ: 0,39-3,9); $\chi^2=0,12$; $p=0,77$).

По частоте пароксизмальной/персистирующей ФП группы значимо не отличались (2/8,3% vs 10/20% vs 15/21,4%; $\chi^2=2,11$; $p=0,35$). Из 6 лиц, перенесших инсульт, пароксизмальная ФП выявлена у 1 ген-позитивной (*SCN1B*) пациентки 34 лет с тромбофилией, обусловленной Лейденской мутацией в гене фактора V. Повторный инсульт с фатальным исходом развился у пациента с делецией в гене *PRDM16* (на фоне синусового ритма и антикоагулянтной терапии варфарином). В результате анализа силы связи между предполагаемым фактором риска ФП и развитием инсульта (V-критерий Крамера =0,075) не выявлено существенной связи между развитием инсульта и ФП; однако обнаружена связь средней силы между ген-позитивностью и развитием инсульта (V-критерий Крамера =0,312, K-критерий Чупрова =0,312). По данным корреляционного анализа Спирмена, ФП ассоциировалась с более старшим возрастом ($k=0,20$; $p=0,024$), с увеличением длительности Р волны ($k=0,26$; $p=0,005$) и низкой амплитудой Р волны при синусовом ритме ($k=0,36$; $p=0,001$) в I-м и III-м отведениях ЭКГ, увеличением индексированного объема левого предсердия (ЛП) ($k=0,31$; $p=0,008$) и степенью митральной регургитации ($k=0,32$; $p=0,001$). При регрессионном SATREG анализе предиктивная значимость подтверждена для трех факторов в ANOVA модели — для ген-позитивности ($\beta=0,16$; $F=6,21$; $p=0,003$), индекса объема ЛП ≥ 40 мл/м² ($\beta=-0,18$; $F=5,56$; $p=0,005$) и низкой амплитуды Р волны $\leq 0,1$ мВ в I-м отведении ЭКГ ($\beta=0,14$; $F=3,12$; $p=0,045$); коэффициенты важности составили, соответственно, 0,36; 0,34; и 0,30.

По частоте выявления желудочковой эктопии согласно данным ХМ и/или событийного мониторинга (и/или телемониторинг имплантированных устройств) группы пациентов значимо не отличались и были сопоставимы по уровню клинически значимой ЖЭС ≥ 1000 /сут. ($\chi^2=0,93$; $p=0,63$) и эпизодам устойчивой ЖТ ($\chi^2=1,33$; $p=0,52$). Однако аритмические события в виде неустойчивой ЖТ ($\chi^2=14,1$; $p=0,001$) и парной ЖЭС ≥ 50 куплетов/сут. ($\chi^2=15,7$; $p=0,0001$) значительно чаще наблюдались у пациентов в группе НКМП/ДКМП. Эпизоды сердечного ареста с успешной СЛР зарегистрированы у 2 (8,3%) пациентов с НКМП, у 6 (8,6%) лиц с ДКМП и у 8 (16%) пробандов с НКМП/ДКМП ($\chi^2=1,671$; $p=0,434$).

Результаты сравнительного анализа неблагоприятных исходов в зависимости от трех клинических фенотипов КМП (НКМП, НКМП/ДКМП и ДКМП) представлены в таблице 3.

Таблица 3

Сравнительный анализ клинических исходов и категориальных клинических данных

Клинический исход и фенотипическая категория		Сравнение пропорций по группам (критерий Пирсона)			
		НКМП n (%), код (A)	НКМП/ДКМП n (%), код (B)	ДКМП n (%), код (C)	Хи-квадрат и значимость
Композитная конечная точка	Нет	22 91,7% (B)*	11 22,0%	29 41,4% (B)*	$\chi^2=28,82$ $p=0,000$
	Есть	2 8,3%	39 78,0% (AC)*	41 58,6%	
Трансплантация сердца	Нет	24 100,0% (B)*	22 44,0%	44 62,9% (B)*	$\chi^2=10,50$ $p=0,005$
	Есть	0 0,0%	28 56,0% (AC)*	26 37,1%	
Синкопе в анамнезе	Нет	17 70,8%	28 56,0%	59 84,3% (B)*	$\chi^2=11,66$ $p=0,003$
	Есть	7 29,2%	22 44,0% (C)*	11 15,7%	
Успешная сердечно-легочная реанимация	Нет	22 91,7%	42 84,0%	64 91,4%	$\chi^2=1,671$ $p=0,434$
	Есть	2 8,3%	8 16,0%	6 8,6%	
Тромбоэмболические мозговые осложнения (инсульт)	Нет	24 100,0% (B)*	44 88,0%	70 100% (B)*	$\chi^2=11,77$ $p=0,003$
	Есть	0 0%	6 12,0% (AC)*	0 0%	
Генетические мутации (ген-позитивность)	Нет	17 70,8% (B)*	18 36,0%	41 58,6% (B)*	$\chi^2=11,34$ $p=0,003$
	Есть	7 29,2%	32 64,0% (AC)*	29 41,4%	
Семейная форма	Нет	16 66,7%	32 64,0%	41 58,6%	$\chi^2=0,652$ $p=0,722$
	Есть	8 33,3%	18 36,0%	29 41,4%	
Имплантированные устройства с функцией кардиовертер-дефибриллятора	Нет	22 91,7%	36 72,0%	48 68,6%	$\chi^2=3,275$ $p=0,194$
	Есть	2 8,3%	14 28,0%	22 31,4%	
Полная блокада левой ножки пучка Гиса	Нет	21 87,5% (BC)*	28 56,0%	29 41,4%	$\chi^2=14,86$ $p=0,001$
	Есть	3 12,5%	22 44,0% (A)*	41 58,6% (A)*	

Примечание: * — A, B, C — коды групп категорий по результатам сравнения пропорций на двусторонних критериях с уровнем значимости $p < 0,05$; для каждой значимой пары код категории с меньшей пропорцией столбца указан в категории (столбец) с большей пропорцией. Критерии скорректированы для всех парных сравнений при помощи поправки Бонферрони.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, НКМП/ДКМП — некомпактная кардиомиопатия с признаками дилатационной кардиомиопатии.

Для оценки выживаемости или кумулятивной свободы от достижения композитной КТ проведена процедура Каплана-Майера. Самая высокая бессобытийная 5-летняя выживаемость с низким кумулятивным риском наблюдалась в группе пациентов с изолированной формой НКМП (кумулятивная доля свободы от достижения кКТ составила 80% (95% ДИ: 79-97)). Самый высокий кумулятивный риск развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий выявлен в группе НКМП/ДКМП, бессобытийная 5-летняя выживаемость составила 22% (95%

ДИ: 21-25, $p=0,0001$). Пациенты с ДКМП продемонстрировали значимо лучший прогноз в сравнении с подтипом НКМП/ДКМП (log rank Mantel-Cox: $\chi^2=11,5$; $p=0,001$), но значительно худший по сравнению с изолированной НКМП (log rank: $\chi^2=17,1$; $p=0,0001$). Данные анализа 5-летней бессобытийной выживаемости в зависимости от генотипа и клинического подтипа НКМП и ДКМП представлены на рисунке 7 в виде кривых Каплана-Майера. Кривые выживаемости Каплана-Майера графически демонстрируют худший прогноз и самую высокую ча-

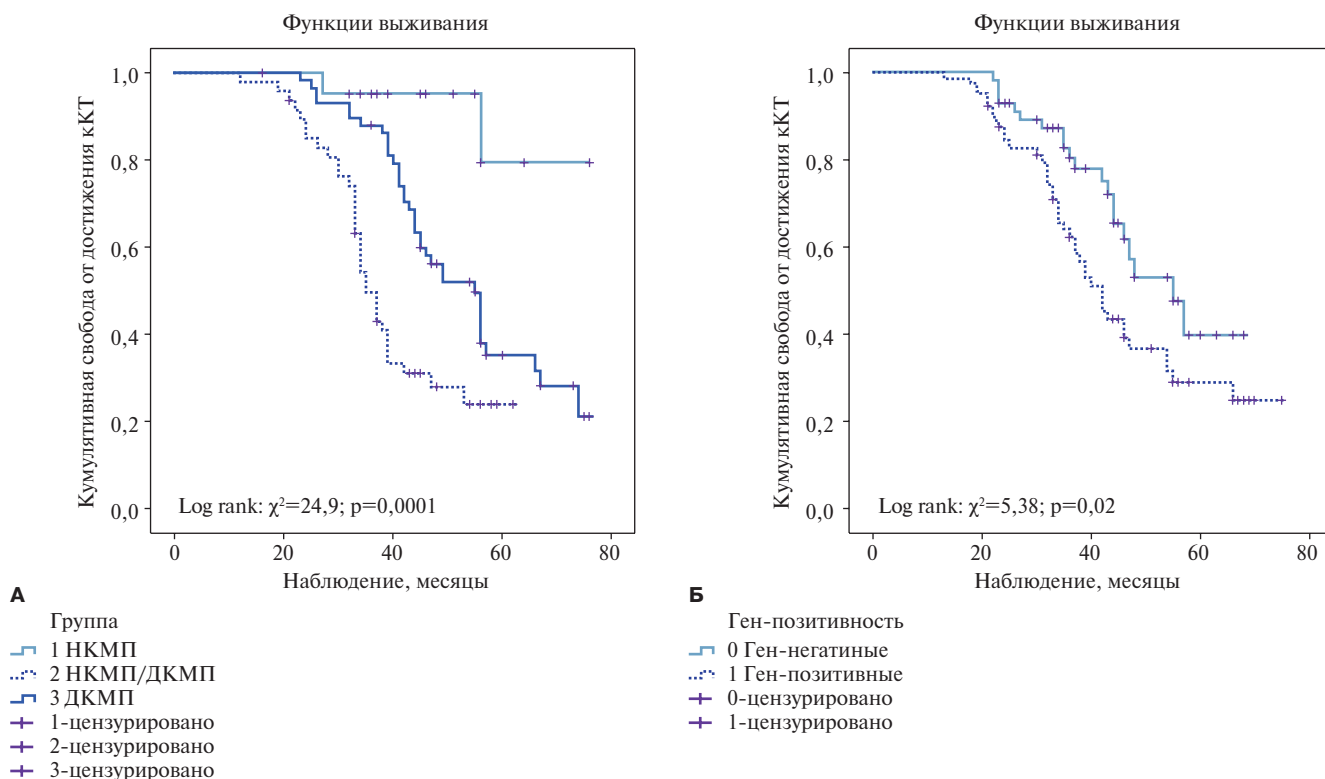


Рис. 7. Кривые выживаемости Каплана-Майера: **(А)** при сравнении долевого уровня свободы от достижения комбинированной конечной точки в группах ДКМП, НКМП/ДКМП и НКМП и **(Б)** при сравнении ген-позитивных и ген-негативных пациентов в совокупной выборке.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, кКТ — комбинированная конечная точка, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, НКМП/ДКМП — некомпактная кардиомиопатия с признаками дилатационной кардиомиопатии.

стоту всех неблагоприятных исходов (кКТ: $\chi^2=24,9$; $p=0,0001$) у пациентов с фенотипом НКМП/ДКМП (рис. 7 А).

При сравнении генотипов и фенотипов НКМП и ДКМП обнаружены сильные взаимосвязи между подтипом НКМП/ДКМП с самым высоким уровнем выявления генетической причины КМП — ген-позитивностью — и высокой частотой неблагоприятных клинических исходов (коэффициент Крамера $V=0,51$; коэффициент сопряженности Пирсона $C'=0,58$; $p=0,0001$). Кривые выживаемости Каплана-Майера подтверждают худший прогноз у ген-позитивных пробандов ($\chi^2=5,38$; $p=0,02$) по сравнению с ген-негативными лицами (рис. 7 Б) и в совокупной выборке.

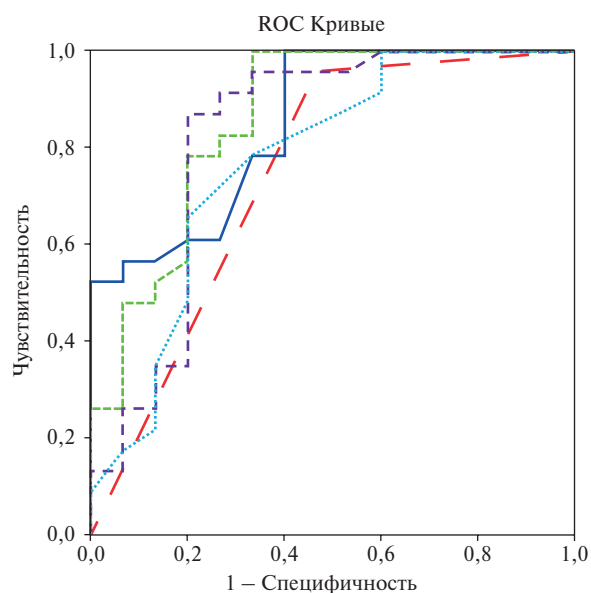
Таким образом, прогноз изолированной формы НКМП в 5-летнем периоде наблюдения можно расценивать как относительно благоприятный, по сравнению с подтипом НКМП/ДКМП со сниженной ФВ и ДКМП.

Для определения независимых факторов риска неблагоприятного клинического исхода проведен ROC анализ кКТ в общей выборке. В результате построения характеристических ROC кривых для оценки бинарной модели классификации, анализа

площади под кривыми и точек отсечения анализируемых количественных предикторов, выявлены наиболее значимые факторы риска в общей когорте пациентов: конечно-систолический объем ЛЖ ≥ 132 мл (AUC=0,859; 95% ДИ 0,730-0,989; $p=0,0001$; чувствительность 75%, специфичность 80%), NT-proBNP ≥ 1225 пг/мл (AUC=0,825; 95% ДИ 0,667-0,983; $p=0,001$; чувствительность 74%, специфичность 80%), ширина QRS ≥ 120 мс (AUC=0,851; 95% ДИ 0,728-0,973; $p=0,0001$; чувствительность 78%, специфичность 67%), фиброз миокарда ≥ 3 сегментов (AUC=0,771; 95% ДИ 0,607-0,935; $p=0,005$; чувствительность 78%, специфичность 67%) и ген-позитивность (AUC=0,745; 95% ДИ 0,570-0,920; $p=0,012$; чувствительность 96%, специфичность 59%).

Среди показателей, отражающих систолическую функцию желудочков, наибольшая прогностическая значимость определена для ФВ ЛЖ $\leq 33\%$ (AUC=0,769; 95% ДИ 0,685-0,852; $p=0,0001$; чувствительность 73%, специфичность 75%) и TAPSE ≤ 15 мм (AUC=0,724; 95% ДИ 0,634-0,815; $p=0,0001$; чувствительность 79%, специфичность 60%). ROC кривые с оценкой их характеристик представлены в дополнительных материалах (рис. 1, 2 и табл. 1, 2).

Дополнительные материалы



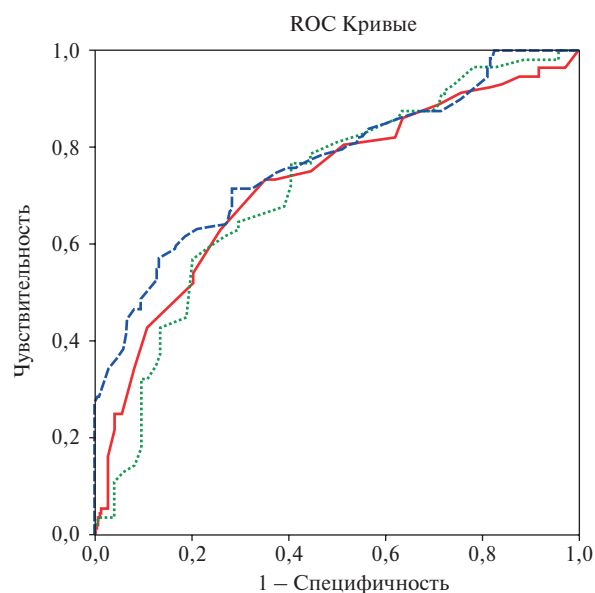
Источник кривой

- - Ген-позитивность
- Ширина QRS
- КСО ЛЖ
- NT-proBNP
- Фиброз, количество сегментов

Рис. 1. ROC кривые экспоненциального анализа предикторов неблагоприятного исхода.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, NT-proBNP — N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида.



Источник кривой

- TAPSE
- ФВ ПЖ
- ФВ ЛЖ

Рис. 2. ROC кривые экспоненциального анализа предикторов неблагоприятного исхода.

Сокращения: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФВ ПЖ — фракция выброса правого желудочка, TAPSE — систолическая экскурсия, амплитуда движения в плоскости кольца трикуспидального клапана.

Таблица 1

Оценка площади под характеристическими кривыми в результате ROC анализа

Факторы риска (предикторы КТ) в результате проверки	Область под ROC кривой (площадь)	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Ген-позитивность	0,745	0,089	0,012	0,570	0,920
Ширина QRS	0,851	0,063	0,000	0,728	0,973
Конечно-систолический объем ЛЖ	0,859	0,066	0,000	0,730	0,989
NT-proBNP	0,825	0,081	0,001	0,667	0,983
Фиброз (количество сегментов)	0,771	0,084	0,005	0,607	0,935

Сокращения: КТ — комбинированная конечная точка, ЛЖ — левый желудочек, NT-proBNP — N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 2

Оценка площади под характеристическими кривыми в результате ROC анализа

Факторы систолической дисфункции ЛЖ и ПЖ (предикторы КТ)	Область под ROC кривой (площадь)	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
TAPSE	0,724	0,046	0,000	0,634	0,815
ФВ ПЖ	0,715	0,045	0,000	0,626	0,804
ФВ ЛЖ	0,769	0,043	0,000	0,685	0,852

Сокращения: КТ — комбинированная конечная точка, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, TAPSE — систолическая экскурсия, амплитуда движения в плоскости кольца трикуспидального клапана.

Обсуждение

Таким образом, результаты представленного исследования продемонстрировали худший прогноз у пациентов с дилатационным подтипом НКМП в сравнении с ДКМП и с изолированным подтипом НКМП. Полученные данные согласуются с другими исследованиями, подтверждающими более тяжелое течение, неблагоприятный прогноз и низкую выживаемость пациентов с НКМП/ДКМП по сравнению с ДКМП [13, 23].

Однако прогноз НКМП все еще является предметом дискуссий. Несколько десятилетий назад НКМ ЛЖ считали редкой причиной сердечно-сосудистых заболеваний юных пациентов, у которых наблюдались ранние и частые кардиоваскулярные осложнения. В первых когортах наблюдения смертность, регистрируемая в долгосрочном периоде у лиц с НКМП, достигала 38%. Позже появились работы с более высокой оценкой распространенности НКМП (3-4%) [1, 3, 4] и отсутствием значимых прогностических различий НКМП от других форм КМП [17-19]. Неоднозначность и противоречия в прогнозах могут быть обусловлены неоднородностью выборок, связанной с различиями в фенотипах, генотипах и даже с разными дефинициями и критериями диагностики, которые затрудняют сравнение и анализ выборочных данных. Недавно опубликованные результаты исследования испанской когорты НКМП с 3-летним периодом наблюдения [18] и данные метаанализа 28 исследований с оценкой 5-летней кардиоваскулярной смертности не подтвердили гипотезу о различиях в прогнозах между НКМП и ДКМП (ОШ 1,10; 95% ДИ: 0,18-6,67) [19]. В метаанализе Aung N, et al. (2020) показано, что риски тромбоэмболии и желудочковых аритмий у пациентов с НКМП сопоставимы с тромбоэмболическими и аритмическими рисками у пациентов с ДКМП (2,17 vs 2,14 на 100 человеко-лет; $p=0,93$). Тем не менее пациенты с НКМП имели более высокую частоту госпитализаций по поводу прогрессирующей СН в сравнении с больными ДКМП (3,53 vs 2,37 на 100 человеко-лет; $p=0,003$) [19]. Однако эти исследования отличаются рядом важных ограничений — ретроспективным анализом, различиями в дефинициях НКМП, гетерогенностью выборочных когорт и анализируемых первичных конечных точек; например, испанское исследование ограничено небольшой выборкой ДКМП (13 пациентов). При сравнении долгосрочной выживаемости пациентов с НКМП с ожидаемой выживаемостью, сопоставимой по возрасту и полу, в общей популяции США обнаружено, что пациенты с НКМП имеют значимо сниженную выживаемость. Однако это исследование тоже было ретроспективным и без сравнительного анализа НКМП с ДКМП и другими формами КМП [20]. При сравнении сопоставимой по возрасту когорты

НКМП ($n=65$) с регистром ДКМП ($n=247$) обнаружено, что сердечно-сосудистые события значительно чаще отмечались у пациентов с НКМП (отношение рисков 2,48; $p=0,002$) по сравнению с ДКМП, но и в этом исследовании пациенты были сопоставимы только по возрасту, но не по ФВ ЛЖ [13].

Результаты представленного нами исследования согласуются с данными проспективного анализа самого крупного многоцентрового исследования [23], по кардиоваскулярной смертности в 5-летнем периоде наблюдения когорты ДКМП и НКМП значимо не отличались; однако пациенты с НКМП (сопоставимые по возрасту, полу и ФВ ЛЖ с группой ДКМП) значительно чаще ($p=0,002$) достигали первичной композитной конечной точки, включающей сердечную смерть, ТС или госпитализацию по поводу сердечно-сосудистых осложнений — гемодинамических, тромбоэмболических или аритмических. Как и в нашем исследовании (лучший 5-летний прогноз у пациентов с изолированной НКМП: $\chi^2=24,9$; $p=0,0001$), французская популяция пациентов с НКМП и сохранной ФВ ЛЖ также отличалась более высоким уровнем выживаемости, низким риском осложнений и лучшим прогнозом ($p=0,00016$). Следует отметить повышенный (но не достигающий статистической значимости) уровень мозговых ТЭО, зарегистрированных в этом исследовании, у пациентов с НКМП со сниженной ФВ ЛЖ (ФВ $\leq 46\%$) по сравнению с ДКМП (5/8,9% из 56 НКМП vs 1/1% из 49 ДКМП) [23], в то время как в нашем исследовании мозговые ТЭО наблюдались только в группе НКМП/ДКМП с ФВ ЛЖ $\leq 49\%$ (6/12% из 50 лиц с НКМП/ДКМП vs 0/0% из 70 лиц с ДКМП, $p=0,003$). Имеющиеся противоречивые данные о распространенности ТЭО у лиц с НКМП (8-27% у взрослых, 0-34% в детской популяции) также обусловлены гетерогенностью выборок, хотя эти осложнения не являются редкостью для НКМП, т.к. сниженная систолическая функция и повышенное тромбообразование в межтрабекулярных углублениях предрасполагают к ТЭО. Высокий риск аритмий, включая ФП, также является значительным фактором риска развития тромбоэмболий при НКМП [24]. По данным литературы, инсульты и другие ТЭО регистрируются от 8% до 34% случаев НКМП [14, 15]. В результате мета-регрессионного анализа авторы не обнаружили значимого влияния возраста, пола, класса СН по NYHA, конечно-диастолического диаметра ЛЖ или ФП на развитие системных тромбоэмболий и инсульта у пациентов с НКМП, по частоте тромбоэмболических событий группы НКМП и ДКМП были сопоставимы (1,54 на 100 человеко-лет vs 1,5 на 100 человеко-лет) [19]. В консенсусных рекомендациях экспертов Общества сердечного ритма (HRS, 2019) по лечению аритмогенных фенотипов КМП

[24] назначение антикоагулянтной терапии строго рекомендовано (класс I, уровень доказательности В) для пациентов с НКМП и ФП, для пациентов с ТЭО в анамнезе или тромбозом ЛЖ, в то время как для НКМП с систолической дисфункцией ЛЖ превентивная антикоагулянтная терапия (класс IIb, уровень доказательности В) регламентирована позицией персонифицированной целесообразности. Полученные нами результаты поддерживают стратегию назначения профилактической антикоагулянтной терапии пациентам с НКМП, у которых есть не только ФП и ТЭО в анамнезе, но и систолическая дисфункция дилатированного ЛЖ с дилатацией ЛП (индекс объема ЛП ≥ 40 мл/м²) и низкой амплитудой Р волны ($R_a \leq 0,1$ мВ) в I-м отведении ЭКГ [25].

Согласно литературным данным, спектр генетических мутаций, связанных с НКМП, имеет значительное сходство с другими формами КМП, в частности с ДКМП, что также подтверждается представленными нами результатами. На основании проведенного метаанализа 172 исследований [11] (с типированием 66 генов у 561 пациента с НКМП) авторы пришли к выводу, что 52% НКМП ассоциированных генов кодируют саркомерные белки и 9% генов — белки компонентов ионных каналов, связанных с аритмией; несаркомерные, митохондриальные и сложные генотипы обнаружены в 6–8% случаев. Наиболее частыми находками были варианты в генах *MYH7*, *MYBPC3* и *TTN*. Фенотипы НКМП, обусловленные вариантами в генах ионных каналов (ОШ 3,94; 95% ДИ: 1,71–9,08), генах *MYBPC3* (ОШ 4,73; 95% ДИ: 1,98–11,3), *TTN* (ОШ 3,45; 95% ДИ: 1,17–10,2), а также X-сцепленные варианты (ОШ 5,65; 95% ДИ: 2,32–13,8) ассоциировались с высоким риском кардиоваскулярных событий [11]. И хотя корреляции генетических факторов с клиническими неблагоприятными исходами НКМП впечатляют, в настоящее время патогенетические и молекулярные механизмы этих вариантов изучены недостаточно. Полученные нами результаты полностью согласуются с этими данными: в 51,3% случаев НКМП обнаружены варианты в генах саркомерных белков, ген-позитивность также ассоциировалась с неблагоприятными кардиоваскулярными событиями, и самая высокая степень косегрегации выявлена при сочетании фенотипе НКМП/ДКМП. Эти данные под-

тверждают стратегическую важность и клиническое значение генетического тестирования для пациентов с дилатационным подтипом НКМП.

Заключение

1. Пациенты с изолированной НКМП (с сохранной ФВ ЛЖ) продемонстрировали относительно благоприятный вариант развития заболевания и лучший 5-летний прогноз. Самый низкий уровень кумулятивной бессобытийной выживаемости наблюдался у пациентов с НКМП/ДКМП ($\chi^2=24,9$; $p=0,0001$).

2. Пациенты с ДКМП имели исходно более выраженные симптомы СН, дилатацию и систолическую дисфункцию ЛЖ, однако продемонстрировали лучший прогноз в сравнении с фенотипом НКМП/ДКМП (log rank Mantel-Cox: $\chi^2=11,5$; $p=0,001$) и значимо худший по сравнению с изолированной НКМП (log rank: $\chi^2=17,1$; $p=0,0001$).

3. У пациентов с дилатационным подтипом НКМП, в отличие от изолированной НКМП и ДКМП, обнаружены специфические признаки — более высокий уровень выявляемости патогенных генетических вариантов ($\chi^2=11,3$; $p=0,003$) и ЭКГ феномена фрагментации QRS ($\chi^2=8,21$; $p=0,016$), а также склонность к развитию мозговых ТЭО, не связанных с ФП ($\chi^2=11,8$; $p=0,003$).

4. Для пациентов с ДКМП и НКМП характерны общие генетические причины болезни — мутации в генах саркомерных, цитоскелетных, ядерных белков и генах ионных каналов. Однако у пациентов с НКМП/ДКМП доминировали варианты в генах саркомера (51,3% vs 27,6%; $\chi^2=3,94$; $p=0,048$), а у пациентов с ДКМП — варианты в генах цитоскелетных и Z-диск-ассоциированных белков (24,1% vs 6,25%; $\chi^2=5,23$; $p=0,023$).

5. В результате каскадного и сегрегационного анализа выявлены НКМ-специфичные гены, варианты которых связаны в первую очередь с фенотипом НКМП: ген активируемого гиперполяризацией циклического нуклеотида калиевого канала 4 — *HCN4*, цитоскелетный ген *ACTN2* и ген *PRDM16*, кодирующий транскрипционный фактор.

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

Литература/References

- Gerecke BJ, Engberding R. Noncompaction Cardiomyopathy-History and Current Knowledge for Clinical Practice. J Clin Med. 2021;10(11):2457. doi:10.3390/jcm10112457.
- Paluszkievicz J, Milting H, Katuzna-Oleksy M, et al. Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy — Still More Questions than Answers. J Clin Med. 2022;11:4135. doi:10.3390/jcm11114135.
- Charron P, Elliott P, Gimeno JR, et al. The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: Baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. Eur Heart J. 2018;39(20):1784–93. doi:10.1093/eurheartj/ehz819.
- Seyler C, Meder B, Weis T, et al. Translational Registry for Cardiomyopathies (TORCH) — rationale and first results. ESC Heart Fail. 2017;4(3):209–15. doi:10.1002/ehf2.12145.
- Protonotarios A, Elliott PM. Left ventricular non-compaction: Have we reached the limits of conventional imaging. Eur Heart J. 2020;41(14):1437–8. doi:10.1093/eurheartj/ehz352.
- D'Silva A, Jensen B. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy: How many needles in the haystack. Heart. 2021;107:1344–52. doi:10.1136/heartjnl-2020-316945.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: A position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2008;29(2):270–6. doi:10.1093/eurheartj/ehm342.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational

- Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16. doi:10.1161/circulationaha.106.174287.
9. Arbustini E, Narula N, Dec GW, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: Endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(22):2046-72. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1644.
10. Arbustini E, Favalli V, Narula N, et al. Left Ventricular Noncompaction: A Distinct Genetic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(9):949-66. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.096.
11. van Waning JJ, Moesker J, Heijnsman D, et al. Systematic Review of Genotype-Phenotype Correlations in Noncompaction Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(23):e012993. doi:10.1161/JAHA.119.012993.
12. Mazzarotto F, Hawley MH, Beltrami M, et al. Systematic large-scale assessment of the genetic architecture of left ventricular noncompaction reveals diverse etiologies. *Genet Med*. 2021;23(5):856-64. doi:10.1038/s41436-020-01049-x.
13. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2017;38(46):3449-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx545.
14. Stöllberger C, Wegner C, Finsterer J. CHADS₂- and CHA₂DS₂-VASc scores and embolic risk in left ventricular Hypertrabeculation/Noncompaction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22:709-12. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.10.014.
15. Schiebel K, Finsterer J, Lazarevic P, Stöllberger C. Stroke and embolism in patients with left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022;31(9):106623. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106623.
16. Bhaskaran A, Campbell T, Virk S, et al. Electrophysiologic and electroanatomic characterization of ventricular arrhythmias in non-compaction cardiomyopathy: A systematic review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(5):1421-9. doi:10.1111/jce.15026.
17. Aras D, Tufekcioglu O, Ergun K, et al. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. *J Card Fail*. 2006;12:726-33. doi:10.1016/j.cardfail.2006.08.002.
18. Salazar-Mendiguchia J, González-Costello J, Oliveras T, et al. Long-term Follow-up of Symptomatic Adult Patients With Noncompaction Cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2019;72:169-71. doi:10.1016/j.recesp.2017.1.015.
19. Aung N, Doimo S, Ricci F, et al. Prognostic significance of left ventricular noncompaction: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13:e009712. doi:10.1161/circimaging.119.009712.
20. Vaidya VR, Lyle M, Miranda WR, et al. Long-term survival of patients with left ventricular noncompaction. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e015563. doi:10.1161/JAHA.119.015563.
21. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016;37:1850-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv727.
22. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.
23. Gerard H, Iline N, Martel H, et al. Prognosis of Adults With Isolated Left Ventricular Non-Compaction: Results of a Prospective Multicentric Study. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:856160. doi:10.3389/fcvm.2022.856160.
24. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams D, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16:e301-e372. doi:10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
25. Chimenti C, Lavalle C, Magnocavallo M, et al. A proposed strategy for anticoagulation therapy in noncompaction cardiomyopathy. *ESC Heart Failure*. 2022;9:241-50. doi:10.1002/ehf2.1369.

Роль гуморальных маркеров в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом

Гракова Е. В., Копьева К. В., Гусакова А. М., Сморгон А. В., Мальцева А. Н., Мочула А. В., Завадовский К. В.

Цель. Исследовать роль молекулярных биомаркеров, потенциально влияющих на формирование и прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) при неокклюзирующем коронарном атеросклерозе.

Материал и методы. Обследовано 48 пациентов с впервые выявленной СНсФВ на фоне неструктурного поражения коронарного русла. В 1 группу (n=31) вошли больные с I-II функциональным классом (ФК) ХСН и во 2 (n=17) — с III ФК ХСН; контрольную группу составили пациенты без сердечной недостаточности (n=17). Оценивали содержание N-концевого фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2), показатели диастолической дисфункции и коронарный резерв.

Результаты. Содержание NT-proBNP у больных 1 группы на 45% превышало показатели 2 группы (p<0,001). Средние уровни sST2 не превышали референсные значения, значимо превышали показатель группы контроля (p<0,001). Резерв коронарного кровотока (CFR) снижался (p<0,001) в зависимости от тяжести ХСН. Выявлены отрицательные ассоциации уровней sST2 с фракцией выброса левого желудочка, septal e' и CFR; NT-proBNP с CFR.

Заключение. СНсФВ на фоне неокклюзирующего коронарного атеросклероза "запускается" фактически за счет прогрессирующего нарушения эндотелиальной функции, влияющей на снижение коронарного и миокардиального резервов, диастолическую функцию, гиперпродукцию гуморальных факторов, инициирующих периваскулярный фиброз и апоптоз кардиомиоцитов.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, неокклюзирующий коронарный атеросклероз, биомаркеры.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20019 "Изучение роли гуморальных маркеров и вегетативной регуляции сердечной деятельности в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка" <https://rscf.ru/project/22-25-20019/> и средств Администрации Томской области.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Гракова Е. В. — д.м.н., в.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0003-4019-3735, Копьева К. В.* — к.м.н., н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-2285-6438, Гусакова А. М. — к.б.н., н.с. клинической лабораторной диагностики, ORCID: нет, Сморгон А. В. — м.н.с., н.с. отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6531-7223, Мальцева А. Н. — аспирант лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1311-0378, Мочула А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0883-466X, Завадовский К. В. — д.м.н., зав. лабораторией радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kristin-kop@inbox.ru

ДД — диастолическая дисфункция, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, НУП — натрийуретический пептид, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СРБ — С-реактивный белок, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФР — фактор риска, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЭхоКГ — эхокардиография, CFR — резерв коронарного кровотока (Coronary Flow Reserve), NT-proBNP — N-концевой фрагмент промозгового натрийуретического пептида, sST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

Рукопись получена 14.07.2022

Рецензия получена 27.07.2022

Принята к публикации 11.09.2022



Для цитирования: Гракова Е. В., Копьева К. В., Гусакова А. М., Сморгон А. В., Мальцева А. Н., Мочула А. В., Завадовский К. В. Роль гуморальных маркеров в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5162. doi:10.15829/1560-4071-2022-5162. EDN EMKTJO

Role of humoral markers in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction in patients with non-obstructive coronary artery disease

Grakova E. V., Kop'eva K. V., Gusakova A. M., Smorgon A. V., Maltseva A. N., Mochula A. V., Zavadovsky K. V.

Aim. To study the role of molecular biomarkers potentially influencing the formation and progression of heart failure (HF) with preserved ejection fraction (HFpEF) in non-obstructive coronary artery disease (CAD).

Material and methods. We examined 48 patients with newly diagnosed HFpEF against the background of non-obstructive CAD. Group 1 (n=31) included patients with class I-II HF and group 2 (n=17) included patients with class III HF; the control group consisted of patients without heart failure (n=17). The content of NT-proBNP and sST2, diastolic dysfunction and coronary flow reserve parameters were assessed.

Results. The content of NT-proBNP in patients of group 1 was 45% higher than in group 2 (p<0,001). The mean levels of sST2 did not exceed the reference values and significantly exceeded the control group (p<0,001). Coronary flow reserve (CFR) decreased (p<0,001) depending on the severity of HF. Negative associations

of sST2 levels with LVEF, septal e' and CFR were revealed, as well as NT-proBNP with CFR.

Conclusion. HFpEF in non-obstructive CAD is triggered due to progressive impairment of endothelial function, which affects the decrease in coronary and myocardial flow reserves, diastolic function, hyperproduction of humoral factors that initiate perivascular fibrosis and apoptosis of cardiomyocytes.

Keywords: heart failure, preserved ejection fraction, non-obstructive coronary artery disease, biomarkers.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation (grant № 22-25-20019) "Study of the role of humoral markers and autonomic regulation of cardiac activity in the pathogenesis of heart failure with

preserved ejection fraction" <https://rscf.ru/project/22-25-20019/> and the Tomsk Region Administration.

*Corresponding author:
kristin-kop@inbox.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Grakova E. V. ORCID: 0000-0003-4019-3735, Kop'eva K. V.* ORCID: 0000-0002-2285-6438, Gusakova A. M. ORCID: none, Smorgon A. V. ORCID: 0000-0002-6531-7223, Maltseva A. N. ORCID: 0000-0002-1311-0378, Mochula A. V. ORCID: 0000-0003-0883-466X, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614.

Received: 14.07.2022 Revision Received: 27.07.2022 Accepted: 11.09.2022

For citation: Grakova E. V., Kop'eva K. V., Gusakova A. M., Smorgon A. V., Maltseva A. N., Mochula A. V., Zavadovsky K. V. Role of humoral markers in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5162. doi:10.15829/1560-4071-2022-5162. EDN EMKTJO

Ключевые моменты

- Динамика изученных биомаркеров обусловлена наличием и степенью выраженности эндотелиальной дисфункции.
- Несмотря на отсутствие нарушенного паттерна наполнения у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса на фоне неокклюзирующего атеросклероза повышается влияние симпатического тонуса на скорость расслабления миокарда левого желудочка.
- Выявлены отрицательные ассоциации уровня протеомных биомаркеров напряжения миокарда и фиброза с резервом коронарного кровотока.

Key messages

- The dynamics of the studied biomarkers is determined by the presence and severity of endothelial dysfunction.
- Despite the absence of an impaired filling pattern in patients with HFpEF and non-obstructive CAD, the effect of sympathetic tone on the rate of relaxation of the LV myocardium increases.
- Negative associations of the level of proteomic biomarkers of myocardial stress and fibrosis with coronary flow reserve were revealed.

По данным исследования ЭПОХА в России с 2005 по 2017гг число больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ФВ) (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) увеличилось на 21,5% и достигло 53% в популяции больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а в Европе и США на их долю приходится от 51 до 63% [1]. Заболеваемость СНсФВ увеличивается с возрастом пациентов, наличием артериальной гипертензии (60-80%), почечной недостаточности (51-58%), ишемической болезни сердца (ИБС) (35-70%), в т.ч. при неокклюзирующем коронарном атеросклерозе, ожирении (32-46%), фибрилляции предсердий (15-80%), сахарном диабете (20-45%) и обструктивной болезни легких (24-30%) [2]. Ежегодная смертность больных с СНсФВ колеблется от 1,3 до 17,5%, а 5-летняя смертность превышает 20% (20-25%) [3].

За последние десятилетия установлено, что фенотипическое многообразие клинических проявлений СНсФВ связано с влиянием ряда факторов риска (ФР), которые инициируют активацию одного или нескольких патофизиологических механизмов, причем степень специфической активации каждого из них может значительно различаться, особенно, на фоне имеющейся коморбидной патологии. Обсуждается, что микрососудистое воспаление, эндотелиальная

дисфункция (ЭД) и интерстициальный фиброз являются лидирующими механизмами этого фенотипа ХСН, приводят к функциональным изменениям, внутри- и внеклеточным структурным перестройкам и завершаются развитием и манифестацией клинического синдрома ХСН [4].

В последние годы пристальное внимание уделяется необструктивной ИБС, поскольку новые данные подтверждают, что необструктивное поражение коронарного русла связано с неблагоприятным прогнозом и сердечно-сосудистыми осложнениями, сопоставимыми по частоте с обструктивной ИБС [5]. При этом при неокклюзирующем атеросклерозе роль как известных, так и потенциально "новых" биомаркеров, способных охарактеризовать несколько биологических путей развития ХСН, включая растяжение миоцитов, стресс, воспаление, окончательно не определена [6].

Цель: исследовать роль молекулярных биомаркеров, потенциально влияющих на процессы формирования и прогрессирования СНсФВ, при неокклюзирующем коронарном атеросклерозе.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии с положением Хельсинкской декларации и одобрено локальным Этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии, Томского НИМЦ (протокол № 177 от 30.10.2018г). Информированное письменное согласие было получено от всех пациентов до их включения в исследование.

Критерии включения: 1) необструктивное (<50%) поражение коронарных артерий, по данным мультиспиральной компьютерной томографической коронарографии; 2) диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ/повышенное давление наполнения ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ); 3) сохраненная ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ; 4) уровни N-концевого фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) ≥ 125 пг/мл; 5) подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: 1) перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе; 2) планируемая коронарная реваскуляризация или реваскуляризация в анамнезе; 3) высокая артериальная гипертензия (>180/>110 мм рт.ст.); 4) систолическая артериальная гипотония <80 мм рт.ст.; 5) атриовентрикулярная блокада II-III степени, синдром слабости синусового узла; 6) гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии; 7) поражения клапанного аппарата сердца (недостаточность митрального, трикуспидального или аортального клапанов ≥ 2 степени); 8) тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе с высокой легочной гипертензией (систолическое давление в правом желудочке ≥ 45 мм рт.ст.); 9) хроническая форма фибрилляции предсердий; 10) тяжелое течение бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких; 11) патология щитовидной железы; 12) выраженная почечная (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI <30 мл/мин/м²) и печеночная недостаточность; 13) воспалительные заболевания миокарда и перикарда; 14) уровень гемоглобина <100 г/дл.

В исследование включено 48 пациентов (60,4% мужчин) в возрасте 61,1 (55,0; 68,0) лет с впервые диагностированной СНсФВ на фоне необструктивного поражения коронарного русла. Контрольную группу составили больные без симптомов и признаков ХСН сопоставимого возраста.

Определение содержания стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2) и NT-proBNP в сыворотке крови в условиях *in vitro* проводили методом иммуноферментного анализа (ELISA). Были использованы наборы фирм "Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay" и "Biomedica".

ЭхоКГ выполняли всем пациентам по стандартному протоколу на аппарате EPIQ (Philips Ultrasound Inc., США).

Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с ^{99m}Tc-метоксиизобутил-изотонитрилом в условиях фармакологического стресс-теста с аденозинтрифосфатом: подготовка пациентов, протокол исследования, запись и обработка статических и динамических скinti-графических данных представлены в ранее опубликованных работах [5]. Однофотонную эмиссионную компьютерную томографию миокарда выполняли

на гибридном компьютерном томографе Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare, Milwaukee, США), оснащенном гамма-камерой с высокочувствительными полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуридами детекторами (Cadmium-Zinc-Telluride, CZT); определяли стандартные полуколичественные индексы нарушения миокардиальной перфузии и Coronary Flow Reserve (CFR) — коронарный резерв.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы Statistica 10.0. Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали критерий Краскела-Уоллиса при сравнении ≥ 3 групп. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Если имелись ячейки с ожидаемой частотой <5, то применяли двусторонний точный критерий Фишера или поправку Йетса (для таблиц 2x2). Количественные признаки представлены в виде медианы с квантилями (Q25; Q75). Для поиска взаимосвязей между переменными применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена. Критический уровень p-value для всех процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

Все этапы исследования выполнялись за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20019 и средств Администрации Томской области.

Результаты

В зависимости от функционального класса (ФК) ХСН (по NYHA) пациенты были разделены на 2 группы: в 1 (n=31) вошли больные с I-II ФК ХСН и во 2 группу (n=17) — с III ФК ХСН; контрольную группу составили пациенты без СН (n=17). По большинству клинико-демографических характеристик группы не различались, за исключением уровней исследуемых биомаркеров (С-реактивного белка (СРБ), NT-proBNP и ST2) (табл. 1). Пациенты 2 группы чаще курили и имели нарушение обмена углеводов. Поскольку диагноз ХСН был установлен впервые, то на момент включения в исследование пациенты не получали оптимальную медикаментозную терапию.

По основным ЭхоКГ параметрам группы не различались (табл. 2), за исключением показателей диастолического движения крови (Е) и ткани (Е'), а также индексированного объема левого предсердия, характеризующих большее повышение жесткости камеры ЛЖ и выраженности ДД у больных с ХСН ФК III NYHA по сравнению с пациентами 1 группы. Величина CFR различалась в зависимости от тяжести ХСН (p<0,001): у пациентов контрольной группы CFR составил 3,12 (2,89; 3,38), тогда как у больных 1 и 2 групп он был в 1,3 и 2,3 раза, соответственно, меньше (рис. 1).

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	1 группа, n=31, ФК I-II	2 группа, n=17, ФК III	Контрольная группа, n=17	p-value
Возраст, годы	61,5 (55; 67)	60,5 (56; 68)	62 (58; 63)	0,983
ИМТ, кг/м ²	30,5 (28; 32)	29,8 (27,5; 31,78)	30,8 (28,35; 33,95)	0,591
Пол (муж.), абс. (%)	19 (61,3)	10 (58,8)	7 (41,2)	0,609
ГБ, абс. (%)	23 (74,2)	14 (82,3)	15 (88,2)	0,668
НТГ, абс. (%)	5 (16,1)	3 (17,6)	2 (11,8)	0,046
СД 2 типа, абс. (%)	3 (9,7)	7 (41,2)	2 (11,8)	0,032
ХОБЛ, абс. (%)	4 (12,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	0,061
Курение, абс. (%)	7 (22,6)	8 (47,1)	3 (17,6)	0,012
Глюкоза, ммоль/л	5,65 (5,21; 6,2)	5,4 (5,25; 5,77)	5,8 (5,7; 6,03)	0,643
Гемоглобин, г/дл	142 (133; 157)	152 (145; 158)	145 (140; 157)	0,357
ОХ, ммоль/л	4,8 (3,6; 5,38)	4,79 (3,99; 5,2)	5,09 (3,76; 6,5)	0,267
Триглицериды, ммоль/л	1,82 (1,44; 3,0)	1,4 (1,14; 2,16)	1,52 (1,25; 1,79)	0,465
ХС ЛНП, ммоль/л	2,97 (1,84; 3,4)	1,53 (1,14; 2,09)	2,33 (1,24; 3,37)	0,410
ХС ЛВП, ммоль/л	1,16 (0,97; 1,36)	1,53 (1,14; 2,09)	1,26 (1,17; 1,36)	0,516
СРБ, г/л	5,2 (3,6; 10,1)	4,7 (3,7; 16,1)	2,7 (1,3; 3,6)	0,046
Фибриноген, г/л	2,98 (2,7; 3,4)	3,37 (2,99; 4,21)	3,16 (2,86; 3,36)	0,404
СКФ, мл/мин/м ²	84 (73; 90)	73,5 (64; 79,5)	85 (71; 89)	0,359
NT-proBNP, пг/мл	317,9 (176,05; 1578,1)	462,3 (226,03; 1691,75)	58 (43,65; 74,35)	<0,001
sST2, нг/мл	25,01 (23,56; 31,49)	28,41 (23,9; 36,01)	19,42 (18,24; 22,29)	<0,001

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИМТ — индекс массы тела, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОХ — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации (CRD-EPI), СРБ — С-реактивный белок, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ФК — функциональный класс, NT-proBNP — N-концевой фрагмент промозгового натрийуретического пептида, sST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

Таблица 2

ЭхоКГ параметры пациентов

Параметр	1 группа, n=31, ФК I-II	2 группа, n=17, ФК III	Контрольная группа, n=17	p-value
ФВ ЛЖ, %	65 (64; 68)	64 (63; 66)	65 (64; 66)	0,392
ЛП, мм	42 (39; 46)	43 (39; 47)	40 (38; 43)	0,734
КДО ЛЖ, мл	107 (100; 125)	120 (105; 122)	108 (97,5; 116)	0,306
КСО ЛЖ, мл	37,5 (32; 43)	42 (36; 46)	34,5 (33,5; 39,5)	0,205
МЖП, см	10,5 (10,5; 11,1)	10 (10; 11,5)	9,75 (9,0; 10)	0,065
ЗСЛЖ, см	10 (9; 10)	10,5 (10; 10,5)	9,5 (9,0; 10,0)	0,329
Пик Е, см/с	77 (69; 94)	84 (63; 103)	63 (56; 72)	0,032
Пик А, см/с	65 (63; 88)	73,5 (63; 90)	69 (66; 76,5)	0,053
Е/А	1,29 (1; 1,36)	1,02 (0,73; 1,48)	0,9 (0,74; 1,0)	0,024
Е/е'	13,5 (13; 13,6)	15 (14,75; 15,5)	12 (11; 13)	0,019
LAVI	2,8 (2,78; 2,87)	3,04 (2,89; 3,11)	2,6 (2,3; 2,76)	0,021
ИММ ЛЖ, г/м ²	87 (80; 97)	91 (88; 95)	82 (75,5; 86,5)	0,283

Сокращения: ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИММ — индекс массы миокарда, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, Пик Е — максимальная скорость раннедиастолического потока, Пик А — максимальная скорость потока, обусловленная систолой предсердий, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, Е/А — отношение максимальной скорости раннедиастолического потока (Е) к потоку, обусловленному систолой предсердий (А), Е/е' — отношение ранней диастолической скорости трансмитрального кровотока и ранней диастолической скорости движения латеральной части митрального кольца, LAVI — индексированный объем левого предсердия.

По результатам корреляционного анализа с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена у больных ХСН выявлены отрицательные ассоциации уровней ST2 с ФВ ЛЖ, ранней диастолической скоростью движения септальной части митрального кольца и CFR, и положительные — с размером ле-

вого предсердия, объемами ЛЖ, параметрами ДД. Аналогично ST2, уровни NT-proBNP отрицательно коррелировали с резервом коронарного кровотока и ФВ ЛЖ, но не с septal e', и положительно — с максимальными скоростями раннедиастолического потока и потока, обусловленного систолой предсердий;

Таблица 3

Корреляции биомаркеров с инструментальными параметрами у пациентов с ХСН

Параметр	sST2, нг/мл (n=46)	p-value	NT-proBNP, нг/мл (n=46)	p-value
ФВ ЛЖ, %	-0,312272	0,031	-0,349089	0,030
ЛП, мм	0,381881	0,012	0,509175	0,162
КДО ЛЖ, мл	0,312403	0,034	0,218218	0,541
КСО ЛЖ, мл	0,318185	0,042	0,200033	0,501
Пик E, см/с	0,428571	0,049	0,343367	0,043
Пик A, см/с	0,127611	0,514	0,232134	0,039
E/A	0,212321	0,139	0,452714	0,014
Septal e', см/сек	-0,453135	0,021	-0,235678	0,125
E/e'	0,482285	0,003	0,23428	0,078
LAVI	0,4452342	0,036	0,313213	0,065
CFR	-0,727563	0,001	-0,645461	0,012

Сокращения: КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса, Пик E — максимальная скорость раннедиастолического потока, Пик A — максимальная скорость потока, обусловленная систолой предсердий, E/A — отношение максимальной скорости раннедиастолического потока (E) к потоку, обусловленному систолой предсердий (A), E/e' — отношение ранней диастолической скорости трансмитрального кровотока и ранней диастолической скорости движения латеральной части митрального кольца, CFR — резерв коронарного кровотока (Coronary Flow Reserve), LAVI — индексированный объем левого предсердия, NT-proBNP — N-концевой фрагмент промозгового натрийуретического пептида, sST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

а также отношением максимальной скорости раннедиастолического потока к потоку, обусловленному систолой предсердий (табл. 3). У пациентов без СНсФВ не было выявлено взаимосвязи уровней биомаркеров с инструментальными параметрами.

Обсуждение

В настоящее время более чем 50% больных с ХСН имеют сохраненную ФВ, при этом эффективные терапевтические стратегии в отношении лечения СНсФВ отсутствуют [3, 5]. В последние десятилетия активно изучалась связь сердечно-сосудистых ФР с ДД ЛЖ, ИБС и ХСН, в частности с СНсФВ. Общим результатом этих исследований явилось заключение о том, что потенциальным инструментом для ранней диагностики и прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений может являться комплексная неинвазивная биосигнатура, базирующаяся на использовании биомаркеров в интеграции с данными методов неинвазивной визуализации [7]. Хотя патофизиология синдрома СНсФВ остается до конца не изученной, существуют данные, что в основе его развития лежат процессы гиперактивации окислительного стресса, гипохлорирования тайтина кардиомиоцитов, системного воспаления, аномального гомеостаза кальция, коронарная микрососудистая дисфункция и хронотропная недостаточность [8]. Это приводит к увеличению ригидности миоцитов и клеток эндотелия, изменениям в структуре, функции и передаче сигналов клетками, которые уникальны для этой формы СН, развитию миокардиального и периваскулярного фиброза с последующей инициацией ДД и, наконец, манифестацией СНсФВ [9]. С другой стороны, коронарную микроциркуляцию

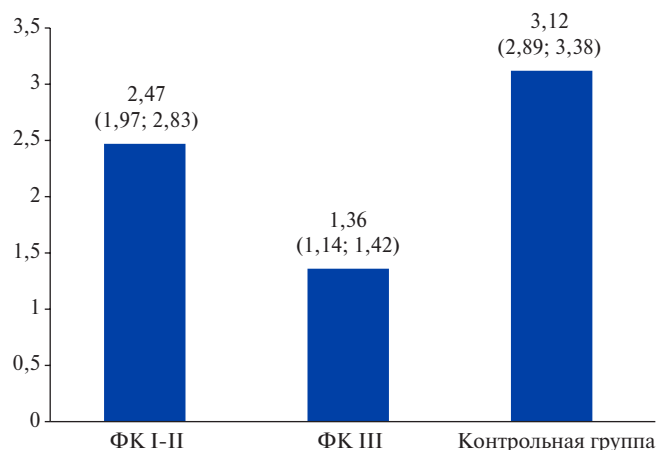


Рис. 1. Взаимосвязь тяжести СН с нарушением резерва коронарного кровотока.

Сокращение: ФК — функциональный класс.

практически невозможно непосредственно визуализировать у пациентов *in vivo*, но ее можно оценить косвенно с помощью стандартизированных методов, основанных на определении физических и гуморальных факторов, разработанных для выявления их вклада в регуляцию миокардиального кровотока в соответствии с динамическими потребностями местного тканевого метаболизма [10].

Обсуждается, что в патогенезе СНсФВ именно нарушение микроциркуляции является новым связующим звеном между ЭД и ДД ЛЖ [11], а воспалительная активация и дисфункция эндотелия — ключевыми событиями в развитии и патофизиологии атеросклероза [8]. При этом роль потенциально "новых" биомаркеров, способных охарактеризовать несколько биологических путей развития ХСН, учи-

тывая их "несовершенство", окончательно не определена [10, 12]. В частности, доказано, что уровни высокочувствительного СРБ связаны с дисфункцией эндотелия и различными стадиями ИБС, при этом его более высокие уровни в плазме связаны с коронарной ЭД, что позволяет предположить, что высокочувствительный СРБ может рассматриваться в качестве независимого маркера аномальной коронарной вазореактивности у пациентов с необструктивной ИБС [13]. В нашем исследовании у больных обеих групп с СНсФВ на фоне необструктивного атеросклероза по сравнению с пациентами контрольной группы установлено значимое повышение уровня высокочувствительного СРБ в 1,9 и 1,7 раз ($p=0,046$), которое мы также трактуем как одно из проявлений ЭД. При этом содержание NT-proBNP у больных с СНсФВ III ФК по NYHA на 45% превышало таковое по сравнению с больными 2 группы (ФК I-II), явно (в 5,5 и 8 раз, соответственно) отличаясь от показателей группы контроля.

Известно, что натрийуретические пептиды (НУП) продуцируются и секретируются предсердиями и желудочками сердца, а механическое напряжение в кардиомиоцитах, усиливает интенсивность этих процессов, вместе с тем высокая биологическая вариация, зависимость от влияния целого ряда факторов являются недостатками данных пептидов [14]. Несмотря на это, существуют данные, касающиеся наличия взаимосвязи уровней НУП с ЭД в некоторых расовых/этнических группах [6]. Этих недостатков лишен другой биомаркер — sST2, интегрально отражающий напряженность трех ключевых звеньев патогенеза СН: воспаления, фиброза и миокардиального стресса [8]. Обнаружено, что гиперэкспрессия sST2 опосредована ЭД через воздействия провоспалительной среды и окислительного стресса [15]. Мы показали, что, несмотря на то, что уровни sST2 по 3 группам не превышали референсных значений, как и для NT-proBNP, выявлены значимые межгрупповые различия ($p<0,001$): у больных СНсФВ с ФК I-II и ФК III по NYHA (1 и 2 гр.) уровень sST2 на 28,8 и 46,3%, соответственно, превышал показатель группы контроля. Логично предположить, что динамика изученных биомаркеров обусловлена наличием и степенью выраженности ЭД, возможно, развитием периваскулярного фиброза, чему имеются подтверждения от других авторов. Так, Yücel O, et al. установили, что уровни sST2 у больных ИБС и ХСН были связаны как с ЭД, так и с эквивалентом атеросклероза — жесткостью артерий, а по данным Dimitropoulos S, et al. с ЭД и с жесткостью аорты [11]. Анализ биологии двух других пептидов — копептина и катестатина, участвующих в регуляции сердечно-сосудистой системы, показывает перспективность их использования для оценки влияния на течение ИБС и ХСН [14]. Мы рассчитываем, что увеличение изучаемой выбор-

ки пациентов в клинической практике позволит нам подтвердить результаты экспериментальных данных.

Известно, что пациенты с СНсФВ, имеющие нормальный уровень биомаркеров и нормальные показатели давления наполнения ЛЖ в покое, демонстрируют повышение жесткости миокарда ЛЖ, диссинхронии и динамической митральной регургитации [2]. В нашем исследовании, несмотря на отсутствие нарушенного паттерна наполнения у пациентов 1 группы, имело место значимое повышение E/e' ($p=0,019$), что, наиболее вероятно, свидетельствовало о нарушении расслабления миокарда и повышенного влияния симпатического тонуса на скорость расслабления миокарда ЛЖ у больных СНсФВ, и увеличение ранней диастолической скорости потока (E) ($p=0,032$). При этом отмечалась лишь тенденция к приросту трансмитрального кровотока (A), связанного с увеличением систолы предсердий. Известно, что нарушение диастолического движения крови (E) и ткани (E') остается одним из критериев ДД у пациентов с СНсФВ, основной причиной которой, по данным недавних клинических исследований, является коронарное снижение плотности капилляров миокарда (микроваскулярная рефракция) со сниженным CFR [13].

Ряд авторов обращают внимание на то, что 85% пожилых пациентов с СНсФВ имеют диабетический фенотип, а сам СД характеризуется микрососудистым разрежением и является одним из сильнейших ФР развития СНсФВ [14]. Недавно было показано, что у больных ХСН ишемической этиологии на фоне стенозирующего коронарного атеросклероза и нарушениями углеводного обмена содержание sST2 значительно превышает концентрацию такового в сыворотке крови пациентов без данных состояний [10]. В нашем исследовании больные 2 группы чаще имели нарушение обмена углеводов и курили, что, наиболее вероятно, также вносило при нестенозирующем атеросклерозе отдельный вклад в ЭД, нарушение микроциркуляции и тяжесть ХСН, но, учитывая ограничения исследования, взаимосвязь данных ФР с уровнем изучаемых молекулярных и инструментальных маркеров станет предметом наших дальнейших исследований при расширении объема выборки пациентов.

При оценке взаимосвязи между молекулярными биомаркерами и показателями диастолы и кровотока выявлено, что со скоростью движения участка ткани e' ($r=-0,45$), E/e' ($r=0,48$), которые отражают степень расслабления миокарда и влияние симпатического тонуса, а также с коронарным резервом ($r=-0,73$), ассоциируется sST2, что, как нам представляется, является логичным и объясняется биологией протеина, его влиянием на патогенез кардиального и периваскулярного фиброза и вазодилатационного ресурса, хронического субклинического воспаления

и, наконец, собственно на диастолическое движение сердечной мышцы. По мнению Borlaug BA, et al., более точно, чем давление заполнения ЛЖ внутримиекардиальное напряжение в диастолу отражают НУП, что объясняется тем, что НУП высвобождаются и продуцируются в ответ на увеличение напряжения стенки миокарда [2], при этом внутримиекардиальный стресс, являющийся количественным отражением величины пред- и постнагрузки ЛЖ на фоне ДД, типично снижен. Вероятно, это объясняет наличие корреляционной взаимосвязи между соотношением скоростей раннего и предсердного диастолического потока, максимальными скоростями потоков, в т.ч. обусловленного систолой предсердий, коронарным резервом и NT-proBNP.

Заключение

Таким образом, на основании проведенного исследования можно предположить, что синдром СНсФВ на фоне неокклюзирующего коронарного атеросклероза "запускается" не только одним патофизиологическим фактором и фактически базируется на прогрессирующем нарушении эндотели-

альной функции, влияющей на снижение коронарного и миокардиального резервов, диастолическую функцию, гиперпродукцию гуморальных факторов, инициирующих периваскулярный фиброз и апоптоз кардиомиоцитов. На данный момент остается неясным, какие процессы приводят к сердечным и сосудистым ограничениям, вызывающим клинический синдром СНсФВ. Перспективными представляются дальнейшие исследования, направленные на изучение взаимосвязи более широкого спектра гуморальных факторов, показателей ДД и коронарного резерва с маркерами автономной регуляции сердечного ритма в зависимости от тяжести клинического течения СНсФВ.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20019 "Изучение роли гуморальных маркеров и вегетативной регуляции сердечной деятельности в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка" <https://rscf.ru/project/22-25-20019/> и средств Администрации Томской области.

Литература/References

- Henning RJ. Diagnosis and treatment of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *World J Cardiol.* 2020;26;12(1):7-25. doi:10.4330/wjc.v12.i1.7.
- Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:559-73. doi:10.1038/s41569-020-0363-2.
- Rodríguez-Capitán J, Sánchez-Pérez A, Ballesteros-Pradas S, et al. Prognostic Implication of Non-Obstructive Coronary Lesions: A New Classification in Different Settings. *J. Clin. Med.* 2021;10:1863. doi:10.3390/jcm10091863.
- Shah SJ. BNP: Biomarker Not Perfect in heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal.* 2022;43(20):1952-4. doi:10.1093/eurheartj/ehac121.
- Zavadovsky KV, Mochula AV, Boshchenko AA, et al. Absolute myocardial blood flows derived by dynamic CZT scan vs invasive fractional flow reserve: Correlation and accuracy. *J Nucl Cardiol.* 2021;28(1):249-59. doi:10.1007/s12350-019-01678-z.
- Sušić L, Maričić L, Vincelj J, et al. Understanding the association between endothelial dysfunction and left ventricle diastolic dysfunction in development of coronary artery disease and heart failure. *Acta Biomed.* 2021;92(3):e2021204. doi:10.23750/abm.v92i3.11495.
- Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2020;13(1, Part 2):245-57. doi:10.1016/j.jcmg.2018.12.034.
- Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(21):2625-41. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.042.
- Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, et al. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):3850. doi:10.3390/ijms22083850.
- Grakova EV, Kopeva KV, Teplyakov AT, et al. Prognostic role of ST2 in patients with chronic heart failure of ischemic etiology and carbohydrate metabolism disorders. *Therapeutic Archive.* 2019;91(1):10-37. (In Russ.) Гракова Е.В., Копьева К.В., Тепляков А.Т. и др. Прогностическая роль ST2 у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и нарушением углеводного обмена. *Терапевтический архив.* 2019;91(1):10-37. doi:10.26442/00403660.2019.01.000025.
- Yucel O, Gul I, Zararsiz A, et al. Association of soluble ST2 with functional capacity in outpatients with heart failure. *Herz.* 2018;43:455-60. doi:10.1007/s00059-017-4590-1.
- Schill F, Persson M, Engström G, et al. Copeptin as a marker of atherosclerosis and arteriosclerosis. *Atherosclerosis.* 2021;338:64-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.10.012.
- Zalewska E, Kmiec P, Sworczak K. Role of Catestatin in the Cardiovascular System and Metabolic Disorders. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:909480. doi:10.3389/fcvm.2022.909480.
- Zeng H, Chen J-X. Microvascular Rarefaction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:15. doi:10.3389/fcvm.2019.00015.
- Grakova EV, Teplyakov AT, Kopeva KV, et al. Prediction role of a novel biomarker ST2 in risk assessment of adverse cardiovascular events in chronic heart failure with preserved and intermediate ejection fraction after myocardial revascularization. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(5):40-6. (In Russ.) Гракова Е.В., Тепляков А.Т., Копьева К.В. и др. Прогностическая роль нового биомаркера ST2 в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса, перенесших реваскуляризацию миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018;17(5):40-6. doi:10.15829/1728-8800-2018-5-40-46.

Гипоответ на терапию статинами среди пациентов, перенесших острый коронарный синдром: распространенность, влияние на развитие сердечной недостаточности в краткосрочном наблюдении

Друк И. В.¹, Кореннова О. Ю.^{1,2}, Юхина Ю. Е.^{1,2}, Савченко М. В.^{1,2}, Мацяускас Н. А.¹, Шукиль Л. В.¹

Цель. Изучить распространенность гипоответа на терапию статинами и ее влияние на развитие сердечной недостаточности (СН) среди пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении после острого коронарного синдрома (ОКС) в краткосрочном наблюдении.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ амбулаторной медицинской документации 400 пациентов, взятых на диспансерное наблюдение в БУЗОО "Клиническом кардиологическом диспансере" г. Омска после ОКС. Была назначена оптимальная медикаментозная терапия, в рамках льготного обеспечения лекарственными препаратами по Программе 1Н, включающая в т.ч. высокодозовую терапию аторвастатином (80 мг/сут.). Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) оценивался исходно и через 1 и 12 мес. терапии. Гипоответ на статины определялся как процент снижения уровня ХС ЛНП <15% от исходного уровня в течение 1 мес. терапии. Кроме того, оценивалась частота развития новых случаев СН в зависимости от выраженности гиполипидемического эффекта. Критерии СН оценивались на основании эхокардиографических признаков нарушения систолической (фракция выброса ≤50%) и диастолической ($E/e' > 14$; значение индексированного объема левого предсердия >34 мл/м²) функции левого желудочка.

Результаты. Распространенность гипоответа среди пациентов составила 107 случаев (26,8%). В зависимости от первоначального ответа на терапию пациенты были распределены в две группы: группа 1 (гипоответ, n=107), группа 2 (более выраженный ответ, n=293). Через 1 мес. диспансерного наблюдения у пациентов в группе гипоответа наблюдался более высокий уровень ХС ЛНП — 2,4 [2,2; 2,9] ммоль/л (Ме [25; 75%]) vs результатов группы ответчиков — 2,0 [1,7; 2,5] ммоль/л ($p > 0,05$). Не обнаружено разницы в частоте госпитализаций по поводу повторного ОКС в сравниваемых группах, а также в частоте новых случаев СН между группами.

Заключение. Частота гипоответа на терапию статинами составила 26,8% случаев, что потребовало коррекции гиполипидемической терапии с целью профилактики повторных сердечно-сосудистых событий атеросклеротического генеза. Учитывая известный плейотропный эффект статинов, способных вмешиваться в патогенез СН, а также противоречивость имеющихся на сегодняшний день результатов исследований, требуются дальнейшие проспективные долгосрочные исследования.

Ключевые слова: статины, гипоответ, сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск; ²БУЗОО Клинический кардиологический диспансер, Омск, Россия.

Друк И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0001-8317-7765, Кореннова О. Ю. — д.м.н., профессор, главный врач, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0001-8047-5521, Юхина Ю. Е.* — ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, зав. дневным стационаром, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-9178-2041, Савченко М. В. — ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, зав. кардиологическим отделением № 1, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-8637-9784, Мацяускас Н. А. — ординатор кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, ORCID: нет, Шукиль Л. В. — д.м.н., доцент кафедры, зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-1546-0734.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yukhina.yuliya@yandex.ru

ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рукопись получена 11.04.2022

Рецензия получена 01.08.2022

Принята к публикации 08.08.2022



Для цитирования: Друк И. В., Кореннова О. Ю., Юхина Ю. Е., Савченко М. В., Мацяускас Н. А., Шукиль Л. В. Гипоответ на терапию статинами среди пациентов, перенесших острый коронарный синдром: распространенность, влияние на развитие сердечной недостаточности в краткосрочном наблюдении. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5001. doi:10.15829/1560-4071-2022-5001. EDN EYGV0B

Hyporesponse to statin therapy among patients with acute coronary syndrome: prevalence, impact on the development of heart failure in a short-term follow-up

Druk I. V.¹, Korennova O. Yu.^{1,2}, Yukhina Yu. E.^{1,2}, Savchenko M. V.^{1,2}, Maciauskas N. A.¹, Shukil L. V.¹

Aim. To study the prevalence of hyporesponse to statin therapy and its impact on the development of heart failure (HF) among patients after acute coronary syndrome (ACS) in a short-term follow-up.

Material and methods. This retrospective analysis of outpatient medical records of 400 patients observed at the Omsk Clinical Cardiology Dispensary after ACS was carried out. Optimal medication therapy was prescribed as part of the preferential provision of medicines under the 1H Program, including high-dose atorvastatin therapy (80 mg/day). Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was assessed at baseline and 1 and 12 months after therapy. Hyporesponse to statins was defined as the percentage reduction in LDL-C <15% from baseline within 1 month

of therapy. In addition, the incidence of new HF cases was assessed depending on the severity of the lipid-lowering effect. HF criteria were assessed based on echocardiographic signs of impaired left ventricular systolic (ejection fraction ≤50%) and diastolic ($E/e' > 14$; left atrial volume index >34 ml/m²) function.

Results. There were 107 patients with hyporesponse (26,8%). Depending on the initial response to therapy, patients were divided into two groups: group 1 (hyporesponse, n=107), group 2 (more pronounced response, n=293). After 1 month, patients in the hyporesponse group had a higher level of LDL-C — 2,4 [2,2; 2,9] mmol/l (Ме [25; 75%]) vs 2,0 [1,7; 2,5] mmol/l ($p > 0,05$) in the second group. There was no difference in the prevalence of hospitalizations for recurrent

ACS in the compared groups, as well as in the prevalence of new HF cases between groups.

Conclusion. The prevalence of hyporesponse to statin therapy was 26,8%, which required correction of lipid-lowering therapy in order to prevent recurrent cardiovascular events. Given the pleiotropic effects of statins that can participate in HF pathogenesis, as well as the inconsistency of current research results, further prospective long-term studies are required.

Keywords: statins, hyporesponse, heart failure.

Relationships and Activities: none.

¹Omsk State Medical University, Omsk; ²Clinical Cardiology Dispensary, Omsk, Russia.

Druk I. V. ORCID: 0000-0001-8317-7765, Korennova O. Yu. ORCID: 0000-0001-8047-5521, Yukhina Yu. E.* ORCID: 0000-0001-9178-2041, Savchenko M. V. ORCID: 0000-0001-8637-9784, Maciyskas N. A. ORCID: none, Shukil L. V. ORCID: 0000-0002-1546-0734.

*Corresponding author: yukhina.yuliya@yandex.ru

Received: 11.04.2022 **Revision Received:** 01.08.2022 **Accepted:** 08.08.2022

For citation: Druk I. V., Korennova O. Yu., Yukhina Yu. E., Savchenko M. V., Maciyskas N. A., Shukil L. V. Hyporesponse to statin therapy among patients with acute coronary syndrome: prevalence, impact on the development of heart failure in a short-term follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5001. doi:10.15829/1560-4071-2022-5001. EDN EYGV0B

Ключевые моменты

- Пациенты, перенесшие острый коронарный синдром (ОКС), получают оптимальную медикаментозную терапию, включающую высокодозовую терапию статинами.
- На фоне гиполипидемической терапии у пациентов встречается гипотет в виде снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности <15% от исходного уровня в течение 1 мес.
- В краткосрочном исследовании не обнаружено разницы в частоте госпитализаций по поводу повторного ОКС в сравниваемых группах, а также в частоте новых случаев сердечной недостаточности между группами.
- Требуется проспективные долгосрочные исследования для изучения влияния гипотет на терапию статинами как фактор риска развития сердечной недостаточности и определения особой тактики лечебно-профилактических вмешательств в группе гипотет.

Согласно актуальным рекомендациям, для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска терапией первого выбора является высокоинтенсивная терапия статинами, с достижением целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на $\geq 50\%$ от исходного уровня с достижением целевых значений <1,4 ммоль/л [1]. Действительно, "нет больше гипотезы о роли ХС ЛНП", но существует установленный факт, что повышенный уровень ХС ЛНП имеет причинно-следственную связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротической этиологии, и что максимально возможное снижение уровня ХС ЛНП приводит к уменьшению сердечно-сосудистой смертности [1]. Позиция статинов относительно пациентов с сердечной недостаточностью (СН) не так очевидна. СН представляет собой сложный сим-

Key messages

- Patients who have experienced acute coronary syndrome (ACS) receive optimal medical therapy, including high-dose statin therapy.
- Patients have a hyporesponse to lipid-lowering therapy in the form of a decrease in the level of low-density lipoprotein cholesterol <15% of the initial level within 1 month.
- In a short-term study, no difference was found in the prevalence of hospitalizations for recurrent ACS in the compared groups, nor in the rate of new heart failure cases between groups.
- Prospective long-term studies are required to study the effect of hyporesponse on statin therapy as a risk factor for heart failure and to determine specific tactics in the group of hyporesponders.

птомокомплекс, которому свойственны гемодинамические и метаболические нарушения. Статинам присущи множественные нелипидные эффекты (плейотропное действие), потенциально способные благоприятно влиять на патофизиологические механизмы развития СН:

1. уменьшение дисфункции эндотелия: сосудорасширяющее действие; сохранение/восстановление барьерной функции эндотелия; антиишемическое действие; уменьшение патологической альбуминурии;

2. антитромботический эффект: стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек; способность предупреждать постоперационный тромбоз;

3. влияние на атерогенез: противовоспалительное действие; антипролиферативное действие; антиоксидантное действие; предупреждение атеросклероза; стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек;

4. другие кардиальные эффекты: гипотензивный эффект; регресс гипертрофии миокарда левого желудочка; снижение частоты отторжения трансплан-

тата; профилактика рестенозов после перенесенной ангиопластики; антиаритмическое действие; предупреждение кальциноза аортального кольца и митрального клапана [2].

В настоящее время существование четкой взаимосвязи между приемом статинов и клиническим исходом у больных с СН не установлено, данные наблюдательных исследований неоднозначны. Одно из интригующих наблюдений, возможно, объясняющее существующие противоречия эффективности статинов в отношении СН, — недооцененная вариабельность гиполипидемического ответа на прием препаратов.

Цель: изучить распространенность недостаточного ответа ("гипоответа") на терапию статинами среди пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), а также оценить ее влияние на развитие СН в краткосрочном наблюдении.

Материал и методы

Выполнен ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов после ОКС, находящихся на диспансерном наблюдении в БУЗОО "Клиническом кардиологическом диспансере" г. Омска. В период с 01.01.2020 по 01.01.2021 тысяча пятьсот пациентов, перенесших ОКС и стентирование коронарных артерий, поступили на диспансерное наблюдение в первые 3 дня после выписки из сосудистых отделений стационаров г. Омска и были включены в программу льготного обеспечения лекарственными препаратами в рамках Программы 1Н. Пациентам назначалась медикаментозная терапия, включающая двойную антиагрегантную терапию, высокодозовую терапию аторвастатином, бета-адреноблокаторы, антагонисты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, диуретики. Путем случайной выборки отобрано 500 амбулаторных карт диспансерных пациентов. Критерии включения в анализ: перенесенный ОКС давностью не >1 мес., отсутствие приема статинов до сердечно-сосудистого события, отсутствие противопоказаний для назначения статинов. Критерии исключения: прием статинов в любых терапевтических дозах до произошедшего сердечно-сосудистого события, неполноценность информации по данным амбулаторных карт. Таким образом, с учетом необходимых критериев для дальнейшего анализа отобрано 400 медицинских карт. Локальным этическим комитетом БУЗОО "ККД" изучены и одобрены материалы исследования, отмечается соблюдение этических стандартов.

Изучаемые параметры включали: ХС ЛНП, повторные сердечно-сосудистые события, СН.

Статистический анализ осуществляли с использованием пакетов программы Statistica 12,0. При распределении, отличном от нормального, данные записывались как медиана (Me), нижний (LQ) и верхний

квартили (UQ), при нормальном распределении — как среднее в выборке и среднееквадратичное отклонение. При сравнении двух независимых выборок по количественному признаку использовался критерий Манна-Уитни, при сравнении двух зависимых выборок — критерий Вилкоксона, при сравнении групп по качественному признаку использовался критерий Мак-Немара для связанных выборок, критерий χ^2 — для независимых выборок. Во всех случаях критический уровень статистической значимости принимался <0,05.

Структура обследованной выборки представлена в таблице 1. Средний возраст на момент включения в исследование составлял $63,4 \pm 7,43$ лет, мужчин 71,5%. Более 50% пациентов перенесли инфаркт миокарда (ИМ). Практически во всех случаях была выполнена реваскуляризация коронарных артерий. Большинство пациентов имели артериальную гипертензию — 383 (95,8%). Более половине пациентов выставлен диагноз СН (67,3%), с превалированием сохраненной фракции выброса, функциональный класс (ФК) 2.

Всем пациентам назначалась антиагрегантная терапия и гиполипидемическая терапия, в виде аторвастатина 80 мг/сут. Большинство пациентов принимали бета-адреноблокаторы (89,8%). Более половины пациентов принимали ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, большую часть из которых составляли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (75,3%). Менее 30% пациентов нуждались в назначении диуретиков (18,3%) (табл. 1).

Показатель ХС ЛНП оценивался на старте терапии на основании медицинской документации, выданной пациентам при выписке из круглосуточных стационаров и повторно через 1 мес. Гипоответ на статины определялся как процент снижения уровня ХС ЛНП <15% от исходного уровня в течение 1 мес. после лечения статинами. При недостижении целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л через 1 мес. монотерапии статинами добавлялся эзетимиб ($n=175$; 43,8%). На фоне гиполипидемической терапии оценивались также частота госпитализаций по поводу повторного ИМ, реваскуляризации коронарных артерий, появления новых случаев СН. Критерии СН оценивались на основании эхокардиографических показателей: нарушение систолической функции миокарда (оценка фракции выброса по Симпсону и Тейнхольцу), нарушение диастолической функции ($E/e' > 14$), значение индексированного объема левого предсердия > 34 мл/м² [3].

Результаты

При анализе показателей распространенность гипоответа через 1 мес. терапии составила 26,8% (107/400) (рис. 1). Большинство составляли мужчины ($n=71$; 66,4%).

Таблица 1

Характеристика клинического статуса и медикаментозной терапии в изучаемых группах и общей выборке

	Общая выборка, n=400	Группа 1, n=107	Группа 2, n=293	χ^2	p
Мужской пол, абс. (%)	286 (71,5)	71 (66,4)	215 (73,4)	1,897	0,169
Курение, абс. (%)	179 (44,7)	46 (43)	133 (45,4)	0,183	0,669
Артериальная гипертензия, абс. (%)	383 (95,8)	105 (98,1)	278 (94,9)	2,035	0,154
Реваскуляризация коронарных артерий, абс. (%)	384 (96)	102 (95,3)	282 (96,2)	0,172	0,679
ИМ без ЧКВ, абс. (%)	16 (4)	5 (4,7)	11 (3,8)	0,172	0,679
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	40 (10)	15 (14,0)	25 (8,5)	2,621	0,106
Сахарный диабет, абс. (%)	71 (17,8)	16 (15)	55 (18,8)	0,783	0,377
ХСН всего, абс. (%)	269 (67,3)	72 (67,3)	197 (67,2)	0,000	0,992
Медикаментозная терапия					
Аторвастатин, абс. (%)	400 (100)	107 (100)	293 (100)	0,000	1,000
Бета-адреноблокаторы, абс. (%)	359 (89,8)	97 (90,7)	262 (89,4)	0,130	0,719
иАПФ, абс. (%)	301 (75,3)	82 (76,6)	219 (74,7)	0,151	0,698
Сартаны, абс. (%)	74 (18,5)	17 (15,9)	57 (19,5)	0,661	0,417
Антагонисты кальциевых каналов, абс. (%)	95 (23,8)	21 (19,6)	74 (25,3)	1,372	0,242
Диуретики, абс. (%)	73 (18,3)	18 (16,8)	55 (18,8)	0,200	0,656
Антиагреганты, абс. (%)	400 (100)	107 (100)	293 (100)	0,000	1,000

Сокращения: иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

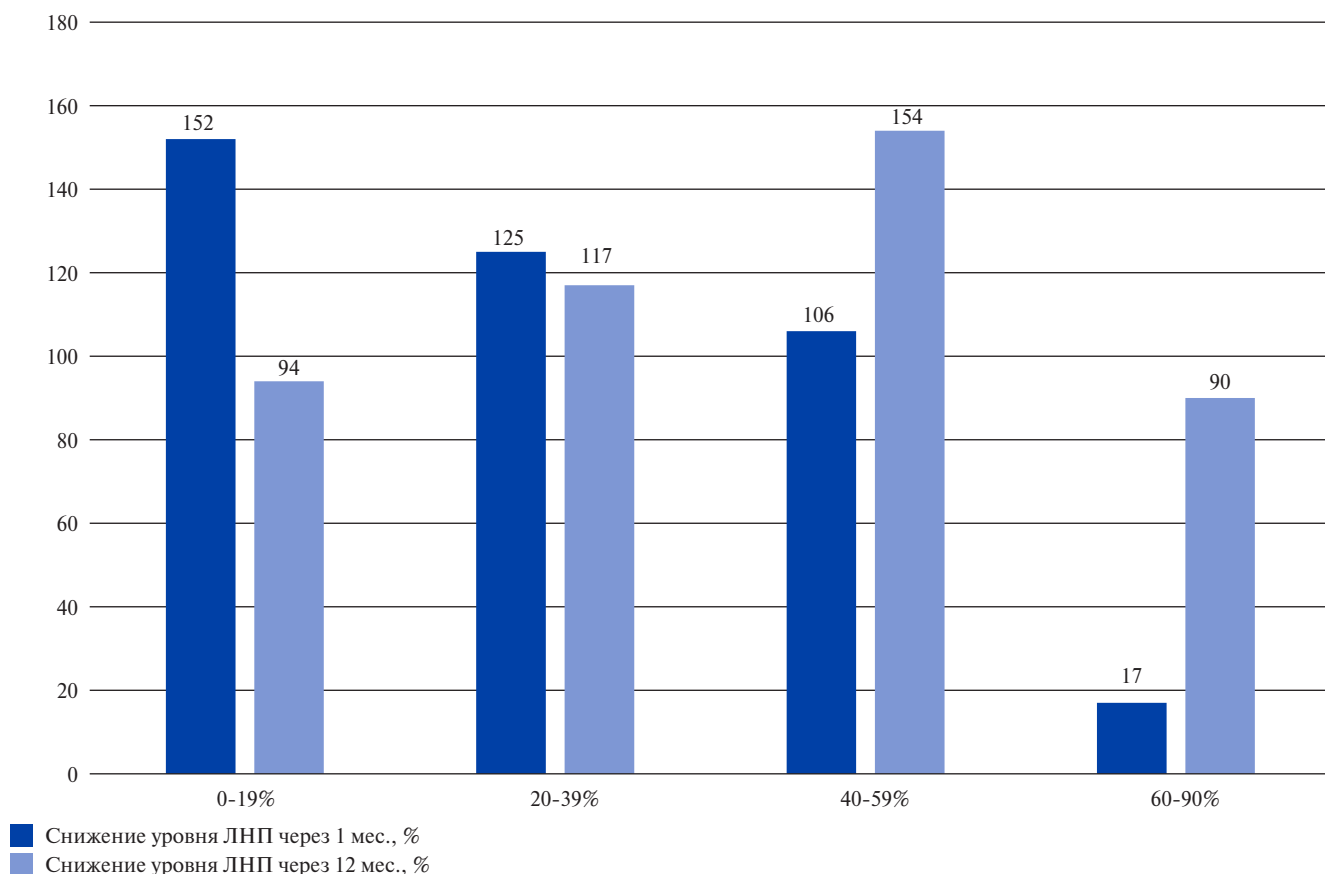


Рис. 1. Распределение процентного изменения уровня ХС ЛНП у всех испытуемых через 1 и 12 мес., абс.

Сокращение: ЛНП — липопротеиды низкой плотности.

Все пациенты получали в качестве гиполипидемической терапии аторвастатин в дозе 80 мг/сут. Для дальнейшего анализа мы оценивали изучаемые по-

казатели в двух группах: "гипоответчики" (группа 1), ответчики (группа 2). Исходно группы 1 и 2 были сопоставимы по возрасту (63,4±7,44 лет и 63,4±7,43

Таблица 2

Сравнительная динамика лабораторных показателей исследуемых групп

Параметры	Группа 1, n=107			Группа 2, n=293			Сравнение между группами	
	Исходно	Через 12 мес.	p	Исходно	Через 12 мес.	p	Исходно, p	Через 12 мес., p
ОХ, ммоль/л	4,0 [3,4; 4,8]	3,9 [3,3; 4,4]	0,001	5 [4,3; 5,8]	3,5 [3,0; 4,0]	0,001	<0,001	<0,001
ЛНП, ммоль/л	2,7 [2,2; 3,3]	2 [1,6; 2,4]	<0,001	3,3 [2,8; 4]	1,8 [1,6; 2,3]	<0,001	<0,001	0,212
ТГ, ммоль/л	1,5 [1,1; 2,0]	1,2 [1,0; 1,9]	<0,001	1,5 [1,1; 2,1]	1,3 [1; 1,6]	<0,001	0,179	0,086
ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,3]	1,1 [1,0; 1,3]	0,972	1,1 [0,9; 1,3]	1,1 [0,9; 1,3]	0,984	0,526	<0,001

Сокращения: ОХ — общий холестерин, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды.

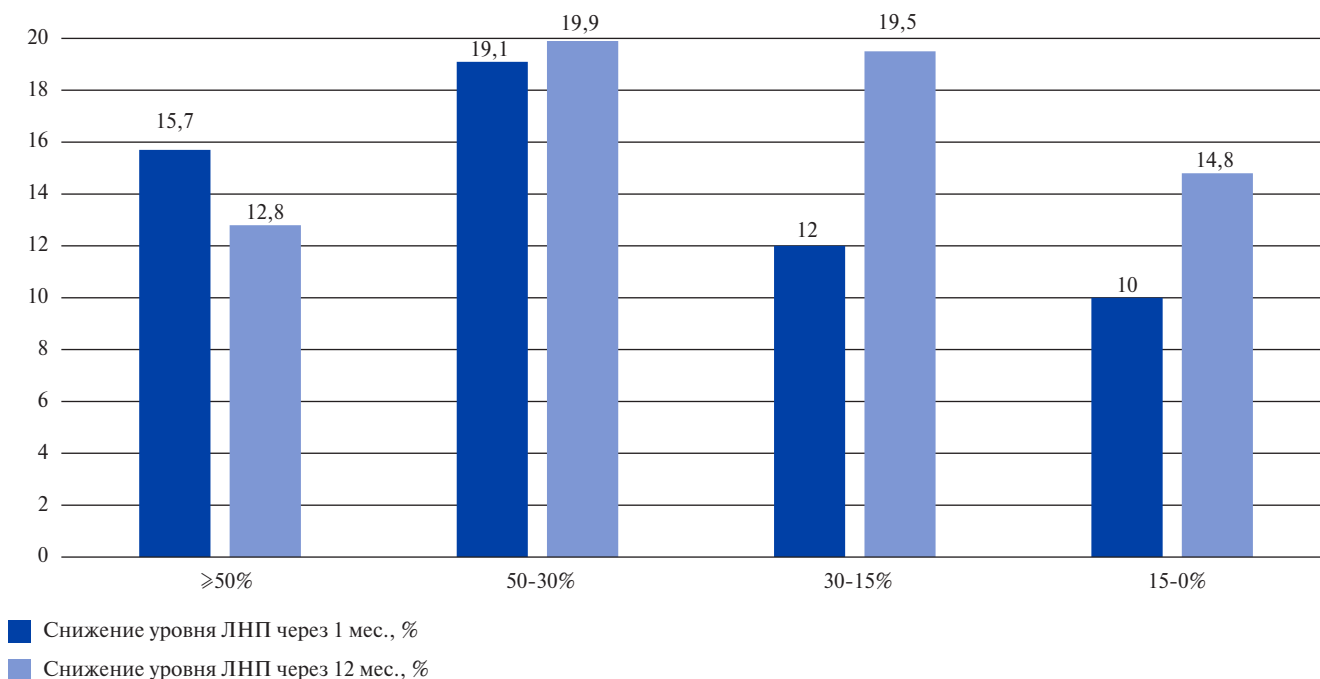


Рис. 2. Риск развития новых случаев СН в зависимости от снижения уровня ХС ЛНП через 1 и 12 мес., %.

Сокращение: ЛНП — липопротеиды низкой плотности.

лет, соответственно ($p>0,05$)), полу ($p>0,05$) и индексу массы тела ($28,9\pm3,63$ кг/м² и $28,9\pm3,65$ кг/м², соответственно, $p>0,05$). Группы не различались по клиническому статусу и характеру медикаментозной терапии (табл. 1).

Через 1 мес. диспансерного наблюдения у пациентов в группе 1 наблюдался более высокий уровень ХС ЛНП — $2,4 [2,2; 2,9]$ ммоль/л vs $2,0 [1,7; 2,5]$ ммоль/л ($p<0,001$). Достижение целевого уровня ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л в группе 1 наблюдалось значительно реже — в 4 (3,7%) случаях, в группе 2 — 34 (11,6%) ($\chi^2=5,640$; $p=0,018$). В случае недостижения целевого уровня ХС ЛНП в обеих группах к лечению добавлялся эзетимиб 10 мг/сут. Через 12 мес. в группе 1 прием комбинированной гиполипидемической терапии был зарегистрирован в 72 (67,3%) случаях vs 181 (61,8%) группы 2 ($\chi^2=1,026$; $p=0,312$), с достижением ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л, соответственно, у 10 (9,3%) и 29 (9,9%) пациентов ($\chi^2=0,027$; $p=0,870$). При этом в обеих группах было зарегистрировано достоверное

снижение уровня общего ХС, ХС ЛНП, триглицеридов. Таким образом, в целом к завершению наблюдательного периода в группе 1 достигнутый уровень ХС ЛНП составил $2 [1,6; 2,4]$ ммоль/л, в сравнении с $1,8 [1,6; 2,3]$ ммоль/л в группе 2 ($p>0,05$) (табл. 2).

За год наблюдения не обнаружено разницы в частоте госпитализаций по поводу повторного ОКС в группе 1 и в группе 2: 9 (8,4%) и 35 (11,9%), соответственно ($\chi^2=1,000$; $p=0,318$).

За весь период наблюдения СН встречалась в 247 (61,8%) случаях, при этом было выявлено 40 новых случаев СН. В группе 1 количество новых случаев СН составило 10 (9,3%, $p=0,102$) и значительно не различалась с группой 2 — 30 пациентов (10,2%) ($p=0,793$). При этом в группе 2 отмечена тенденция к снижению частоты выявления СН ($p=0,054$), не достигшая статистической значимости. Таким образом, в целом к завершению наблюдения частота СН между группами не различалась: 63 (58,8%) и 179 (61,1%), соответственно ($p=0,689$). Частота нарастания ФК СН

Таблица 3

Частота комбинированного исхода в зависимости от снижения уровня ХС ЛНП через 12 мес., абс (%)

	Процент снижения ЛНП к моменту завершения наблюдения				χ^2 ; p
	>50%, n=111	50-30%, n=141	30-15%, n=77	15-0%, n=71	
Частота комбинированного неблагоприятного исхода	13 (11,7)	29 (20,6)	16 (20,8)	13 (18,3)	4,038; 0,258

Сокращение: ЛНП — липопротеиды низкой плотности.

в группе 1 составила 12 (11,2%) случаев, в группе 2 — 44 (15,0%), соответственно ($p=0,333$).

Следует отметить, что во всех случаях недостаточного ответа на гиполипидемическую терапию, установленных через 1 мес. от ее начала, проводилась интенсификация терапии. Тем не менее у 72 пациентов (65,4%) гипоответ сохранялся к моменту завершения наблюдения через 12 мес. При сравнении частоты новых случаев СН у пациентов с различным уровнем ответа на гиполипидемическую терапию через 1 мес. и 12 мес. лечения статистически значимых различий выявлено не было (рис. 2).

Также при оценке частоты комбинированного события — возникновение СН, повышение ФК СН, повышение стадии СН, у пациентов в зависимости от снижения уровня ЛНП, зарегистрированного через 12 мес. терапии, мы не получили значимых различий ($p>0,05$) (табл. 3).

Обсуждение

Достижение целевых значений липидного спектра направлено на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Хорошо установлено, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) снижают частоту развития ишемической болезни сердца у пациентов с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них [4, 5]. Объединенный анализ данных исследований выявил уменьшение частоты госпитализаций, обусловленных СН, и уменьшение частоты ИМ на фоне приема статинов [6]. Эффекты комбинированной гиполипидемической терапии на основе статинов малоизучены. Одно рандомизированное клиническое исследование (РКИ) пациентов с ОКС и дислипидемией показало, что госпитализация по поводу СН была существенно снижена в группе интенсивной терапии (питавастин + эзетимиб) по сравнению с монотерапией питавастином [7]. Более свежий и более крупный метаанализ 17 РКИ (>30 тыс. пациентов) продемонстрировал, что статины снижают риск госпитализации по поводу СН без значимой разницы в снижении риска между пациентами с ИМ в анамнезе и пациентам и без такового [8]. Эти результаты позволяют предполагать, что эффекты статинов в отношении прогноза СН могут быть не связаны с профилактикой ИМ.

Таким образом, преимущества терапии статинами при СН остаются спорными, с противоречивыми

результатами РКИ. Продолжение изучения роли статинов в профилактике возникновения СН или предотвращения ее прогрессирования тем более интересны, что существуют предположения о различных свойствах гидрофильных и липофильных препаратов [9]. Еще одно интригующее наблюдение, возможно, объясняющее существующие противоречия эффективности статинов в отношении СН, — известный, но недооцененный в новом контексте, различный гиполипидемический ответ на прием препаратов. Так, в недавнем ретроспективном обсервационном исследовании (период наблюдения 4,4 года) было показано, что гипоответ на статины увеличивает риск СН у пациентов после ИМ [10].

Согласно результатам японского исследования на фоне терапии статинами в 15,2% случаев (77/505) наблюдается гипоответ [10]. В нашем наблюдении гипоответ (снижение ХС ЛНП $\leq 15\%$) на высокодозовую терапию аторвастатином регистрировался в 28% случаев среди пациентов после ОКС и реваскуляризации коронарных артерий через 1 мес. терапии и более, чем у половины пациентов сохранялся в течение последующего наблюдения. Точный механизм формирования гипоответа на терапию статинами неизвестен. Предполагается возможная роль повышения уровня циркулирующей пропротеин-конвертазы субтилизина/кексина типа 9, что может способствовать поддержанию системного воспаления, ухудшению проницаемости эндотелия и, возможно, ухудшать течение СН [10]. Согласно результатам японского исследования в группе "гипореспондеров" через 4,4 года наблюдения отмечалась большая вероятность развития СН [10]. Мы не обнаружили значимого влияния гипоответа на риск возникновения СН в краткосрочном наблюдении. Хотя отметили тенденцию к снижению частоты СН в группе пациентов с более выраженным ответом. Можно предполагать, что развитие описанных выше пропротеин-конвертазы субтилизина/кексина типа 9-зависимых событий — длительный процесс, клиническую значимость которого возможно установить в более пролонгированных наблюдениях, чем проведенное нами.

Поскольку системное воспаление — известный компонент патогенеза СН, опосредованный повышенной экспрессией молекул эндотелиальной адгезии и продукцией активных форм кислорода [11], неблагоприятный профиль воспалительной активности

может быть еще одним фактором возникновения СН у гипореспондеров к статинам. В целом, хотя статины и обладают известными плеiotропными эффектами, одним из которых является противовоспалительный, окончательная оценка клинического значения последнего у гипореспондеров пока не ясна.

Ограничения исследования. Ретроспективный характер, краткосрочность (12 мес. амбулаторного наблюдения), относительно небольшое количество "гипоответчиков", отсутствие оценки уровня воспалительных маркеров. Учитывая известные плеiotропные эффекты статинов, способные вмешиваться в патогенез СН, а также противоречивость имеющихся на сегодняшний день результатов исследований, требуются дальнейшие проспективные долгосрочные исследования. Будущие исследования должны ответить на вопрос, является ли гипоответ на терапию статинами фактором риска развития СН в долгосрочной перспективе и параметром, определяющим особую тактику лечебно-профилактических вмешательств в группе гипоответчиков.

Литература/References

1. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014. Erratum in: *Atherosclerosis*. 2020;292:160-2. Erratum in: *Atherosclerosis*. 2020;294:80-2.
2. Shepel RN. "The cholesterol paradox" in patients with chronic heart failure. The current state of the problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(13):61-5. (In Russ.) Шепель Р.Н. "Парадокс холестерина" у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский совет*. 2016;(13):61-5. doi:10.21518/2079-701X-2016-13-61-65.
3. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
4. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397-405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393:407-15. doi:10.1016/S0140-6736(18)31942-1.
6. Al-Gobari M, Al-Aqeel S, Gueyffier F, Burnand B. Effectiveness of drug interventions to prevent sudden cardiac death in patients with heart failure and reduced ejection fraction: an overview of systematic reviews. *BMJ Open*. 2018;8(7):e021108. doi:10.1136/bmjopen-2017-021108.
7. Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi Retal. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *European Heart Journal*. 2017;38(29):2264-76. doi:10.1093/eurheartj/ehx162.
8. Preiss D, Campbell RT, Murray HM, et al. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. *Eur Heart J*. 2015;36:1536-46. doi:10.1093/eurheartj/ehv072.
9. Climent E, Benaiges D, Pedro-Botet J. Hydrophilic or Lipophilic Statins? *Front CardiovascMed*. 2021;8:687585. doi:10.3389/fcvm.2021.687585.
10. Tsuda K, Kataoka Y, Ogata S, et al. Diminished response to statins predicts the occurrence of heart failure after acute myocardial infarction. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10(4):705-16. doi:10.21037/cdt-20-415.
11. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL Jr. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(11):1324-40. doi:10.1016/j.jacc.2020.01.014.

Заключение

По данным ретроспективного анализа амбулаторных карт пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении после ОКС, установлено, что частота гипоответа на терапию статинами составила 26,8% случаев, что потребовало коррекции гиполипидемической терапии и назначения ингибиторов абсорбции холестерина, с целью профилактики повторных сердечно-сосудистых событий атеросклеротического генеза. Частота дальнейшей интенсификации гиполипидемической терапии достоверно не различалась между гипоответчиками (группа 1) и ответчиками (группа 2), гипоответ на липидснижающую терапию сохранялся в течение года у более половины пациентов группы 1. За год наблюдения не обнаружено разницы в частоте госпитализаций по поводу повторного ОКС и новых случаев СН между группами.

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

Динамика креатинфосфокиназы МВ в контексте реперфузионного повреждения миокарда

Семенюта В. В.¹, Максимов Н. И.^{2,3}, Анисимов С. В.³, Рыков В. В.³, Мыкольников А. В.³, Назаров С. Б.³

У пациентов с исходно повышенным уровнем креатинфосфокиназы фракции МВ (КФК-МВ) его повышение после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) может быть обусловлено не только дополнительным повреждением, но и естественным высвобождением при состоявшемся инфаркте миокарда. Поэтому предлагается оценивать КФК-МВ относительно исходных значений. **Цель.** Сравнить динамику показателя КФК-МВ после реперфузии миокарда относительно исходных значений с оценкой относительно верхней границы нормы (ВГН) для оптимального подхода к определению реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом.

Материал и методы. Одноцентровое наблюдательное исследование проведено с участием 90 пациентов, госпитализированных с диагнозом острый коронарный синдром. Пациентам дважды выполнялся биохимический анализ крови на КФК-МВ и определялась его динамика относительно исходного значения и ВГН.

Результаты. Между временем ишемии и динамикой КФК-МВ относительно исходных значений наблюдается средняя отрицательная корреляционная связь. При этом показатель отношения КФК-МВ после операции к ВГН никак не связан с временем ишемии.

Как показал ковариационный анализ, динамика КФК-МВ, определенная относительно исходных значений, на 20% зависит от времени ишемии. Особенности индивидуальной анатомии коронарного русла, локализация инфаркт-связанной артерии и последующая процедура реперфузии в совокупности на 27% объясняют динамику КФК-МВ после операции. При включении в ковариационный анализ отношение КФК-МВ к ВГН, все перечисленные выше факторы теряют статистическую значимость.

Заключение. Таким образом, для более точной оценки реперфузионного повреждения миокарда после ЧКВ необходимо опираться не на ВГН, а на исходные значения КФК-МВ. У пациентов с левым типом кровоснабжения миокарда, а также при локализации инфаркта в бассейне правой или передней межжелудочковой артерий наблюдается незначительная динамика маркера. Напротив, более выраженная динамика наблюдается у пациентов с извитыми коронарными артериями и при имплантации 2-х и более стентов. При этом оценка КФК-МВ относительно ВГН не связана с временем ишемии и не зависит от клинко-ангиографических характеристик и тактики операции.

Ключевые слова: повреждение миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, острый коронарный синдром, креатинфосфокиназа МВ, кардиоспецифические маркеры.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, Ижевск; ³БУЗ УР Республиканский клинко-диагностический центр Минздрава России, Ижевск, Россия.

Семенюта В. В.* — врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-9402-3179, Максимов Н. И. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП, врач кардиолог, ORCID: 0000-0001-6819-2633, Анисимов С. В. — врач сердечно-сосудистый хирург, зав. хирургическим отделом, ORCID: 0000-0002-5539-8322, Рыков В. В. — врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-4524-1911, Мыкольников А. В. — врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-3269-8429, Назаров С. Б. — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-1757-9998.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
semenyuta0@gmail.com

ВГН — верхняя граница нормы, ИМ — инфаркт миокарда, КФК-МВ — сердечная фракция креатинфосфокиназы, ОК — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 18.03.2022

Рецензия получена 17.05.2022

Принята к публикации 20.06.2022



Для цитирования: Семенюта В. В., Максимов Н. И., Анисимов С. В., Рыков В. В., Мыкольников А. В., Назаров С. Б. Динамика креатинфосфокиназы МВ в контексте реперфузионного повреждения миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):4954. doi:10.15829/1560-4071-2022-4954. EDN EVI0D

Changes of creatine phosphokinase MB levels in the context of myocardial reperfusion injury

Semenyuta V. V.¹, Maksimov N. I.^{2,3}, Anisimov S. V.³, Rykov V. V.³, Mykolnikov A. V.³, Nazarov S. B.³

In patients with initially elevated levels of creatine phosphokinase MB (CPK-MB), its increase after percutaneous coronary intervention (PCI) may be due not only to additional injury, but also to natural release during myocardial infarction. Therefore, CPK-MB should be evaluated relative to the initial values.

Aim. To compare the CPK-MB dynamics after myocardial reperfusion relative to baseline values and the upper limit of normal (ULN) for the optimal approach to determining myocardial reperfusion injury in patients with acute coronary syndrome.

Material and methods. A single center observational study was conducted with the participation of 90 patients hospitalized with a diagnosis of acute coronary syndrome. Patients underwent a biochemical blood test for CPK-MB twice and its dynamics was determined relative to the initial value and ULN.

Results. Between the ischemia time and CPK-MB dynamics relative to the initial values, there is a moderate negative correlation. At the same time, the ratio of CPK-MB after surgery to ULN is not associated with ischemia time.

Analysis of covariance showed that the CPK-MB dynamics, determined relative to the initial values, is 20% dependent on the ischemia time. Individual features

of coronary system anatomy, localization of the infarct-associated artery and the subsequent reperfusion procedure together explain the CPK-MB dynamics after surgery by 27%. When the ratio of CPK-MB to ULN is included in the analysis of covariance, all the above factors lose statistical significance.

Conclusion. Thus, for a more accurate assessment of myocardial reperfusion injury after PCI, not the upper limit of normal should be analyzed, but the initial values of CPK-MB. In patients with the left heart dominant, as well as in the infarction localization in the system of right or left anterior descending artery, there is a slight change in the marker. On the contrary, more pronounced dynamics is observed in patients with tortuous coronary arteries and with implantation of 2 or more stents. At the same time, the assessment of CPK-MB in relation to ULN is not associated with the ischemia time and does not depend on the clinical and angiographic characteristics and tactics of the operation.

Keywords: myocardial injury, percutaneous coronary intervention, acute coronary syndrome, creatine phosphokinase MB, cardiac markers.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author:
semenyuta0@gmail.com

¹I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg; ²Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk; ³Republican Clinical and Diagnostic Center, Izhevsk, Russia.

Semenyuta V. V.* ORCID: 0000-0002-9402-3179, Maksimov N. I. ORCID: 0000-0001-6819-2633, Anisimov S. V. ORCID: 0000-0002-5539-8322, Rykov V. V. ORCID: 0000-0002-4524-1911, Mykolnikov A. V. ORCID: 0000-0002-3269-8429, Nazarov S. B. 0000-0003-1757-9998.

Received: 18.03.2022 **Revision Received:** 17.05.2022 **Accepted:** 20.06.2022

For citation: Semenyuta V. V., Maksimov N. I., Anisimov S. V., Rykov V. V., Mykolnikov A. V., Nazarov S. B. Changes of creatine phosphokinase MB levels in the context of myocardial reperfusion injury. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):4954. doi:10.15829/1560-4071-2022-4954. EDN EWIOD

Ключевые моменты

- Для более точной оценки реперфузионного повреждения миокарда после чрескожного коронарного вмешательства необходимо опираться не на верхнюю границу нормы, а на исходные значения креатинфосфокиназы МВ.
- Динамика креатинфосфокиназы МВ зависит не только от повреждения в момент реперфузии, но и в значительной степени от естественного развития состоявшегося инфаркта миокарда, что особенно важно у пациентов с исходно повышенными маркерами некроза.
- Необходим более индивидуальный подход к оценке показателей кардиоспецифических маркеров у пациентов с острым коронарным синдромом.

Key messages

- For a more accurate assessment of myocardial reperfusion injury after percutaneous coronary intervention, not the upper limit of normal should be analyzed, but the initial values of creatine phosphokinase MB.
- The dynamics of creatine phosphokinase MB depends not only on injury at the time of reperfusion, but also to a large extent on the natural development of myocardial infarction, which is especially important in patients with initially elevated necrosis markers.
- A more individual approach is needed to assess the cardiac specific markers in patients with acute coronary syndrome.

Высококчувствительные сердечные тропонины являются наиболее подходящими маркерами для определения инфаркта миокарда (ИМ). В четвертом универсальном определении ИМ данные маркеры указаны основными для диагностики повреждения миокарда [1]. Однако в контексте чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) проблема определения повреждения миокарда неоднозначна.

Безусловно, процедура ЧКВ влечет за собой в некоторой степени повреждение миокардиальных клеток. Среди возможных механизмов выделяют окклюзию боковых ветвей, дистальную эмболизацию фрагментами бляшек, разрушенных баллоном или стентом, микротромбы, коронарораспизм, а также транзиторную ишемию в процессе раздувания баллона [2]. Недавнее исследование показало, что геморрагическое пропитывание миокарда после реперфузии также имеет значительную роль в формировании дополнительной зоны некроза [3].

Ранее была доказана связь уровней сердечной фракции креатинфосфокиназы МВ (КФК-МВ) и сердечного тропонина с объемом некроза миокарда при магнитно-резонансной томографии сердца и фракцией выброса левого желудочка при эхокардиографии после ИМ, в т.ч. в отдаленные сроки наблюдения [4]. В ряде исследований установлено, что

более чем 3-кратное превышение верхней границы нормы (ВГН) для КФК-МВ и сердечных тропонинов связано с более высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертностью от всех причин [5].

Общим ограничением подобных исследований является то, что в них не анализируются случаи с исходно повышенными маркерами перед операцией, что часто бывает у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Таким образом, из исследований исключаются пациенты, имеющие более высокий риск ишемических событий [6]. Несмотря на несколько противоречивые данные, в четвертом универсальном определении ИМ предлагается порог 5-кратного увеличения концентрации сердечных тропонинов относительно ВГН, либо увеличение более чем на 20% при исходно повышенном значении для определения повреждения миокарда, связанного с ЧКВ [1]. Однако ряд исследований показывают, что перипроцедурное повреждение миокарда и отдаленные сердечно-сосудистые события в большей степени связаны с уровнем КФК-МВ, чем с сердечными тропонинами [7, 8]. При этом подход к оценке данного маркера чаще всего сводится к сравнению с ВГН. Поскольку повышение кардиоспецифических маркеров после ЧКВ может быть не только инди-

Таблица 1

Результаты лабораторных анализов до и после операции, и их корреляция с временными интервалами

Показатель	Median Q1-Q3	Время ишемии	Время до повторного анализа
КФК-МВ, Ед/л до операции	45 28-75	r=0,43 p<0,001	–
Тропонин I, нг/мл до операции	2,36 0,55-6,32	r=0,61 p<0,001	–
КФК-МВ, Ед/л после операции	52 36-85	r=0,05 p=0,670	r=0,05 p=0,641
Тропонин I, нг/мл после операции	4,55 1,62-9,46	r=0,07 p=0,719	r=0,17 p=0,392
Динамика КФК-МВ в сравнении с исходным значением	1,20 0,74-1,79	r=-0,49 p<0,001	r=0,20 p=0,055
Динамика КФК-МВ в сравнении с ВГН	2,06 1,44-3,40	r=0,05 p=0,670	r=0,05 p=0,641

Сокращения: ВГН — верхняя граница нормы, КФК-МВ — сердечная фракция креатинфосфокиназы.

тором перипроцедурного повреждения, но и следствием естественного развития состоявшегося ИМ, кажется обоснованной оценка динамики КФК-МВ относительно не ВГН, а исходных значений.

Цель: сравнить динамику показателя КФК-МВ после реперфузии миокарда относительно исходных значений с оценкой относительно ВГН для оптимального подхода к определению реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с ОКС.

Материал и методы

Одноцентровое наблюдательное исследование проведено с участием 90 пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКС. У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на выполнение медицинских вмешательств и оказание медицинской помощи. Пациентам выполнялось инструментально-лабораторное обследование, в т.ч. биохимический анализ крови на кардиоспецифические маркеры: КФК-МВ и тропонин I. У всех пациентов был верифицирован диагноз ИМ, после чего выполнялась коронарная ангиография с одномоментным ЧКВ на инфаркт-связанных артериях. В том случае, когда у пациента в момент госпитализации результаты анализов крови на кардиоспецифические маркеры были отрицательные, предварительная оценка вероятности развития ИМ и решение о дальнейшей тактике лечения принималось на основании данных анамнеза, остроты развития клинических симптомов, физикального обследования, а также результатов электрокардиографии и эхокардиографии. Время ишемии определялось как время от возникновения первых симптомов со слов пациента до момента выполнения ЧКВ. В раннем послеоперационном периоде выполнялся повторный анализ крови на КФК-МВ, и определялась его динамика относительно исходного значения и ВГН.

Статистический анализ выполнен в программе Statistica 12. Проверка на соответствие количественных переменных закону нормального распределения выполнена с помощью анализа эксцесса, асимметрии и критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественные переменные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Q1-Q3). Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента Спирмена. Номинальные показатели представлены в виде абсолютных и относительных значений. Влияние факторов оценивалось с помощью многофакторного ковариационного анализа, средние скорректированы по методу наименьших квадратов и представлены со стандартными ошибками (Mean $\pm$ Standard Error). Критический уровень статистической значимости определен для $p<0,05$.

Результаты

Медиана возраста составила 61 (54-66) год, 76% были мужского пола. Медиана времени ишемии 12,4 (5,6-23,5) ч. Повторный анализ выполнялся в течение 11,5 (8,7-14,2) ч. Результаты лабораторных исследований и корреляции с временем ишемии и временем до повторного анализа представлены в таблице 1. Исходно у 81% пациентов наблюдалось превышение лабораторных показателей выше референсных значений и только у 17 пациентов (19%) исходные значения были в пределах нормы. При повторном определении кардиоспецифических маркеров их значения и динамика не показали корреляционной связи с временным интервалом между взятием анализа крови до и после операции. Между временем ишемии и значениями кардиоспецифических маркеров, определенных до операции, выявлена средняя положительная корреляционная связь, которая полностью нивелируется при повторном анализе. При определении динамики КФК-МВ относи-

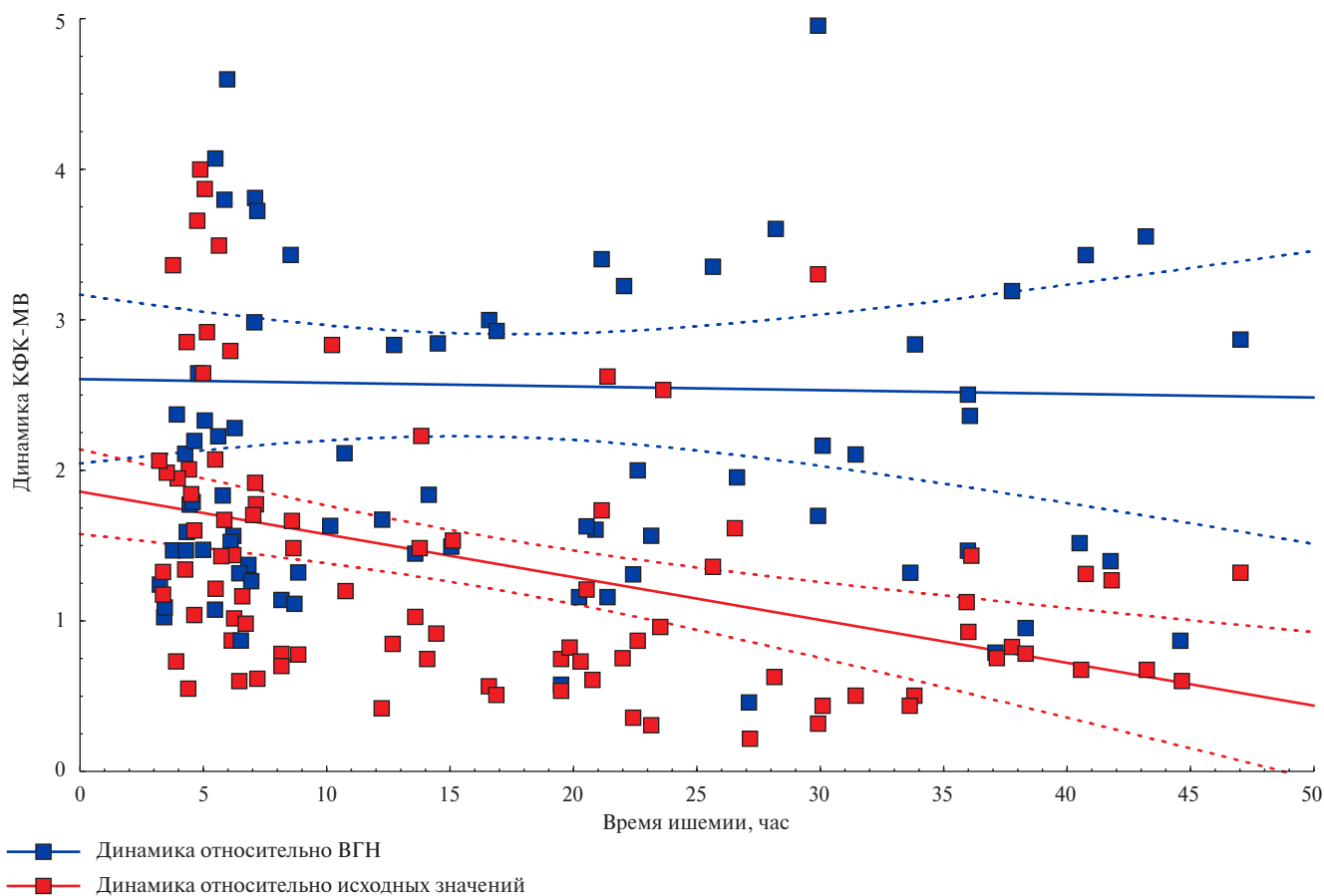


Рис. 1. Корреляционная связь динамики КФК-МВ с временем ишемии.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ВГН — верхняя граница нормы, КФК-МВ — сердечная фракция креатинфосфокиназы.

Таблица 2

Результаты коронарной ангиографии и тактика ЧКВ

Характеристика	n	%
Правый тип кровоснабжения миокарда	68	75%
Левый тип кровоснабжения миокарда	8	9%
Устьевой стеноз	58	64%
Протяженный стеноз	32	36%
Извитость артерии	26	29%
Кальциноз артерии	25	28%
Тромбоз артерии	11	12%
Реканализация	29	32%
Тромбэктомия	4	4%
Стентирование	90	100%
Имплантация 2-х и более стентов	21	23%
Стентирование ПКА	46	51%
Стентирование обгибающей артерии	14	16%
Стентирование ПМЖВ	37	41%

Сокращения: ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии.

тельно значений до операции наблюдается инверсия и увеличение силы корреляции с временем ишемии. Чем больше времени прошло от появления симпто-

мов до момента реперфузии, тем меньше изменяется показатель КФК-МВ относительно исходных значений. Показатель отношения КФК-МВ после операции к ВГН никак не связан с временем ишемии (рис. 1). Следовательно, динамика КФК-МВ относительно исходных значений до операции может учитывать не только возможное повреждение в момент реперфузии, но и в значительной степени зависит от естественного развития состоявшегося ИМ.

В зависимости от клинической ситуации после коронарной ангиографии пациентам выполнялась аспирационная тромбэктомия, реканализация и стентирование одной или нескольких коронарных артерий (табл. 2). Также производилась оценка шкалы риска SYNTAX 2 Score [9]. Медиана шкалы составила 18 (13-24) балла.

Для определения факторов, связанных с динамикой КФК-МВ, выполнен многофакторный ковариационный анализ. В качестве категориальных переменных выступали клиничко-анамнестические и ангиографические характеристики. Возраст, время ишемии и шкала SYNTAX 2 явились ковариатами. В таблице 3 представлены факторы, которые статистически значимо связаны с динамикой КФК-МВ относительно исходных

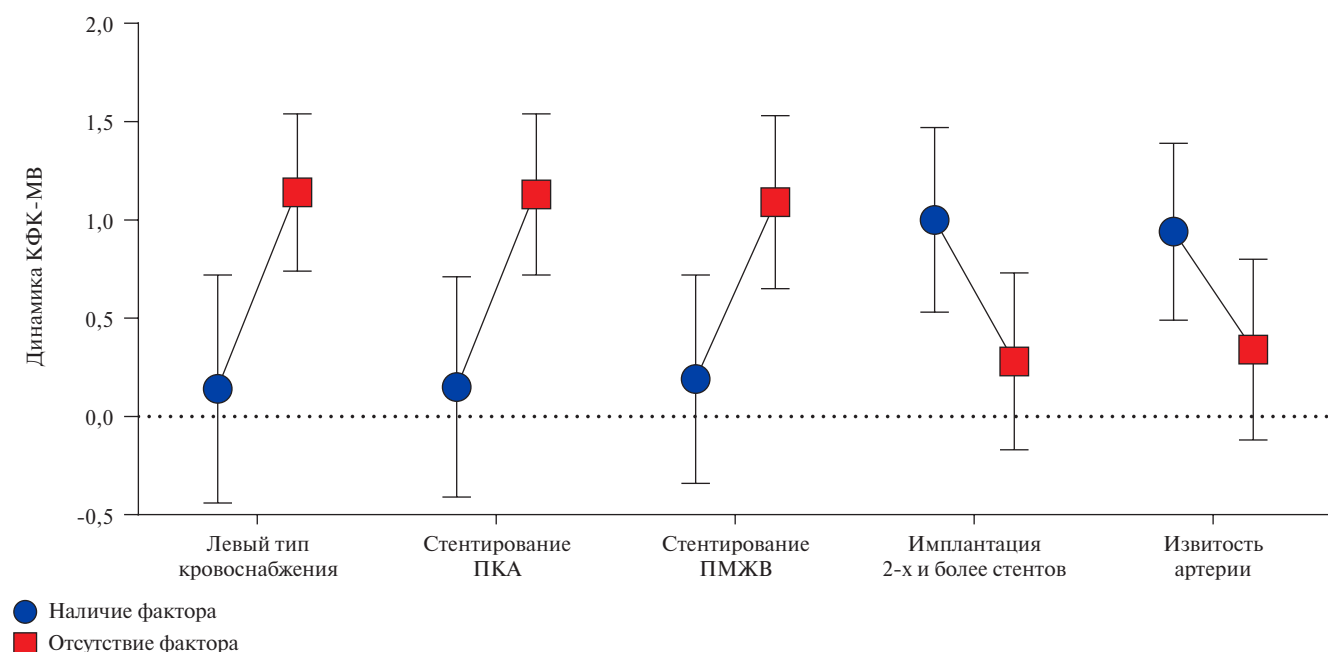


Рис. 2. Влияние факторов на динамику КФК-МВ.

Сокращения: КФК-МВ — сердечная фракция креатинфосфокиназы, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии.

Таблица 3

Результаты ковариационного анализа

Фактор	Наличие фактора Mean±SE	Отсутствие фактора Mean±SE	P-value	R ²
Время ишемии, час	—	—	<0,001	19,8%
Левый тип кровоснабжения	0,14±0,58	1,14±0,40	0,026	4,7%
Стентирование ПКА	0,15±0,56	1,13±0,41	0,025	4,8%
Стентирование ПМЖВ	0,19±0,53	1,09±0,44	0,028	4,6%
Имплантация 2-х и более стентов	1,00±0,47	0,28±0,45	0,008	6,8%
Извитость артерии	0,94±0,45	0,34±0,46	0,011	6,3%

Примечание: распределение указанных переменных значимо не отличалось от нормального закона, а дисперсии при разных категориях факторов были равны, поэтому было принято решение выполнить многофакторный ковариационный анализ для получения более подробной структуры связи. Чтобы отобразить, каким было бы отношение КФК-МВ, если бы ковариаты были фиксированными, проведен расчет средних, скорректированных по методу наименьших квадратов. При данной процедуре расчеты стандартные ошибки средних могут выходить за границы возможных значений переменной, особенно, при небольшом объеме выборки, поскольку в процедурах расчетов не учитываются пределы.

Сокращения: ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии.

значений. Влияние остальных факторов статистически незначимо. Представленная ковариационная модель является статистически значимой ($p=0,023$).

При включении в ковариационный анализ в качестве зависимой переменной отношение КФК-МВ после операции к ВГН, все перечисленные выше факторы, включая время ишемии, теряют статистическую значимость, за исключением извитости коронарных артерий ($R^2=4\%$, $p=0,049$). Это говорит в пользу того, что оценка КФК-МВ без учета предоперационных показателей может быть малоинформативна.

Как показал ковариационный анализ, динамика КФК-МВ после реперфузии, определенная относительно исходных значений, на 20% обусловлена временем ишемии и связана с естественным течением

ИМ. Зависимость носит обратно пропорциональный характер, что согласуется с ранее проведенным исследованием [10]. Помимо этого, динамика КФК-МВ, определенная представленным образом, зависит от анатомии коронарного русла, локализации инфаркт-связанной артерии и последующей процедуры реперфузии. Данные факторы в совокупности объясняют дисперсию динамики КФК-МВ на 27%. Таким образом, у пациентов с левым типом кровоснабжения миокарда при инфаркте в бассейне правой коронарной или передней межжелудочковой артерии наблюдается незначительная динамика КФК-МВ после операции относительно исходных значений. У пациентов с извитыми коронарными артериями, а также при имплантации 2-х и более стентов, наблюдается

значительное нарастание КФК-МВ после реперфузии (рис. 2).

Обсуждение

Повреждение миокарда изучается долгое время с различными подходами к оценке КФК-МВ [11]. Тем не менее до сих пор нет однозначного ответа относительно того, какой подход к оценке данного маркера более оптимальный в контексте реперфузионного повреждения после ЧКВ у пациентов с ОКС. Для сердечных тропонинов предлагается оценка относительно ВГН, а также относительно исходных значений [1]. Для КФК-МВ подобных рекомендаций нет, поэтому подход к оценке данного маркера чаще всего сводится к сравнению с ВГН. Однако у пациентов с исходно повышенным уровнем КФК-МВ его повышение может быть обусловлено не только дополнительным повреждением, но и естественным высвобождением при состоявшемся ИМ. В такой ситуации оценка динамики КФК-МВ с учетом предоперационных значений может быть более информативна, чем оценка относительно ВГН.

Результаты проведенного исследования указывают на то, что предложенный подход в определении динамики КФК-МВ учитывает естественное высвобождение фермента в кровь после состоявшегося ИМ. Помимо этого, на 27% динамика КФК-МВ, определенная с учетом предоперационных значений, зависит от особенностей коронарного русла и тактики процедуры реперфузии, чего не наблюдается при оценке КФК-МВ относительно ВГН. Ранее проведенные исследования показывают, что повреждение миокарда, связанное с реперфузией, может зависеть и от других факторов, в т.ч. от мужского пола, курения, класса тяжести Killip и других показателей [12]. Безусловно, необходимы дополнительные исследования

для определения клинически значимого порога кратного увеличения КФК-МВ с целью более точной диагностики повреждения миокарда, связанного с реперфузией. Это может позволить установить неблагоприятные факторы, связанные с более выраженным повреждением миокарда, и оптимизировать лечебную тактику.

Заключение

Таким образом, результаты нашей работы приводят к выводу, что для более точной оценки реперфузионного повреждения миокарда после ЧКВ необходимо опираться не на ВГН, а на исходные значения показателя КФК-МВ. Динамика КФК-МВ зависит не только от возможного повреждения в момент реперфузии, но и в значительной степени от естественного развития состоявшегося ИМ, что особенно важно у пациентов с исходно повышенными маркерами некроза.

У пациентов с левым типом кровоснабжения миокарда, а также при локализации инфаркта в бассейне правой или передней межжелудочковой артерий наблюдается незначительная динамика КФК-МВ. Напротив, более выраженная динамика наблюдается у пациентов с извитыми коронарными артериями и при имплантации 2-х и более стентов. Это говорит о том, что необходим более индивидуальный подход к оценке показателей кардиоспецифических маркеров у пациентов с ОКС. При этом оценка КФК-МВ относительно ВГН не связана с временем ишемии и не зависит от клинко-ангиографических характеристик и тактики операции.

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

Литература/References

- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
- Prasad A, Herrmann J. Myocardial Infarction Due to Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med*. 2011;364(5):453-64. doi:10.1056/NEJMr0912134.
- Liu T, Howarth AG, Chen Y, et al. Intramyocardial Hemorrhage and the "Wave Front" of Reperfusion Injury Compromising Myocardial Salvage. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(1):35-48. doi:10.1016/j.jacc.2021.10.034.
- Mohammad MA, Koul S, Smith JG, et al. Predictive Value of High-Sensitivity Troponin T for Systolic Dysfunction and Infarct Size (Six Months) After ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2018;122(5):735-43. doi:10.1016/j.amjcard.2018.05.005.
- Li Y, Pei H, Bulluck H, Zhou C, Hausenloy DJ. Periprocedural elevated myocardial biomarkers and clinical outcomes following elective percutaneous coronary intervention: a comprehensive dose-response meta-analysis of 44,972 patients from 24 prospective studies. *EuroIntervention*. 2020;15(16):1444-50. doi:10.4244/EIJ-D-19-00737.
- Tricoci P, Leonardi S. Determining myocardial infarction after PCI: CK-MB, troponin, both, or neither? *MLO Med Lab Obs*. 2015;47(1):14,16.
- Vieira de Melo RM, Hueb W, Nomura CH, et al. Biomarker release after percutaneous coronary intervention in patients without established myocardial infarction as assessed by cardiac magnetic resonance with late gadolinium enhancement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90(1):87-93. doi:10.1002/ccd.27125.
- Wang HY, Xu B, Dou K, et al. Implications of Periprocedural Myocardial Biomarker Elevations and Commonly Used MI Definitions After Left Main PCI. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(15):1623-34. doi:10.1016/j.jcin.2021.05.006.
- Escaned J, Collet C, Ryan N, et al. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J*. 2017;38(42):3124-34. doi:10.1093/eurheartj/ehx512.
- Maksimov NI, Semenyuta VV. Factors associated with myocardial damage during transcatheter coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Perm Med J*. 2020;37(1):27-34. (In Russ.) Максимов Н.И., Семенюта В.В. Факторы, ассоциированные с повреждением миокарда во время чрескожного коронарного вмешательства у больных острым коронарным синдромом. *Пермский медицинский журнал*. 2020;1(37):27-34. doi:10.17816/pmj37127-34.
- Vershinina EO, Salnikova ES, Repin AN. Prevention of acute myocardial damage in elective percutaneous coronary interventions. *Sib J Clin Exp Med*. 2015;30(2):87-96. (In Russ.) Вершинина Е.О., Сальникова Е.С., Репин А.Н. Профилактика острого повреждения миокарда при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2015;30(2):87-96.
- Rusak TV, Gelis LG, Medvedeva EA, et al. Risk Factors of Reperfusion Injury of the Myocardium during Endovascular Revascularization in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Cardiol Belarus*. 2020;12(5):639-55. (In Russ.) Русак Т.В., Гелис Л.Г., Медведева Е.А. и др. Факторы риска реперфузионных повреждений миокарда при эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиология в Беларуси*. 2020;12(5):668-78. doi:10.34883/PI.2020.12.5.003.

Прогностическая значимость нового индекса инсулинорезистентности METS-IR в развитии инфаркта миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное стентирование, и с наличием ожирения

Сваровская А. В.¹, Аржанник М. Б.², Гарганеева А. А.¹

Цель. Оценить предсказательную значимость антропометрических индексов в отношении риска развития инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ожирением, перенесших коронарное стентирование.

Материал и методы. В исследование включено 229 пациентов с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения II-IV функционального класса, госпитализированных в стационар для выполнения планового чрескожного коронарного вмешательства со стентированием. Медиана возраста составила 55±7,5 лет. В зависимости от наличия ожирения по критериям Всемирной организации здравоохранения (1999) пациенты были распределены на 2 группы. В 1 группу вошли 107 пациентов с ожирением, во 2 группу 122 пациента без ожирения. Пациентам выполняли измерение окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ), вычисляли отношение ОТ/ОБ. Определяли показатели липидного спектра (общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП)). Рассчитывали следующие индексы: индекс массы тела, индекс висцерального ожирения, индекс инсулинорезистентности (ИР) (HOMA-IR), индекс ИР METS-IR, индекс ТГ/глюкоза, индекс накопления продуктов липидов, соотношение ТГ/ХС ЛВП, метаболический индекс.

Результаты. В группе больных с ожирением установлены более высокие значения ХС ($p<0,001$), ТГ ($p<0,001$), ХС ЛНП ($p=0,006$), снижение ХС ЛВП ($p<0,001$). При сравнительном анализе метаболических индексов было показано, что все индексы значимо различались в обеих группах. С целью определения критических значений для количественных предикторов были построены ROC-кривые с определением пороговых значений, увеличивающих вероятность развития ИМ после коронарной реваскуляризации. Показано, что только индекс ИР METS-IR обладает прогностической значимостью. Установлено, что значение индекса METS-IR $>48,16$ является предиктором риска развития ИМ у пациентов с ИБС и ожирением (площадь под ROC-кривой 0,653, чувствительность — 75%, специфичность — 64,39%; 95% доверительный интервал: 0,587-0,716; $p=0,045$).

Заключение. В нашем исследовании мы продемонстрировали значимость нового индекса ИР METS-IR. Установлено, что значение METS-IR $>48,16$ является предиктором риска развития ИМ у пациентов с ИБС и ожирением, перенесших коронарную реваскуляризацию (площадь под ROC-кривой 0,653, чувствительность — 75%, специфичность — 64,39%).

Ключевые слова: индекс инсулинорезистентности, ожирение, ишемическая болезнь сердца.

Отношения и деятельность: нет.

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ²ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия.

Сваровская А. В.* — д.м.н., с.н.с. отдела патологии миокарда, ORCID: 0000-0001-7834-2359, Аржанник М. Б. — к.пед.н., доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики, ORCID: 0000-0003-4844-9803, Гарганеева А. А. — д.м.н., профессор, руководитель отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-9488-6900.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

kuznecova-alla@list.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВО — индекс висцерального ожирения, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИНПЛ — индекс накопления продуктов липидов, ИР — инсулинорезистентность, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, МИ — метаболический индекс, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, HOMA-IR — индекс инсулинорезистентности.

Рукопись получена 09.02.2022

Рецензия получена 21.05.2022

Принята к публикации 23.05.2022



Для цитирования: Сваровская А. В., Аржанник М. Б., Гарганеева А. А. Прогностическая значимость нового индекса инсулинорезистентности METS-IR в развитии инфаркта миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное стентирование, и с наличием ожирения. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):4880. doi:10.15829/1560-4071-2022-4880. EDN EWJTSF

Prognostic value of the Metabolic Score for Insulin Resistance in the development of myocardial infarction in patients with coronary artery disease and obesity after coronary stenting

Svarovskaya A. V.¹, Arzhanik M. B.², Garganeeva A. A.¹

Aim. To assess the predictive value of anthropometric indices in relation to the risk of myocardial infarction in patients with coronary artery disease (CAD) and obesity after coronary stenting.

Material and methods. The study included 229 patients with class II-IV angina pectoris, hospitalized for elective percutaneous coronary intervention with stenting. The median age was 55±7,5 years. Depending on the presence of obesity according to the World Health Organization criteria (1999), patients were divided into 2 groups. Group 1 included 107 obese patients, while group 2 — 122 non-obese patients. Patients were measured waist circumference (WC) and hip circumference (HC). In addition, waist-to-hip ratio was assessed. Lipid spectrum parameters were determined (total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C),

low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)). The following indices were calculated: body mass index, visceral adiposity index, Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), Metabolic Score for Insulin Resistance (METS-IR), TG-glucose index, lipid accumulation product, TG/HDL-C ratio, and metabolic index.

Results. In the group of patients with obesity, higher values of cholesterol ($p<0,001$), TG ($p<0,001$), LDL-C ($p=0,006$), and lower HDL-C ($p<0,001$) levels were established. Comparative analysis of metabolic indices showed that all indices significantly differed in both groups. In order to determine the critical values for quantitative predictors, ROC curves were constructed with the determination of threshold values that increase the likelihood of myocardial infarction after revascularization. It has been shown that only the METS-IR has prognostic significance. It was found that

the METS-IR >48,16 is a predictor of myocardial infarction in patients with CAD and obesity (area under the ROC curve, 0,653, sensitivity — 75%, specificity — 64,39%; 95% confidence interval: 0,587-0,716; $p=0,045$).

Conclusion. In our study, we demonstrated the significance of the novel METS-IR. We found that the value of METS-IR >48,16 is a predictor of myocardial infarction in patients with CAD and obesity after coronary revascularization (area under the ROC curve, 0,653, sensitivity — 75%, specificity — 64,39%).

Keywords: insulin resistance index, obesity, coronary artery disease.

Relationships and Activities: none.

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk;

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Svarovskaya A. V.* ORCID: 0000-0001-7834-2359, Arzhanik M. B. ORCID: 0000-0003-4844-9803, Garganeeva A. A. ORCID: 0000-0002-9488-6900.

*Corresponding author:
kuznecova-alla@list.ru

Received: 09.02.2022 **Revision Received:** 21.05.2022 **Accepted:** 23.05.2022

For citation: Svarovskaya A. V., Arzhanik M. B., Garganeeva A. A. Prognostic value of the Metabolic Score for Insulin Resistance in the development of myocardial infarction in patients with coronary artery disease and obesity after coronary stenting. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):4880. doi:10.15829/1560-4071-2022-4880. EDN EWTSF

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- В последнее время наблюдается интерес к разработке индексов инсулинорезистентности (ИР), основанных не на определении инсулина, а на изучении доступных биохимических показателей, таких как глюкоза, триглицериды и холестерин липопротеидов высокой плотности. Данные индексы доказали в проспекте значимость в отношении сердечно-сосудистого риска и в развитии артериальной гипертензии.
- Вместе с тем поиски новых показателей, характеризующих ожирение и ИР у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), не прекращаются до сих пор.

Что нового?

- Установлено, что индекс METS-IR — это новая шкала для оценки чувствительности к инсулину и для выявления ИР, сочетающая в себе лабораторные и антропометрические показатели. Данный индекс показал свою предсказательную ценность в отношении риска развития инфаркта миокарда у пациентов с ИБС, перенесших коронарное стентирование, и с наличием ожирения.

Возможный вклад в клиническую практику

- Полученные данные возможно будет использовать в рутинной клинической практике, что позволит формировать группу высокого риска развития инфаркта миокарда с целью проведения своевременного обследования и назначения ранних профилактических мероприятий.

Избыточная висцеральная жировая ткань является независимым фактором риска развития кардиометаболических нарушений, таких как абдоминальное ожирение, дислипидемия, гипергликемия, артериальная гипертензия (АГ), инсулинорезистентность

Key messages

What is already known about the subject?

- Recently, there has been interest in the development of insulin resistance (IR) indices, based not on insulin, but on the study of available biochemical indicators, such as glucose, triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol. These indices have proven in prospective studies their predictive value in relation to cardiovascular risk and in the development of hypertension.
- At the same time, the search for novel indicators characterizing obesity and IR in patients with coronary artery disease (CHD) has not stopped so far.

What might this study add?

- METS-IR, combining laboratory and anthropometric indicators, has shown predictive value in relation to the risk of myocardial infarction in patients with coronary artery disease and obesity after coronary stenting.

How might this impact on clinical practice?

- The obtained data may be used in routine clinical practice, which will allow forming a group at high risk of myocardial infarction in order to conduct a timely examination and prescribe early preventive measures.

(ИР) [1]. Абдоминальная жировая ткань включает подкожные и висцеральные жировые отложения, избыток которых приводит к развитию метаболических и гемодинамических нарушений [2]. Висцеральное ожирение является атерогенным состоянием, в связи с чем подчеркивается важность его оценки в стратификации метаболического и сердечно-сосудистого рисков у пациентов в клинической практике.

Адиipoциты, являющиеся клетками жировой ткани, контролируют липидный обмен и гомеостаз глюкозы [3]. При этом усиленное накопление три-

глицеридов (ТГ) в адипоцитах увеличивает размер липидных капель и приводит к расширению жировой ткани, дисрегуляции синтеза и секреции адипокинов, а в дальнейшем к развитию ИР и ожирения [4]. Кроме того, адипоциты, а также иммунные и эндотелиальные клетки производят большое количество биологически активных веществ, которые регулируют процессы воспаления и системный обмен веществ. ИР и воспаление играют ключевую роль в развитии сахарного диабета (СД) 2 типа, АГ, дислипидемии и атеросклероза [5].

Определение ИР целесообразно для оценки риска развития СД 2 типа, висцерального ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [6]. Однако для точной оценки ИР необходимо выполнение эугликемического гиперинсулинемического клэмп-метода, который является инвазивным, дорогостоящим и требует госпитализации. Поэтому были разработаны суррогатные маркеры ИР на основе инсулина с доказанной предиктивной эффективностью в отношении ССЗ и их осложнений, которые показали, что они могут являться предикторами ССЗ [7]. Ограничением таких подходов (методов измерения ИР) является необходимость в измерении инсулина, имеющего высокую стоимость и вариабельность его уровня в зависимости от используемой методики.

В последние годы весьма активно обсуждается вопрос об использовании различных антропометрических индексов ожирения. Так, изучалась рациональность использования показателя окружности талии (ОТ), отношения ОТ к росту (ОТ/рост), индекса накопления продуктов липидов (ИНПЛ), индекса висцерального ожирения (ИВО).

Установлено, что ИНПЛ является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий при нормальном индексе массы тела (ИМТ) [8].

Ассоциации ИВО с ишемической болезнью сердца (ИБС) описаны реже, но имеющиеся работы подтверждают способность ИВО предсказывать наличие ИБС [9, 10].

Несмотря на очевидно негативное влияние ожирения на показатели ССЗ и смертности, в последнее десятилетие появилась информация о лучшей выживаемости пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), острым нарушением мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточностью на фоне избыточной массы тела и ожирения I степени по сравнению с лицами с нормальными значениями ИМТ [11].

В последнее время наблюдается интерес к разработке индексов ИР, основанных не на определении инсулина, а на изучении доступных биохимических показателей, таких как глюкоза, ТГ и холестерин (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Данные индексы доказали в проспективных исследованиях свою прогностическую значимость в отно-

шении сердечно-сосудистого риска и в развитии АГ [12, 13].

Поэтому поиски новых показателей, характеризующих ожирение и ИР у пациентов с ИБС, не прекращаются до сих пор.

Цель настоящего исследования — оценить предсказательную значимость антропометрических индексов в отношении риска развития ИМ у пациентов с ИБС и ожирением, перенесших коронарное стентирование.

Материал и методы

В исследование включено 229 пациентов с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения II-IV функционального класса, госпитализированных в стационар для выполнения планового чрескожного коронарного вмешательства, в т.ч. стентирования. Медиана возраста составила $55 \pm 7,5$ лет. В зависимости от наличия ожирения по критериям Всемирной организации здравоохранения (1999) пациенты были распределены на 2 группы. В 1 группу вошли 107 пациентов с ожирением, во 2 группу 122 пациента без ожирения.

Критерии исключения: больные с неконтролируемой АГ, менее чем через 6 мес. после перенесенных острых коронарных или цереброваскулярных событий, а также с тяжелой сопутствующей патологией.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и дальнейшее проспективное наблюдение, дающее право на обезличенную обработку данных. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом. Пациентам выполняли измерение ОТ и окружности бедер (ОБ), вычисляли отношение ОТ/ОБ, рассчитывали ИМТ. Определяли показатели липидного спектра ферментативным колориметрическим методом (общий ХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП)).

В ходе исследования рассчитывали следующие индексы:

ИМТ = масса (в килограммах) : (рост (м))².

ИВО:

$[ОТ/(39,68 + (1,88 \times ИМТ)) \times (ТГ/1,03) \times (1,31/ХС ЛВП)]$ — для мужчин,

$[ОТ/(36,58 + (1,89 \times ИМТ)) \times (ТГ/0,81) \times (1,52/ХС ЛВП)]$ — для женщин.

Индекс ИР (НОМА-IR) = глюкоза натощак (ммоль/л) $\times$ инсулин натощак (мкМЕ/мл)/22,5. При значениях $>2,77$ диагностировали ИР.

Индекс ИР (METS-IR) [14].

Индекс ТГ/глюкоза (логарифмическое соотношение уровней ТГ и глюкозы плазмы крови натощак) рассчитывали по формуле: $\ln [ТГ (мг/дл) \times \text{глюкоза плазмы крови натощак (мг/дл)} / 2]$.

ИНПЛ:

ИНПЛ для мужчин = $(ОТ [см] - 65) \times (ТГ [ммоль/л])$,

ИНПЛ для женщин = $(ОТ [см] - 58) \times (ТГ [ммоль/л])$.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп больных, Ме [Q25; Q75]

Показатель	1 группа (с наличием ожирения), n=107	2 группа (без ожирения), n=122
Мужчины/женщины	77/30	102/20
Возраст, годы	54 [51; 60]	58 [52; 64]
Отношение ОТ/ОБ	1,03 [1,02; 1,05]	1,04 [1,03; 1,05]
ИМТ, кг/м ²	31 [29; 34]	29 [27; 32]
Стаж ИБС	12 [5; 48]	10 [5; 36]
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	65 (60,7%)	78 (63,9%)
Стенокардия напряжения, n (%)		
II ФК	22 (20,6%)	24 (19,7%)
III ФК	84 (78,5%)	92 (75,4%)
IV ФК	1 (0,9%)	6 (4,9%)
ФК ХСН (NYHA), n (%)		
I ФК	1 (0,9%)	9 (7,4%)
II ФК	81 (75,7%)	85 (69,7%)
III ФК	25 (23,4%)	28 (22,9%)
Фибрилляция предсердий, n (%)	11 (10,3%)	7 (5,7%)
Артериальная гипертензия, n (%)	106 (99%)	117 (95,9%)
СД, n (%)	71 (66,3%)	46 (37,7%)
Курение, n (%)	48 (44,8%)	61 (50%)
ФВ ЛЖ, %	58 [45; 65]	61,5 [45; 64]

Примечание: данные представлены как Ме [Q25; Q75], n (%).

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, СД — сахарный диабет, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Соотношение ТГ/ХС ЛВП (NCEP-АТР III).

Метаболический индекс (МИ) = [ТГ (ммоль/л) × глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)]/ХС ЛВП² (ммоль/л).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ Statistica 10.0 и Medcalc 19.2.6. Количественные данные представляли в виде Ме (Q₂₅; Q₇₅) — медианы и интерквартильного размаха (Q₂₅; Q₇₅ — 25-й и 75-й проценти́ли), качественные — в виде абсолютных и относительных частот (n (%)).

Для сравнения количественных переменных использовали U-тест Манна-Уитни, для сравнения качественных данных — точный критерий Фишера и критерий χ^2 . Различия между сравниваемыми переменными считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для проведения корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Spearman R).

Для определения возможных предикторов проводили ROC-анализ с построением ROC-кривых, расчетом AUC (площади под кривой), определением СОР (точки разделения по критерию Йодена) и соответствующих этой точке чувствительности и специфичности.

Тема фундаментальных научных исследований "Изучение механизмов структурного и функционального ремоделирования миокарда при разных

фенотипах хронической сердечной недостаточности ишемической и неишемической этиологии" № 122020300045-5.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Группы были сопоставимы по степени выраженности коронарного атеросклероза.

На первом этапе был выполнен сравнительный анализ биохимических показателей в группах. В группе больных с ожирением установлены более высокие значения ХС ($p < 0,001$), ТГ ($p < 0,001$), ХС ЛНП ($p = 0,006$), снижение ХС ЛВП ($p < 0,001$). Значимых различий по уровню базальной глюкозы и инсулина выявлено не было (табл. 2).

В группе больных с ожирением более, чем в 2 раза по своим средним значениям был выше индекс ИР НОМА-IR — 4,58 [2,66; 6,13] по сравнению с группой больных без ожирения — 1,93 [1,20; 3,09] ($p < 0,001$). Кроме того, ИВО в 1 группе на 58,4% превышал значения во 2 группе, а МИ в 3,5 раза был выше у пациентов с наличием ожирения. Новый индекс ИР METS-IR на 33,7% был выше в группе больных с ожирением (табл. 3).

Показано, что индекс ИР METS-IR имеет наибольшую корреляцию с ИМТ ($r = 0,825$, $p < 0,001$); с МИ ($r = 0,613$, $p < 0,001$); с ИНПЛ ($r = 0,658$, $p < 0,001$) и несколько меньшую с индексом НОМА-IR ($r = 0,567$,

Таблица 2

Сравнительная характеристика биохимических показателей

Показатель	1 группа (с наличием ожирения), n=107	2 группа (без ожирения), n=122	p
Глюкоза базальная, ммоль/л	6,65 [5,60; 8,50]	5,9 [5,50; 6,60]	н.д.
Инсулин, мкЕд/мл	16,21 [8,62; 20,36]	12,69 [9,12; 18,67]	н.д.
Общий холестерин	6,44 [5,57; 7,25]	5,45 [4,60; 6,04]	<0,001
ТГ	2,99 [2,60; 3,81]	1,63 [1,18; 1,97]	<0,001
ХС ЛНП	3,87 [3,07; 4,59]	3,55 [2,74; 4,17]	0,006
ХС ЛВП	0,89 [0,77; 1,05]	1,10 [0,97; 1,28]	<0,001

Примечание: данные представлены как Ме [Q25; Q75].

Сокращения: ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 3

Сравнительная характеристика МИ

Показатель	1 группа (с наличием ожирения), n=107	2 группа (без ожирения), n=122	p
НОМА-IR, усл. ед.	4,58 [2,66; 6,13]	1,93 [1,2; 3,09]	<0,001
ИВО	2,84 [2,26; 3,52]	1,18 [0,71; 1,57]	<0,001
ИМТ	31 [29; 34]	26 [25; 29]	0,008
МИ	32,83 [17,69; 40,17]	9,40 [4,67; 13,26]	<0,001
Индекс ТГ/ХС ЛВП	1,53 [0,93; 2,10]	3,78 [2,74; 4,82]	<0,001
Индекс ТГ/глюкоза	8,97 [8,60; 9,16]	9,78 [9,50; 9,96]	0,09
METS-IR	41,26 [31,34; 53,22]	27,34 [21,51; 35,49]	<0,001
ИНПЛ	59,32 [37,60; 77,70]	116,84 [89,30; 149,43]	<0,001

Примечание: данные представлены как Ме [Q25; Q75].

Сокращения: ИВО — индекс висцерального ожирения, ИМТ — индекс массы тела, ИНПЛ — индекс накопления продуктов липидов, МИ — метаболический индекс, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

Таблица 4

Пороговые значения показателей, увеличивающих вероятность развития ИМ у пациентов с ИБС и ожирением в течение проспективного наблюдения

Признак	AUC	p	Точка разделения	Чувствительность	Специфичность
ИВО	0,565	0,239	≤4,42	100,00	26,04
ТГ/ХС ЛВП	0,537	0,535	≤2,13	68,75	55,61
ТГ/глюкоза	0,594	0,147	>7,17	68,75	60,58
METS-IR	0,653	0,045	>48,16	75,00	64,39
НОМА-IR	0,616	0,199	>0,64	53,33	78,97
МИ	0,526	0,656	>11,28	87,50	37,07
ИНПЛ	0,523	0,757	>62,32	80,00	36,41

Сокращения: ИВО — индекс висцерального ожирения, ИНПЛ — индекс накопления продуктов липидов, МИ — метаболический индекс, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, AUC — площадь под кривой.

$p < 0,001$) и с ИВО ($r = 0,507$, $p < 0,001$). Таким образом, установлено, что практически все параметры имеют корреляционную связь между собой.

С целью определения критических значений для количественных предикторов были построены ROC-кривые с определением пороговых значений, увеличивающих вероятность развития ИМ после коронарной реваскуляризации. Показано, что из включенных в анализ индексов только индекс ИР METS-IR обладает прогностической значимостью (табл. 4).

Установлено, что значение индекса METS-IR $> 48,16$ является предиктором риска развития ИМ

у пациентов с ИБС и ожирением после коронарной реваскуляризации (площадь под ROC-кривой 0,653, чувствительность — 75%, специфичность — 64,39%; 95% доверительный интервал: 0,587-0,716; $p = 0,045$) (рис. 1).

Обсуждение

Исследования последних лет подтвердили тесную взаимосвязь метаболических и гемодинамических факторов. Установлено, что ИР играет важную роль в развитии висцерального ожирения, СД 2 типа, системного воспаления, дислипидемии, нарушении

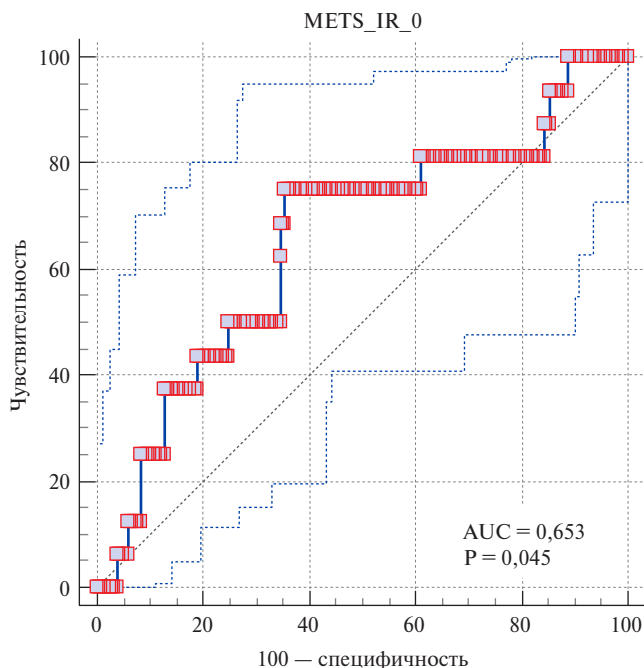


Рис. 1. ROC-кривая для индекса ИР METS-IR.

фибринолиза, дисфункции эндотелия и атеросклероза [14]. Безусловно, ИР служит первичным звеном патогенеза СД 2 типа [15]. При этом гипергликемия является отдаленным последствием ИР, при которой реализуется повреждающее действие ряда молекулярных метаболических факторов, включая оксидативный стресс [16]. Дисфункция эндотелия сосудов сопряжена с СД 2 типа и его сердечно-сосудистыми осложнениями [17]. Таким образом, ранняя диагностика ИР имеет большое практическое значение как в плане раннего прогноза нарушений углеводного обмена, так и кардиологического риска.

В исследовании мы продемонстрировали значимость нового индекса ИР METS-IR. Установлено, что значение METS-IR >48,16 является предиктором риска развития ИМ у пациентов с ИБС и ожирением (площадь под ROC-кривой 0,653, чувствительность — 75%, специфичность — 64,39%).

Схожие данные были получены в 50-мес. продольном когортном исследовании, где было обнаружено, что повышенный уровень METS-IR положительно и независимо связан с заболеваемостью ИБС среди популяции взрослых корейцев без предшествующего диабета. Более того, по сравнению с метаболическим синдромом, METS-IR имел лучшую прогностическую ценность в отношении риска развития ИБС [18].

Данный индекс рассчитывается с использованием показателей глюкозы, ТГ и ХС ЛВП, измеренных натощак, а также ИМТ, которые обычно используют врачи первичного звена; не основывается на изме-

рениях инсулина натощак, являющегося дорогостоящим методом, и имеющим высокую вариабельность в зависимости от используемой методики иммуноферментного анализа.

METS-IR — это простой непрямой метод обнаружения ИР, который коррелирует с патофизиологическими компонентами метаболического синдрома.

Индекс METS-IR продемонстрировал значимую корреляцию с содержанием висцерального, внутрипеченочного и интрапанкреатического жира. Накопление внутрипеченочного жира связано с развитием печеночной ИР, которая значительно изменяет гомеостаз глюкозы и липидов, приводя к гипергликемии, липемии и увеличению массы тела. Данное исследование показало, что при высоком индексе ИР METS-IR риск развития СД 2 типа увеличивается в 3,9 раза по сравнению с пациентами с низким уровнем METS-IR [14].

Установлено, что METS-IR является новым индексом ИР, который коррелирует с артериальной жесткостью и обладает прогностической значимостью в отношении риска развития АГ у лиц с различными метаболическими нарушениями [19]. Корреляция между METS-IR, жесткостью артерий и новыми случаями АГ подтверждается патофизиологическими данными. Большинство общепринятых гипотез, связывающих ИР и АГ, включает гиперстимуляцию симпатической нервной системы, повышение общего периферического сосудистого сопротивления и сердечного выброса, приводя к увеличению системного артериального давления (АД). Снижение действия инсулина, глюкозотоксичность и метаболический синдром стимулируют активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, увеличивая канальцевую реабсорбцию Na^+ , что сопровождается увеличением АД. Нарушение передачи сигналов инсулина также вызывает эндотелиальную дисфункцию, снижение активности NO-синтазы, способствуя системной вазоконстрикции [20]. Таким образом, индекс METS-IR можно использовать для оценки сердечно-сосудистого риска, в дополнение к рутинной оценке, и идентифицировать лиц с повышенным риском развития АГ, СД 2 типа, что делает его полезным в клинической практике.

В нашем исследовании продемонстрирована корреляционная взаимосвязь индекса METS-IR с другими антропометрическими индексами. В японском популяционном перекрестном анализе показано, что METS-IR положительно и линейно связан с развитием предгипертонии и гипертонии у субъектов с нормогликемией. Уровень METS-IR был положительно связан с несколькими переменными: возрастом, ИМТ, ОТ, ХС, ТГ, уровнем глюкозы в крови натощак, аспартатаминотрансферазой, аланинаминотрансферазой, гамма-глутамилтрансферазой, систолическим и диастолическим АД и обратно ассоциировался с ХС ЛВП [21].

В китайском исследовании у пациенток с остеоартрозом коленных суставов индекс METS-IR показал высокую диагностическую ценность в отношении риска развития метаболического синдрома, по сравнению с другими индексами. Кроме того, данный индекс продемонстрировали значительные ассоциации с адипокинами и маркерами воспаления, такими как С-реактивный белок и скорость оседания эритроцитов [22].

Ограничения исследования. Небольшая численность выборки.

Заключение

Индекс METS-IR — это новая шкала для оценки чувствительности к инсулину и для выявления ИР, сочетающая в себе лабораторные показатели, не связанные с инсулином натошак, и антропометрические измерения, которые легко можно получить при про-

ведении рутинного биохимического обследования. Данный индекс показал свою предсказательную ценность в отношении риска развития ИМ у пациентов с ИБС, перенесших коронарное стентирование, и с наличием ожирения. Это представляется актуальным, т.к. у пациентов с ожирением определение нового индекса в рутинной клинической практике позволит формировать группу высокого риска развития ИМ с целью проведения своевременного обследования и назначения ранних профилактических мероприятий. Требуются дальнейшие проспективные исследования с целью изучения эффективности данного индекса у пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией.

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

Литература/References

- Jablonowska-Lietz B, Wrzosek M, Włodarczyk M, et al. New indexes of body fat distribution, visceral adiposity index, body adiposity index, waist-to-height ratio, and metabolic disturbances in the obese. *Kardiologia Polska*. 2017;75(1):1185-91. doi:10.5603/KP.a20170149.
- Vasques AC, Priore SE, Rosado LEFL, et al. The use of anthropometric measures to assess visceral fat accumulation. *Rev Nutr*. 2010;23:107-18. doi:10.1590/S1415-52732010000100012.
- Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med*. 2017;376(3):254-66. doi:10.1056/NEJMra1514009.
- Ray I, Mahata SK, De RK. Obesity: an immunometabolic perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:157. doi:10.3389/fendo.2016.00157.
- Di Angelantonio E, Bhupathiraju S, Wormser D, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016;388(10046):776-86. doi:10.1016/S0140-6736(16)30175-1.
- Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med*. 2014;371(12):1131-41. doi:10.1056/NEJMra1011035.
- Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, et al. Validity and reproducibility of HOMA-IR, 1/HOMA-IR, QUICKI and McAuley's indices in patients with hypertension and type II diabetes. *J Hum Hypertens*. 2007;21(9):709-16. doi:10.1038/sj.jhh.1002201.
- Hosseini F, Barzin M, Mirbolouk M, et al. Lipid accumulation product and incident cardiovascular events in a normal weight population: Tehran Lipid and Glucose Study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23:2187-93. doi:10.1177/2047487314558771.
- Gilani N, Kazemnejad I, Zayeri F, et al. Anthropometric Indices as Predictors of Coronary Heart Disease Risk: Joint Modeling of Longitudinal Measurements and Time to Event. *Iran J Public Health*. 2017;46:11:1546-5.
- Han L, Fu K, Zhao J, et al. Visceral adiposity index score indicated the severity of coronary heart disease in Chinese adults. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2014;6:143. doi:10.1186/1758-5996-6-143.
- Arutiunov GP, Babak SL, Vasiuk IUA, et al. Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases (national clinical guidelines). St. Petersburg, 2017. p. 164. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Бабак С.Л., Васюк Ю.А. и др. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). Санкт-Петербург, 2017. с. 164.
- Budoff M. Triglycerides and triglyceride-rich lipoproteins in the causal pathway of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2016;118(1):138-45. doi:10.1016/j.amjcard.2016.04.004.
- Yi SW, Park S, Lee YH, et al. Association between fasting glucose and all-cause mortality according to sex and age: a prospective cohort study. *Sci Rep*. 2017;7(1):8194. doi:10.1038/s41598-017-08498-6.
- Bello-Chavolla OY, Almeda-Valdes P, Gomez-Velasco D, et al. METS-IR, a novel score to evaluate insulin sensitivity, is predictive of visceral adiposity and incident type 2 diabetes. *European Journal of Endocrinology*. 2018;178(5):533-44. doi:10.1530/eje-17-0883.
- Teplakov AT, Bolotskaya LA, Dibirov MM, et al. Clinical and immunological disorders in patients with postinfarction remodeling of the left ventricle with chronic heart failure. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2008;80(11):52-7. (In Russ.) Тепляков А.Т., Болотская Л.А., Дибиров М.М. и др. Клинико-иммунологические нарушения у больных с постинфарктным ремоделированием левого желудочка с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив*. 2008;80(11):52-7.
- Malmström H, Walldius G, Carlsson S, et al. Elevations of metabolic risk factors 20 years or more before diagnosis of type 2 diabetes: Experience from the AMORIS study. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20(6):1419-26. doi:10.1111/dom.13241.
- Svarovskaya AV, Teplakov AT, Gusakova AM, Garganeeva AA. Role of markers of inflammation and endothelial dysfunction in the prognosis of the development of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome after coronary stenting. *Kardiologiya*. 2020;60(8):98-105. (In Russ.) Сваровская А.В., Тепляков А.Т., Гусакова А.М., Гарганеева А.А. Роль маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в прогнозе развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом, перенесших коронарное стентирование. *Кардиология*. 2020;60(8):98-105. doi:10.18087/cardio.2020.8.n966.
- Yoon J, Jung D, Lee Y, Park B. The Metabolic Score for Insulin Resistance (METS-IR) as a Predictor of Incident Ischemic Heart Disease: A Longitudinal Study among Korean without Diabetes. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(8):742. doi:10.3390/jpm11080742.
- Bello-Chavolla OY, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, et al. Prediction of incident hypertension and arterial stiffness using the non-insulinbased metabolic score for insulin resistance (METS-IR) index. *J Clin Hypertens*. 2019;21(8):1063-1070. doi:10.1111/jch.13614.
- Soleimani M. Insulin resistance and hypertension: new insights. *Kidney Int*. 2015;87(3):497-9. doi:10.1038/ki.2014.392.
- Han K-Y, Gu J, Wang Z, et al. Association Between METS-IR and Prehypertension or Hypertension Among Normoglycemia Subjects in Japan: A Retrospective Study. *Front. Endocrinol*. 2022;13:851338. doi:10.3389/fendo.2022.851338.
- Ding L, Gao Y-H, Li Y-R, et al. Metabolic Score for Insulin Resistance Is Correlated to Adipokine Disorder and Inflammatory Activity in Female Knee Osteoarthritis Patients in a Chinese Population. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2020;13:2109-18. doi:10.2147/DMSO.S249025.



Роль генетических исследований в профилактике жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца у молодых

Логина Е. Н.¹, Кирх Е. А.¹, Нечаева Г. И.¹, Мартынов А. И.², Друк И. В.¹, Семенкин А. А.¹, Дакуко А. Н.¹

По данным эпидемиологических исследований, в России отмечается тенденция к росту внезапной сердечной смерти (ВСС), в т.ч. среди лиц молодого, трудоспособного возраста. Ведущим механизмом развития ВСС у молодых пациентов, в т.ч. с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, признаны нарушения ритма и проводимости сердца. При этом наиболее трагичными являются случаи первой и единственной манифестации ВСС у детей и лиц молодого возраста без структурной патологии сердца. В статье представлен краткий анализ генетических причин жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца у молодых, обобщение современных возможностей персонализированного диагностического подхода с позиций ранней сердечно-сосудистой профилактики. Своевременная генетическая диагностика риска ВСС позволяет выявлять предрасположенность к развитию фатального события задолго до его возникновения, что способствует своевременному проведению превентивных мероприятий в рамках стратегии высокого сердечно-сосудистого риска и вторичной профилактики, сохранению трудоспособности, творческой и социальной активности пациентов молодого возраста, повышению качества жизни.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, аритмии, генетическая диагностика.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск; ²ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия.

Логина Е. Н.* — к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0002-0601-7044, Кирх Е. А. — студентка лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5649-2783, Нечаева Г. И. — д.м.н.,

профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0002-2255-128X, Мартынов А. И. — д.м.н., профессор, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1, ORCID: 0000-0002-0783-488X, Друк И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0001-8317-7765, Семенкин А. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0002-3786-9995, Дакуко А. Н. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом ДПО, ORCID: 0000-0001-8390-343X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

log-ekaterina@yandex.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография, NGS — next generation sequencing, CPVT — катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, LQTS — синдром удлиненного интервала QT, SQTs — синдром короткого интервала QT, WPW — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Рукопись получена 09.04.2022

Рецензия получена 23.05.2022

Принята к публикации 31.05.2022



Для цитирования: Логина Е. Н., Кирх Е. А., Нечаева Г. И., Мартынов А. И., Друк И. В., Семенкин А. А., Дакуко А. Н. Роль генетических исследований в профилактике жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца у молодых. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):4991. doi:10.15829/1560-4071-2022-4991. EDN DLWFIG

Role of genetic research in the prevention of life-threatening rhythm and cardiac conduction disorders in young people

Logina E. N.¹, Kirkh E. A.¹, Nechaeva G. I.¹, Martynov A. I.², Druk I. V.¹, Semkin A. A.¹, Dakuko A. N.¹

According to epidemiological studies, in Russia there is a tendency towards an increase in sudden cardiac death (SCD), including among young working-age people. The leading mechanism for SCD in young patients, including those with undifferentiated connective tissue disease, is recognized as rhythm and conduction disorders. At the same time, the most tragic cases are the first and only manifestation of SCD in children and young people without structural heart disease. The article presents a brief analysis of the genetic causes of life-threatening rhythm and conduction disorders in young people, as well as a generalization of the modern possibilities of a personalized diagnostic approach from the standpoint of early cardiovascular prevention. Timely genetic diagnosis of SCD risk makes it possible to identify a predisposition to the development of a fatal event long before its occurrence, which contributes to the timely implementation of preventive measures within a high cardiovascular risk strategy and secondary prevention, maintaining working capacity, creative and social activity of young patients, and improving the quality of life.

Keywords: sudden cardiac death, arrhythmias, genetic diagnostics.

Relationships and Activities: none.

¹Omsk State Medical University, Omsk; ²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Logina E. N.* ORCID: 0000-0002-0601-7044, Kirkh E. A. ORCID: 0000-0002-5649-2783, Nechaeva G. I. ORCID: 0000-0002-2255-128X, Martynov A. I. ORCID: 0000-0002-0783-488X, Druk I. V. ORCID: 0000-0001-8317-7765, Semkin A. A. ORCID: 0000-0002-3786-9995, Dakuko A. N. ORCID: 0000-0001-8390-343X.

*Corresponding author:

log-ekaterina@yandex.ru

Received: 09.04.2022 **Revision Received:** 23.05.2022 **Accepted:** 31.05.2022

For citation: Logina E. N., Kirkh E. A., Nechaeva G. I., Martynov A. I., Druk I. V., Semkin A. A., Dakuko A. N. Role of genetic research in the prevention of life-threatening rhythm and cardiac conduction disorders in young people. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):4991. doi:10.15829/1560-4071-2022-4991. EDN DLWFIG

Ключевые моменты

- Ведущим механизмом внезапной сердечной смерти у молодых лиц, в т.ч. с фенотипическими признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани, признаны нарушения ритма и проводимости сердца.
- Ранняя генетическая диагностика риска развития жизнеугрожающих аритмий играет важную роль в своевременной профилактике внезапной сердечной смерти у молодых.

Key messages

- The leading mechanism of sudden cardiac death in young people, including those with phenotypic signs of undifferentiated connective tissue disease, is recognized as rhythm and conduction disorders.
- Early genetic diagnosis of the risk of life-threatening arrhythmias plays an important role in the timely prevention of sudden cardiac death in young people.

Одним из нерешенных вопросов современной отечественной кардиологии по-прежнему является высокая смертность населения вследствие заболеваний сердечно-сосудистой системы (614 на 100 тыс. жителей в год), превышая аналогичные показатели в Европе [1, 2]. Кроме того, согласно эпидемиологическим данным, в России отмечается тенденция к росту числа случаев внезапной сердечной смерти (ВСС), в т.ч. среди лиц молодого, трудоспособного возраста [1-3]. Следует подчеркнуть необходимость дифференцировать ВСС и внезапную смерть, возникшую вследствие массивной тромбоэмболии легочной артерии, разрыва аневризмы сосудов головного мозга и т.д. [2]. Эта необходимость обусловлена в т.ч. существенными различиями в статистических данных, характеризующих распространенность ВСС в разных исследованиях и в разных странах [1-5]. Между тем, согласно данным Федеральной службы государственной статистики, в России в 2018г смертность вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составила не менее 290 на 100 тыс. человек населения (составляя половину всех кардиальных летальных исходов) [2, 6]. Ее ведущим механизмом развития у молодых признаны нарушения ритма и проводимости сердца, главным образом — желудочковые тахикардии, вызывающие остро возникающее прекращение эффективной сердечной деятельности [2]. При этом наиболее трагичными являются случаи первой и единственной манифестации ВСС у детей и лиц молодого возраста без структурной патологии сердца, задолго до появления первых симптомов заболевания [2, 4, 5, 7]. Особое внимание исследователей привлекают также нарушения ритма и проводимости сердца, развивающиеся в детском и молодом возрасте на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани (распространенность аритмического синдрома при проведении суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) достигает 95%) [2, 8, 9]. Следовательно, по-прежнему актуальным является изучение самых ранних, генетических предвестников фатальных аритмий с целью своевременного профилактического

вмешательства. За последние 5 лет отмечены серьезные достижения в области генетических технологий, исследований, посвященных скринингу мутаций генов, ассоциированных с ССЗ, особенно с риском развития фатальных аритмий [10, 11]. Открытия в сфере молекулярной диагностики позволили достичь существенных успехов в изучении первичных аритмических патологий сердца, врожденных пороков сердца и других органов, определить механизм развития ряда кардиомиопатий [10-14]. При этом тяжесть течения того или иного вида аритмий во многом зависит от степени выраженности нарушения функции кодируемого измененным геном мутантного белка [10, 11, 14]. Благодаря технологии секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) стало возможным исследовать многие сегменты дезоксирибонуклеиновой кислоты, определять мутации генов, ответственные за высокий риск ВСС [13-15]. На сегодняшний день показания к генетическим исследованиям внесены в отечественные и зарубежные клинические рекомендации по желудочковым нарушениям ритма и ВСС, брадикармиям и нарушениям проводимости, что подчеркивает важность реализации профилактической стратегии высокого сердечно-сосудистого риска [2, 16-18]. Генетическое исследование аутопсийного материала показано во всех случаях ВСС при подозрении на наследственные ССЗ [2, 19, 20].

Цель — анализ и обобщение современных источников отечественной и зарубежной литературы, посвященных роли генетических исследований в диагностике жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца у молодых, с позиций ранней сердечно-сосудистой профилактики.

Результаты

Согласно литературным данным, у пациентов молодого возраста аритмогенные заболевания чаще всего протекают на фоне нормальной структуры и функции сердца, это так называемые каналопатии, болезни ионных каналов кардиомиоцитов [21]. К ним относятся синдром удлиненного интервала QT

(long QT syndrome — LQTS), синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia — CPVT) и синдром короткого интервала QT (short QT syndrome — SQTS), при этом большинство идентифицированных мутаций происходит в генах, кодирующих белки ионных каналов кардиомиоцитов, участвующих в процессах формирования потенциала действия [2, 3, 10, 22, 23]. На современном этапе развития клинической генетики идентифицированы мутации в генах, которые кодируют калиевые (*KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNA5*, *KCNK1*, *KCNJ2*, *KCNJ3*, *KCNJ5*, *KCNJ11*, *KCNJ12*), натриевые (*SCN5A*, *SLCBA1*) и кальциевые (*CACNL1A1*, *CACNA1H*) каналы [16, 23, 24]. При этом с позиций современной кардиологии влияние генетической диагностики на клиническое ведение пациентов молодого возраста с аритмиями не вызывает сомнений. В частности, генетические тесты играют важную роль в выявлении "предсимптомных" или "малосимптомных" молодых лиц с генетическим фенотипом, ассоциированным с риском развития ВСС, что позволяет своевременно проводить профилактические вмешательства, в т.ч. у близких родственников пациента. Новые возможности для более детальной генетической диагностики у лиц, предрасположенных к развитию фатальных аритмий, несут высокопроизводительные технологии секвенирования [13, 15, 19, 25]. Так, на сегодняшний день NGS технологии, в т.ч. полноэкзомное секвенирование, позволяют исследовать панель нарушений ритма сердца, включающую в себя 40 генов, а также их мутаций, связанных с развитием LQTS, синдрома Бругада, SQTS, CPVT [10, 16, 25, 26].

В то же время в медицинской генетике по-прежнему используется клинко-генеалогический метод. В случае наличия мутации только в одном аллеле, при аутомно-доминантном типе наследования, клинические симптомы аритмии могут носить выраженный характер, вероятность передачи этого аллеля от родителей к детям составит 50% [10]. Именно таким образом наследуется большая часть аритмогенных заболеваний. Другие варианты наследования можно встретить гораздо реже [10].

Для того, чтобы болезнь себя проявила при аутомно-рецессивном типе, необходимо, чтобы мутация затронула обе аллели (если наследуется по одной мутации от каждого родителя), при этом вероятность передачи будет равна 25% (например, LQTS). Существует еще один вариант наследования, когда мутация локализуется в X-хромосоме, в этом случае лица женского пола будут являться переносчиками мутаций, а у мужчин будет развиваться патологический фенотип. По такому типу может наследоваться некомпактная кардиомиопатия левого желудочка, которая также может стать причиной развития фатальной аритмии [10, 27].

Роль генетических исследований в диагностике и профилактике суправентрикулярных тахикардий

Среди суправентрикулярных тахикардий жизнеугрожающие аритмии — фибрилляция (ФП) или трепетание предсердий — могут развиваться у пациентов с манифестирующим синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW). Частота случаев ВСС среди пациентов с синдромом WPW составляет от 0,15 до 0,39% [2, 28]. При коротком антеградном рефрактерном периоде пучка Кента проведение импульсов на желудочки с высокой частотой во время ФП может привести к фибрилляции желудочков [29–31]. В рутинной клинической практике не используется генетическая диагностика [29]. В то же время с целью оценки риска развития жизнеугрожающих аритмий и своевременного профилактического вмешательства может быть целесообразным проведение генетического исследования. Так, в статье, посвященной предикторам синдрома WPW, Матюшин Г.В. и др. сообщают о том, что мутация в гене *PRAKG2*, кодирующем гамма-2 субъединицу аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы, приводит к развитию аутомно-доминантной формы синдрома WPW, что повышает риск развития ВСС у этих пациентов [28]. Кроме того, снижение вероятности возникновения синдрома WPW у женщин связывают с генотипом 4b/4b гена *NOS3*. У противоположного пола такой взаимосвязи не обнаружено, что, возможно, обусловлено гормональными влияниями [28]. Мутация гена *KCNA5* приводит к увеличению длительности потенциала действия кардиомиоцитов предсердий и значительно увеличивает риск развития ФП [30]. Кроме того, при ФП была выявлена гетерозиготная мутация в гене *NPPA*, кодирующем предсердный натрийуретический пептид [30].

Роль генетических исследований в диагностике и профилактике желудочковых тахикардий и ВСС

Генетическое тестирование является обязательным критерием диагностики желудочковых тахикардий и ВСС [16]. Авторы отечественных и зарубежных клинических рекомендаций подчеркивают, что при выявлении у пациента мутации генов, ассоциированных с развитием фатальных аритмий, рекомендуется проведение обследования с целью выявления данной мутации среди всех близких родственников, несмотря на отсутствие у них жалоб, клинических проявлений и/или патологии на ЭКГ, для оценки индивидуального прогноза и раннего профилактического вмешательства [16–18].

LQTS — это наследственный синдром первичной аритмии, клинически проявляющийся учащенным сердцебиением, обмороком и судорожным синдромом [2, 32]. Средний возраст манифестации клинических проявлений — 14 лет. LQTS возникает в результате сбоя в фазе восстановления потенциала

покоя, что приводит к постдеполяризации по типу ранней триггерной активности — одного из патогенетических механизмов развития полиморфной желудочковой тахикардии по типу "пируэт" [16, 32, 33]. У больных с выявленным LQTS были диагностированы мутации в 13 генах, большая часть которых отвечает за кодирование субъединиц электрически активируемых ионных каналов: калиевых, натриевых или кальциевых. На данный момент скрининг генома позволяет выявить патологические мутации практически в 75% случаев LQTS в трех основных генах (*KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A*), что соответствует 1, 2 и 3 типам данного синдрома и составляет 90% положительно генотипированных случаев [16, 33]. В связи с этим при наличии у пациента клинических проявлений синдрома удлинения интервала QT либо наследственной предрасположенности необходимо провести подробный генетический анализ для обнаружения возможных мутаций в генах *KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A* (LQTS 1, 2 и 3 типов) [16]. Это необходимо для выбора оптимальной терапевтической стратегии и предсказания дальнейшего течения процесса. Например, выявление носительства определенного генотипа (первого (LQTS1), второго (LQTS2) или третьего (LQTS3)) может существенно повлиять на лечение β -блокаторами, а также определить осложнения в течении заболевания [16, 32, 33]. Помимо этого, если на ЭКГ было зарегистрировано удлинение интервала QT >480 мс при отсутствии других возможных причин, также рекомендуют проведение генетического анализа [16, 33]. Однако, если исследование генотипа показало отрицательный результат в отношении LQTS, это все же не позволяет наверняка исключить данный диагноз [16].

Синдром Бругада — это патология, вызванная нарушением структуры и функции субъединиц ионных каналов с доминантным типом наследования. Патология чаще встречается среди взрослых групп населения, в 8 раз чаще у мужчин, чем у женщин [34, 35]. При этом фибрилляция желудочков чаще встречается в возрасте 41 ± 15 лет. Катастрофичность ситуации заключается в том, что асинхронная серия непродуктивных сокращений желудочков чаще всего прослеживается во время отдыха или во сне. При этом факторами, предрасполагающими к развитию фибрилляции желудочков при синдроме Бругада, являются лихорадка, чрезмерное употребление алкоголя и обильное питание [16, 34, 35]. Современными генетическими исследованиями достоверно установлено, что к развитию синдрома Бругада может привести мутация в 21 гене, но только 2 из них (*SCN5A* и *CACNA1c*) встречаются с частотой >5% среди всех потенциально позитивных генотипов [16, 34, 35]. По данным разных авторов, мутации в генах основной субъединицы натриевых каналов (*SCN5A*) удается диагностировать в 30% случаев, поэтому отрицатель-

ный результат генетического анализа не позволяет полностью исключить диагноз данного синдрома [16, 34]. Но, как отмечается в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях, если имеются изменения на ЭКГ, говорящие о 2 и 3 типе синдрома Бругада, отягощенный семейный анамнез по поводу ВСС, генетический анализ можно не проводить [10, 16, 34].

CPVT — наследственный вариант адренергически-индуцируемой двунаправленной и полиморфной желудочковой тахикардии. При этом изменения на ЭКГ в покое и нарушения в структуре миокарда могут отсутствовать [16, 36]. Клинические проявления данной аритмии обычно возникают в первом десятилетии жизни и вызваны физической активностью или эмоциональным стрессом [37]. На сегодняшний день идентифицировано 2 генетических типа CPVT: доминантный вариант, который кодируется геном рецептором кардиального рианодина (*RyR2*), и рецессивный вариант, вызванный мутацией в гене кардиального кальсеквестрина (*CASQ2*) [16, 37]. При CPVT всем пациентам рекомендовано провести генетическую диагностику, чтобы выявить мутации в генах *RyR2* и *CASQ2*, особенно в тех случаях, когда у пациента отягощен семейный анамнез [16].

SQTS связан с уменьшением продолжительности реполяризации сердца и выступает в качестве субстрата для развития жизнеугрожающих аритмий. Заболевание характеризуется эпизодами обморочных состояний, пароксизмальной ФП или желудочковой тахикардией и является летальным во всех возрастных группах, включая детей в первые месяцы жизни; вероятность первой остановки сердца к возрасту 40 лет составляет 40% [16, 34]. Заболевание передается по аутосомно-доминантному типу и характеризуется мутацией в генах α -субъединиц каналов, через которые проходят исходящие реполяризующие калиевые ионные токи [34]. На сегодняшний день идентифицированы 5 генов, связанных с данным синдромом: *KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNJ2*, *CACNA1C* и *CACNB2b*. Но положительный результат генетического скрининга остается невысоким (всего 20%) [16, 34]. При этом авторы подчеркивают ненадлежащую диагностику SQTS в общей популяции, в связи с чем считается обоснованным проведение полного генетического скрининга на выявление наиболее частых мутаций в генах *KCNH2*, *KCNQ1* и *KCNJ2* всем пациентам с SQTS [16].

При подозрении на аритмогенную кардиомиопатию правого желудочка рекомендовано проведение генетического тестирования с целью поиска патогномичной генетической мутации в генах *DSC2*, *DSG2*, *DSP*, *JUP*, *PKP2* и *TMEM43* [16, 38]. При этом наличие лишь одного несущественного диагностического критерия аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка не является показанием к генетическому исследованию [16].

Кроме того, в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях, посвященных желудочковым тахикардиям, во всех случаях необъяснимой сердечной смерти рекомендовано проведение молекулярно-генетической экспертизы крови и других жидкостей умершего организма, в т.ч. методом NGS секвенирования, с целью возможной идентификации мутаций генов, потенциально ассоциированных с риском развития фатальных аритмий [2, 16, 18]. Между тем, авторы обращают внимание и на ряд трудностей в интерпретации результатов NGS секвенирования [39]. Так, была продемонстрирована интересная находка в результате полногеномного секвенирования 17 супердолгожителей (110 лет и старше). При этом при генетическом исследовании одного из долгожителей была обнаружена патогенная мутация в гене *DSC2*, предрасполагающем к аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка [40].

Роль генетических исследований в диагностике и профилактике брадиаритмий и нарушений проводимости

Среди брадиаритмий и нарушений проводимости сердца дисфункция синоатриального узла, нарушения атриовентрикулярной и желудочковой проводимости могут клинически проявляться симптомами жизнеугрожающих аритмий: головокружением, предобморочным или обморочным состоянием [2]. При этом у пациентов с синдромом слабости синусового узла ВСС нередко развивается на фоне существующей систолической дисфункции миокарда левого желудочка [2-4, 17, 41]. Брадиаритмии и нарушения проводимости характерны, в большей степени, для пациентов пожилого и старческого возраста, с сердечно-сосудистой коморбидностью [42]. В обзоре на тему "Генетические механизмы синусовой брадикардии и синдрома слабости синусового узла" выделяется ряд генетических причин, приводящих к возникновению брадикардий [43]. Так, выделены мутации

генов, кодирующих ионные и межклеточные каналы (*HCN4*, *TRPM4*, *SCN5A*, *CACNA1C*, *CACNA1D*, *CACNA1G*, генов коннексинов *GJA5*, *GJA1*, *GJC1*). Значимость мутаций генов *TRPM4*, *SCN5A* была продемонстрирована не только для развития болезнью проводящей системы сердца, но и для синдрома Бругада, LQTS [2, 17, 41, 43]. Мутации в генах-регуляторах могут приводить к нарушениям функции клеток проводящей системы сердца (*NOS3*, *ENOS*, *GNB2*) [43]. Мутации генов, кодирующих структурные внутриклеточные белки (в частности — *MYH6*), могут вести к нарушению распространения потенциала действия и одновременно к структурному повреждению саркомера, что может стать причиной развития ряда наследственных вариантов синдрома слабости синусового узла [17, 41, 43].

Заключение

Таким образом, развитие генетической диагностики позволило установить наследственный характер ряда патологий ритма и проводимости сердца, в т.ч. жизнеугрожающих. Важные шаги сделаны в понимании клеточных и молекулярно-генетических механизмов развития аритмий, что крайне важно для идентификации причин ВСС у детей и лиц молодого, трудоспособного возраста. Одним из инновационных подходов к диагностике жизнеугрожающих аритмий является изучение мутаций генов с помощью применения технологии секвенирования нового поколения. В клинической практике своевременное выявление генетических маркеров фатальных аритмий будет способствовать эффективной и ранней профилактике ВСС у молодых пациентов.

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

Литература/References

- Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Achievements and problems of practical cardiology in Russia at the present stage. *Kardiologiya*. 2019; 59(3):53-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В. и др. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. *Кардиология*. 2019;59(3):53-9. doi:10.18087/cardio.2019.3.10242.
- National guidelines for determining the risk and prevention of sudden cardiac death (2nd edition) M.:ID "MeDpraktika-M"; 2018, 247. (In Russ.) Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание) — М.: ИД "MeDпрактика-М"; 2018, 247. ISBN: 978-5-98803-397-4.
- Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD, et al. The epidemiological situation as a factor determining the strategy of actions to reduce mortality in the Russian Federation. *Terapevticheskij arhiv*. 2020;92(1):4-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):4-9. doi:10.26442/00403660.2020.01.000510.
- Markwerth P, Bajajowski T, Tzimas I, et al. Sudden cardiac death-update. *Int J Legal Med*. 2021;135(2):483-95. doi:10.1007/s00414-020-02481-z.
- Kumar A, Avishay DM, Jones CR, et al. Sudden cardiac death: epidemiology, pathogenesis and management. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;30;22(1):147-58. doi:10.31083/j.rcm.2021.01.207.
- Healthcare in Russia. 2019: Stat. sb./Rosstat. M. 2019. p.170. (In Russ.) Здравоохранение в России. 2019: Стат. сб./Росстат. М. 2019. p. 170. ISBN: 978-5-89476-470-2.
- Priori SG, Marino M. Sudden cardiac death in the young: Are we still missing the opportunity to prevent recurrences in the family? *Heart Rhythm*. 2021;18(10):1645-6. doi:10.1016/j.hrthm.2021.06.1179.
- Clinical recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia (first revision). *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2018;1,2(13):137-210. (In Russ.) Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;1,2(13):137-210. doi:10.14300/mnnc.2018.13037.
- Nechaeva GI, Martynov AI. Connective tissue dysplasia: cardiovascular changes, current approaches to diagnosis and treatment. Moscow: OOO "Medicinskoe informacionnoe agentstvo", 2017. p. 400. (In Russ.) Нечаева Г.И., Мартынов А.И. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. Москва: ООО "Медицинское информационное агентство", 2017. p. 400. ISBN: 978-5-8948-1996-9.
- Bokeriya LA, Pronicheva IV. The current status of the genetic validity of arrhythmias. *Annaly aritmologii*. 2018;3(2):3-14. (In Russ.) Бокерия Л.А., Пронищева И.В. Современный статус генетической обоснованности аритмий. *Анналы аритмологии*. 2018;3(2):3-14. doi:10.15275/annaritm.2018.3.2.
- Clinical genetics. Textbook edited by Academician N.P. Bochkarev of the Russian Academy of Medical Sciences. GEOTAR-Media; 2020. p. 224. (In Russ.) Клиническая

- генетика. Учебник под редакцией академика РАМН Н.П. Бочкарева. ГЭОТАР-Медиа; 2020. р. 224. ISBN: 978-5-9704-2986-0.
12. Sonicheva NA, Zatejshchikov DA. Cardiology: the time of genetics (based on the materials of the Congress "Genetics and the Heart", January 24-25, 2020, Moscow). Consilium Medicum. 2020;5(22):35-9. (In Russ.) Соничева Н.А., Затеищиков Д.А. Кардиология: время генетики (по материалам конгресса "Генетика и сердце", 24-25 января 2020 года, Москва). Consilium Medicum. 2020;5(22):35-9. doi:10.26442/20751753.2020.5.200185.
 13. Fadoni J, Santos A, Cainé L. Post-mortem genetic investigation in sudden cardiac death victims: complete exon sequencing of forty genes using next-generation sequencing. Int J Legal Med. 2022;136(2):483-91. doi:10.1007/s00414-021-02765-y.
 14. Larsen MK, Christiansen SL, Hertz CL, et al. Targeted molecular genetic testing in young sudden cardiac death victims from Western Denmark. Int J Legal Med. 2020;134(1):111-21. doi:10.1007/s00414-019-02179-x.
 15. Broendberg AK, Christiansen MK, Nielsen JC, et al. Targeted next generation sequencing in a young population with suspected inherited malignant cardiac arrhythmias. Eur J Hum Genet. 2018;26(3):303-13. doi:10.1038/s41431-017-0060-8.
 16. Lebedev DS, Mihajlov EN, Nemynushchij NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death. Clinical Guidelines. 2020. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4600. (In Russ.) Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминущий Н.М. и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4600. doi:10.15829/1560-4071-2021-4600.
 17. Revishvili ASH, Artjuhina EA, Glezer MG, et al. Bradyarrhythmias and conduction disorders. Clinical Guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4448. (In Russ.) Ревিশвили А.Ш., Артюхина Е.А., Глезер М.Г. и др. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4448. doi:10.15829/1560-4071-2021-4448.
 18. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2018;2(72):e91-e220. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.054.
 19. Raju H, Ware JS, Skinner JR, et al. Next-generation sequencing using microfluidic PCR enrichment for molecular autopsy. BMC Cardiovasc Disord. 2019;23(1):174. doi:10.1186/s12872-019-1154-8.
 20. Mak CM, Mok NS, Shum HC, et al. Sudden arrhythmia death syndrome in young victims: a five-year retrospective review and two-year prospective molecular autopsy study by next-generation sequencing and clinical evaluation of their first-degree relatives. Hong Kong Med J. 2019;25(1):21-9. doi:10.12809/hkmj187256.
 21. Skinner JR, Winbo A, Abrams D, et al. Channelopathies That Lead to Sudden Cardiac Death: Clinical and Genetic Aspects. Heart Lung Circ. 2019;28(1):22-30. doi:10.1016/j.hlc.2018.09.007.
 22. Dennis M, Elder A, Semsarian C, et al. A 10-year review of sudden death during sporting activities. Heart Rhythm. 2018;15(10):1477-83. doi:10.1016/j.hrthm.2018.04.019.
 23. Fadel S, Walker AE. The Postmortem Interpretation of Cardiac Genetic Variants of Unknown Significance in Sudden Death in the Young: A Case Report and Review of the Literature. Acad Forensic Pathol. 2020;10(3-4):166-75. doi:10.1177/1925362120984868.
 24. Gando I, Yang HQ, Coetzee WA. Functional significance of channelopathy gene variants in unexplained death. Forensic Sci Med Pathol. 2019;15(3):437-44. doi:10.1007/s12024-018-0063-y.
 25. Maksimov VN, Ivanoshchuk DE, Orlov PS, et al. New generation sequencing in sudden cardiac death (pilot study). Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):3880. (In Russ.) Максимов В.Н., Иваношчук Д.Е., Орлов П.С. и др. Секвенирование нового поколения при внезапной сердечной смерти (пилотное исследование). Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):3880. doi:10.15829/1560-4071-2020-3880.
 26. Molitor N, Duru F. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Differential Diagnosis with Diseases Mimicking Its Phenotypes. J Clin Med. 2022;11(5):1230. doi:10.3390/jcm11051230.
 27. Gerecke BJ, Engberding R. Noncompaction Cardiomyopathy-History and Current Knowledge for Clinical Practice. J Clin Med. 2021;10(11):2457. doi:10.3390/jcm10112457.
 28. Matyushin GV, Nikulina SYu, Chernova AA, et al. Polymorphism of the endothelial nitrogen synthase gene as a predictor of Wolf-Parkinson-White syndrome. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(5):597-601. (In Russ.) Матюшин Г.В., Никулина С.Ю., Чернова А.А. и др. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы азота как предиктор синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(5):597-601. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-597-601.
 29. Bokeria AL, Golukhova EZ, Popov SV, et al. Supraventricular tachycardia in adults. Clinical Guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4484. (In Russ.) Бокерия А.Л., Голухова Е.З., Попов С.В. и др. Наджелудочковые тахикардии у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4484. doi:10.15829/1560-4071-2021-4484.
 30. Podzolkov VI, Tarzimanova AI. Personalized medicine in the treatment of atrial fibrillation: myth or reality? Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(1):90-4. (In Russ.) Подзолков В.И., Тарзимова А.И. Персонализированная медицина в лечении фибрилляции предсердий: миф или реальность? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(1):90-4. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-1-90-94.
 31. Etheridge SP, Escudero CA, Blafox AD, et al. Life-Threatening Event Risk in Children With Wolff-Parkinson-White Syndrome: A Multicenter International Study. JACC Clin Electrophysiol. 2018;4(4):433-44. doi:10.1016/j.jacep.2017.10.009.
 32. Shah SR, Park K, Alweis R. Long QT Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature and Current Evidence. Curr Probl Cardiol. 2019;44(3):92-106. doi:10.1016/j.cpcardiol.2018.04.002.
 33. Goldenberg I, Bos JM, Yoruk A, et al. Risk Prediction in Women With Congenital Long QT Syndrome. J Am Heart Assoc. 2021;10(14):e021088. doi:10.1161/JAHA.121.021088.
 34. Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, et al. Inherited cardiac arrhythmias. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):58. doi:10.1038/s41572-020-0188-7.
 35. Ciconte G, Monasky MM, Santinelli V, et al. Brugada syndrome genetics is associated with phenotype severity. Eur Heart J. 2021;42(11):1082-90. doi:10.1093/eurheartj/ehaa942.
 36. Kim CW, Aronow WS, Dutta T, et al. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. Cardiol Rev. 2020;28(6):325-31. doi:10.1097/CRD.0000000000000302.
 37. Kallas D, Lamba A, Roston TM, et al. Pediatric Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: A Translational Perspective for the Clinician-Scientist. Int J Mol Sci. 2021;22(17):9293. doi:10.3390/ijms22179293.
 38. Calkins H, Corrado D, Marcus F. Risk Stratification in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Circulation. 2017;136(21):2068-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030792.
 39. Beauséjour Ladouceur V, Abrams DJ. Whole-Exome Molecular Autopsy After Exertional Sudden Cardiac Death: Not a Panacea but a Step in the Right Direction. Circ Cardiovasc Genet. 2016;9(3):210-2. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001484.
 40. Giernan HJ, Fortney K, Roach JC, et al. Whole-genome sequencing of the world's oldest 38. people. PLoS One. 2014;9(11):112430. doi:10.1371/journal.pone.0112430.
 41. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2019;140(8):e382-e482. doi:10.1161/CIR.0000000000000628.
 42. Sidhu S, Marine JE. Evaluating and managing bradycardia. Trends Cardiovasc Med. 2020;30(5):265-72. doi:10.1016/j.tcm.2019.07.001.
 43. Poljakova EB, Shkolnikova MA, Voinova VJu. Genetic mechanisms of sinus bradycardia and sinus node weakness syndrome. Klinicheskaya genetika v pediatrii. 2018;97(3):75-83. (In Russ.) Полякова Е.Б., Школьникова М.А., Воинова В.Ю. Генетические механизмы синусовой брадикардии и синдрома слабости синусового узла. Клиническая генетика в педиатрии. 2018;97(3):75-83. doi:10.24110/0031-403X-2018-97-3-75-83.



Влияние генетических особенностей пациентов на сократительную способность миокарда после перенесенного острого инфаркта миокарда (обзор литературы)

Головенкин С. Е.¹, Никулина С. Ю.¹, Бубнова М. Г.², Максимов В. Н.³

В обзоре литературы проведен анализ научных исследований, посвященных влиянию генетических особенностей пациентов на восстановление сократительной способности миокарда после острого инфаркта. Приведены данные о влиянии генетических особенностей пациентов на заживление инфарктированного миокарда, процесс ремоделирования, восстановление сократительной способности сердца. Применение генетических методов при обследовании пациентов и дальнейший учет индивидуальных особенностей при назначении терапии позволит реализовать персонализированный подход к каждому больному. Это повысит эффективность проводимых лечебных мероприятий и позитивно скажется на прогнозе заболевания.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, генетика, систолическая функция левого желудочка, сократительная способность миокарда, однонуклеотидный полиморфизм, аллель.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ³Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Головенкин С. Е.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-0320-9312, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Бубнова М. Г. — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профи-

лактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-2250-5942, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): gse2008@mail.ru

АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ДЛЖ — дисфункция левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ККА — кальцификация коронарных артерий, ЛЖ — левый желудочек, ОНП — однонуклеотидные полиморфизмы, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОШ — отношение шансов, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 16.06.2022

Рецензия получена 05.07.2022

Принята к публикации 27.08.2022



Для цитирования: Головенкин С. Е., Никулина С. Ю., Бубнова М. Г., Максимов В. Н. Влияние генетических особенностей пациентов на сократительную способность миокарда после перенесенного острого инфаркта миокарда (обзор литературы). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5126. doi:10.15829/1560-4071-2022-5126. EDN DHMGWP

Effect of genetic specifics of patients on myocardial contractility after acute myocardial infarction: a literature review

Golovenkin S. E.¹, Nikulina S. Yu.¹, Bubnova M. G.², Maksimov V. N.³

In this literature review, we analyzed studies on the influence of genetic specifics of patients on the restoration of myocardial contractility after acute myocardial infarction. Data on the influence of genetic characteristics on the myocardial repair, remodeling process, and the restoration of cardiac contractility are presented. The use of genetic methods in the examination of patients and further consideration of individual characteristics when prescribing therapy will make it possible to implement a personalized approach to each patient. This will improve the effectiveness of treatment and the disease prognosis.

Keywords: myocardial infarction, genetics, left ventricular systolic function, myocardial contractility, single nucleotide polymorphism, allele.

Relationships and Activities: none.

¹V. F. Voino-Yasnetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk;

²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

³Research Institute of Internal and Preventive Medicine — a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Golovenkin S. E.* ORCID: 0000-0003-0320-9312, Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Bubnova M. G. ORCID: 0000-0003-2250-5942, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Corresponding author: gse2008@mail.ru

Received: 16.06.2022 **Revision Received:** 05.07.2022 **Accepted:** 27.08.2022

For citation: Golovenkin S. E., Nikulina S. Yu., Bubnova M. G., Maksimov V. N. Effect of genetic specifics of patients on myocardial contractility after acute myocardial infarction: a literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5126. doi:10.15829/1560-4071-2022-5126. EDN DHMGWP

Ключевые моменты

- Восстановление сократительной способности миокарда после перенесенного острого инфаркта миокарда зависит от генетических особенностей пациента.
- Установлена связь генетических особенностей больного с систолической функцией левого желудочка, кальцификацией коронарных артерий, ремоделированием миокарда, процессами фиброза в сердечной мышце.

Key messages

- Recovery of myocardial contractility after acute myocardial infarction depends on the genetic specifics of a patient.
- The relationship between the genetic specifics of a patient and the left ventricular systolic function, coronary calcification, myocardial remodeling, cardiac fibrosis has been established.

Важнейшей задачей при лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ) является сохранение сократительной способности миокарда. На её решение направлены все современные методы лечения и реабилитации пациентов с этой тяжелой патологией. Поскольку больные ОИМ проходят лечение [1, 2] и курс реабилитации [3, 4] в соответствии с национальными рекомендациями и стандартами оказания помощи этой категории больных, одним из путей повышения эффективности лечения может стать дополнительный учет индивидуальных особенностей пациента. Во многом индивидуальный подход к лечению и реабилитации пациента может быть осуществлен благодаря наличию информации о генетических особенностях пациента. В последние годы в отечественной литературе были опубликованы результаты исследований, подтверждающие влияние особенностей генетики пациента на течение ишемической болезни сердца (ИБС). Доказана связь некоторых генотипов с увеличением риска развития ОИМ у больных ИБС [5, 6], выявлены тенденции влияния ряда генотипов на ремоделирование миокарда [7], получена первая информация по выявлению генетических маркеров фиброза миокарда [8], что в случае успешного завершения исследования могло бы стать основой для разработки таргетной терапии у этих пациентов [9, 10]. В научных исследованиях зарубежных коллег, посвященных изучению влияния генетических особенностей на восстановление сократительной способности миокарда, можно выделить следующие направления:

1. Влияние генетических особенностей на систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) (в т.ч. фракцию выброса (ФВ));
2. Влияние генетических особенностей на диастолическую функцию ЛЖ после перенесенного ИМ;
3. Влияние генетических особенностей на усвоение кислорода миокардом;
4. Влияние генетических особенностей на адаптацию к различным уровням физической нагрузки ("физическая выносливость");

5. Влияние генетических особенностей на развитие сердечной недостаточности (СН) после перенесенного ИМ в зависимости от гендерных особенностей (т.е. в зависимости от пола пациента).

В рамках изучения первого направления научных исследований важным моментом является определение уровня гомоцистеина в сыворотке крови. Уровни гомоцистеина связаны с СН в больших проспективных эпидемиологических исследованиях [11–13]. Причинная роль гомоцистеина в сердечной дисфункции подтверждается экспериментальными исследованиями на животных и *in vitro* [14]. Полиморфизм C677T гена *MTHFR* является известным генетическим модулятором уровня гомоцистеина. Носительство гомозиготного генотипа T677T гена *MTHFR* является независимым долгосрочным предиктором сердечной смерти у пациентов с преждевременным ИМ с подъемом сегмента ST [15]. Исходя из этих данных, возможно, будет полезной оценка уровня гомоцистеина у пациентов после ИМ с последующим подбором терапии, направленной на его снижение: витамин B₆, фолиевая кислота, витамин B₁₂, диета с ограничением метионина и т.д. Но эта гипотеза требует проверки в соответствующих клинических исследованиях. СН после ИМ — бесспорно сложная многогранная проблема. Эффективность профилактики развития СН зависит в т.ч. и от препаратов, назначаемых пациентам, в частности для стабилизации уровня артериального давления (АД). Так, периндоприл является ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, который часто используется для лечения пациентов с ОИМ. Однако недостаточно известно о влиянии полиморфизмов гена *ACE* на эффективность периндоприла при ОИМ или прогноз у пациентов с ОИМ. Поэтому был проведен анализ ассоциаций полиморфизмов rs121912703, rs767880620 и rs397514689 гена *ACE* с прогнозом у больных ОИМ и клинической эффективностью периндоприла в лечении ОИМ. На фоне применения периндоприла улучшение ремоделирования желудочков у пациентов с ОИМ с полиморфизмом гена *ACE* с частыми аллелями было лучше, чем у пациентов с минорными аллелями rs121912703,

rs767880620 и rs397514689 гена *ACE*. Пациенты с частыми аллелями имели более низкое систолическое и диастолическое АД (ДАД), чем пациенты с минорными аллелями ($p < 0,01$). Содержание сывороточного *ACE* и ангиотензина II у пациентов с ОИМ, несущих частые аллели *ACE*, было ниже, чем у пациентов, несущих любой из минорных вариантов аллелей ($p < 0,01$). Трехлетняя выживаемость больных ОИМ, несущих частые аллели *ACE*, была значительно выше по сравнению с больными ОИМ, несущими минорные аллели ($p < 0,01$) [16].

Вклад АД в развитие ИМ и ремоделирование сердца после ОИМ очень важен. Поэтому проводятся исследования ключевых локусов, связанных с ИМ, на предмет ассоциации не только с поражением коронарных артерий, но и связи их с уровнем АД. Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) в геномной области 9p21.3 связаны с ИБС, ИМ и кальцификацией коронарных артерий (ККА). Предыдущие исследования установили связь между показателями АД и ККА. Чтобы изучить механизмы, с помощью которых геномная область 9p21.3 может влиять на риск ИБС, авторы исследовали, изменяют ли ОНП в локусе 9p21.3 ассоциации между АД и уровнем ККА [17]. 974 пациентам была проведена компьютерная томография для измерения количества ККА. Линейные модели смешанных эффектов использовались для исследования того, изменяют ли семь ОНП в области 9p21.3 связь между уровнями АД и количеством ККА. Затем четыре SNP были протестированы для репликации в группе потомков Framingham Heart Study ($n = 1140$). Одна ОНП (rs2069416) в *CDKN2B-AS1* значительно модифицировала связь между ДАД и количеством ККА ($p = 0,0065$; $p = 0,0455$ с поправкой Бонферрони). Таким образом, взаимосвязь между ДАД и ККА зависит от генетической изменчивости в области 9p21.3. Изменение 9p21.3 может быть не только независимым генетическим фактором риска ИБС, но также может модифицировать связь между уровнями ДАД и степенью субклинического коронарного атеросклероза [17].

Гипертоническое ремоделирование сердца, оцениваемое морфологически с помощью таких параметров, как увеличение индекса массы ЛЖ, и/или относительной толщины стенки ЛЖ $> 0,42$, и функционально по изолированному изменению диастолы ЛЖ (аномальное расслабление), ассоциировано с ОНП генов, участвующих в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе [18].

Артериальная гипертензия и/или ИМ являются частыми причинами СН, особенно на фоне диабета 2 типа. Прогрессированию СН обычно предшествует желудочковая дисфункция, связанная с изменениями внеклеточного матрикса, опосредованными матриксными металлопротеиназами. Минорный аллель Т генетического варианта rs3918242 в промотор-

ной области гена *MMP-9* ассоциирован с повышенным риском ИМ, снижением ФВ и более выраженным прогрессированием систолических нарушений ЛЖ, которые, как известно, являются предвестниками СН. Возможно дальнейшие исследования *MMP-9* в качестве биомаркера желудочковой дисфункции станут основанием для оценки применения ингибиторов *MMP-9* с целью профилактики СН при диабете, с артериальной гипертензией, особенно после ИМ. Так как это неблагоприятное сочетание часто приводит к прогрессированию дисфункционального ремоделирования сердца у пациентов без исходно симптоматической СН [19].

Известно, что мутации в саркомерных генах являются частой генетической причиной кардиомиопатий. Интронная делеция 25 п.н. в сердечном миозин-связывающем белке С (*MYBPC3*) в 3'-области связана с дилатационными и гипертрофическими кардиомиопатиями в Юго-Восточной Азии. Однако частота полиморфизмов саркомерных генов и связанные с ними клинические проявления не были установлены при дисфункции ЛЖ (ДЛЖ). Индийскими авторами [20] была изучена ассоциация делеции 25 п.н. в гене *MYBPC3*, 18 п.н. в гене *TTN*, 5 п.н. в гене *TNNT2* и полиморфизма K2906N гена *SMYU5* с ДЛЖ. В исследование включили 988 пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС и 300 здоровых людей из контрольной группы. Среди 988 пациентов с ИБС 253 человека со сниженной ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ были классифицированы как ДЛЖ. Делецию 25 п.н. гена *MYBPC3*, 18 п.н. гена *TTN* и 5 п.н. гена *TNNT2* I/D определяли с помощью полимеразной цепной реакции, а полиморфизм K2906N гена *SMYU5* — с помощью анализа TaqMan. Делеция 25 п.н. гена *MYBPC3* была в значительной степени связана с повышенным риском ДЛЖ (ФВ ЛЖ $< 45\%$) (здоровый контроль по сравнению с ДЛЖ: отношение шансов (ОШ) 3,85, $P < 0,001$; и не ДЛЖ по сравнению с ДЛЖ: ОШ 1,65, $P = 0,035$), в то время как делеция 18 п.н. гена *TTN*, и делеция 5 п.н. гена *TNNT2* K2906N гена *SMYU5* не показали какой-либо значимой связи с ДЛЖ. Делеция 25 п.н. гена *MYBPC3* была ассоциирована с другими параметрами ремоделирования ЛЖ, т.е. с размерами ЛЖ (конечный диастолический размер ЛЖ: $P = 0,037$ и конечный систолический размер ЛЖ: $P = 0,032$). То есть делеция 25 п.н. *MYBPC3* может играть значительную роль в развитии ДЛЖ, а также ИБС у населения северной Индии [20].

Ещё одним фактором развития ДЛЖ является воспаление, которое усугубляет неблагоприятные влияния на сердце других факторов. У некоторых пациентов с относительно небольшими инфарктами наблюдается неблагоприятное ремоделирование, тогда как у других пациентов с большими инфарктами этого не происходит. Есть ряд данных, подтверждающих гипотезу о том, что индивидуальные наслед-

ственные различия в интенсивности воспалительной реакции после ОИМ с участием одного или нескольких воспалительно-модулирующих путей могут способствовать неблагоприятному ремоделированию ЛЖ. Соответственно, учёт индивидуальных особенностей воспалительной реакции может дать новые терапевтические цели и стратегии [21].

В ряде исследований была показана связь между полиморфизмом бета-адренергических рецепторов и клиническими исходами у пациентов с хронической СН (ХСН) и последующим острым коронарным синдромом. Основной механизм может быть связан с различиями в ремоделировании ЛЖ. Поэтому в США было предпринято изучение взаимосвязи между ремоделированием ЛЖ после ИМ и полиморфизмами в генах *ADRB1* (rs1801253, Arg389Gly; rs1801252, Ser49Gly) и *ADRB2* (rs1042713, Arg16Gly; rs1042714, Gln27Glu). После первого ИМ с подъемом сегмента ST у 122 пациентов (США), получавших длительную терапию блокаторами рецепторов β_1 (селективные β -блокаторы), была проведена оценка исходного объема ЛЖ и через 6 мес. Было обнаружено, что пациенты, гомозиготные по аллелю Gln27 rs1042714, в 5,2 раза чаще попадали в группу с наивысшим прогрессированием конечного систолического объема (ОШ 5,2, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,4–19,0). Они также с большей вероятностью имели максимальную прогрессию конечного диастолического объема и снижение ФВ ЛЖ. Для лиц с исходной ДЛЖ гомозиготность по аллелю Arg389 rs1801253 ассоциировалась со снижением конечного систолического объема (–46 мл, ДИ –3,1, –88,0) и конечного диастолического объема (–40 мл, ДИ –1,1, –79,0) и увеличением ФВ ЛЖ (11%, ДИ 0,3, 22,0). Полиморфизмы генов *ADRB1* и *ADRB2* связаны с дифференциальным ремоделированием ЛЖ у пациентов, получавших селективные бета-блокаторы после ИМ с подъемом сегмента ST [22]. Однако в Греции не обнаружили различий между носителями разных генотипов по rs1042714 (Gln27Glu) гена *ADRB2* [23]. В Южной Корее наблюдали 100 пациентов со стабильной СН (ФВ ЛЖ <45%). Включенные в исследование пациенты получали лечение бисопрололом в течение 1 года. Пациенты носители генотипа Arg389Arg (ген *ADRB1*, rs1801253, Arg389Gly) требовали значительно большей дозы бисопролола по сравнению с носителями генотипов Gly389Arg и Gly389Gly (5,26±2,62 мг vs 3,96±2,05 мг, $p=0,022$). Авторы полагают, что это указывает на возможность индивидуального подбора терапии β -блокаторами в соответствии с генотипом. При этом не было обнаружено никаких существенных различий в изменениях ФВ или ремоделировании ЛЖ между носителями разных генотипов [24]. Таким образом, связь между полиморфизмом β -адренергических рецепторов и такими показателями, как ответ на терапию

β -блокаторами, ремоделирование ЛЖ, клинические исходы у пациентов с ХСН и последующим острым коронарным синдромом находится в процессе изучения. Пока неясно с чем связаны полученные различия: с дизайном исследований, этнической принадлежностью, другими, не включёнными в анализ факторами. Требуется обобщение результатов отдельных относительно небольших исследований в рамках метаанализов.

Задача по поиску молекулярно-генетических маркеров, связанных с ремоделированием ЛЖ и ХСН, очень сложна. Методы исследований постоянно совершенствуются, и в настоящее время помимо небольших ассоциативных исследований проводится всё больше масштабных проектов: популяционных, проспективных, полногеномных, ассоциативных, омиксных и др. В исследованиях формируется и проверяется множество гипотез, часть которых оказывается несостоятельной. Так, в крупном проспективном исследовании ARIC в связи с тем, что недавно β -амилоид был обнаружен в миокарде пациентов с болезнью Альцгеймера, проверили связь $\epsilon 4$ гена *APOE* с развитием ХСН, N-концевым фрагментом промозгового натрийуретического пептида и структурой и функцией сердца. Ассоциаций не обнаружено [25].

Большая группа учёных из США выполнила крупномасштабный метаанализ СН в GWAS с репликацией в когорте сопоставимого размера для подтверждения одного известного и двух новых локусов, связанных с СН. Новый локус в хромосоме 1 связан с неблагоприятным ремоделированием ЛЖ и развитием СН в ответ на различные небольшие повреждения сердечной мышцы. Функциональная характеристика и точное картирование этого локуса позволили найти предполагаемый причинный вариант в специфической регуляторной области гена *ACTN2*, который кодирует важный структурный белок внутри сердечной сарколеммы и активируется во время дифференцировки кардиомиоцитов. Эксперимент по редактированию генома в кардиомиоцитах, полученных из эмбриональных стволовых клеток, подтвердил влияние идентифицированной регуляторной области на экспрессию *ACTN2*. Именно такие глубокие фундаментальные исследования, использующие обширный инструментарий, расширяют наше понимание биологических механизмов, лежащих в основе СН [26].

В Framingham Heart Study авторы оценили 8372 участников (54% женщин, средний возраст 55±17 лет). Из них у 62 (0,7%) и 35 (0,4%) преобладала СН со сниженной ФВ (СНнФВ) и СН с сохранённой ФВ (СНсФВ) ЛЖ, соответственно. В течение среднего периода наблюдения 8,5 лет у 223 (2,7%) и 234 (2,8%) пациентов развилась СНнФВ и СНсФВ ЛЖ, соответственно. Основные гены включали *MMP20*

и *MTSS1*, которые способствуют сборке актина в межклеточных соединениях — для систолической функции ЛЖ; *ITGA9* рецептор для *VCAM1* протеин 1 сосудистой клетки и *C5* — для ремоделирования ЛЖ; *NUP210* экспрессируется во время миогенной дифференцировки и *ANK1* белок цитоскелета — для диастолической функции; *TSPAN16* и *RAB11FIP3*, участвующие в регуляции актинового цитоскелета — для всех случаев СНнФВ; *ANKRD13D* и *TRIM69* — для новых случаев СНнФВ; *HPCAL1* и *PTTG1IP* — для всех случаев СНнФВ; и *ZNF146* (близкий к ферменту *COX7A1*) и *ZFP3* (близкий к *SLC52A1* транспортер рибофлавина) — для новых случаев СНнФВ. Авторы протестировали основные ОНП, связанные с СН, в биобанке Великобритании. rs77059055 в гене *TPM1* (частота минорного аллеля 0,023; ОШ 0,83; $P=0,002$) остался статистически значимым после коррекции Бонферрони. Это ещё один пример того, как интегративный подход к трансомике дает представление о потенциальных молекулярных и генетических факторах, влияющих на СН [27].

В других современных масштабных биоинформационных исследованиях проблема СН изучается комплексно с привлечением огромного массива данных с использованием авторских оригинальных усовершенствованных методов анализа с целью поиска специфических прогностических биомаркеров и кандидатов в терапевтические мишени для постинфарктной СН. Проведен взвешенный анализ сети коэкспрессии генов для определения ключевых модулей, узловых генов и возможных регуляторных мишеней, участвующих в развитии СН после ОИМ [28]. Гены, демонстрирующие наибольшие изменения уровней экспрессии в образцах, были включены в анализ. В общей сложности было идентифицировано 10265 наиболее разнообразных генов и 6 модулей между пациентами с ОИМ, у которых развилась СН в течение 6 мес. наблюдения, и теми, у кого ее не было. Один из модулей был наиболее значимо связан с развитием постинфарктной СН. Функциональный

анализ обогащения показал, что этот модуль был в первую очередь связан с воспалительными реакциями, иммунной системой и апоптозом. Семь транскрипционных факторов, включая *SPI1*, *ZBTB7A*, *IRF8*, *PPARG*, *P65*, *KLF4* и *Fos*, были идентифицированы как потенциальные регуляторы экспрессии генов. Кроме того, было установлено, что некодирующие рибонуклеиновые кислоты, включая *miR-142-3p* и *LINC00537*, тесно взаимодействуют с генами из этого модуля. Всего 6 узловых генов (*BCL3*, *HCK*, *PPIF*, *S100A9*, *SERPINA1* и *TBC1D9B*) были идентифицированы и проверены на предмет их прогностической ценности при определении вероятности развития СН. Такой подход обеспечивает новое понимание лежащих в основе развития СН после ОИМ молекулярных механизмов и молекулярных маркеров, что может помочь улучшить стратификацию риска, терапевтические решения и точность оценки прогноза развития СН у пациентов с ОИМ [28].

Заключение

Сохранение сократительной способности миокарда после перенесенного ОИМ является важнейшей задачей во время лечения пациентов с этой тяжелой патологией. Результаты проанализированных нами исследований позволяют сделать вывод, что генетические особенности пациентов оказывают влияние на сократительную способность сердца больных, перенесших ИМ. Применение генетических методов при обследовании пациентов и дальнейший учет индивидуальных особенностей при назначении терапии позволит реализовать персонализированный подход к каждому больному, что позволит повысить эффективность проводимых терапевтических мероприятий и безусловно должно позитивно сказаться на прогнозе заболевания.

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

Литература/References

- 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
- 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(3):4418. (In Russ.) Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(3):4418. doi:10.15829/1560-4071-2021-4418.
- Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiograms: rehabilitation and secondary prevention. Russian clinical guidelines. CardioSomatics. 2014;S1:5-41. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации. CardioСоматика. 2014;S1:5-41. EDN UOWIRX.
- Cardiovascular Prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Lozhkina NG, Tolmacheva AA, Khasanova MX, et al. Genetic predictors of five-year outcomes of acute coronary syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2019;(10):86-91. (In Russ.) Ложкина Н.Г., Толмачева А.А., Хасанова М.Х. и др. Генетические предикторы пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2019;(10):86-91. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-86-91.
- Ponassenko AV, Tsepokina AV, Khutornaya MV, et al. Interleukin 18 levels in patients with stable coronary artery disease is associated with IL18RAP and IL18R1 gene polymorphism and the risk of myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):3977. (In Russ.) Понасенко А.В., Цепоккина А.В., Хуторная М.В. и др. Концентрация интерлейкина-18 у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца ассоциирована с полиморфизмом генов IL18RAP и IL18R1 и риском развития инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):3977. doi:10.15829/1560-4071-2020-3977.
- Vakhrushev YuA, Kuular AA, Lebedeva VK, et al. RBM20 gene variants associated with left atrial dilatation in patients with old myocardial infarction and heart failure with reduced ejection fraction. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(10):4707. (In Russ.) Вахрушев Ю.А., Куулар А.А., Лебедева В.К. и др. Варианты гена RBM20, ассоциированные с дилатацией левого предсердия у пациентов с постинфарктным кардио-

- склерозом и сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. Российский кардиологический журнал. 2021;26(10):4707. doi:10.15829/1560-4071-2021-4707.
8. Pecherina TB, Kutikhin AG. Biomarkers of myocardial fibrosis and their genetic regulation in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3933. (In Russ.) Печерина Т.Б., Кутихин А.Г. Биомаркеры фиброза миокарда и их генетическое регулирование у пациентов с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3933. doi:10.15829/1560-4071-2020-3933.
 9. Park S, Nguyen NB, Pezhouman A, et al. Cardiac fibrosis: potential therapeutic targets. *Transl Res*. 2019;209:121-37. doi:10.1016/j.trsl.2019.03.001.
 10. Fan Z, Guan J. Antifibrotic therapies to control cardiac fibrosis. *Biomater Res*. 2016;20:13. doi:10.1186/s40824-016-0060-8.
 11. Sundström J, Sullivan L, Selhub J, et al.; Framingham Heart Study. Relations of plasma homocysteine to left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J*. 2004;25(6):523-30. doi:10.1016/j.ehj.2004.01.008.
 12. Nasir K, Tsai M, Rosen BD, et al. Elevated homocysteine is associated with reduced regional left ventricular function: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation*. 2007;115(2):180-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.633750.
 13. Wargny M, Croyal M, Ragot S, et al.; SURDIAGENE study group. Nutritional biomarkers and heart failure requiring hospitalization in patients with type 2 diabetes: the SURDIAGENE cohort. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):101. doi:10.1186/s12933-022-01505-9.
 14. Bajic Z, Sobot T, Skrbic R, et al. Homocysteine, Vitamins B6 and Folic Acid in Experimental Models of Myocardial Infarction and Heart Failure-How Strong Is That Link? *Biomolecules*. 2022;12(4):536. doi:10.3390/biom12040536.
 15. Rallidis LS, Kosmas N, Stathopoulou E, et al. Homozygosity of the TT methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype is an independent long-term predictor of cardiac death in patients with premature myocardial infarction. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(7):1079-84. doi:10.1080/03007995.2021.1912720.
 16. Lin P, Li H, Yu T, Liu Y. The Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphisms on the Clinical Efficacy of Perindopril Prescribed for Acute Myocardial Infarction in Chinese Han Patients. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2019;23(5):316-24. doi:10.1089/gtmb.2018.0232.
 17. Kim DS, Smith JA, Bielak LF, et al. The relationship between diastolic blood pressure and coronary artery calcification is dependent on single nucleotide polymorphisms on chromosome 9p21.3. *BMC Med Genet*. 2014;15:89. doi:10.1186/s12881-014-0089-2.
 18. Mocan O, Rădulescu D, Buzdugan E, et al. Association between polymorphisms of genes involved in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and the adaptive morphological and functional responses to essential hypertension. *Biomed Rep*. 2021;15(4):80. doi:10.3892/br.2021.1456.
 19. Watson C, Spiers JP, Waterstone M, et al. Investigation of association of genetic variant rs3918242 of matrix metalloproteinase-9 with hypertension, myocardial infarction and progression of ventricular dysfunction in Irish Caucasian patients with diabetes: a report from the STOP-HF follow-up programme. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):87. doi:10.1186/s12872-021-01860-7.
 20. Kumar S, Mishra A, Srivastava A, et al. Role of common sarcomeric gene polymorphisms in genetic susceptibility to left ventricular dysfunction. *J Genet*. 2016;95(2):263-72. doi:10.1007/s12041-016-0623-4.
 21. Westman PC, Lipinski MJ, Luger D, et al. Inflammation as a Driver of Adverse Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(17):2050-60. doi:10.1016/j.jacc.2016.01.073.
 22. McLean RC, Hirsch GA, Becker LC, et al. Polymorphisms of the beta adrenergic receptor predict left ventricular remodeling following acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2011;25(3):251-8. doi:10.1007/s10557-011-6307-7.
 23. Metaxa S, Missouris C, Mavrogianni D, et al. Polymorphism Gln27Glu of β 2 Adrenergic Receptors in Patients with Ischaemic Cardiomyopathy. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;16(6):618-23. doi:10.2174/157016115666170919180959.
 24. Lee HY, Chung WJ, Jeon HK, et al. Impact of the β -1 adrenergic receptor polymorphism on tolerability and efficacy of bisoprolol therapy in Korean heart failure patients: association between β adrenergic receptor polymorphism and bisoprolol therapy in heart failure (ABBA) study. *Korean J Intern Med*. 2016;31(2):277-87. doi:10.3904/kjim.2015.043.
 25. Selvaraj S, Claggett B, Johansen MC, et al. Apolipoprotein E Polymorphism, Cardiac Remodeling, and Heart Failure in the ARIC Study. *J Card Fail*. 2022;28(7):1128-36. doi:10.1016/j.cardfail.2021.12.011.
 26. Arvanitis M, Tampakakis E, Zhang Y, et al. Genome-wide association and multi-omic analyses reveal ACTN2 as a gene linked to heart failure. *Nat Commun*. 2020;11(1):1122. doi:10.1038/s41467-020-14843-7.
 27. Andersson C, Lin H, Liu C, et al. Integrated Multiomics Approach to Identify Genetic Underpinnings of Heart Failure and Its Echocardiographic Precursors: Framingham Heart Study. *Circ Genom Precis Med*. 2019;12(12):e002489. doi:10.1161/CIRCGEN.118.002489.
 28. Niu X, Zhang J, Zhang L, et al. Weighted Gene Co-Expression Network Analysis Identifies Critical Genes in the Development of Heart Failure After Acute Myocardial Infarction. *Front Genet*. 2019;10:1214. doi:10.3389/fgene.2019.01214.



Клеточная гетерогенность и клональный гемопоэз клеток иммунной системы при атеросклерозе

Слепцов А. А.

Недавние исследования в области секвенирования РНК единичных клеток улучшили понимание структуры субпопуляции иммунных клеток при атеросклерозе. С помощью новых технологий выявлены новые субпопуляции иммунных клеток, участвующих в атеросклерозе. Кроме того, появился относительно распространенный и сильный фактор сердечно-сосудистого риска: клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом, возникающий в результате накопления соматических мутаций в течение жизни с формированием популяций мутантных клонов циркулирующих лейкоцитов. Лица с таким состоянием имеют высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда и инсульт, вне зависимости от традиционных факторов риска. В данном обзоре освещаются последние данные в области исследования клеточной гетерогенности клеток иммунной системы при атеросклерозе, а также роль клонального гемопоэза в его развитии.

Ключевые слова: атеросклероз, сердечно-сосудистый риск, клеточный иммунитет, клональный гемопоэз, клеточная гетерогенность.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 22-25-00745.

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Слепцов А. А. — к.м.н., н.с. лаборатории популяционной генетики, ORCID: 0000-0003-3226-1750.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alexei.sleptcov@medgenetics.ru

КГНП — клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 19.09.2022

Рецензия получена 24.09.2022

Принята к публикации 04.10.2022



Для цитирования: Слепцов А. А. Клеточная гетерогенность и клональный гемопоэз клеток иммунной системы при атеросклерозе. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5228. doi:10.15829/1560-4071-2022-5228. EDN EGQSYV

Cellular heterogeneity and clonal hematopoiesis of immune system cells in atherosclerosis

Sleptsov A. A.

Recent studies in single cell RNA sequencing have improved understanding of the structure of the immune cell subpopulation in atherosclerosis. With the help of novel technologies, new subpopulations of immune cells involved in atherosclerosis have been identified. In addition, a following relatively common and strong cardiovascular risk factor has emerged: clonal hematopoiesis of indeterminate potential resulting from the accumulation of somatic mutations during life with the appearance of populations of mutant leukocyte clones. Individuals with this condition are at high risk for cardiovascular complications such as myocardial infarction and stroke, regardless of conventional risk factors. This review highlights the latest data on the study of cellular heterogeneity of immune system cells in atherosclerosis, as well as the role of clonal hematopoiesis in its development.

Keywords: atherosclerosis, cardiovascular risk, cellular immunity, clonal hematopoiesis, cellular heterogeneity.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation grant № 22-25-00745.

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Sleptsov A. A. ORCID: 0000-0003-3226-1750.

Corresponding author: alexei.sleptcov@medgenetics.ru

Received: 19.09.2022 **Revision Received:** 24.09.2022 **Accepted:** 04.10.2022

For citation: Sleptsov A. A. Cellular heterogeneity and clonal hematopoiesis of immune system cells in atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5228. doi:10.15829/1560-4071-2022-5228. EDN EGQSYV

Ключевые моменты

- Новые технологии в области секвенирования единичных клеток позволили раскрыть ряд основных моментов клеточной гетерогенности атеросклероза.
- Клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом в структуре риска сердечно-сосудистых осложнений играет важную роль, сопоставимую с традиционными факторами риска.

Key messages

- Novel technologies in the field of single cell sequencing have made it possible to reveal a number of key points of cellular heterogeneity in atherosclerosis.
- Clonal hematopoiesis with indeterminate potential plays an important role in the risk structure of cardiovascular events comparable to conventional risk factors.

Парадигма метаболического синдрома как движущего фактора атеросклероза все меньше привлекает внимание, ввиду совокупности убедительных экспериментальных и клинических исследований, указывающих на фундаментальную роль воспалительного компонента в атерогенезе [1]. Воспаление не отменяет липидный фактор риска (ФР), а скорее выступает связующим звеном, за счет ряда сигнальных метаболических путей, между липидным и другими традиционными ФР атеросклероза и его осложнений [2, 3].

В атерогенезе участвует врожденный (неспецифический) и приобретенный (адаптивный, специфический) иммунитет. Так, оценка С-реактивного белка с помощью высокочувствительного анализа, известного как hsCRP, является надежным и клинически оправданным показателем общего врожденного иммунного статуса по отношению к риску сердечно-сосудистых осложнений, вызванных атеросклеротическим поражением [4].

Помимо врожденного иммунитета, который в значительной степени зависит от цитокинов и макрофагов, в атерогенезе немаловажную роль играет адаптивное звено иммунного ответа. Однако адаптивный иммунитет демонстрирует двойственную природу, т.е. может играть как атеропротективную роль, например, за счет Т-хелперов и регуляторных Т-клеток, так и атерогенную [1, 5]. Подобная неопределенность роли адаптивного иммунитета вызвала серьезные споры в научном сообществе [6, 7].

В историческом аспекте оценка гетерогенности иммунных клеток при атеросклерозе появляется в середине 80-х годов с развитием технологии окрашивания двумя маркерами [8]. Современные модификации иммуногистохимических исследований позволяют использовать до 16 маркеров [9].

Применение проточной цитометрии, и, в особенности, масс-цитометрии (цитометрии по времени пролета, CyTOF) с возможностью использования до 40 маркеров, значительно расширило картину клеточной гетерогенности атеросклероза [10–12]. А с появлением технологии секвенирования РНК единичных клеток (single-cell RNA-sequencing, scRNA-seq), а также секвенирования Т- и В-лимфоцитарных рецепторов (*TCR*, *BCR*) значительно расширилась возможность обнаруживать новые типы клеток, оценивать их происхождение и в целом определять соотношение субпопуляций клеток.

Наряду с этим, широкое применение полногеномного секвенирования в медицинской практике позволило выявить такой ранее неизвестный ФР сердечно-сосудистых осложнений, как клеточный гемопоэз, который имеет сильное влияние на риск инфаркта миокарда и инсульта, даже по сравнению с традиционными ФР. Данный обзор посвящен новым направлениям исследований атеросклероза и риска сердечно-сосудистых осложнений.

Клеточная гетерогенность при атеросклерозе

Современная картина атерогенеза представляет собой многостадийный процесс. Эндотелий сосудов противостоит адгезии лейкоцитов, однако в атерогенной среде эндотелиальные клетки экспрессируют молекулы адгезии, что обеспечивает роллинг лейкоцитов вдоль сосудистой стенки, а за счет хемокинов их дальнейшему хемотаксису в интиму артерий.

Первичным звеном в цепочке последующих событий атеросклероза является **рекрутинг лейкоцитов**. Однако, ввиду незавершенности трансмиграции, мононуклеарные лейкоциты, находясь в транзитной зоне (в интиме), активируются и приступают к активной пролиферации, фагоцитируя окисленные липопротеиды низкой плотности с последующей трансформацией в пенистые клетки [13]. Гибель мононуклеарных фагоцитов в интиме в совокупности с дефектным их эффероцитозом способствуют формированию некротического (липидного) ядра атеросклеротической бляшки [14].

В то время как клетки врожденного иммунитета способствуют аккумуляции липидов, Т- и В-лимфоциты принимают активное участие в его регуляции внутри интимы [15, 16]. Кроме того, активное участие в поглощении липидов начинают принимать и клетки меди [17, 18]. Исследования по оценке происхождения клонов пенистых клеток показали, что многие пенистые клетки происходят из гладкомышечных клеток, которые подвергаются метоплазии, становясь макрофагоподобными [19].

Кооперация клеточных компонентов в атеросклеротической бляшке запускает активную выработку провоспалительных цитокинов, которые поддерживают и усиливают локальное воспаление. Однако атеросклероз не является прогрессивно необратимым дегенеративным процессом, а скорее имеет динамичную и прерывистую эволюцию атероматозных образований, с эпизодами системного и регионального воспаления, провоцирующего усиление миграции и пролиферации клеток [20–22]. Таким образом, клеточная популяция атеросклеротической бляшки может отличаться по времени: увеличиваться в **кризисные моменты** и снижаться в фазах **относительного затишья**.

Появление таких передовых технологий, как сортировка клеток с активированной флуоресценцией (fluorescence-activated cell sorting, FACS) и секвенирование РНК единичных клеток (scRNA-seq), раскрыло более высокую, чем представлялось ранее, степень гетерогенности иммунных клеточных популяций атеросклеротической бляшки (рис. 1) [23–27]. Подобные пилотные исследования выполняют поисковую роль и нам еще предстоит выяснить функциональное значение новых идентифицированных типов клеток, участвующих в атерогенезе.

В крови преобладают покоящиеся CD4⁺ Т-лимфоциты, экспрессирующие ингибиторы Т-клеток (*KLF2*,

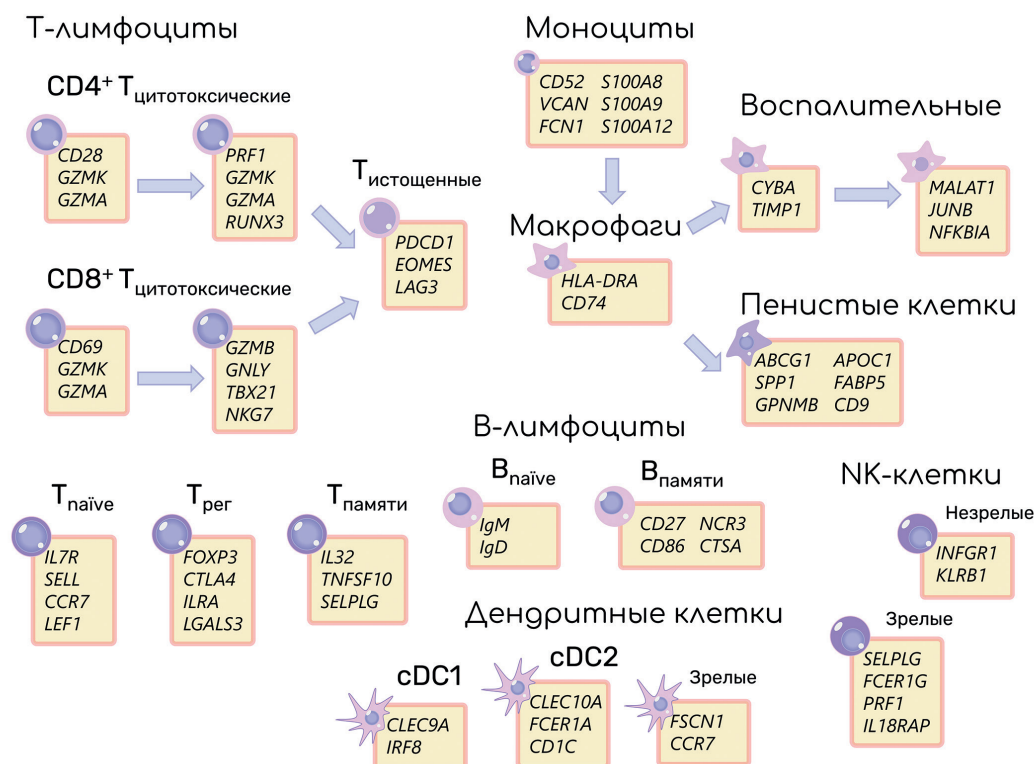


Рис. 1. Атлас основных субпопуляций клеток иммунной системы и их ключевые маркерные гены в атеросклеротической бляшке.

TXNIP). В атеросклеротической же бляшке CD4⁺ Т-лимфоциты экспрессируют, главным образом, факторы их активации, такие как *NEFATC2*, *FYN* и *ZAP70*, а также связанные с их цитотоксичностью гранзимы (*GZMA*, *GZMK*) [26]. Среди CD4⁺ Т-лимфоцитов, присутствующих в атеросклеротической бляшке, обнаружено несколько субпопуляций [28].

Т-лимфоциты с активной цитотоксической ролью подразделяются на две отдельные субпопуляции, CD4⁺CD28^{null} Т-клетки, экспрессирующие перфорин (*PRF1*), но не *CD28*, которые, как известно, весьма устойчивы к апоптозу [29] и имеют характер клональной инвазии вплоть до полной моноклональной популяции CD28^{null} Т-лимфоцитов [30]. Увеличение данной субпопуляции в крови ассоциировано с острым коронарным синдромом [31]. При этом обнаруживается другая небольшая цитотоксическая субпопуляция, которая, напротив, активно экспрессирует *CD28*, но не *PRF1*.

Предполагается, что CD28^{null} и CD28⁺ Т-клетки происходят независимо друг от друга, однако существует и другая версия, при которой CD28⁺ Т-лимфоциты являются предшественниками CD28^{null} Т-клеток, которые в ходе активации утрачивают *CD28* [32]. При этом CD28⁺ Т-лимфоциты обладают высокой пролиферативной способностью по сравнению с CD28^{null} Т-лимфоцитами [33]. Вероятнее всего, CD28⁺ Т-лимфоциты и обеспечивают высокую

клональную инвазию с последующей их активацией и утратой *CD28*.

Кроме того, в атеросклеротической бляшке хорошо обнаруживаются наивные, регуляторные и центральной памяти CD4⁺ Т-клетки, экспрессирующие, главным образом, *IL7R*, *LEF1* и *SELL* [29]. Небольшая часть Т-лимфоцитов является истощенной с активной экспрессией *EOMES*, *PDCD1* и *LAG3* [26]. Численность остальных типов CD4⁺ Т-клеток столь невелика, что в настоящий момент трудно оценить их принадлежность ввиду ограничений существующих технологий.

Неожиданной находкой оказалось то, что цитотоксические CD8⁺ Т-киллеры более значительно преобладают в атеросклеротической бляшке (46%) по сравнению с циркулирующими в крови (10%), чем ожидалось ранее [26]. В атеросклеротической бляшке обнаруживаются и CD8⁺ Т-лимфоциты с цитотоксической ролью, активно экспрессирующие гранзимы А и К [28], а также ранее неизвестную в отношении атеросклероза CD8⁺ субпопуляцию, экспрессирующую *CD69* [28, 34].

Мембранный рецептор *CD69* является антигеном ранней активации лимфоцитов [35]. Вероятно, это пул недавно мигрировавших цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов, сохранивших данный маркер активации. Среди цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов выделяется субпопуляция, активно

экспрессирующая гранзим В (*GZMB*), гранулизин (*GNLY*) и ряд других молекул (*TBX21*, *NKG7*, *ZNF683* и *CX3CR1*), но лишенных CD69. Вероятнее всего, что это вторая стадия развития цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов с видоизменением набора ферментов с утратой CD69. Однако неясно, по каким причинам они могут персистировать до стадии истощения (экспрессия *PD-1*, *EOMES* и *LAG-3*), т.к. не всегда обнаруживаются [26, 28].

Макрофаги также подразделяются на ряд специфических субпопуляций. Одна из субпопуляций макрофагов находится в фазе активации (*HLA-DRA*, *CD74*). После активации часть макрофагов принимает участие в воспалительном процессе с регуляцией активности оксидоредуктазы (*CYBA*) и с ингибитором металлопротеаз *TIMP1*. Другая субпопуляция провоспалительных макрофагов, напротив, экспрессирует гены *JUNB*, *NFKBIA*, и, в особенности, имеет высокую экспрессию *MALAT1*.

Известно, что *MALAT1* представляет собой длинную некодирующую РНК и ранее демонстрировала ассоциацию с атеросклерозом [36]. Кроме того, *MALAT1* тесно связана с развитием и прогрессированием онкологических заболеваний [37, 38]. Данная находка указывает на то, что формируется отдельная субпопуляция макрофагов, которая выполняет только воспалительную роль и не участвует в поглощении липидов, поскольку *MALAT1* показатель терминальной стадии клетки [39], в связи с чем в ряде случаев подобные клетки отбраковываются из анализа данных [28].

Помимо воспалительных макрофагов, отдельно выделяется субпопуляция макрофагов, поглощающих (экспрессируют *APOC1* и *APOE*) и аккумулирующих липиды (*PLIN2*), постепенно трансформируясь в пенистые клетки. Эти макрофаги, напротив, имеют очень низкий уровень провоспалительных сигналов (*IL-1*, *IFN*), что в целом согласуется с противовоспалительной природой пенистых клеток. Кроме макрофагов и пенистых клеток (ABCG-позитивные), поглощающих липиды, обнаруживается и субпопуляция дендритных клеток (CD1c-позитивные), экспрессирующих *CLEC10A* и *FCERIA*. Кластерный анализ также показал неоднозначную субпопуляцию клеток, напоминающую дублеты между моноцитами и Т-клетками [40], которые экспрессируют как маркеры Т-лимфоцитов (*CD3E*, *GNLY*, *FOXP3*, *CD2*), так и миелоидных клеток (*CD14*, *CD68*, *KIT*) [28]. Функциональное значение подобных Т-клеточно-моноцитарных комплексов еще предстоит выяснить.

Клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом в структуре атеросклероза

Как известно, в онтогенезе человека возникают соматические мутации в гемопоэтических стволовых клетках костного мозга, которые нередко могут приводить к лейкозам [41, 42]. Исследования, направленные на поиск драйверных генов лейкоза,

обнаружили, что в контрольных выборках также наблюдается некоторое количество циркулирующих клонов лейкоцитов, несущих соматические мутации в ряде генов, включая драйверные гены лейкемии. Поскольку эти мутации не блокируют гемопоэтическую дифференцировку, пролиферация мутантных клонов происходит свободно.

Показана прямая корреляция между количеством мутантных клонов и возрастом человека, доля которых может быть выше 10%. Кроме того, известно, что к 70 годам их доля составляет не менее 2% [43, 44]. Данное парафизиологическое состояние известно как **клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом** (КГНП).

Как и ожидалось, чем выше уровень КГНП, тем выше риск развития лейкоза и ниже выживаемость. Однако обнаружилось, что высокий уровень КГНП также значительно увеличивает риск инфаркта миокарда и инсульта по сравнению с традиционными ФР сердечно-сосудистых заболеваний (за исключением возраста) [44]. Именно потому, что нельзя предсказать будет ли в результате КГНП острое сосудистое событие или сформируется лейкоз, данное явление можно назвать **патоантагонистическим плейотропизмом** и оно не является частным случаем дистропии или обратной коморбидности, т.к. одно состояние не отменяет другое.

Для понимания КГНП необходимо разобрать несколько терминов, пересекающихся с ним. **Фракция альтернативного аллеля** (variant allele fraction, VAF) — процентное соотношение альтернативного аллеля к общему количеству просеквенированных молекул ДНК методами секвенирования нового поколения, терминологически говоря доля *ридов* альтернативного аллеля *по покрытию*. Классическим примером является обнаружение низкомозаичных соматических мутаций в онкогенах, представляющих собой "скрытую угрозу" при терапии онкологических заболеваний, т.к. они могут дать толчок развитию новых онклонов с селективным преимуществом.

Клональный гемопоэз — появление в костном мозге клонов, несущих соматические мутации, способных к клональной экспансии. **Идиопатические цитопении с неопределенным значением** — ряд необъяснимых цитопений, которые не соответствуют диагностическим критериям миелодиспластического синдрома и других гематологических нарушений, и не имеют установленного клонального происхождения. С другой стороны, под термином **идиопатические дисплазии с неопределенным потенциалом** понимаются дисплазии лейкоцитарной формулы, т.е. нарушение соотношения клеток крови, не сопровождающееся цитопенией и с не установленным клональным гемопоэзом.

Клональная цитопения с неопределенным значением отличается от КГНП тем, что наблюдается, на-

против, низкий уровень соматических мутаций (VAF <2%), ассоциированных с гематологическими неоплазиями, сопровождаемых необъяснимыми цитопениями, не попадающими под диагностические критерии миелодиспластического синдрома и других гематологических нарушений.

В целом плеiotропизм КГНП напоминает **моно-клональную гаммапатию с неопределенным значением**, при которой высокий уровень парапротеина, также случайно выявленного, способен повышать риск множественной миеломы, однако наличие некоторого уровня парапротеина встречается повсеместно. Таким образом, подобные состояния в некотором роде можно отнести к доброкачественным, однако, как и в онкологической практике, "доброкачественный" не тождественно "безвредный".

Доказательства важности КГНП для ССЗ, вероятнее всего, в будущем приведет к пересмотру предсказательных оценок риска сердечно-сосудистых осложнений. Впрочем, приставка "неопределенный потенциал" отражает суть нашей текущей несостоятельности предсказать судьбу подобных мутантных клонов, которые могут привести либо к сердечно-сосудистым осложнениям, либо к лейкозу [45, 46].

Гемопоз является ключевым связующим фактором между атерогенезом и стимулами окружающей среды [47]. Стресс, нарушение сна, травмы, инфекции стимулируют гемопоз в костном мозге, в особенности лейкоцитов, которые в силу своей специфики будут активно "заселять" атеросклеротические бляшки, способствуя тем самым воспалению [47, 48]. Вместе с тем экстрамедуллярный гемопоз и пул лейкоцитов селезенки также могут мобилизоваться в стрессовых ситуациях.

Экспериментальные работы на модельных животных показывают, что смоделированная КГНП у мышей путем создания нокаутного пула клонов по гену *Tet2* на фоне ФР атеросклероза (инактивированный *Ldlr*) приводит к ускоренному росту атеросклеротической бляшки [44, 49]. Анализ РНК-секвенирования клонов, нокаутных по гену *Tet2*, показал повышенную экспрессию проатерогенных медиаторов, включая интерлейкин-1-бета и интерлейкин-6 [41].

Список генов, способных вызывать КГНП, в настоящее время пополняется и на данный момент он включает *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *PPMD1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *TP53* и *JAK2* [50-54]. Их особенностью является ассо-

циация с развитием лейкоза. Таким образом, открытия в области изучения КГНП показали гораздо более сильную взаимосвязь между атерогенезом и онкогенезом, о которой ранее и не предполагали.

Заключение

Внедрение методов секвенирования единичных клеток, в особенности с использованием методов селекции антителами, расширяет наше представление о клеточной гетерогенности атеросклероза. С накоплением новых данных можно ожидать детализации атласа клеток иммунной системы при атеросклерозе, а также эволюцию представлений о них (патоонтогенетическую трансформацию) и понимание взаимоотношений. Наряду с этим, непрекращающаяся в своем развитии технология секвенирования генома и ее широкая доступность ставят новые задачи перед клиницистами, т.к. они все чаще будут наблюдать в своей практике КГНП.

Отсюда возникает множество вопросов, например, существуют ли мажорные мутации при КГНП, способные привести к определенному клиническому фенотипу (инфаркту миокарда или лейкозу), или в рамках омнигенетической концепции существует генетическая гетерогенность, которая не имеет фенотипически предсказательной силы? Сыграет ли существенную роль персонификация тактики лечения в зависимости от конкретного мутантного клона или, напротив, стандартизация клинических рекомендаций не окажет существенного прогресса в терапии и необходима персонификация? И в целом есть ли необходимость в элиминации мутантных клонов, и если да, то как и каким образом нужно проводить последующее диагностическое сопровождение пациента? Будет ли это выполняться по конкретно выявленному варианту или по расширенному списку мутаций, ввиду риска упущения новых мутантных клонов, или не будет альтернативы кроме как секвенировать весь геном? В настоящее время разрабатываются рекомендации по тактике ведения пациентов с КГНП, однако они сводятся, главным образом, к включению в группу риска с усиленным наблюдением [47].

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 22-25-00745.

Литература/References

- Libby P, Hansson GK. From Focal Lipid Storage to Systemic Inflammation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1594-607. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.061.
- Hansen SEJ, Madsen CM, Varbo A, et al. Low-Grade Inflammation in the Association between Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis: A Study of More Than 115000 Individuals from the General Population. *Clin Chem*. 2019;65:321-32. doi:10.1373/clinchem.2018.294926.
- Xiao L, Harrison DG. Inflammation in Hypertension. *Can J Cardiol*. 2020;36:635-47. doi:10.1016/j.cjca.2020.01.013.
- Ridker PM. A Test in Context: High-Sensitivity C-Reactive Protein. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:712-23. doi:10.1016/j.jacc.2015.11.037.
- Ketelhuth DF, Hansson GK. Adaptive Response of T and B Cells in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118:668-78. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306427.
- Hansson GK. Inflammation and Atherosclerosis: The End of a Controversy. *Circulation*. 2017;136:1875-7. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313591.
- Baylis RA, Gomez D, Mallat Z, et al. The CANTOS Trial: One Important Step for Clinical Cardiology but a Giant Leap for Vascular Biology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:e174-e177. doi:10.1161/ATVBAHA.117.310097.

8. Hansson E. Primary astroglial cultures. A biochemical and functional evaluation. *Neurochem Res.* 1986;11:759-67. doi:10.1007/BF00965202.
9. Tang J, van PN, Kastenmüller W, Germain RN. The future of immunoimaging—deeper, bigger, more precise, and definitively more colorful. *Eur J Immunol.* 2013;43:1407-12. doi:10.1002/eji.201243119.
10. Galkina E, Kadl A, Sanders J, et al. Lymphocyte recruitment into the aortic wall before and during development of atherosclerosis is partially L-selectin dependent. *J Exp Med.* 2006;203:1273-82. doi:10.1084/jem.20052205.
11. Cole JE, Park I, Ahern DJ, et al. Immune cell census in murine atherosclerosis: cytometry by time of flight illuminates vascular myeloid cell diversity. *Cardiovasc Res.* 2018;114:1360-71. doi:10.1093/cvr/cvy109.
12. Winkels H, Ehinger E, Vassallo M, et al. Atlas of the Immune Cell Repertoire in Mouse Atherosclerosis Defined by Single-Cell RNA-Sequencing and Mass Cytometry. *Circ Res.* 2018;122:1675-88. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.312513.
13. Robbins CS, Hilgendorf I, Weber GF, et al. Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis. *Nat Med.* 2013;19:1166-72. doi:10.1038/nm.3258.
14. Yurdagül AJ, Doran AC, Cai B, et al. Mechanisms and Consequences of Defective Effectorcytosis in Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2017;4:86. doi:10.3389/fcvm.2017.00086.
15. Lichtman AH, Binder CJ, Tsimikas S, et al. Adaptive immunity in atherogenesis: new insights and therapeutic approaches. *J Clin Invest.* 2013;123:27-36. doi:10.1172/JCI63108.
16. Gisterá A, Hansson GK. The immunology of atherosclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:368-80. doi:10.1038/nrneph.2017.51.
17. Swirski FK, Libby P, Aikawa E, et al. Ly-6Chi monocytes dominate hypercholesterolemia-associated monocytosis and give rise to macrophages in atheromata. *J Clin Invest.* 2007;117:195-205. doi:10.1172/JCI29950.
18. Tacke F, Alvarez D, Kaplan TJ, et al. Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 2007;117:185-94. doi:10.1172/JCI28549.
19. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118:692-702. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306361.
20. Kubo T, Maehara A, Mintz GS, et al. The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1590-7. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.078.
21. Deliaris EN. Intravascular ultrasound virtual histology derived thin cap fibroatheroma now you see it, now you don't. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1598-9. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.069.
22. Vergallo R, Crea F. Atherosclerotic Plaque Healing. *N Engl J Med.* 2020;383:846-57. doi:10.1056/NEJMr2000317.
23. Williams JW, Winkels H, Durant CP, et al. Single Cell RNA Sequencing in Atherosclerosis Research. *Circ Res.* 2020;126:1112-26. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315940.
24. Kalluri AS, Vellarikall SK, Edelman ER, et al. Single-Cell Analysis of the Normal Mouse Aorta Reveals Functionally Distinct Endothelial Cell Populations. *Circulation.* 2019;140:147-63. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038362.
25. Kalucka J, de Rooij LPMH, Goveia J, et al. Single-Cell Transcriptome Atlas of Murine Endothelial Cells. *Cell.* 2020;180:764-79.e20. doi:10.1016/j.cell.2020.01.015.
26. Fernandez DM, Rahman AH, Fernandez NF, et al. Single-cell immune landscape of human atherosclerotic plaques. *Nat Med.* 2019;25:1576-88. doi:10.1038/s41591-019-0590-4.
27. Wirka RC, Wagh D, Paik DT, et al. Atheroprotective roles of smooth muscle cell phenotypic modulation and the TCF21 disease gene as revealed by single-cell analysis. *Nat Med.* 2019;25:1280-9. doi:10.1038/s41591-019-0512-5.
28. Depuydt MAC, Prange KHM, Slenders L, et al. Microanatomy of the Human Atherosclerotic Plaque by Single-Cell Transcriptomics. *Circ Res.* 2020;127:1437-55. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316770.
29. Kovalcsik E, Antunes RF, Baruah P, et al. Proteasome-mediated reduction in proapoptotic molecule Bim renders CD4⁺CD28null T cells resistant to apoptosis in acute coronary syndrome. *Circulation.* 2015;131:709-20. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013710.
30. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2000;101:2883-8. doi:10.1161/01.cir.101.25.2883.
31. Téó FH, de ORT, Mamoni RL, et al. Characterization of CD4⁺CD28null T cells in patients with coronary artery disease and individuals with risk factors for atherosclerosis. *Cell Immunol.* 2013;281:11-9. doi:10.1016/j.cellimm.2013.01.007.
32. Horiuchi T, Hirokawa M, Kawabata Y, et al. Identification of the T cell clones expanding within both CD8⁺CD28⁺ and CD8⁺CD28⁻ T cell subsets in recipients of allogeneic hematopoietic cell grafts and its implication in post-transplant skewing of T cell receptor repertoire. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27:731-9. doi:10.1038/sj.bmt.1702859.
33. Scheuring UJ, Sabzevari H, Theofilopoulos AN. Proliferative arrest and cell cycle regulation in CD8⁺CD28⁻ versus CD8⁺CD28⁺ T cells. *Hum Immunol.* 2002;63:1000-9. doi:10.1016/s0198-8859(02)00683-3.
34. Martín P, Blanco-Domínguez R, Sánchez-Díaz R. Novel human immunomodulatory T cell receptors and their double-edged potential in autoimmunity, cardiovascular disease and cancer. *Cell Mol Immunol.* 2021;18:919-35. doi:10.1038/s41423-020-00586-4.
35. Sancho D, Gómez M, Sánchez-Madrid F. CD69 is an immunoregulatory molecule induced following activation. *Trends Immunol.* 2005;26:136-40. doi:10.1016/j.it.2004.12.006.
36. Cremer S, Michalik KM, Fischer A, et al. Hematopoietic Deficiency of the Long Noncoding RNA MALAT1 Promotes Atherosclerosis and Plaque Inflammation. *Circulation.* 2019;139:1320-34. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029015.
37. Zhao M, Wang S, Li Q, et al. MALAT1: A long non-coding RNA highly associated with human cancers. *Oncol Lett.* 2018;16:19-26. doi:10.3892/ol.2018.8613.
38. Liu J, Peng WX, Mo YY, et al. MALAT1-mediated tumorigenesis. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2017;22:66-80. doi:10.2741/4472.
39. Zhang B, Arun G, Mao YS, et al. The lncRNA Malat1 is dispensable for mouse development but its transcription plays a cis-regulatory role in the adult. *Cell Rep.* 2012;2:111-23. doi:10.1016/j.celrep.2012.06.003.
40. Burel JG, Pomaznoy M, Lindstrom ACS, et al. Circulating T cell-monocyte complexes are markers of immune perturbations. *Elife.* 2019;8. doi:10.7554/eLife.46045.
41. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med.* 2014;371:2488-98. doi:10.1056/NEJMoa1408617.
42. Genovese G, Köhler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med.* 2014;371:2477-87. doi:10.1056/NEJMoa1409405.
43. Busque L, Buscariet M, Mollica L, et al. Concise Review: Age-Related Clonal Hematopoiesis: Stem Cells Tempting the Devil. *Stem Cells.* 2018;36:1287-94. doi:10.1002/stem.2845.
44. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:111-21. doi:10.1056/NEJMoa1701719.
45. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2015;126:9-16. doi:10.1182/blood-2015-03-631747.
46. Libby P, Sidlow R, Lin AE, et al. Clonal Hematopoiesis: Crossroads of Aging, Cardiovascular Disease, and Cancer: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:567-77. doi:10.1016/j.jacc.2019.06.007.
47. Schloss MJ, Swirski FK, Nahrendorf M. Modifiable Cardiovascular Risk, Hematopoiesis, and Innate Immunity. *Circ Res.* 2020;126:1242-59. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.315936.
48. Libby P, Nahrendorf M, Swirski FK. Leukocytes Link Local and Systemic Inflammation in Ischemic Cardiovascular Disease: An Expanded Cardiovascular Continuum. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1091-103. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.048.
49. Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science.* 2017;355:842-7. doi:10.1126/science.aag1381.
50. Abelson S, Collord G, Ng SWK, et al. Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. *Nature.* 2018;559:400-4. doi:10.1038/s41586-018-0317-6.
51. Desai P, Mencia-Trinchant N, Savenkov O, et al. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis. *Nat Med.* 2018;24:1015-23. doi:10.1038/s41591-018-0081-z.
52. Sellar RS, Jaiswal S, Ebert BL. Predicting progression to AML. *Nat Med.* 2018;24:904-6. doi:10.1038/s41591-018-0114-7.
53. Dorsheimer L, Assmus B, Rasper T, et al. Association of Mutations Contributing to Clonal Hematopoiesis With Prognosis in Chronic Ischemic Heart Failure. *JAMA Cardiol.* 2019;4:25-33. doi:10.1001/jamacardio.2018.3965.
54. Libby P, Jaiswal S, Lin AE, et al. CHIPping Away at the Pathogenesis of Heart Failure. *JAMA Cardiol.* 2019;4:5-6. doi:10.1001/jamacardio.2018.4039.



Плейотропный эффект полиморфного аллельного варианта rs2230806 гена ABCA1 при сердечно-сосудистых заболеваниях (обзор литературы)

Никулин Д. А.^{1,2}, Чернова А. А.^{1,2}, Никулина С. Ю.¹, Максимов В. Н.³

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов с разнообразной сердечно-сосудистой патологией — грозное осложнение, вклад в развитие которого могут вносить как факторы среды, так и генетические факторы, представления о которых необходимы для определения тактики лечения и прогнозирования течения заболевания. В статье представлен краткий обзор исследований генетических предикторов ОНМК, в частности ассоциации полиморфного аллельного варианта rs2230806 гена ABCA1 и риск развития ОНМК у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Целенаправленных исследований ассоциаций полиморфизма rs2230806 гена ABCA1 с цереброваскулярными заболеваниями в Российской Федерации, кроме исследований в нашем университете, обнаружить не удалось.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, генетические маркеры, SNP, хромосома 9, сердечно-сосудистые заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск; ³Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Никулин Д. А.* — к.м.н., ассистент кафедры медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0003-1591-035X, Чернова А. А. — д.м.н., профессор ка-

федры факультетской терапии, руководитель отдела науки и инноваций, ORCID: 0000-0003-2977-1792, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-3157-7019.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
nevrokgma@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОНП — однонуклеотидные последовательности, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ФР — фактор риска, ХС — холестерин.

Рукопись получена 21.07.2022

Рецензия получена 23.08.2022

Принята к публикации 29.08.2022



Для цитирования: Никулин Д. А., Чернова А. А., Никулина С. Ю., Максимов В. Н. Плейотропный эффект полиморфного аллельного варианта rs2230806 гена ABCA1 при сердечно-сосудистых заболеваниях (обзор литературы). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5127. doi:10.15829/1560-4071-2022-5127. EDN DINISV

Pleiotropic effect of the ABCA1 rs2230806 polymorphism in cardiovascular diseases: a literature review

Nikulin D. A.^{1,2}, Chernova A. A.^{1,2}, Nikulina S. Yu.¹, Maksimov V. N.³

Cerebrovascular accident (CVA) in patients with various cardiovascular diseases is a life-threatening complication, the development of which can be contributed by both environmental and genetic factors, the understanding of which is necessary to determine the tactics of treatment and predict the disease course. The article presents a brief review of studies on genetic predictors of CVA, in particular the association of the ABCA1 rs2230806 polymorphism and the risk of CVA in cardiovascular patients. Targeted studies of associations of the ABCA1 rs2230806 polymorphism with cerebrovascular diseases in the Russian Federation, except for studies at our university, could not be found.

Keywords: cerebrovascular accident, genetic markers, SNP, chromosome 9, cardiovascular diseases.

Relationships and Activities: none.

¹V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk; ³Research Institute of Internal

and Preventive Medicine — a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Nikulin D. A.* ORCID: 0000-0003-1591-035X, Chernova A. A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-3157-7019.

*Corresponding author:
nevrokgma@mail.ru

Received: 21.07.2022 **Revision Received:** 23.08.2022 **Accepted:** 29.08.2022

For citation: Nikulin D. A., Chernova A. A., Nikulina S. Yu., Maksimov V. N. Pleiotropic effect of the ABCA1 rs2230806 polymorphism in cardiovascular diseases: a literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5127. doi:10.15829/1560-4071-2022-5127. EDN DINISV

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Геномная медицина обеспечивает возможность идентифицировать молекулярные механизмы, лежащие в основе заболеваний, выделить латентные варианты болезней, которые не верифицируются клинически на определенном этапе жизни человека.

Что нового?

- В статье обсуждаются вопросы, касающиеся роли и выявления ассоциаций однонуклеотидного варианта rs2230806 гена *ABCA1* с развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Выполнение вышеуказанного молекулярно-генетического исследования в семьях пробандов с ОНМК позволит осуществлять меры первичной профилактики у членов семьи при наличии высокого генетического риска болезни.

Возможный вклад в клиническую практику

- Молекулярно-генетический анализ rs2230806 гена *ABCA1* в ядерных семьях с ОНМК позволит идентифицировать индивидов с генетическим риском развития данной патологии.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) вносит значимый вклад в структуру общей смертности в Российской Федерации и достигает 21,4%. Традиционные факторы риска (ФР) окружающей среды в развитии ОНМК неплохо изучены¹. В настоящее время с использованием методов современной статистики и математического моделирования на основе средовых ФР развития инсульта созданы рискометры, определяющие персональный риск формирования инсульта [1]. Существуют рекомендации Всемирной организации по борьбе с инсультом по применению рискометра инсульта в клинической практике [2]. Однако считать персональной оценку риска развития инсульта, полученную только на основе традиционных ФР окружающей среды, не вполне правильно. Несомненно, что наследственно обусловленные ФР откорректируют чувствительность и специфичность персонализированных рискометров инсульта.

¹ Денисов И. Н. Диагностика и тактика при инсульте в условиях общей врачебной практики, включая первичную и вторичную профилактику. Клинические рекомендации утверждены на IV Всероссийском съезде врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации. 2013, стр. 1-33.

Key messages

What is already known about the subject?

- Genomic medicine provides an opportunity to identify the molecular mechanisms underlying diseases and to verify diseases in latent periods.

What might this study add?

- The article discusses issues related to the role and identification of associations of the *ABCA1* rs2230806 polymorphism with cerebrovascular accidents in patients with cardiovascular disease. The implementation of the above molecular genetic study in the families of probands with cerebrovascular accident will allow the implementation of primary prevention measures in family members with a high genetic risk of the disease.

How might this impact on clinical practice?

- Molecular genetic analysis of *ABCA1* rs2230806 polymorphism in nuclear families with cerebrovascular accidents will identify individuals with its high genetic risk.

Ассоциации однонуклеотидного варианта rs2230806 гена *ABCA1* с развитием ОНМК при сердечно-сосудистой патологии

Однонуклеотидный вариант rs2230806 (C>T или G>A по обратной цепи) локализован на длинном плече 9 хромосомы в позиции 104858586 (GRCh38.p12), в локусе гена *ABCA1*. Ген *ABCA1* занимает 149 т.п.н., включает 50 экзонов размером от 33 до 249 пар оснований, 62 повторяющихся последовательности Alu в 49 интронах. В промоторной области *ABCA1* верифицировано 7 предполагаемых сайтов связывания SP1 (189906), 4 стеринных регуляторных элемента (SRE), сходных с SRE промоторной областью рецептора липопротеидов низкой плотности (ЛНП) (LDLR; 606945), островок CpG, возможный слабый ТАТА-бокс и сайты связывания для нескольких других факторов транскрипции. Данный ген кодирует белок, обеспечивающий перенос липидов через клеточные мембраны (АТФ-связывающий кассетный транспортер 1). Он входит в группу транспортных АТФаз. Количество аминокислот в составе данного гена — 2261. *ABCA1* — белок, имитирующий "холестериновую помпу", которая обеспечивает выведение липидов из клетки и перенос холестерина (ХС) и фосфолипидов от клеточной мембраны к аполипопротеинам для последующего образования незрелых липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Одним из наиболее изученных является аллельный вариант rs2230806 (R219K); но следует отметить, что

сведения о фенотипах атеросклеротического процесса на основе данного генетического полиморфизма по-прежнему следует изучать, т.к. полученные факты противоречивы.

В доступной нам литературе найден единственный российский литературный источник, указывающий на выявление ассоциации семейной гиперхолестеринемии с аллельным вариантом rs2230806 гена *ABCA1* [3].

Ассоциация полиморфизма rs2230806, согласно данным метаанализов, выявлена с высоким уровнем ХС ЛВП и более низким уровнем триглицеридов и ХС ЛНП в общей популяции. Это позволило предположить, что возможно снижение риска ишемической болезни сердца (ИБС) у носителей аллельного варианта А. Носительство полиморфных вариантов в этом гене влияет на уровни ЛВП и аполипопротеина А-1 и, таким образом, влияет на риск развития атеросклероза [4].

В 2011г в современной литературе был представлен метаанализ, подтвердивший генетическую связь между rs2230806 гена *ABCA1* и высокой вероятностью развития ИБС. В данный метаанализ вошли 22 исследования с 6597 пациентами с ИБС и 15369 лиц контрольной группы. В результате генетического исследования образцов ДНК этих пациентов было выявлено, что аллель А rs2230806 гена *ABCA1* является генетическим ФР более высокого уровня ЛВП у азиатов и, соответственно, снижает риск (отношение шансов (ОШ) 0,76, доверительный интервал (ДИ): 0,68-0,85, $p=3,78e-07$) ИБС у лиц азиатской расы. Кроме того, в данном исследовании оценивалось влияние носительства этого гена на эффект холестеринснижающих препаратов. В исследование вошли 5 тыс. пациентов со средним уровнем ХС ЛНП. На этапе скрининга они случайным образом были распределены на 2 группы: половина пациентов получала плацебо, вторая половина пациентов — холестеринснижающую терапию ежедневно в среднем в течение 4,5 лет. Первичной конечной точкой было опасное коронарное событие, которое включало нефатальный инфаркт миокарда и смерть от ИБС. Частоты первичной конечной точки составляли 10,4% в группе плацебо и 5,7% в группе, где проводилась холестеринснижающая терапия, с абсолютным и относительным снижением на 4,7% и 45%, соответственно, причем носительство аллеля А rs2230806 гена *ABCA1* ассоциировалось с более значимым влиянием на холестеринснижающую терапию [5].

Молекулярно-генетическое исследование на европеоидах подтвердило ассоциацию аллеля А гена *ABCA1* у лиц с ишемическим инсультом (ИИ). В данное исследование вошли 400 пациентов с ИИ и 487 пациентов контрольной группы. Данное исследование подтвердило роль гена *ABCA1* как генетического предиктора риска развития ИИ. В ходе данного ис-

следования было также определено, что носительство аллеля А гена *ABCA1* может влиять на липидный профиль сыворотки крови [6].

Молекулярно-генетическое исследование rs2230806 гена *ABCA1* было также проведено у 5414 пациентов с ИБС, которые являлись участниками еще одного проспективного исследования, в котором пациенты на протяжении 3,2 лет получали 40 мг правастатина или плацебо. При завершении исследования был рассчитан коэффициент риска для нового сердечно-сосудистого события у данной группы пациентов (инфаркт миокарда, инсульт, смерть в результате ИБС). В результате данного анализа оказалось, что носители редкого варианта rs2230806 на фоне лечения правастатином имеют гораздо меньшее снижение риска развития острых сердечно-сосудистых событий, чем те пациенты, у которых данный вариант отсутствует [7].

Полиморфный вариант rs2230806 гена *ABCA1* изучался и в качестве генетического предиктора болезней периферических сосудов. Обследовали 113 пациентов без сахарного диабета (СД) с поражением периферических артерий, возраст пациентов составил 45 лет. Из 113 включенных в исследование пациентов — 64 пациента с окклюзией периферических артерий, 49 пациентов — с облитерирующим тромбангиитом. В исследование был включен 241 пациент контрольной группы без заболеваний периферических артерий. Не было выявлено статистически значимых различий между полиморфным вариантом rs2230806 гена *ABCA1* и заболеваниями периферических артерий [8].

В доступной нам литературе представлен ряд научных работ, подтвердивших ассоциацию этого полиморфизма с нарушениями липидного обмена [9-13].

Интересны исследования, подтвердившие ассоциацию однонуклеотидной последовательности (ОНП) rs2230806 гена *ABCA1* с болезнью Альцгеймера и СД 2 типа [14].

Учитывая то, что данный ген кодирует белок, осуществляющий транспорт липидов через клеточные мембраны, полиморфный вариант rs2230806 гена *ABCA1* был оценен как потенциальный маркер заболеваний, базовых в отношении развития атеросклероза.

Пионером подобных исследований по верификации ассоциации rs2230806 гена *ABCA1* с ИИ и ИБС было исследование болгарских ученых в 2006г. Была доказана статистически значимая ассоциация этого ОНП и с ИБС, и с ИИ [15].

Исследование по выявлению ассоциации rs2230806 гена *ABCA1* с развитием ИБС было проведено в Саудовской Аравии. В данное исследование было включено 520 пациентов (315 пациентов с ИБС и 205 человек контрольной группы без ИБС). Было проведено генотипирование 5 ОНП, в этот список входил и rs2230806 в гене *ABCA1*. Полиморфизмы rs2383206

и rs10757278 доказали значимую связь с 2- и 3-сосудистым поражением коронарных артерий ($p=0,003$ и $0,006$, соответственно). Ассоциации rs2230806 с ИБС и поражением коронарных артерий доказано не было [16, 17].

Подобный материал исследования был представлен и китайскими учеными (проводилось выявление ассоциации полиморфизма rs2230806 гена *ABCA1* с развитием ИБС). В данное исследование были включены 442 пациента с ИБС и 217 пациентов контрольной группы без ИБС. Для оценки тяжести ИБС использовали шкалу Gensini, учитывали количество стенозированных коронарных сосудов и степень коронарного стеноза. Аллель А и гомозиготный генотип АА полиморфизма rs2230806 доказаны как генетические предикторы риска развития ИБС. У пациентов с данным генотипом показатели триглицеридов, ХС ЛНП и мочевой кислоты были выше, чем у лиц с гетерозиготным генотипом GA. Связи с тяжестью ИБС согласно шкале Gensini выявлено не было [18].

ABCA1 — основной ген обратного пути транспорта ХС, АТФ-связывающий кассетный переносчик, играющий значимую роль в патогенезе ИБС. Полиморфизм rs2230806В гена *ABCA1* — это самый изученный полиморфизм этого гена, но его функциональная роль до сих пор противоречива, в частности, в отношении ИБС. В литературе опубликован метаанализ, основанный на материалах баз данных PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library, Google Scholar, China National Knowledge Infrastructure и Wan Fang до 28 июня 2019г. В данный метаанализ были включены 43 исследования, суммарно 34348 человек (14085 пациентов с ИБС и 20263 пациента контрольной группы без ИБС). Согласно данному метаанализу, было выявлено, что носительство аллеля А rs223086 в общей популяции значительно снижает риск ИБС (ОШ 0,745, 95% ДИ: 0,687–0,809, $p<0,001$). Однако при распределении по этническому принципу значимость различий была доказана для азиатских популяций (ОШ 0,686, 95% ДИ: 0,633–0,744, $p<0,001$), стала пограничной для пациентов европеоидной расы (ОШ 0,887, 95% ДИ: 0,786–1,001, $p=0,051$), в других популяциях и этносах статистически значимых различий выявлено не было (ОШ 0,851, 95% ДИ: 0,558–1,297, $P=0,452$) [19].

Остается неоднозначной и противоречивой функциональная роль полиморфизма rs2230806 гена *ABCA1* и в отношении ассоциации полиморфизма этого гена с нарушениями липидного обмена. В мировой литературе представлен метаанализ 62 исследований, включающий 48452 пациента с нарушениями липидного обмена. В результате проведенного молекулярно-генетического анализа было установлено, что носители аллеля А полиморфизма rs2230806 имели статистически значимые более высокие уровни ХС ЛВП ($p<0,001$) и более низкие уровни ХС

ЛНП ($p=0,03$) и триглицеридов ($p<0,01$), чем носители генотипа GG [19].

В литературе также представлены противоречивые данные о связи полиморфизма гена *ABCA1* с развитием ИИ. Поэтому исследователями был реализован метаанализ статей, опубликованных до марта 2017г — 79 исследований. Результаты метаанализа показали, что в доминантной модели rs2230806 гена *ABCA1* (ОШ 1,31) был статистически значимо ассоциирован с ИИ. Этот метаанализ доказал значимую связь гомозиготного генотипа GG rs2230806 гена *ABCA1* с повышенным риском ИИ [20].

Плейотропия — это важная функция генов. Подобным свойством обладает и ген *ABCA1*, который является мембранным белком, участвующим в обмене ХС и в секреции инсулина клетками островков Лангерганса. В современной литературе представлен метаанализ по выявлению ассоциации этого ОНП с СД 2 типа с использованием пяти генетических моделей: аллельная, рецессивная, доминантная и гетерозиготная — 2755 пациентов с СД 2 типа (основная группа) и 16635 пациентов без СД (контрольная группа). Исследования проводились на азиатской популяции. Во всех генетических моделях rs2230806 гена *ABCA1* имел статистически значимую связь с СД 2 типа: аллельная (ОШ 0,78, 95% ДИ: 0,61–0,98), рецессивная (ОШ 0,73, 95% ДИ: 0,55–0,97), доминантная (ОШ 0,62, 95% ДИ: 0,41–0,96) и гетерозиготная (ОШ 0,78, 95% ДИ: 0,61–0,99). Таким образом, люди среднего и пожилого возраста азиатского происхождения с минорным аллелем А rs2230806 гена *ABCA1* имеют более низкий риск развития СД 2 типа. Кроме вышеперечисленных заболеваний, ген *ABCA1* проверяли на ассоциацию со 101 заболеванием. Больше всего исследований по выявлению ассоциаций с ИБС, СД 2 типа, болезнью Альцгеймера, инфарктом миокарда, дислипидемией, ожирением, атеросклерозом, метаболическим синдромом, открытоугольной глаукомой, инсультом и т.д.²

Заключение

ОНМК представляет собой одно из наиболее серьезных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, т.к. является основной неврологической причиной инвалидизации и смертности взрослого населения, а также приводит к снижению когнитивных функций и деменции. Мультифакторный характер заболевания побуждает исследователей к поиску новых генетических вариаций, ответственных за увеличение риска ОНМК у пациентов с той или иной кардиологической патологией. Расширение спектра генетических маркеров ОНМК может способствовать улучшению стратификации риска заболевания

² Public Health Genomics and Precision Health Knowledge Base: Centers for Disease Control and Prevention. <https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/phgHome.action?action=home>.

и целенаправленной и своевременной профилактики у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. В последние годы в целом ряде научных исследований определили гены, в той или иной степени детерминирующие развитие ОНМК. В нашей статье представлен обзор литературы, показывающий ассоциативные связи rs2230806 с ИИ и сердечно-сосудистыми заболеваниями. К сожалению, это рабо-

ты преимущественно зарубежных авторов. Поэтому представленный обзор литературы, несомненно, будет стимулировать наших российских ученых к решению этой важной для общества проблемы.

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

Литература/References

- Krishnamurthi R, Hale L, Barker-Collo S, et al. Mobile technology for primary stroke prevention. *Stroke*. 2019;50:196-98. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023058.
- Brainin M, Feigin VL, Norrving B, et al. The World stroke organization's declaration for worldwide primary stroke and dementia prevention. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2020;14(3):5-9. (In Russ.) Брайнин М., Фейгин В.Л., Норрвинг Б. Декларация по глобальной первичной профилактике инсульта и деменции Всемирной организации по борьбе с инсультом. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020;14(3):5-10. doi:10.25692/ACEN.2020.3.1.
- Smirnov GP, Rozhkova TA, Zybareva MY, et al. The impact of the allelic variant rs2230806 of the ABCA1 gene on phenotypic expression of familial hypercholesterolemia. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2018;4(33):36-42. (In Russ.) Смирнов Г.П., Рожкова Т.А., Зубарева М.Ю. и др. Влияние аллельного варианта rs2230806 гена ABCA1 на фенотипические проявления семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2018;4(33):36-42.
- Ghaznavi H, Aali E, Soltanpour MS. Association Study of the ATP — Binding Cassette Transporter A1 (ABCA1) Rs2230806 Genetic Variation with Lipid Profile and Coronary Artery Disease Risk in an Iranian Population. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(2):274-9. doi:10.3889/oamjms.2018.063.
- Ma XY, Liu JP, Song ZY. Associations of the ATP-binding cassette transporter A1 R219K polymorphism with HDL-C level and coronary artery disease risk: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;215(2):428-34. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.008.
- Pasdar A, Yadegarfar G, Cumming A, et al. The effect of ABCA1 gene polymorphisms on ischaemic stroke risk and relationship with lipid profile. *BMC Med Genet*. 2007;6(8):30. doi:10.1186/1471-2350-8-30.
- Akao H, Polisecki E, Schaefer EJ, et al. ABCA1 gene variation and heart disease risk reduction in the elderly during pravastatin treatment. *Atherosclerosis*. 2014;235(1):176-81. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.030.
- Bérard AM, Bedel A, Le Trequesser R, et al. Novel risk factors for premature peripheral arterial occlusive disease in non-diabetic patients: a case-control study. *PLoS One*. 2013;8(3):e37882. doi:10.1371/journal.pone.0037882.
- Hodoğlugil U, Williamson DW, Huang Y, et al. Common polymorphisms of ATP binding cassette transporter A1, including a functional promoter polymorphism, associated with plasma high density lipoprotein cholesterol levels in Turks. *Atherosclerosis*. 2005;183(2):199-212. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.004.
- Kolovou V, Marvaki A, Karakosta A, et al. Association of gender, ABCA1 gene polymorphisms and lipid profile in Greek young nurses. *Lipids Health Dis*. 2012;11:62. doi:10.1186/1476-511X-11-62.
- Kolovou V, Kolovou G, Marvaki A, et al. ATP-binding cassette transporter A1 gene polymorphisms and serum lipid levels in young Greek nurses. *Lipids Health Dis*. 2011;10:56. doi:10.1186/1476-511X-10-56.
- Au A, Griffiths LR, Irene L, et al. The impact of APOA5, APOB, APOC3 and ABCA1 gene polymorphisms on ischemic stroke: Evidence from a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2017;265:60-70. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.003.
- Geller AS, Polisecki EY, Diffenderfer MR, et al. Genetic and secondary causes of severe HDL deficiency and cardiovascular disease. *Journal of Lipid Research*. 2018;59(12):2421-35. doi:10.1194/jlr.M088203.
- Haghighizadeh P, Ramachandran V, Etemad A, et al. Association of ATP-binding cassette transporter A1 gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus among Malaysians. *Journal of Diabetes Research*. 2015;2015:289846. doi:10.1155/2015/289846.
- Andrikovics H, Pongrácz E, Kalina E, et al. Decreased frequencies of ABCA1 polymorphisms R219K and V771M in Hungarian patients with cerebrovascular and cardiovascular diseases. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21(4):254-9. doi:10.1159/000091223.
- Bogari NM, Allam RM, Bouazzaoui A, et al. Coronary artery disease: association study of 5 loci with angiographic indices of disease severity. *Dis Markers*. 2021;2021:5522539. doi:10.1155/2021/5522539.
- Lu Z, Luo Z, Jia A, et al. Effects of ABCA1 gene polymorphisms on risk factors, susceptibility and severity of coronary artery disease. *Postgrad Med J*. 2020;96(1141):666-73. doi:10.1136/postgradmedj-2019-136917.
- Fan Q, Zhu Y, Zhao F. Association of rs2230806 in ABCA1 with coronary artery disease: An updated meta-analysis based on 43 research studies. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(4):e18662. doi:10.1097/MD.00000000000018662.
- Lu Z, Luo Z, Jia A, et al. Associations of the ABCA1 gene polymorphisms with plasma lipid levels: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(50):e13521. doi:10.1097/MD.00000000000013521.
- Jung D, Cao S, Liu M, et al. A Meta-analysis of the associations between the ATP-binding cassette transporter ABCA1 R219K. *Horm Metab Res*. 2018;50(4):308-16. doi:10.1055/a-0583-0201.

Генетические факторы развития тромбоэмболии легочной артерии

Крючкова Н. М.^{1,2}, Чернова А. А.^{1,4}, Никулина С. Ю.¹, Максимов В. Н.³

В статье представлен литературный обзор, посвященный изучению взаимосвязи генетических вариаций полиморфизмов генов *FGA*, *FGB*, *F2*, *F5*, *PAI*, *ITGA2* с развитием тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Делаются выводы о том, что генетически детерминированными факторами развития ТЭЛА в большей степени являются мутации генов *F2*, *F5*, *PAI*, *ITGA2*. Имеется положительная корреляция между наличием сочетанных генетических мутаций и развитием ТЭЛА. Изучение аллельного полиморфизма генов гемостаза позволяет прогнозировать заболевания, ассоциированные с нарушениями системы гемостаза, в т.ч. и с ТЭЛА.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, ген, мутация Лейдена, генотип, полиморфизм, *F2*, *F5*, *PAI*, *ITGA2*.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²КГБУЗ Краевая клиническая больница, Красноярск; ³Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск; ⁴ФГБУ Федерального Сибирского научно-клинического центра ФМБА России, Красноярск, Россия.

Крючкова Н. М.* — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-3621-0870, Чернова А. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии; руководитель науки и инноваций, ORCID: 0000-0003-2977-1792, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-3157-7019.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nina_curious@mail.ru

ВТЭ — венозная тромбоэмболия, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 30.07.2022

Рецензия получена 23.08.2022

Принята к публикации 29.08.2022



Для цитирования: Крючкова Н. М., Чернова А. А., Никулина С. Ю., Максимов В. Н. Генетические факторы развития тромбоэмболии легочной артерии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5173. doi:10.15829/1560-4071-2022-5173. EDN DIXNVO

Genetic factors in the development of pulmonary embolism

Kryuchkova N. M.^{1,2}, Chernova A. A.^{1,4}, Nikulina S. Yu.¹, Maksimov V. N.³

The article presents a literature review on the study of the relationship of *FGA*, *FGB*, *F2*, *F5*, *PAI*, *ITGA2* gene polymorphisms with the development of pulmonary embolism (PE). We concluded that genetic factors in the development of PE are to a greater extent mutations in the *F2*, *F5*, *PAI*, *ITGA2* genes. There is a positive correlation between the presence of combined genetic mutations and the development of PE. The study of allelic polymorphism of hemostasis genes makes it possible to predict coagulation system disorders, including PE.

Keywords: pulmonary embolism, gene, Factor V Leiden mutation, genotype, polymorphism, *F2*, *F5*, *PAI*, *ITGA2*.

Relationships and Activities: none.

¹V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk; ³Research Institute of Internal and Preventive

Medicine — a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; ⁴Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia.

Kryuchkova N. M.* ORCID: 0000-0003-3621-0870, Chernova A. A. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-3157-7019.

*Corresponding author: nina_curious@mail.ru

Received: 30.07.2022 **Revision Received:** 23.08.2022 **Accepted:** 29.08.2022

For citation: Kryuchkova N. M., Chernova A. A., Nikulina S. Yu., Maksimov V. N. Genetic factors in the development of pulmonary embolism. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5173. doi:10.15829/1560-4071-2022-5173. EDN DIXNVO

Проблема венозных тромбоэмболических осложнений является актуальной в современной медицине. Это обусловлено не только тяжестью течения и высокой летальностью, но и наличием ряда трудностей в своевременной диагностике данного осложнения. Согласно мировой статистике, в структуре летальности от сердечно-сосудистых заболеваний венозная тромбоэмболия (ВТЭ) занимает 3 место после инфаркта миокарда и инсульта.

ВТЭ представлена тромбозом глубоких вен (ТГВ) и собственно тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). ТЭЛА нередко является летальным осложнением ТГВ. Около 65% пациентов с ВТЭ имеют изолированный ТГВ, в то время как у 30% пациентов развивается ТЭЛА. Практическая значимость проблемы ТЭЛА обусловлена увеличением случаев легочных эмболий при таких патологиях и состояниях, как травмы, онкологические заболевания,

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Исследование полиморфизмов генов позволяет определить предрасположенность и прогнозировать многие заболевания, в т.ч. и такое тяжелое осложнение, как тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Что нового?

- В статье рассматриваются вопросы, касающиеся выявления ассоциаций генетических вариантов полиморфизмов генов (*FGA*, *FGB*, *F2*, *F5*, *PAI*, *ITGA2*) с риском развития ТЭЛА. В большей степени генетически детерминированными факторами риска развития ТЭЛА можно считать точечные мутации генов *F2*, *F5*, *PAI*, *ITGA2*. Сочетание 2 и более мутантных гаплотипов чаще встречается у пациентов с ТЭЛА в сравнении с группой пациентов, у которых отсутствует в анамнезе данное осложнение. Риск развития ТЭЛА значительно возрастает, если у одного человека одновременно встречаются 3 и более мутантных аллелей в гомозиготном состоянии.

Возможный вклад в клиническую практику

- Генетический анализ полиморфизмов генов, вовлеченных в систему гемостаза, позволяет прогнозировать заболевания, ассоциированные с нарушениями в системе гемостаза, в т.ч. и с ТЭЛА, что позволит своевременно предпринять ряд профилактических мероприятий, направленных на улучшение прогноза заболевания и избегание такого тяжелого осложнения, как ТЭЛА.

хирургические вмешательства. В этиологии ТЭЛА играют роль как приобретенные факторы, так и генетические факторы. Предрасположенность к развитию ТЭЛА можно изучить с помощью оценки полиморфизмов генов системы гемостаза, которые опосредуют свои эффекты через белковый синтез. Определив генетически детерминированные факторы риска (ФР) развития ТЭЛА, можно своевременно провести профилактические мероприятия и улучшить прогноз заболевания.

Внушительное количество научных исследований были посвящены генетической детерминированности ТЭЛА и изучению полиморфизмов генов, ассоциированных с риском развития ТЭЛА. Проанализировав данные мировой литературы, была выявлена противоречивость мнений различных авторов по поводу взаимосвязи генетических вариаций полиморфизмов генов системы гемостаза с развитием ТЭЛА,

Key messages

What is already known about the subject?

- The study of gene polymorphisms makes it possible to determine the predisposition and predict many diseases, including such a severe complication as pulmonary embolism (PE).

What might this study add?

- The article considers issues related to identifying associations of *FGA*, *FGB*, *F2*, *F5*, *PAI*, *ITGA2* gene polymorphisms with the risk of PE. To a greater extent, point mutations in the *F2*, *F5*, *PAI*, *ITGA2* genes can be considered genetic risk factors for PE. The combination of 2 or more mutant haplotypes is more common in patients with PE than in the group of patients without prior PE. The risk of PE increases significantly if 3 or more mutant alleles in the homozygous state occur simultaneously in one person.

How might this impact on clinical practice?

- Genetic analysis of polymorphisms of genes involved in coagulation makes it possible to predict related diseases, including PE, which will make it possible timely prevention aimed at improving the disease prognosis and avoiding such a serious complication as PE.

что и явилось целью нашего исследования научных публикаций.

Цель — изучить взаимосвязь генетических вариантов полиморфизмов генов (*FGA*, *FGB*, *F2*, *F5*, *PAI*, *ITGA2*) с риском развития ТЭЛА.

Ген *FGA*, являясь геном 1 фактора (F1) свертываемости крови, располагается на длинном плече четвертой хромосомы. Данный фактор свертывания крови отвечает за регуляцию заключительного этапа коагуляционного каскада, влияет на образование "белого" тромба. Фибриноген — растворимый предшественник фибрина, представляет собой димер, каждая субъединица которого состоит из 3 белковых цепей: альфа (*FGA*), бета (*FGB*) и гамма (*FGG*). Мутация гена *FGA* имеет ассоциацию с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Взаимосвязь мутации гена альфа-цепи *F1* и риска развития ТЭЛА была продемонстрирована в работе [1], где было обнаружено, что генотип ID полиморфизма rs35496957 гена *FGA* в группе с ТЭЛА в 2 раза чаще встречался по сравнению с контрольной группой среди женщин.

Согласно результатам научного исследования [2], частота выявления генетических мутаций в системе гемостаза у больных, перенесших ТЭЛА, составила 95,97%. У больных с тромбоэмболией чаще выявляли

комбинацию двух и более генетических нарушений системы гемостаза. У женщин по сравнению с мужским полом чаще выявлялись сочетания полиморфизмов в генах *FGA*, *FGB*, *PAI-1*, *MTHFR*.

Ген *FGB* кодирует аминокислотную последовательность β-цепи фибриногена. Замена гуанина на аденин в гене *FGB* приводит к повышению содержания фибриногена в плазме крови. Согласно современной литературе, носители аллеля А предрасположены к развитию ишемического инсульта, а также увеличению вероятности возникновения аневризмы брюшной аорты. Стоит обратить внимание, что ряд исследователей указали на большую роль полиморфизмов генов фибриногена в процессах образования артериальных, нежели венозных тромбов [3].

Что касается наличия ассоциации полиморфизма данного гена с риском развития ТЭЛА, то было описано, что достоверных различий относительно полиморфизма rs1800790 гена *FGB* в обеих группах не было отмечено, однако генотип GG данного полиморфизма гена *FGB* среди мужчин встречался чаще в основной группе по сравнению с контролем (здоровые) [1].

Описан анализ, изучающий роль полиморфизма генов системы гемостаза в развитии венозного тромбоза и ТЭЛА у пациентов со злокачественными новообразованиями торакоабдоминальной локализации [4]. Основную группу составили 40 пациентов с перенесенным тромбозом/ТЭЛА, контрольную группу — 81 пациент без тромботических осложнений. В результате нарушение в гене *FGB* (455 G>A) rs1800790 диагностировано у 40% пациентов основной группы и у 26% контрольной группы (в гомозиготном состоянии в 2,5% и в 0% наблюдений, соответственно). Таким образом, можно считать, что мутация в гене *FGB* является генетически детерминированным ФР развития ТЭЛА.

За кодирование белка протромбина отвечает ген *F2*. При расщеплении протромбина в присутствии ферментов образуется тромбин. Полиморфизм гена *F2* (20210 G>A) rs1799963, который характеризуется заменой гуанина (G) на аденин (A) в позиции 20210 гена, приводит в случае варианта А к увеличению экспрессии гена. Повышенный синтез протромбина — ФР развития инфаркта миокарда, тромбоза, в т.ч. и ТЭЛА. Рассмотрим результаты исследований, посвященных изучению взаимосвязи ТЭЛА и вариантов *F2*.

Обследовали 65 пациентов с установленным диагнозом ТЭЛА с целью изучения частоты встречаемости полиморфизмов генов системы гемостаза и выявили, что генотип GA полиморфизма *F2* (20210 G>A) rs1799963 у пациентов с ТЭЛА значительно чаще встречался по сравнению с контрольной группой (здоровые люди). Риск развития тромбоэмболии у носителей мутантного аллеля А в 2,9 раза выше,

чем у нормальных гомозигот GG [5]. Анализ суммарного влияния других протромбогенных полиморфизмов показал, что риск развития ТЭЛА возрастает в 22,2 раза, если у одного человека одновременно встречаются 3 и более мутантных аллелей в гомозиготном состоянии.

Изучена генетическая детерминированность ТЭЛА у пациентов с ТГВ. В исследуемой группе была выявлена связь между полиморфизмом гена *F2* (20210 G>A) и носительством аллеля "ApoE E4": в 5 раз чаще встречалась данная генетическая комбинация в основной группе в сравнении с контрольной (5,1% и 1%, соответственно). Сочетание генотипов "F2 20210GA", "P2Y12 H1/H2" и аллеля "ApoE E4" было выявлено только в исследуемой группе, в контрольной группе не было отмечено (4,3% и 0%, соответственно). Из этого следует, что ФР развития ТЭЛА у пациентов с ТГВ с мутацией в гене *F2* являются наличие ApoE-опосредованных изменений сосудистой стенки, а также генетически обусловленная склонность к АДФ-зависимой гиперактивации тромбоцитов [6].

Ген *F5*, кодирующий свертывающий фактор 5, располагается в первой хромосоме. Активированный тромбином F5 является белком, который регулирует коагуляцию крови, являясь кофактором при превращении протромбина в тромбин 10 фактором (F10). Существует ряд противоречивых мнений по поводу риска развития ТЭЛА у носителей мутации гена *F5*, известной как Лейденская мутация. Мутация Лейдена — замена гуанина на аденин в положении 1691, в результате чего в положении 506 аминокислота аргинин замещается на глутамин. В результате такой замены прокоагулянтная активность *F5* не изменяется, но он становится резистентным к разрушающему действию активированного протеина С, что существенно увеличивает риск развития неконтролируемого свертывания крови.

Так, в ранее описанном нами исследовании [5] выявили, что частота встречаемости генотипа GA полиморфизма *F5* (1691G>A) в основной и контрольной группах составила 9,2% и 1,5%, соответственно, риск развития ТЭЛА у носителей Лейденской мутации в 6,6 раз выше по сравнению с типом GG.

В литературном обзоре описан повышенный риск развития тромботических осложнений у носителей мутации Лейдена [7].

Продemonстрировано двукратное снижение доли носителей мутации Лейдена в сравнении с контрольной группой (изолированный ТГВ) — 10,3% и 19,5%, соответственно, в группе пациентов с ТГВ, осложненным ТЭЛА [6]. Данный факт был ранее описан и другими авторами, демонстрирующими протективное влияние Лейденской мутации на развитие ТЭЛА. Сочетанное носительство аллеля *MTHFR* 677T, а также генотипов *F1* 455GA, *F12* 46CT и *AGT*

704ТС, было отмечено в 20 раз чаще у больных с мутацией Лейдена из группы "ТГВ+ТЭЛА" в сравнении с контролем [6].

У носителей мутации Лейдена *F5* продемонстрирован повышенный примерно в 8 раз риск развития ТГВ и незначительный риск развития ТЭЛА [8].

Таким образом, мутацию гена *F5* можно считать генетически детерминированным ФР развития ТЭЛА, однако проявление данной мутации зависит также от возраста, средовых факторов и совместного наличия других генетических мутаций.

Ген *PAI* кодирует ингибитор активатора плазминогена — I типа SERPINE 1. Известно, что фибрин расщепляется под действием плазмина. Он синтезируется из плазминогена под действием активаторов плазминогена, которые бывают 2 типов — тканевой и урокиназный. Эти активаторы находятся в токе крови в комплексе с ингибиторами. Повышение активности ингибитора активатора плазминогена-1 может наблюдаться при полиморфизме гена *PAI*. Результатом мутации 5G/4G и 4G/4G является повышенный синтез ингибитора активатора плазминогена-1 и как следствие — высокий риск развития тромботических осложнений.

При обследовании 68 больных ТЭЛА обнаружили нарушение гена *PAI-1* (-675 5G>4G) rs1799889 у 88% из них, у 27 человек — в гомозиготном состоянии [9]. Полиморфизм гена *PAI-1* (-675 5G>4G) rs1799889 был выявлен в 85% случаев в исследуемой группе и в 67,9% в контрольной группе [4].

В работе, посвященной генетическим вариантам смерти от ТЭЛА, обнаружили значительные различия между исследуемой группой (умершие от ТЭЛА) и контрольной группой по наличию *MTHFR* C677T, *SERPINC1* 4G/5G и *ITGB3* T196C [10].

С другой стороны, не выявлена взаимосвязь между мутацией гена *PAI-1* и риском развития ТЭЛА [5, 7].

Ген *ITGA2* кодирует мембранный гликопротеин интегрин-2 (ITGA2). Этот белок экспрессируется на поверхностях многих клеток (тромбоциты, мегакариocyты, фибробласты) и способен образовывать комплексы с другими белками. Описано, что повышенная экспрессия рецепторов GPIa на поверхности клетки обнаружена на поверхности тромбоцитов у пациентов гомозиготных по аллелю Т, в то время как у гомозигот по аллелю С наблюдалось снижение экспрессии. Это связано с тем, что присутствие аллеля Т ассоциируется с повышением скорости адгезии

тромбоцитов, в результате чего увеличивается риск развития тромбофилии.

Так, частота гомозиготного носительства аллеля Т гена *ITGA2* (807 С>Т) rs1126643 была значительно выше у больных ТЭЛА, чем у здоровых доноров, риск развития заболевания оказался в 2,2 раза выше у мутантных гомозигот [5].

При обследовании 68 пациентов с ТЭЛА обнаружили у 55% больных мутацию гена *ITGA2* (807 С/Т) rs1126643, у 15 человек — в гомозиготном состоянии [9].

У 60% пациентов основной группы и у 19,8% контрольной группы выявили полиморфизм гена *ITGA2* (807 С>Т) rs1126643 (в гомозиготном состоянии в 22,5% и в 6,2% наблюдений, соответственно) [4].

Из этого следует, что данный полиморфизм гена *ITGA2* ассоциирован с повышенным риском ТЭЛА и является одним из генетических факторов её развития.

Заключение

Частота регистрации генетических нарушений системы гемостаза у пациентов, перенесших ТЭЛА, достаточно высока. Генетические факторы играют не последнюю роль в этиологии ТЭЛА. В большей степени генетически детерминированными ФР развития ТЭЛА можно считать точечные мутации гена *F2*, *F5*, *PAI*, *ITGA2*. Сочетание 2 и более мутантных гаплотипов чаще встречается у пациентов с ТЭЛА в сравнении с группой пациентов, у которых отсутствует в анамнезе данное осложнение. Риск развития ТЭЛА значительно возрастает, если у одного человека одновременно встречаются 3 и более мутантных аллелей в гомозиготном состоянии. Противоречивые результаты разных работ по изучению генетически детерминированных рисков развития ТЭЛА говорят о неоднозначности имеющихся данных и об необходимости изучения данного вопроса в дальнейшем. Изучение аллельных вариаций генов, вовлеченных в систему гемостаза, позволяет прогнозировать заболевания, ассоциированные с нарушениями в системе гемостаза, в т.ч. и с ТЭЛА, что позволит своевременно предпринять ряд профилактических мероприятий, направленных на улучшение прогноза заболевания.

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

Литература/References

1. Kryuchkova NM. Association of polymorphisms of the FGB, MMP9, FGA genes with the risk of developing pulmonary embolism (PE). In: Proceedings of the Third All-Russian scientific and educational forum with international participation "Cardiology of XXI century: the alliances and potential" Tomsk: NII kardiologii, Tomskiy NIMTS, 2022:168-71. (In Russ.) Крючкова Н.М. Ассоциация полиморфизмов генов FGB, MMP9, FGA с риском развития тромбозмболии легочной артерии (ТЭЛА). В кн: Материалы Третьего Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием "Кардиология XXI века: альянсы и потенциал". Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2022:168-71. ISBN: 978-5-6045999-6-9.
2. Myalenska EV, Churilov LP, Yablonsky PK. Assessment of registration frequency of main hereditary forms of thrombophilia in thromboembolism pulmonary artery according to gender of patients. Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2016;4(6):27-35. (In Russ.) Мьяленка Е.В., Чурилов Л.П., Яблонский П.К. Оценка частоты регистрации основных наследственных форм тромбофилии при тромбозмболии легочной артерии с учетом пола больных. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2016;4(6):27-35.
3. Gonzalez-Conejero R, Fernandez-Cadenas I, Iñiesta JA, et al. Proyectolctus Research Group. Role of fibrinogen levels and factor XIII V34L polymorphism in

- thrombolytic therapy in stroke patients. *Stroke*. 2006;37:2288-93. doi:10.1161/01.STR.0000236636.39235.4f.
4. Korolyova AA, Gerasimov SS, Kononets PV, et al. Assessment of the role of hemostatic gene polymorphisms in the development of venous thrombosis and pulmonary embolism in the perioperative period in patients with malignant tumors of thoracoabdominal localization. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2021;9(1):55-62. (In Russ.) Королева А.А., Герасимов С.С., Кононец П.В. и др. Оценка роли полиморфизмов генов системы гемостаза в развитии венозного тромбоза и тромбозмболии легочной артерии в периоперационном периоде у пациентов со злокачественными опухолями торакoабдоминальной локализации. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2021;9(1):55-62. doi:10.33029/2308-1198-2021-9-1-55-62.
 5. Subbotovskaya AI, Shilova AN, Karmadonova NA, et al. Frequency of polymorphisms genes of the hemostasis system in patients with thromboembolism of the pulmonary artery. *Thrombosis, hemostasis et rhaeologia*. 2013;3(55):70-5. (In Russ.) Субботовская А.И., Шилова А.Н., Кармадонова Н.А. и др. Частота встречаемости полиморфизмов генов системы гемостаза у больных с тромбозмболией легочной артерии. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2013;3(55):70-5.
 6. Kapustin SI, Sidorova ZhYu, Shmeleva VM, et al. Features of allelic polymorphism of some genes of the hemostasis system in patients with deep vein thrombosis complicated by pulmonary embolism. *Bulletin of Hematology*. 2017;13(4):37-42. (In Russ.) Капустин С.И., Сидорова Ж.Ю., Шмелева В.М. и др. Особенности аллельного полиморфизма некоторых генов системы гемостаза у больных с тромбозом глубоких вен, осложненным тромбозмболией легочной артерии. *Вестник гематологии*. 2017;13(4):37-42.
 7. Sanets IA, Silin AE, Yarets Yul, et al. Genetic markers of venous thromboembolism in surgical patients. *Novostikhirurgii*. 2018;26(2):155-62. (In Russ.) Санец И.А., Силин А.Е., Ярец Ю.И. и др. Генетические маркеры венозного тромбозмболизма у хирургических пациентов. *Новости хирургии*. 2018;26(2):155-62. doi:10.18484/2305-0047.2018.2.155.
 8. van Stralen KJ, Doggen CJM, Bezemer ID. Mechanisms of the factor V Leiden paradox. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(10):1872-7. doi:10.1161/ATVBAHA.108.169524.
 9. Kinyaykin MF, Naumova IV, Buyakova ED, et al. Genetic polymorphism of thrombophilia in patients with pulmonary embolism in Primorsky Krai. *Pacific Medical Journal*. 2013;4(54):79-81. (In Russ.) Киняйкин М.Ф., Наумова И.В., Буюкова Е.Д. и др. Генетический полиморфизм тромбофилии у пациентов с тромбозмболией легочной артерии в Приморском крае. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2013;4(54):79-81.
 10. Brandimarti F, Alessandrini F, Pesaresi M, et al. Investigation on genetic thrombophilic factors in FFPE autopsy tissue from subjects who died from pulmonary embolism. *Int J Legal Med*. 2017;131:447-58. doi:10.1007/s00414-016-1508-z.



Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации 2021

Российское кардиологическое общество (РКО)

При участии: Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ), Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (ВНПОЭМП), Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Российского общества ядерной медицины (РОЯМ), Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА)

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава Российской Федерации (заседание от 24.12.2021 г.)

Президиум Рабочей группы: Демин А.А., проф., д.м.н. (Новосибирск) РНМОТ, РКО, Кобалава Ж.Д., член.-корр. РАН, проф., д.м.н. (Москва) РНМОТ, РКО, Скопин И.И., проф., д.м.н. (Москва) АССХ, Тюрин В.П., проф., д.м.н. (Москва) РНМОТ.

Рабочая группа: Бойцов С.А., академик РАН, проф., д.м.н. (Москва) РКО, Голухова Е.З., академик РАН, проф., д.м.н. (Москва) РКО, АССХ, Гордеев М.Л., проф., д.м.н. (Санкт-Петербург) РКО, АССХ, Гудимович В.Г., доц., д.м.н. (Москва) АССХ, Демченко Е.А., д.м.н. (Санкт-Петербург) РКО, Дробышева В.П., проф., д.м.н. (Новосибирск) РКО, Домонова Э.А., к.б.н. (Москва) ВНПОЭМП, Драпкина О.М., академик РАН, проф., д.м.н. (Москва) РКО, Загородникова К.А., к.м.н. (Санкт-Петербург) РКО, Иртюга О.Б., к.м.н. (Санкт-Петербург) РКО, Кахкцян П.В., к.м.н. (Москва) АССХ, Козлов Р.С., член.-корр. РАН, проф., д.м.н. (Смоленск) МАКМАХ, Котова Е.О.*, к.м.н. (Москва) РКО, РНМОТ, Медведев А.П., проф., д.м.н. (Нижний Новгород) АССХ, Муратов Р.М., проф., д.м.н. (Москва) АССХ, Николаевский Е.Н., проф., д.м.н. (Самара) РКО, РНМОТ, Писарюк А.С., к.м.н. (Москва) РКО, РНМОТ, Пономарева Е.Ю., к.м.н. (Саратов) РНМОТ, Попов Д.А., проф., д.м.н. (Москва) МАКМАХ, Рачина С.А., проф., д.м.н. (Москва) МАКМАХ, Ревиншвили А.Ш., академик РАН, проф., д.м.н. (Москва) РКО, ВНОА, Резник И.И., проф., д.м.н. (Екатеринбург) РКО, РНМОТ, Рыжкова Д.В., проф., д.м.н. (Санкт-Петербург) РКО, РОЯМ, Сафарова А.Ф., проф., д.м.н. (Москва) РКО, РНМОТ, Ташина С.Я., доц., д.м.н. (Москва) РКО, Чипигина Н.С., к.м.н. (Москва) РНМОТ, Шипулина О.Ю., к.м.н. (Москва) ВНПОЭМП, Шляхто Е.В., академик РАН, проф. (Санкт-Петербург) РКО, Шнейдер Ю.А., проф., д.м.н. (Калининград) АССХ, Шостак Н.А., проф., д.м.н. (Москва) РКО, РНМОТ.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов, член(ы) рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, этиология, патогенез, эпидемиология, классификация, клиническая картина, диагностика, критерии Дюка, микробиологическое (культуральное) исследование, эхокардиографическое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, антибактериальная терапия, хирургическое лечение, протез клапана, внутрисердечное устройство, врожденные пороки сердца, реабилитация, профилактика, команда эндокардита, прогноз, EuroSCORE II.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kotova_eo@pfur.ru

Для цитирования: Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И., Тюрин В.П., Бойцов С.А., Голухова Е.З., Гордеев М.Л., Гудимович В.Г., Демченко Е.А., Дробышева В.П., Домонова Э.А., Драпкина О.М., Загородникова К.А., Иртюга О.Б., Кахкцян П.В., Козлов Р.С., Котова Е.О., Медведев А.П., Муратов Р.М., Николаевский Е.Н., Писарюк А.С., Пономарева Е.Ю., Попов Д.А., Рачина С.А., Ревиншвили А.Ш., Резник И.И., Рыжкова Д.В., Сафарова А.Ф., Ташина С.Я., Чипигина Н.С., Шипулина О.Ю., Шляхто Е.В., Шнейдер Ю.А., Шостак Н.А. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств у взрослых. Клинические рекомендации 2021. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5233. doi:10.15829/1560-4071-2022-5233. EDN DCXUXV



Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. Clinical guidelines 2021

Russian Society of Cardiology (RSC)

With the participation of The Association of Cardiovascular Surgeons of Russia (ACSR), the Russian Scientific Medical Society of Therapists (RNMOT), the All-Russian Scientific and Practical Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists (VNPOEMP), the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (MCMAH), the Russian Society of Nuclear Medicine (ROAM), the All-Russian Scientific Society of Specialists in Clinical Electrophysiology, arrhythmology and pacing (VNOA)

Approved by the Scientific and Practical Council of the Russian Ministry of Health (24.12.2021)

Presidium of the Task Force: Demin A. A. (Novosibirsk) RNMOT, RSC, Kobalava Zh. D. (Moscow) RNMOT, RSC, Skopin I. I. (Moscow) ACSR, Tyurin V. P. (Moscow) RNMOT.

Task Force: Boytsov S. A. (Moscow) RSC, Golukhova E. Z. (Moscow) RSC, ACSR, Gordeev M. L. (St. Petersburg) RSC, ACSR, Gudymovich V. D. (Moscow) ACSR, Demchenko E. A. (St. Petersburg) RSC, Drobysheva V. P. (Novosibirsk) RSC, Domonova E. A. (Moscow) VNPOEMP, Drapkina O. M. (Moscow) RSC, Zagorodnikova K. A. (St. Petersburg) RSC, Irtyuga O. B. (Saint Petersburg) RSC, Kakhktsyan P. S. (Moscow) ACSR, Kozlov R. S. (Smolensk) MCMAH, Kotova E. O.* (Moscow) RSC, RNMOT, Medvedev A. P. (Nizhny Novgorod) ACSR, Muratov R. M. (Moscow) ACSR, Nikolaevsky E. N. (Samara) RSC, RNMOT, Pisaryuk A. S. (Moscow) RSC, RNMOT, Ponomareva E. Yu. (Saratov) RNMOT, Popov D. A. (Moscow) MCMAH, Rakhina S. A. (Moscow) MCMAH, Revishvili A. G. (Moscow) RSC, VNOA, Reznik I. I. (Yekaterinburg) RSC, RNMOT, Ryzhkova D. S. (St. Petersburg) RSC, ROAM, Safarova A. F. (Moscow) RSC, RNMOT, Tazina S. Ya. (Moscow) RSC, Chipigina N. S. (Moscow) RNMOT, Shipulina O. Yu. (Moscow) VNPOEMP, Shlyakhto E. S. (Saint Petersburg) RSC, Schneider Yu. A. (Kaliningrad) ACSR, Shostak N. A. (Moscow) RSC, RNMOT.

Task Force members declared no financial support/conflicts of interest. If conflicts of interest were reported, the member(s) of the working group was (were) excluded from the discussion of the sections related to the area of conflict of interest.

Keywords: infectious endocarditis, etiology, pathogenesis, epidemiology, classification, clinical picture, diagnosis, Duke criteria, microbiological (cultural) examination, echocardiographic examination, computed tomography, magnetic resonance imaging, antibacterial therapy, surgical treatment, valve prosthesis, intracardiac device, congenital heart defects, rehabilitation, prevention, endocarditis team, prognosis, EuroSCORE II.

For citation: Demin A. A., Kobalava J. D., Skopin I. I., Tyurin V. P., Boytsov S. A., Golukhova E. Z., Gordeev M. L., Gudymovich V. D., Demchenko E. A., Drobysheva V. P., Domonova E. A., Drapkina O. M., Zagorodnikova K. A., Irtyuga O. B., Kakhktsyan P. S., Kozlov R. S., Kotova E. O., Medvedev A. P., Muratov R. M., Nikolaevsky E. N., Pisaryuk A. S., Ponomareva E. Yu., Popov D. A., Rakhina S. A., Revishvili A. G., Reznik I. I., Ryzhkova D. S., Safarova A. F., Tazina S. Ya., Chipigina N. S., Shipulina O. Yu., Shlyakhto E. S., Schneider Yu. A., Shostak N. A. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. Clinical guidelines 2021. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5233. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2022-5233. EDN DCXUXV

*Corresponding author:

kotova_eo@pfur.ru

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	117
Термины и определения	118
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний).....	120
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	120
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	120
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	121
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	121
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	122
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	122
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	123
2.1. Жалобы и анамнез.....	126
2.2. Физикальное обследование	126
2.3. Лабораторные диагностические исследования	126
2.3.1. Микробиологическая (культуральная) диагностика	127
2.4. Инструментальные диагностические исследования	129
2.4.1. Эхокардиографическое исследование	129
2.4.2. Компьютерная томография.....	131
2.4.3. Магнитно-резонансная томография	132
2.4.4. Ядерные методы диагностики	132

2.5. Иные диагностические исследования.....	133
2.5.1. Электрокардиография.....	133
2.5.2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости.....	133
2.5.3. Коронарная ангиография.....	133
2.5.4. Рентгенография органов грудной клетки.....	133
2.5.5. Оценка прогноза на момент госпитализации.....	134
2.5.6. Оценка периперационного риска у пациентов с ИЭ.....	134
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	134
3.1. Антибактериальная терапия.....	134
3.1.1. Общие принципы АБТ.....	134
3.1.2. АБТ стрептококкового эндокардита.....	135
3.1.3. АБТ стафилококкового эндокардита.....	136
3.1.4. АБТ энтерококкового эндокардита.....	137
3.1.5. АБТ грамотрицательного эндокардита.....	138
3.1.6. АБТ грибкового эндокардита.....	138
3.1.7. АБТ эндокардита с отрицательной гемокультурой.....	139
3.1.8. Эмпирическая АБТ ИЭ.....	139
3.1.9. Амбулаторная АБТ ИЭ.....	139
3.2. Анти тромботическая терапия у больных ИЭ.....	139
3.3. Хирургическое лечение.....	140
3.3.1. Общие принципы хирургического лечения ИЭ.....	140
3.3.2. Показания и сроки проведения хирургического вмешательства у пациентов с ИЭ левых отделов сердца и СН.....	141
3.3.3. Показания и сроки проведения хирургического вмешательства у пациентов с ИЭ левых отделов сердца и неконтролируемой инфекцией.....	142
3.3.4. Показания и сроки проведения хирургического вмешательства у пациентов с ИЭ левых отделов сердца и эмболическими событиями.....	142
3.3.5. Показания и сроки проведения хирургического вмешательства у пациентов с неврологическими осложнениями ИЭ.....	143
3.3.6. Показания и сроки проведения хирургического вмешательства у пациентов с ИЭ и микотическими аневризмами.....	144
3.3.7. Показания и сроки проведения хирургического вмешательства у пациентов с ИЭ и поражением селезенки.....	144
3.3.8. Периперационное ведение пациентов с ИЭ, анестезиологическое пособие.....	144
3.3.9. Хирургические подходы и техники ведения пациентов с ИЭ.....	145
3.3.10. Послеоперационные осложнения и послеоперационное наблюдение пациентов с ИЭ.....	146
3.4. Ведение пациентов с инфекционным эндокардитом в отдельных клинических ситуациях.....	146
3.4.1. ИЭ ПК.....	146
3.4.2. ИЭ, связанный с имплантируемыми ВСУ.....	147
3.4.3. ИЭ в отделении интенсивной терапии и реанимации.....	150
3.4.4. ИЭ правых отделов сердца.....	150
3.4.5. ИЭ у пациентов с ВПС.....	152
3.4.6. ИЭ во время беременности.....	153
3.5. Иное лечение.....	154
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации.....	154
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	155
6. Организация оказания медицинской помощи.....	157
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	158
7.1. Небактериальный тромботический эндокардит (тромботический, марантический, веррукозный, Либмана-Сакса).....	158
Литература/References.....	160
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	167
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	168
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	169
Приложение Б1-6. Алгоритмы действий врача.....	170
Приложение Б1. Алгоритм диагностики ИЭ.....	170
Приложение Б2. Алгоритм лабораторной диагностики при культуропозитивном ИЭ и культуронегативном ИЭ.....	171
Приложение Б3. Алгоритм и показания к проведению ЭхоКГ при подозрении на ИЭ.....	172
Приложение Б4. Терапевтические стратегии для пациентов с ИЭ и неврологическими осложнениями.....	173
Приложение Б5. Терапевтические стратегии для инфекции ложа ВСУ или системной инфекции, ассоциированной с ВСУ.....	174
Приложение Б6. Реабилитация.....	175

Приложение В. Информация для пациента	177
Приложение Г1-Г23. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	178
Приложение Г1. Модифицированные критерии Дюка 2015 ЕОК	178
Приложение Г2. Диагноз ИЭ в соответствии с модифицированными критериями Дюка 2015 ЕОК	178
Приложение Г3. Характеристика "Команды эндокардита"	179
Приложение Г4. Рекомендации по выявлению редких возбудителей ИЭ с отрицательной гемокультурой	179
Приложение Г5. Анатомические и ЭхоКГ ИЭ	180
Приложение Г6. Предикторы плохого прогноза у пациентов с ИЭ	180
Приложение Г7. Шкала оценки периоперационного риска EuroSCORE II	181
Приложение Г8. Дозирование антибактериальных препаратов, применяющихся для лечения ИЭ у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью	182
Приложение Г9. Рекомендации по АБТ ИЭ, вызванного группой зеленящих стрептококков или <i>S.bovis</i>	184
Приложение Г10. Рекомендации по АБТ стафилококкового ИЭ	185
Приложение Г11. Рекомендации по АБТ энтерококкового ИЭ	186
Приложение Г12. Рекомендации по АБТ ИЭ с отрицательной гемокультурой	186
Приложение Г13. Рекомендации по эмпирической АБТ	187
Приложение Г14. Критерии, определяющие возможность перехода на внебольничную парентеральную АБТ ИЭ	187
Приложение Г15. Критерии перехода на пероральную АБТ	188
Приложение Г16. Возможные режимы пероральной АБТ	188
Приложение Г17. Показания и время хирургического вмешательства при левостороннем ИЭ НК и ПК	189
Приложение Г18. Калькулятор оценки риска развития эмболических осложнений в течение 6 мес. у пациентов с ИЭ	190
Приложение Г19. Факторы, связанные с высокой частотой рецидива ИЭ	191
Приложение Г20. Предрасполагающие болезни сердца с наиболее высоким риском развития ИЭ, которым следует проводить профилактику перед вмешательствами высокого риска	191
Приложение Г21. Неспецифические профилактические меры у пациентов высокого и умеренного риска развития ИЭ	191
Приложение Г22. Рекомендуемая профилактика перед стоматологическими вмешательствами высокого риска у пациентов высокого риска развития ИЭ	192
Приложение Г23. Рекомендации по антибиотикопрофилактике локальных и системных инфекций перед сердечно-сосудистыми вмешательствами	192

Список сокращений и условных обозначений

АБТ — антибактериальная терапия
 АК — аортальный клапан
 АЛТ — аланинаминотрансфераза
 АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
 АСТ — аспаратаминотрансфераза
 АФС — антифосфолипидный синдром
 в/в — внутривенно
 ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
 ВПС — врожденный порок сердца
 ВСУ — внутрисердечное устройство
 Гр- — грамотрицательный
 ЕОК — Европейское общество кардиологов
 ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
 ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
 ИМ — инфаркт миокарда
 ИЭ — инфекционный эндокардит
 КАГ — коронарная ангиография
 КНИЭ — культуронегативный инфекционный эндокардит/инфекционный эндокардит с отрицательной культурой крови (гемокультурой)
 КТ — компьютерная томография
 ЛИЭ — левосторонний инфекционный эндокардит
 МЗ РФ — Министерство здравоохранения Российской Федерации
 МНО — международное нормализованное отношение
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
 МК — митральный клапан
 МПК — минимальная подавляющая концентрация
 НБТЭ — небактериальный тромбоэмболический эндокардит
 НМГ — низкомолекулярные гепарины (АТХ Группа гепарина)
 НК — нативный клапан
 ОПП — острое повреждение почек
 ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
 ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография
 ПВ — протромбиновое время
 ПИ — протромбиновый индекс
 ПИЭ — правосторонний инфекционный эндокардит
 ПК — протезированный клапан
 ПЦР — полимеразная цепная реакция
 ПЭКС — постоянные электроды для имплантируемых электрокардиостимуляторов
 ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
 РКИ — рандомизированные клинические исследования
 РФ — ревматоидный фактор
 СД — сахарный диабет
 Скр — креатинин сыворотки
 СКФ — скорость клубочковой фильтрации
 СН — сердечная недостаточность
 СОЭ — скорость оседания эритроцитов

СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
 СРБ — С-реактивный белок
 СРТ — ресинхронизирующая терапия (электрокардиостимулятор, имплантируемый для ресинхронизирующей терапии/кардиовертер-дефибриллятор, имплантируемый для сердечной ресинхронизирующей терапии)
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
 ТГ — триглицериды
 ТИА — транзиторная ишемическая атака
 ТК — трикуспидальный клапан
 ТТ ЭхоКГ — трансторакальное эхокардиографическое исследование
 УДД — уровень достоверности доказательств
 УЗИ — ультразвуковое исследование
 УУР — уровень убедительности рекомендаций
 ФП — фибрилляция предсердий
 ФР — фактор риска
 ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности
 ЧП ЭхоКГ — чреспищеводное эхокардиографическое исследование
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 ЭКГ — электрокардиограмма
 ЭКС — электрокардиостимулятор
 ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование
 CoNS — коагулазонегативные стафилококки
 HACEK — *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella*
 MSSA — метициллинчувствительный золотистый стафилококк
 MRSA — метициллинрезистентный золотистый стафилококк
 NT-proBNP — NT-концевой фрагмент промозгового натрийуретического пептида
 NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца
 PCT — прокальцитонин
¹⁸F-ФДГ — позитронно-эмиссионная томография с флуорезоксиглюкозой [¹⁸F]
 3D — трехмерный

Особые обозначения лекарственных препаратов и медицинских изделий

Дополнительными указательными значками обозначены: ** — лекарственные средства в случае, если тезис-рекомендация относится к лекарственному препарату для медицинского применения, внесенному в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, *** — медицинские изделия в случае, если тезис-рекомендация относится к медицинскому изделию, имплантируемому в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, # — лекарственный препарат используется вне зарегистрированных показаний.

Термины и определения

Вегетация — образование, состоящее из фибрина, тромбоцитов и микроорганизмов, прикрепленное к створке клапана, эндокарду или внутрисердечному устройству (ВСУ). Термин ввел Жан-Николя Корвизар.

Внебольничный инфекционный эндокардит (ИЭ) — ИЭ, симптомы которого развиваются у пациентов ≤ 48 ч с момента госпитализации в стационар при отсутствии в анамнезе заболевания критериев ИЭ, ассоциированного с медицинской помощью [1].

Вторичный ИЭ — ИЭ, возникающий на фоне врожденных, дегенеративных и других структурных изменений эндокарда (протезы клапанов, ВСУ).

Доказательная медицина — надлежащее, последовательное и осмысленное использование современных наилучших доказательств (результатов клинических исследований) в сочетании с индивидуальным клиническим опытом и с учетом ценностей и предпочтений пациента в процессе принятия решений о состоянии здоровья и лечении пациента.

Заболевание — состояние, возникающее в связи с воздействием патогенных факторов, нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма.

Изолят бактерий — чистая культура определенного вида бактерий, выделенная из биологического образца.

ИЭ — инфекционно-воспалительное сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ), обусловленное прямой инвазией микроорганизмами (бактериями, грибами) эндокарда клапанных структур, поверхностей искусственных материалов, располагающихся на пути тока крови (протеза клапанов, ВСУ) или, реже, пристеночного эндокарда с развитием полипозно-язвенных изменений пораженных структур сердца с их функциональной недостаточностью; протекающее с системным воспалением, бактериемией, прогрессирующей сердечной недостаточностью (СН), кардиогенными эмболиями и иммунокомплексными внесердечными поражениями.

ИЭ, ассоциированный с внутривенной (в/в) наркоманией, — ИЭ, обусловленный в/в употреблением психоактивных веществ (последние 3 мес.), без альтернативного источника инфекции [1].

ИЭ, ассоциированный с имплантированными ВСУ, — ИЭ/внутрисердечная инфекция, которые локализуются на структурах имплантируемых ВСУ и/или прилежащих участках эндокарда [1].

ИЭ, ассоциированный с оказанием медицинской помощи, — ИЭ, симптомы которого развиваются у пациентов >48 ч с момента госпитализации в стационар, либо ИЭ с развитием симптомов <48 ч с момента госпитализации у пациентов, находившихся в домах престарелых/учреждениях по уходу, или получавших в/в инъекции, гемодиализ или химиотерапию в период до 30 дней перед появлением симптомов заболевания, или лечившихся в отделении интенсивной терапии в период до 90 дней перед появлением симптомов [1].

Исход — любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства [2].

Клиническое исследование — любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность [3].

Конфликт интересов — ситуация, при которой у медицинского или фармацевтического работника при осуществлении ими профессиональной деятельности возникает личная заинтересованность в получении лично, либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое влияет или может повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей вследствие противоречия между личной заинтересованностью медицинского работника или фармацевтического работника и интересами пациента.

Культуропозитивный ИЭ /ИЭ с положительной культурой крови (гемокультурой) — ИЭ, при котором типичный или соответствующий ИЭ возбудитель в крови определен микробиологическим (культуральным) методом.

Культуронегативный ИЭ (КНИЭ)/ИЭ с отрицательной культурой крови (гемокультурой) — ИЭ, при котором не было получено роста культуры возбудителей в крови микробиологическим (культуральным) методом [1].

Левосторонний ИЭ (ЛИЭ) нативного клапана (НК) — ИЭ нативных митрального клапана (МК) и/или аортального клапана (АК) сердца, или пристеночный ИЭ в левых камерах сердца [1].

ЛИЭ протезированного клапана (ПК) — ИЭ протезированного МК и/или АК сердца [1].

Лекарственные препараты — лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания и реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

Небактериальный тромботический эндокардит (НБТЭ) (марантический эндокардит, эндокардит Либмана-Сакса, веррукозный эндокардит) — стерильные вегетации, состоящие из фибрина и тромбоцитарных агрегатов, образующихся, как правило, на интактных клапанах сердца при различных патологических состояниях (рак, антифосфолипидный синдром (АФС), системная красная волчанка, аутоиммунные болезни, гиперкоагуляция, туберкулез, уремия, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) и др.) [4, 5].

Нозокомиальный ИЭ — ИЭ, симптомы которого развиваются у пациентов >48 ч с момента госпитализации в стационар [1].

Медицинское вмешательство — виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую направленность, а также искусственное прерывание беременности.

Микотическая аневризма (инфекционная аневризма) — аневризма, развивающаяся вследствие эмболии *vasa vasorum* артерий бактериальными скоплениями или тромбартериита (тромбофлебита) сосуда при септических заболеваниях.

Острый ИЭ — ИЭ, который характеризуется выраженной интоксикацией и системным воспалением, быстрым формированием (в течение 1–2 нед.) клапанной регургитации, чаще развивается на интактных клапанах сердца и вызывается высоковирулентными микроорганизмами (*S. aureus*, стрептококки группы В).

Острое повреждение почек (ОПП) — повышение SCr на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч; или повышение SCr более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем (если это известно, или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней); или объем мочи $< 0,5$ мл/кг/час за 6 ч.

Пациент — физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния.

Первичный ИЭ — ИЭ, возникающий при отсутствии врожденных, дегенеративных и других структурных изменений эндокарда (в том числе протезов клапана сердца, ВСУ и др.).

Повторный ИЭ — повторный эпизод ИЭ, вызванный другим возбудителем или тем же, но более чем через 6 мес. от предыдущего эпизода [1].

Подострый ИЭ — ИЭ, который характеризуется умеренно выраженным системным воспалением и интоксикацией с формированием клапанной регургитации позднее 3–4 нед. от появления лихорадки; чаще развивается на измененных клапанах сердца, вызывается обычно стрептококками зеленышей группы или энтерококками.

Поздний левосторонний протезный ИЭ — ИЭ протезированного МК и/или АК сердца, развившийся более чем через 12 мес. после операции на клапане [1].

Правосторонний ИЭ (ПИЭ) — ИЭ правых отделов сердца, преимущественно трикуспидального клапана (ТК) и клапана легочной артерии [1].

Пятна Джейнуэя — безболезненные эритематозные пятна на ладонях и подошвах, возникают в результате кровоизлияний, инфильтрации и некротических изменений в капиллярах и артериолах.

Пятна Лукина — петехиальные высыпания на конъюнктиве, слизистой полости рта, складках век.

Пятна Рота — округлые кровоизлияния в сетчатку со светлым центром рядом с диском зрительного нерва.

Рабочая группа по разработке/актуализации клинических рекомендаций — коллектив специалистов, работающих совместно и согласованно в целях разработки/актуализации клинических рекомендаций и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Ранний левосторонний протезный ИЭ — ИЭ протезированного МК и/или АК сердца, развившийся в течение 12 мес. после операции на клапане [1].

Рейнфекция при ИЭ — повторный эпизод ИЭ, вызванный другим возбудителем менее чем через 6 мес. от предыдущего эпизода [1].

Рецидив ИЭ — повторный эпизод ИЭ, вызванный тем же возбудителем менее чем через 6 мес. от предыдущего эпизода [1].

Синдром — устойчивая совокупность ряда симптомов с единым патогенезом.

Состояние — изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи.

Транзиторная бактериемия — ограниченная по времени циркуляция бактерий в кровотоке без очага инфекции.

Узелки Ослера — болезненные эритематозные узелки на внутренней поверхности подушечек пальцев рук и ног.

Уровень достоверности доказательств (УДД) — степень уверенности в том, что полученный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным [6].

Уровень убедительности рекомендаций (УУР) — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации [6].

Фиксированная комбинация лекарственных препаратов — сочетание двух и более разных классов препаратов в одной таблетке.

Хроническая болезнь почек — надпочечниковое понятие, объединяющее всех пациентов с признаками повреждения почек и/или снижением функции, оцениваемой по величине скорости клубочковой фильтрации, которые сохраняются в течение 3 и более месяцев.

Штамм — группа изолятов, отличающихся от других представителей данного вида бактерий, но неразличимых между собой по фенотипическим и генетическим признакам.

Эмпирическая антибактериальная терапия (АБТ) — АБТ, назначенная до получения результатов микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ИЭ — инфекционно-воспалительное заболевание эндокарда клапанных структур, пристеночно-го эндокарда и искусственных ВСУ, обусловленное инвазией микроорганизмами (бактериями, грибами), с развитием полипозно-язвенного поражения структур сердца, протекающее с системным воспалением, прогрессирующей СН, тромбеморрагическими и иммунокомплексными внесердечными проявлениями.

Активный ИЭ — ИЭ с персистирующей лихорадкой, положительным микробиологическим (культуральным) исследованием крови на стерильность или гистологически подтвержденным активным воспалительным процессом в клапане, полученном интраоперационно, или ИЭ у пациента, получающего АБТ по поводу ИЭ, или при наличии любых патоморфологических доказательств активного ИЭ [1].

Латентный ИЭ — ИЭ, впервые выявленный в послеоперационном периоде по результатам патоморфологического исследования [7].

Инфекция ВСУ — инфекция, ассоциированная с имплантированными ВСУ, включающими в себя электрокардиостимуляторы (ЭКС)***, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД)*** и ЭКС, имплантируемый для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ)/ИКД, имплантируемый для СРТ. Устройства имеют эндоваскулярную и наружную части, инфекция может поражать все структуры: блок питания, электроды, структуры сердца вокруг электродов, а также различные их комбинации. При вовлечении в инфекционный процесс внутрисердечной части устройства развивается ИЭ ВСУ.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология

ИЭ является полиэтиологичным заболеванием. В настоящее время известны >130 возбудителей в качестве причины заболевания: бактерии, грибы, перечень которых ежегодно расширяется. Типичными возбудителями ИЭ являются грамположительные кокки: стафилококки *S. aureus*, коагулазонегативные стафилококки (*CoNS*) (27,1-67,9%), стрептококки, в том числе зеленящий (11,8-29%), энтерококки (10,0-21,4%), грамотрицательные (Гр-) представители группы НАСЕК 2-10% случаев (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella*). Значительно реже ИЭ вызывают Гр- не-НАСЕК бактерии (3,1-10,2%), анаэробные

бактерии (0,9-1,2%), грибы (2-3%). К редким возбудителям ИЭ относят *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp.*, *Chlamydia spp.*, *Legionella spp.* [8, 9]. Отмечается тенденция к увеличению роли *S. aureus*, *CoNS*, Гр- и анаэробных бактерий, грибов, и уменьшению стрептококков зеленящей группы [10]. Этиология ИЭ зависит от его формы и предрасполагающих к бактериемии ситуаций: при врожденных пороках сердца (ВПС) возбудителями часто являются стрептококки зеленящей группы, при раннем ИЭ ПК — эпидермальный стафилококк, Гр- возбудители и грибы; у в/в наркоманов до 68% случаев ИЭ вызывает золотистый стафилококк (чаще метициллинчувствительный золотистый стафилококк (*MSSA*)); при ИЭ ЭКС*** наиболее частые возбудители — золотистый и эпидермальный стафилококки, возможна полимикробная этиология заболевания [8, 10, 11]. Инфицирование *S. aureus* или *CoNS* ассоциировано с более тяжелым течением ИЭ и высокой летальностью (25-50%), тогда как инфицирование стрептококками зеленящей группы, напротив, низким риском летального исхода [10]. Летальность при грибковом ИЭ достигает 36-40%, а при ИЭ, вызванном Гр- микроорганизмами, — до 24% [8].

Патогенез

Инфицирование эндокарда происходит путем прямой колонизации и инвазии из тока крови при бактериемии, в том числе транзиторной. Бессимптомную бактериемию у человека чаще всего вызывает микрофлора полости рта после стоматологических процедур. Поступлению микроорганизмов в кровоток способствуют инфекции и травмы кожи, ожоги, хронические воспалительные заболевания или опухоли кишечника, органов мочеполовой системы, в/в введение психоактивных веществ наркоманами. Бактериemia наблюдается при многих инвазивных медицинских процедурах. Наиболее частые возбудители бактериемии при нестоматологических медицинских вмешательствах — *S. aureus*, *CoNS*, энтерококки.

Считается, что в неповрежденном состоянии эндокард устойчив к инфицированию. Дегенеративные процессы (фиброз, кальциноз), турбулентный ток крови, возникающий при клапанных пороках, механическое повреждение при имплантации любого ВСУ могут вызывать микроповреждения эндокарда с последующим образованием микроскопических тромбов. Циркулирующие микроорганизмы прикрепляются к их поверхности и размножаются, преодолевая защитные механизмы организма. Адгезирующей поверхностью для некоторых циркулирующих микроорганизмов может стать также воспаление эндокарда при отсутствии механического повреждения. В настоящее время ИЭ рассматривается как уникальная модель тромбовоспалительного заболевания эндокарда, отражающая тесную связь

между системой гемостаза и врожденным иммунитетом, которую обозначают термином "иммунотромбоз". Иммуотромбоз представляет собой физиологический процесс активации эндотелиального, тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза, приводящий к высвобождению нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), служащих для захвата и уничтожения бактерий, попавших в кровоток [12]. В патогенезе инфекции ВСУ пусковым этапом является образование на поверхности внутрисердечных инородных материалов биопленки бактерий.

Увеличение размеров вегетаций связано с дальнейшим отложением на их поверхности фибрина, микроорганизмов и форменных элементов крови, принимающих участие в воспалении. Активная инфекция распространяется на прилегающую соединительную ткань сердца, приводя к ее деструкции, что проявляется прободением и отрывом створок клапанов, отрывом сухожильных нитей с дальнейшим развитием СН. Вегетации или их фрагменты непрочны связаны с эндокардом, легко отрываются, поэтому более чем у трети больных возникают тромбоэмболические осложнения. Эмболии могут развиваться в любом периоде заболевания, но чаще всего наблюдаются еще до начала лечения АБТ при крупных подвижных вегетациях. Фиксирующиеся на клапанах микроорганизмы, бактериемия с массивным поступлением бактериальных токсинов и антигенов в кровоток вызывают системное воспаление и интоксикацию, а также образование антител (специфических и ряда аутоантител) и иммунных комплексов (у 90-95% больных ИЭ), которые способны привести к иммуновоспалительному повреждению почек, кожных сосудов и других органов и тканей [12].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Заболеваемость ИЭ варьирует от 46,3 до 150 человек на 1 млн жителей в год [8, 13], увеличиваясь с возрастом (у лиц старше 50 лет — 150 случаев, а у лиц старше 80 лет — 220 случаев на 1 млн человек) [8, 14]. По данным официальной статистики в России в 2010-2020гг в стационарах госпитальная летальность от ИЭ составила 23,11%, в г. Москва — 34,71%) [15, 16]. Соотношение мужчин и женщин составляет 2:1. Рост заболеваемости ИЭ связан с увеличением числа кардиохирургических вмешательств по поводу пороков сердца, установки ВСУ (ЭКС***, ИКД***, СРТ***), аортокоронарного шунтирования и чрескожное вмешательство и других инвазивных медицинских процедур (установка сосудистых катетеров или выполнение лечебных/диагностических манипуляций). В России сохраняется высокая доля ИЭ, связанного с в/в употреблением психоактивных веществ [4, 14, 17].

В последние десятилетия растет доля первичного ИЭ (31-57,4%). Среди заболеваний сердца, предрасполагающих к присоединению (развитию) вторичного ИЭ, наблюдается увеличение роли протезов клапанов сердца (21%), дегенеративных пороков сердца у пожилых людей (15,7%). Чаще встречаются пациенты с вторичным развитием ИЭ (8,9-11% случаев) и уменьшилась доля пациентов с предшествующими ревматическими пороками сердца (12%) [4, 8, 10, 11, 14].

Превалирует изолированное поражение АК — у 38,7-55,8%, МК — у 26-37% [6]. Частота поражения ТК в общей популяции составляет 2,6-5,3%, а при ИЭ наркоманов возрастает до 59-82,7% [3, 4]. Многоклапанное поражение, преимущественно комбинация МК и АК, выявляется не более чем у 20% [4, 8].

Входные ворота инфекции удается установить только у 34-58,6% больных ИЭ [8]. Выделяют следующие предшествующие факторы: стоматологические манипуляции — у 7,5-19% пациентов (у больных с ВПС до 26,1-37,2%), инфекции кожи (абсцессы, стрептопиодермии) — 2-19,5%, инфекции мочевыводящих путей — 1,5-12,6%, ятрогенные причины, особенно у пациентов с ИЭ ПК [13] (внутрисосудистые катетеры, диагностические и лечебные манипуляции) — 1-10,6%, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — 1,4-9% [8]. Следует отметить важную роль транзиторной бактериемии, которая после удаления зубов отмечается у 40% пациентов, после жевания — у 38%, после чистки зубов — у 25% [13]. Летальность при ИЭ остается высокой: госпитальная — 15-30%, годовичная — 30-40% [11].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Другие болезни сердца (I33, I38, I39), инфекция, обусловленная внутренними протезными устройствами (T85.7):

I33 — Острый и подострый эндокардит;

I33.0 — Острый и подострый инфекционный эндокардит;

I33.9 — Острый эндокардит неуточненный;

I38 — Эндокардит, клапан не уточнен;

I39 — Эндокардит и поражения клапанов сердца при болезнях, классифицированных в других рубриках:

I39.0 — Поражения митрального клапана при болезнях, классифицированных в других рубриках;

I39.1 — Поражения аортального клапана при болезнях, классифицированных в других рубриках;

I39.2 — Поражения трехстворчатого клапана при болезнях, классифицированных в других рубриках;

I39.3 — Поражения клапана легочной артерии при болезнях, классифицированных в других рубриках;

I39.4 — Множественные поражения клапанов при болезнях, классифицированных в других рубриках;

I39.8 — Эндокардит, клапан не уточнен, при болезнях, классифицированных в других рубриках;

T85.7 — Инфекция и воспалительная реакция, обусловленная другими внутренними протезными устройствами, имплантатами и трансплантатами.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ИЭ классифицируют

- по стороне поражения сердца — выделяют ИЭ левых и правых отделов сердца [1];
- по предшествующему состоянию клапана — выделяют первичный ИЭ (развивается на интактных клапанах) и вторичный ИЭ (возникает на уже поврежденных видоизмененных различными процессами клапанах) [23];
- по характеру течения (определяется клиническими проявлениями и зависит от предшествующего состояния клапана, вида возбудителя и состояния иммунного ответа организма пациента) — острый ИЭ и подострый ИЭ [24];
- по наличию ИЭ в анамнезе выделяют рецидивирующий (повторный эпизод ИЭ, вызванный тем же микроорганизмом менее чем через 6 мес. после первичного инфицирования) и повторный ИЭ (повторный эпизод ИЭ, вызванный другим возбудителем или тем же возбудителем, но через 6 мес. и более после первичного инфицирования) [1].
- ИЭ классифицируют по пораженному участку эндокарда [23]:
 - ИЭ нативного АК
 - ИЭ нативного МК
 - ИЭ нативного ТК
 - ИЭ нативного клапана легочной артерии
 - ИЭ нескольких клапанов
 - ИЭ пристеночного эндокарда
 - ИЭ механического/биологического протеза АК***
 - ИЭ механического/биологического протеза МК***
 - ИЭ механического/биологического протеза ТК***
 - ИЭ электрода (ЭКС***/ИКД***/СРТ***)
 - ИЭ заплаты межпредсердной или межжелудочковой перегородки
 - ИЭ сосудистого протеза (гомографта/аллографта***)
- По форме приобретения выделяют: ИЭ, ассоциированный с оказанием медицинской помощи; нозокомиальный ИЭ (развитие симптомов через 48 ч после госпитализации); внебольничный ИЭ и ИЭ, ассоциированный с в/в введением наркотических препаратов (ИЭ у активного в/в наркомана без других источников инфицирования) [1].

Инфекцию ВСУ классифицируют [25]:

- Изолированная инфекция ложа ВСУ***: локализованная эритема, отечность, болезненность, локальное повышение температуры в области ложа с отрицательным микробиологическим (культуральным) исследованием крови.
- Изолированная эрозия ложа ВСУ вследствие инфекции: устройство и/или электроды выступают из кармана с локальными признаками инфицирования (боль, отек, покраснение, локальное увеличение температуры).
- Бактериемия: положительное микробиологическое (культуральное) исследование крови без локальных признаков инфицирования кармана генератора ВСУ.
- Инфекция ложа ВСУ с бактериемией: признаки локальной инфекции и положительное (микробиологическое) культуральное исследование крови.
- Инфекция электрода ВСУ: вегетация на электроде ВСУ и положительное микробиологическое (культуральное) исследование крови.
- Инфекция кармана генератора ВСУ с ИЭ ВСУ (клапанным/электродным): признаки локальной инфекции и положительное микробиологическое (культуральное) исследование и вегетация на электроде или эндокарде или клапане сердца.
- ИЭ ВСУ без инфекции кармана генератора ВСУ: положительное микробиологическое (культуральное) исследование крови и вегетация на электроде или эндокарде или клапане сердца.
- Латентная бактериемия с вероятным ИЭ ВСУ: отсутствие альтернативного источника инфекции, прекращение bacteriemi после удаления ВСУ.
- Ситуации, в которых ИЭ ВСУ не является определенным диагнозом, но не может быть полностью исключен: изолированный ЛИЭ у пациентов с ВСУ.
- Поверхностная послеоперационная инфекция: инфицирование кожи и подкожной клетчатки в области разреза без поражения более глубоких тканей.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические симптомы ИЭ можно разделить на несколько групп:

- Неспецифические общие симптомы, обусловленные системным воспалением и бактериемией: лихорадка (температура тела $>38^{\circ}\text{C}$), ознобы, спленомегалия, уменьшение массы тела.
- Сердечные проявления обусловлены образованием вегетаций и деструктивными изменениями клапана: новый шум клапанной регургитации (систолический при митральной локализации, протодиастолический при аортальной локализации, систо-

лический при локализации на ТК), и СН — одышка, реже отеки нижних конечностей.

- Внесердечные проявления обусловлены кардиогенными эмболиями (инфаркт головного мозга, инфаркт миокарда (ИМ) и др.) или иммуновоспалительными процессами (узелки Ослера, гломерулонефрит, васкулит, артрит и др.).

Клиническая картина ИЭ полиморфна, что создает большие трудности в диагностике заболевания. Анамнез заболевания при ИЭ имеет важное значение, варьируя в широких пределах в зависимости от вызвавшего его микроорганизма, наличия или отсутствия предшествующего заболевания сердца, наличия ПК или имплантированных устройств, а также формы клинической манифестации. ИЭ может проявиться остро как быстро прогрессирующий инфекционный процесс, а также как подострое или хроническое заболевание с невыраженной лихорадкой и неспецифическими симптомами, которые зачастую ведут диагностику по ложному пути. Пациенты могут оказываться на первичном приеме у разных специалистов, которые нередко ставят им разные диагнозы, включая хроническую инфекцию, ревматологические, неврологические и аутоиммунные заболевания, злокачественные опухоли. Поэтому длительно лихорадящим пациентам показана консультация врача-кардиолога и врача-инфекциониста.

Основным симптомом ИЭ является повышение температуры тела до 37,5–39,5°C с ознобами и обильными потоми. Длительное повышение температуры встречается у 90% больных и сопровождается ознобами, плохим аппетитом, потерей веса. Шумы в сердце при ИЭ выслушиваются у 85% больных. Классические признаки ИЭ по-прежнему можно встретить в развивающихся странах. При подострых формах ИЭ периферические признаки заболевания встречаются все реже, так как большинство пациентов оказываются в медицинском учреждении на поздних стадиях заболевания. Симптомы СН в дебюте заболевания выявляются у 7,5% больных; на фоне прогрессирования заболевания застойная СН III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) отмечается у 46,6% больных ИЭ. Спленомегалия является наиболее частым экстракардиальным проявлением ИЭ (14,8–53,7%) [13].

Около половины пациентов страдают от эмболических осложнений [26]. ИЭ следует подозревать у любого пациента с лихорадкой и эмболическими событиями. Эмболии в головной мозг, легкие или селезенку обнаруживают у 30% пациентов, часто ими ИЭ и манифестирует [27]. ИЭ многолик: первым симптомом его может быть загрудинная боль, завершившаяся развитием острого ИМ эмболического генеза с электрокардиографическими (ЭКГ) и эхо-

кардиографическими (ЭхоКГ)-признаками. При эмболизации церебральной артерии могут развиваться ишемический или геморрагический инфаркт головного мозга, менингоэнцефалит, абсцесс мозга, арахноидит. Если эмбол попадет в почечную артерию, то могут развиваться абсцесс почки и/или инфаркт почки, клинически проявляющиеся болью в поясничной области, микро- или макрогематурией, протеинурией, на основании которых ошибочно диагностируют гломерулонефрит. При эмболии в селезеночную артерию возникнет боль в пояснице с иррадиацией в нижнюю часть грудной клетки, напоминающую плевральный синдром. А при эмболии в нижнюю часть селезенки возникнет боль в поясничной области с иррадиацией в пах и низ живота, что может быть расценено как почечная колика. При эмболии бедренной артерии основным диагнозом будет эмболия бедренной артерии. Патологоанатомическое заключение удаленного тромба даст 100% диагноз ИЭ на основании выявленной в тромбе инфильтрации лейкоцитами и микроорганизмами. Иммунологические феномены (конъюнктивальные кровоизлияния, пятна Рота и гломерулонефрит) встречаются редко [11].

У лихорадящего пациента диагностическое подозрение усиливается после обнаружения лабораторных признаков инфекции, например, повышения С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (РСТ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитоза, анемии и мочевого синдрома (микрогематурия, протеинурия, лейкоцитурия). Но эти признаки неспецифичны и потому не включены в диагностические критерии заболевания. Нетипичная клиническая картина чаще бывает у пожилых пациентов или имеющих иммунодефицит, у них лихорадка бывает реже. При подозрении на ИЭ показано целенаправленное обследование с применением ЭхоКГ и других методов исследования в группах пациентов высокого риска: у больных с ВПС или ПК, чтобы исключить ИЭ на ранних стадиях заболевания.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагностика ИЭ включает следующие этапы: уточнение жалоб и сбор анамнеза; повторные измерения температуры тела; физическое обследование; лабораторно-инструментальные исследования: визуализирующие и микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность на первом этапе и поиск осложнений — на втором этапе обследования (по показаниям); исключение альтернативных источников инфекции при необходимости; оценка прогноза на момент установления диагноза.

Критерии установления диагноза

Диагноз ИЭ устанавливается на основании наличия критериев, соответствующих модифицированным критериям Дюка (2015) (Приложение Г1) или анатомическим данным во время оперативного вмешательства или при аутопсии. Модифицированные критерии Дюка 2015 включают в себя клинические, инструментальные параметры и результаты микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность.

• Всем пациентам с ИЭ рекомендовано устанавливать диагноз на основании модифицированных критериев Дюка [28-31].

ЕОК нет (УУР С, УД 3)

Комментарии. Мировое сообщество работает с критериями Дюка диагностики ИЭ с 1994г. Последняя модификация в 2015г. Чувствительность критериев составляет 80% [28]. Одной из проблем критериев Дюка была низкая чувствительность диагностики на ранних клинических стадиях заболевания, особенно при ИЭ ПК*** или ИЭ электродов ЭКС*** и ИКД***. В этих случаях ЭхоКГ в 30% случаев неинформативна [156]. В связи с этим критерии Дюка претерпели очередные изменения в 2015г, преимущественно связанные с модернизацией визуализирующих методик (включение магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерной томографии (КТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)) для улучшения выявления критериев диагностики: эмболических событий и воспалительных изменений сердца (патологического процесса при ИЭ протеза клапана***, ВСУ*** и в иных сложных ситуациях).

Выделяют большие и малые модифицированные критерии Дюка 2015 для постановки диагноза ИЭ (Приложение Г1). Большие критерии ИЭ делятся на критерии этиологической диагностики (микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность и исследование образцов крови на антитела) и критерии визуализации.

1. Выявленная гемокультура должна соответствовать одной из предложенных ситуаций:

а) типичные микроорганизмы, входящие в число возбудителей ИЭ, выделенные из двух отдельных проб при микробиологическом (культуральном) исследовании крови на стерильность:

※ группа зеленящего стрептококка, *S. gallolyticus* (*S. bovis*), НАСЕК-группа, *S. aureus*, или

※ внебольничные энтерококки в отсутствие первичного очага, или

б) микроорганизмы, входящие в число возбудителей ИЭ, при персистирующей положительной гемокультуре в следующих ситуациях:

※ 2 и более положительных результата микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность, взятых с интервалом более 12 ч, или

※ все из трех или большинство из четырех и более отдельных результатов микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность (собранные с интервалом не менее 1 часа между первым и последним образцами), или

в) один положительный результат микробиологического (культурального) исследования крови на *Coxiella burnetii* или tитр антител фазы I IgG >1:800.

2. Критерии визуализации включают в себя:

а) данные ЭхоКГ, свидетельствующие о наличии:

※ вегетации;

※ абсцесса, псевдоаневризмы, внутрисердечной фистулы;

※ перфорации клапана или аневризмы;

※ новой частичной несостоятельности протеза клапана***.

б) Аномальная активность вокруг места имплантации протеза клапана***, обнаруженная позитронно-эмиссионной томографией с флуорезоксиглюкозой [^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ) (только если протез*** был установлен >3 мес. назад) или ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами.

в) Паравальвулярные осложнения по данным КТ.

• Всем пациентам с ИЭ в качестве основных критериев диагностики рекомендовано устанавливать микробиологический диагноз и визуализировать поражение внутрисердечных структур [4, 28-31].

ЕОК нет (УУР С, УД 3)

Комментарии. Совершенствование и развитие методов визуализации привело к улучшению качества идентификации вовлечения эндокарда и развития внесердечных осложнений ИЭ [39]. Так, в недавних работах было показано, что применение КТ всего тела/сердца, метода МРТ головного мозга, ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами позволили улучшить диагностику таких сосудистых феноменов, как эмболий или микотических аневризм, также как и поражения эндокарда. ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами подтвердили свою важность в диагностике ИЭ ВСУ [36], хотя данных на нынешний момент недостаточно. Добавление этих методов визуализации позволило улучшить чувствительность модифицированных критериев Дюка 2015 в сложных случаях.

Малые критерии Дюка 2015 ИЭ включают следующие положения:

○ Предрасполагающие факторы: предшествующие заболевания сердца или использование в/в препаратов/наркотиков;

○ Лихорадка (температура тела >38° С);

○ Сосудистые феномены (включая скрытые формы — те, что выявляются только визуализацией): артериальные эмболии, септические отсевы в легкие с развитием пневмонии, инфекционные (микотические) аневризмы, внутримозговые кровоизлияния, пятна Лукина и пятна Джейнуэя;

- Иммунологические феномены: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор (РФ);
- Микробиологические данные: возбудитель, выявленный при микробиологическом (культуральном) исследовании крови на стерильность, который не удовлетворяет большим критериям либо исследованиям образцов крови на антитела для подтверждения активной инфекции.

• Всем пациентам с ИЭ в качестве дополнительных критериев диагностики рекомендовано учитывать наличие предрасполагающего состояния, продолжительность лихорадки, наличие эмболических событий, иммунологических признаков, а также выявление нетипичных микроорганизмов или микроорганизмов, выделенных нестандартным методом [28, 29, 37].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Положительная гемокультура и клинические признаки остаются ключевыми для диагноза ИЭ. Важное значение приобретает тщательно собранный анамнез с особым акцентом на поиск кардиологических проблем, выявление предрасполагающих социальных факторов и патологии внутренних органов. Следует помнить, что в настоящее время ИЭ отличается стертой малосимптомной клинической картиной, часто с наиболее ведущим симптомом, а иногда и полностью бессимптомным течением. В связи этим особое значение приобретает поиск "немых" форм сосудистых и иммунологических феноменов с применением современных методов диагностики (МРТ головного мозга, КТ или ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ всего тела). Простым и доступным маркером, относящимся к иммунологическим феноменам, является РФ. При отрицательных или неинформативных/недостовверных микробиологических (культуральных) исследованиях крови на стерильность рекомендовано применение дополнительных методов этиологической диагностики.

• Всех пациентов с подозрением на ИЭ рекомендовано классифицировать на основании выявленных модифицированных критериев Дюка 2015 на достоверный (определенный), вероятный и отвергнутый (недостовверный) ИЭ (Приложение Б1, приложение Г2) [4, 28, 29, 31].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. В Приложении Б1 представлен диагностический алгоритм на основании модифицированных критериев Дюка 2015. Наибольшее значение в диагностике ИЭ принадлежит ЭхоКГ и микробиологическому (культуральному) исследованию крови на стерильность. В случае, если диагноз ИЭ стратифицируется как "возможный" или даже "недостовверный", но сохраняется высокий уровень клинической вероятности, следует повторить ЭхоКГ (с применением разных методик трансторакальное ЭхоКГ (ТТ ЭхоКГ)/чреспищеводное ЭхоКГ (ЧП ЭхоКГ) в динамике) и исследование образцов крови (с применением дополнительных

методов — полимеразная цепная реакция (ПЦР), иммунохимические методы), а также использовать методы визуализации для оценки поражения сердца (КТ сердца, ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами) и поиска бессимптомных эмболических событий (МРТ головного мозга, КТ или ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ всего тела). Этиологические и инструментальные методы играют важную роль в диагностике ИЭ, но не заменяют клинического решения мультидисциплинарной команды ("Команды эндокардита").

Патоморфологические данные пораженного клапана/ВСУ, полученные во время хирургического вмешательства/аутопсии, являются наиболее достоверными критериями ИЭ. Выделяют следующие патологоанатомические критерии:

※ микроорганизмы, выявленные при микробиологическом (культуральном) исследовании ткани иссеченного клапана или при гистологическом исследовании вегетаций, фрагментов вегетаций в периферических органах или образца внутрисердечного абсцесса, и/или

※ патоморфологические изменения; вегетации или внутрисердечный абсцесс, гистологически подтвержденный активный воспалительный процесс.

• Всем пациентам с ИЭ или подозрением на ИЭ при доступности интраоперационного/аутопсийного материала рекомендовано выполнять патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала для подтверждения диагноза ИЭ и определения активности ИЭ [37].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Исследование удаленного клапана рекомендуется проводить во всех случаях. Вегетации не всегда определяются на клапанах при ИЭ, в связи с чем участки клапанов, подозрительные на наличие поражения, должны подвергаться гистологическому исследованию, при этом характер воспаления будет варьировать в зависимости от этиологического агента. Идентификация возбудителя с поверхности ткани клапана или из вегетаций имеет важное значение для диагностики ИЭ и определения необходимости продолжения АБТ.

• Пациентов с активным ИЭ рекомендовано наблюдать междисциплинарной командой ("Команда эндокардита") [38].

ЕОК IIa В (УУР С, УДД 5)

Комментарии. "Команда эндокардита" включает в себя врача-кардиолога, врача — сердечно-сосудистого хирурга, врача-инфекциониста, врача клинической лабораторной диагностики, врача-бактериолога, врача-невролога, врача-нейрохирурга, врача-клинического фармаколога, врача функциональной диагностики (ЭхоКГ, МРТ, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и радиоизотопные методы исследования), Приложение Г3.

• Пациентов с ИЭ и неблагоприятным прогнозом рекомендовано наблюдать в многопрофильном

стационаре с возможностью хирургического вмешательства [38].

ЕОК Па В (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Для ведения пациентов необходим очень высокий уровень квалификации врачей. Раннее обсуждение пациентов ИЭ с врачами — сердечно-сосудистыми хирургами считается обязательным во всех случаях осложненного течения ИЭ (СН, абсцессы сердца или эмболические осложнения), так как около половины пациентов с ИЭ подвергаются хирургическому вмешательству в период госпитализации. Командный подход для ведения больных с ИЭ внедрен в европейских странах и рекомендован с доказательностью IV Рекомендациями Американской ассоциации сердца/Американского кардиологического колледжа по ведению пациентов с заболеваниями клапанов сердца, с доказательностью IIa ЕОК по ведению больных с ИЭ [39].

2.1. Жалобы и анамнез

Основными жалобами больных ИЭ являются длительное повышение температуры тела, как правило, с ознобами и потливостью, отсутствие аппетита, снижение веса. Сбор анамнеза при подозрении на ИЭ должен обязательно включать информацию о наличии: предшествующего заболевания сердца; протезов клапанов*** или ВСУ***; факторов, связанных с парентеральным введением препаратов/наркотиков; о выполнении инвазивных вмешательств (стоматологических, на мягких тканях, больших операций и т.п.); формы клинической манифестации.

- У пациентов с подозрением на ИЭ рекомендуется собирать полный медицинский и эпидемиологический анамнез для выявления предрасполагающих состояний и возможных источников инфекции [11, 40].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- У пациентов с подозрением на ИЭ рекомендуется учитывать все жалобы, даже те, которые могут явно не относиться к инфекционному заболеванию [11, 40].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Иные жалобы обусловлены формой клинической манифестации, так называемые "Маски эндокардита": кардиологическая (ИМ, нарушения ритма); неврологическая (инфаркт мозга, менингит, субарахноидальное кровоизлияние); почечная (инфаркты почек, абсцессы, нефрит); анемия; сосудистая (геморрагический васкулит, эмболия в артериальном русле).

2.2. Физикальное обследование

- Всем пациентам с ИЭ необходимы определение антропометрических данных для выявления снижения веса, осмотр кожных покровов и слизистых для выявления сыпи петехиальной и/или геморрагической, пятен Лукина, узелков Ослера, пальцев в виде "барабанных палочек", осмотр глазного дна для

выявления пятен Рота, оценка неврологического статуса и когнитивной функции, пальпация и аускультация сердца для выявления патологических шумов, пальпация пульса на периферических артериях для выявления эмболий, осмотр опорно-двигательного аппарата для диагностики артритов, пальпация и аускультация брюшной полости для выявления гепатомегалии, спленомегалии, перистальтики [1, 4, 13, 41].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Шумы в сердце обнаруживаются у 85% пациентов, до 25% страдают от эмболических осложнений, уже случившихся на момент диагностики заболевания. Классические признаки эндокардита встречаются сейчас реже. Эмболы в головной мозг, легкие или селезенку обнаруживаются у 30% пациентов. Часто ИЭ ими манифестирует. У в/в наркоманов инфаркт-пневмонии диагностируют в 60-80% случаев. Часто отмечается нетипичная клиническая картина с моносимптомным течением. У пожилых пациентов или имеющих иммунодефицит ИЭ протекает стерто, у молодых лиц — с яркой клинической картиной.

- Пациентам с ИЭ и неврологической симптоматикой рекомендовано исключать наличие внутричерепных микотических аневризм [42].

ЕОК ПаВ (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Клиническая картина очень разнится (очаговый неврологический дефицит, головная боль, спутанность сознания, судороги), потому визуализация должна выполняться систематически для выявления внутричерепных инфекционных аневризм во всех случаях ИЭ с неврологическими симптомами.

Изменения со стороны скелетно-мышечной системы относятся к частым проявлениям ИЭ. Симптомы со стороны мышц и скелета (артралгия, миалгия, боль в спине) часто возникают при ИЭ. Ревматологические проявления могут быть первым признаком ИЭ и быть причиной трудностей диагностики, особенно если типичные проявления ИЭ стерты или выявлен высокий титр связанных с инфекцией антител (например, положительный тест на антинейтрофильные цитоплазматические антитела). Артралгия возникает примерно у 10% пациентов, тогда как миалгия — у 12-15%. Боль в спине развивается примерно в 13% случаев. Поясничная боль — самый частый симптом ИЭ при остеомиелите позвоночника. Периферический артрит возникает примерно в 14% случаев. Распространенность спондилита у пациентов с ИЭ составляет 1,8-2,5%.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

Для установления диагноза ИЭ в качестве дополнительного малого критерия может быть использован только один маркер — РФ. Однако лабораторные маркеры необходимы для оценки тяжести заболевания, активности воспалительного процесса, диагностики ос-

ложений, дифференциальной диагностики НБТЭ и диагностики сопутствующей патологии, влияющей на эффективность лечения и качество жизни пациента.

- Всем пациентам с ИЭ рекомендовано проведение общего (клинического) анализа мочи, общего (клинического) анализа крови и развернутого общего (клинического) анализа крови с оценкой уровня гемоглобина и гематокрита, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ в рамках первичного обследования, при поступлении, еженедельно в стационаре и в процессе динамического наблюдения каждые 6-12 мес. с целью уточнения степени активности заболевания и диагностики вовлечения органов и систем в инфекционный процесс [4, 37].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Всем пациентам с ИЭ рекомендовано проведение биохимического анализа крови общетерапевтического (исследование уровня калия, натрия, хлора, глюкозы, креатинин сыворотки (Скр), общего белка, мочевины, мочевой кислоты, общего билирубина, прямого и непрямого билирубина, определение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), СРБ) в рамках первичного обследования, при поступлении в стационар, еженедельно в стационаре и в процессе динамического наблюдения каждые 6-12 мес. для оценки почечной и печеночной функции и исключения воспаления [4, 37].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ИЭ рекомендовано определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, исследование уровня общего холестерина крови, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и триглицеридов (ТГ) в крови в рамках первичного обследования, при поступлении в стационар и в процессе динамического наблюдения каждые 6-12 мес. для определения тяжести заболевания, риска сопутствующего атеросклероза и диагностики вовлечения органов и систем в инфекционный процесс и, при необходимости, коррекции терапии [4, 37].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Всем пациентам с ИЭ рекомендовано рассмотреть возможность определения уровня NT-концевого фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), PCT и тропонинов I, T в крови в рамках первичного обследования, при поступлении в стационар и далее каждые 6-12 мес. с целью стратификации риска летальности [4, 37].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Всем пациентам с ИЭ рекомендовано выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), протромбиновый индекс (ПИ), D-димер, фибриноген, антитромбин), определение международного

нормализованного отношения (МНО) в рамках первичного обследования, при поступлении в стационар и далее каждые 6-12 мес. для диагностики нарушений гемостаза и прогноза риска кровотечений [4, 37].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Всем пациентам с ИЭ и анемией тяжелой или средней степени тяжести, а также при подозрении на кровотечение рекомендовано определение основных групп крови по системе АВ0, антигена D системы Резус (резус-фактор), фенотипа по антигенам С, с, Е, е, Сw, К, к и определение антиэритроцитарных антител при поступлении в стационар для решения вопроса о переливании одногрупповой эритроцитарной массы [4, 37].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Всем пациентам с ИЭ рекомендовано определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови, антител к вирусу гепатита С (*Hepatitis C virus*) в крови, антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови, антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (*Human immunodeficiency virus HIV 1*) в крови, антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (*Human immunodeficiency virus HIV 2*) в крови в рамках первичного обследования, при поступлении в стационар и далее каждые 12 мес. для исключения ассоциации с ВИЧ-инфекцией, гепатитом, сифилисом [4, 37].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ИЭ рекомендовано определение содержания РФ, исследование уровня циркулирующих иммунных комплексов в крови, уровня С3 фракции комплемента, уровня С4 фракции комплемента в рамках первичного обследования, при поступлении в стационар для диагностики иммунных осложнений [4, 37].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Кроме РФ, относящегося к малым критериям ИЭ, ни один из маркеров не относится к диагностически специфичным для ИЭ, но активно применяются для стратификации риска в хирургических шкалах при ИЭ, например, клиренс Скр для EuroSCORE II — Европейская система оценки операционного сердечного риска. Лабораторные данные позволяют судить об эффективности проводимой терапии (маркеры воспаления). Динамика уровня Скр/скорости клубочковой фильтрации (СКФ) применяется для оценки функции почек в рамках нефропатии при основном заболевании, а также для контроля доз антибактериальных препаратов, особенно обладающих нефротоксичностью.

2.3.1. Микробиологическая (культуральная) диагностика

ИЭ с положительной гемокультурой

- Всем пациентам с ИЭ рекомендовано выполнять трехкратное микробиологическое (культураль-

ное) исследование венозной крови на стерильность для идентификации возбудителя и определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам [4, 37, 43–45].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Трехкратное микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность следует производить как можно раньше после появления клинических симптомов; в идеале оно должно проводиться до назначения АБТ. Если пациент уже получает АБТ, информативность исследования можно повысить, проводя забор крови на стерильность перед очередным введением дозы антибиотика, используя коммерческие флаконы. Для микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность проводится взятие не ≤ 3 образцов крови с интервалом 30 мин. Материал следует забирать путем пункции периферической вены (не через венозный катетер ввиду риска контаминации), используя все аспекты стерильной техники забора. Объем пробы зависит от используемых флаконов для микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность, но для взрослых, как правило, составляет не менее 10 мл, при каждом исследовании предполагается использование двух флаконов (для аэробных и анаэробных микроорганизмов). При отсутствии анаэробной среды допустимо использование двух аэробных флаконов на одну пробу. Однократный положительный результат микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность следует оценивать с осторожностью при выставлении диагноза ИЭ. Микробиологическая лаборатория должна быть предупреждена о клиническом подозрении на ИЭ. При идентификации возбудителя через 48–72 ч АБТ нужно повторить микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность для оценки эффективности лечения [46].

- У пациентов с ИЭ рекомендовано получать образцы крови для микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность до назначения АБТ, без ожидания пиков температуры [4, 37, 44].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Для улучшения качества диагностики существуют современные системы для микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность, позволяющие идентифицировать большинство значимых возбудителей ИЭ. Для минимизации влияния АБТ на результаты микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность возможно временное прекращение приема АБТ на несколько дней и/или использование для микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность специальных флаконов, содержащих сорбент для АБТ. При детекции роста микроорганизмов во флаконе необходимо провести окраску по Грамму с последующим культуральным исследованием на твердых питатель-

ных средах. Видовая идентификация чаще всего занимает до 2 дней, но может быть и дольше в случае выявления медленно растущих микроорганизмов [46].

- Пациенту с ИЭ для ускорения процесса идентификации микроорганизма рекомендовано применять методы на основе времяпролетной масс-спектрометрии [47, 48].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Среди недавно появившихся методов идентификации микроорганизмов представляет интерес идентификация бактерий по пептидному спектру на основе матричной лазерной десорбционной ионизационной масс-спектрометрии. Эта технология позволяет выявлять возбудителя не только из колоний, выращенных на плотных питательных средах, но и путем прямой идентификации бактериальных колоний из первичной культуры крови [47].

ИЭ с отрицательной гемокультурой

КНИЭ относится к ИЭ, для которого не обнаружен возбудитель методами рутинного микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность. Он встречается до 31% случаев ИЭ и представляет собой диагностическую и терапевтическую проблему (Приложение Б2).

- У всех пациентов с ИЭ рекомендовано предпринять все возможные усилия для выявления и идентификации возбудителя. Если возбудитель не выявляется при рутинном микробиологическом (культуральном) исследовании крови на стерильность, рекомендовано вести такого пациента как больного с КНИЭ [49, 50].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. КНИЭ обычно обусловлен предшествующей АБТ (определяя необходимость отмены АБТ и повторного микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность) или может быть ассоциирован с трудно- или некультивируемыми микроорганизмами (некоторыми микромицетами или атипичными бактериями, например, внутриклеточными), выделение которых требует специальных сред и которые характеризуются медленным ростом.

- Пациентам с КНИЭ в соответствии с локальной эпидемиологической ситуацией рекомендовано проводить определение антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus spp.*) в крови, определение антител к бруцеллам (*Brucella spp.*) в крови, определение антител к бруцеллам (*Brucella spp.*) в реакции агглютинации Хеддльсона, определение антител к бруцеллам (*Brucella spp.*) в реакции агглютинации Райта, определение суммарных антител к бруцеллам (*Brucella spp.*), определение антител к коксиелле Бернета (*Coxiella burnetii*) в крови, определение IgM фаза 2 антител к коксиелле Бернета (*Coxiella burnetii*) в крови, определение IgG фаза 2 антител к коксиелле Бернета (*Coxiella burnetii*) в крови, определение IgG фаза 1 антител к коксиелле Бернета (*Coxiella*

burnetii) в крови, определение антител к легионелле пневмонии (*Legionella pneumophila*) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к микоплазме пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*) в крови, определение антигена бруцелл (*Brucella spp.*) в крови, после которого выполняется исследование образцов крови с использованием молекулярно-биологических методов (ПЦР, ПЦР с последующим секвенированием по Сэнгеру) на определение антигенов *Tropheryma whipplei*, *Bartonella spp.* и грибов (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*) [49, 51]. См. Приложение Г4.

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Для диагностики КНИЭ важное значение приобретают иммунохимические методы (преимущественно для выявления антител к *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp.*, *Brucella spp.*), а также молекулярно-биологические методы (например, ПЦР). Возможно проведение видоспецифичной ПЦР для выявления конкретного возбудителя или, в случае неэффективной этиологической диагностики на предыдущих этапах, проведение родоспецифичной ПЦР с последующей идентификацией до вида (для выявления НК микроорганизмов широкого спектра, включая *Streptococcus gallolyticus* и *Streptococcus mitis*, *Enterococcus spp.*, *S. aureus*, *Escherichia coli*, атипичных бактерий и др.). Все случаи КНИЭ следует вести совместно с врачом — клиническим фармакологом.

- Пациентам с подозрением на ИЭ и отсутствием микробиологического диагноза по данным всех доступных методов рекомендовано рассмотреть диагноз НБТЭ при наличии тромботических масс на клапане [52].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. При подозрении на НБТЭ необходимо дообследование на аутоиммунные заболевания с использованием методов обнаружения антинуклеарных антител или АФС (исследование уровня альфа-1-гликопротеина (орозомукоида) в крови, определение содержания антител к кардиолипину в крови, определение содержания антител к фосфолипидам в крови, определение содержания антител к бета-2-гликопротеину в крови, определение содержания антинуклеарных антител к *Sm*-антигену), а у пациентов с установленным ксенобиопротезом — поиск маркеров аллергического ответа и антител к компонентам клапана [53].

Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала клапанов/искусственного материала

Исследование удаленного клапана или фрагментов эмболов остается золотым стандартом диагностики ИЭ.

- Всем пациентам с ИЭ в случае наличия аутопсийного/интраоперационного материала рекомендовано выполнять патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала для

подтверждения диагноза ИЭ и определения активности ИЭ [37, 54, 55].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Все образцы тканей, которые были удалены во время хирургической процедуры иссечения сердечных клапанов, должны собираться в стерильный контейнер без фиксирующей или питательной среды. Весь образец целиком следует доставлять в микробиологическую лабораторию для оптимального доступа к идентификации микроорганизма. Материал сердечного клапана, полученный при операции, должен обязательно подвергаться патологоанатомическому исследованию биопсийного (операционного) материала, микробиологическому (культуральному) исследованию на стерильность в сочетании с ПЦР-диагностикой.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

Визуализация, в частности, ЭхоКГ, играет ключевую роль в диагностике и ведении больного с ИЭ. ЭхоКГ также полезна для оценки прогноза пациентов с ИЭ, динамики лечения, в том числе после хирургического вмешательства. ЭхоКГ особенно полезна для первичной оценки риска эмболии и тактики лечения ИЭ. ЧП ЭхоКГ играет важную роль как до, так и во время операции (интраоперационная ЧП ЭхоКГ). Оценка пациентов с ИЭ не лимитирована только привычной ЭхоКГ. Она должна включать рентгенографию органов грудной клетки, МСКТ, МРТ, ¹⁸F-ФДГ ПЭТ/КТ или КТ или другие методы функциональной визуализации.

2.4.1. Эхокардиографическое исследование

- Всем пациентам с подозрением на ИЭ рекомендовано выполнять ТТ ЭхоКГ как способ визуализации первого выбора [56–61].

ЕОК IV (УУР В, УДД 1)

Комментарии. Три ЭхоКГ-признака служат большими критериями диагноза ИЭ: вегетация, абсцесс или псевдоаневризма, дисфункция ПК***. В Приложении Г5 приведены анатомические и ЭхоКГ определения, в Приложении БЗ — алгоритм выполнения ЭхоКГ при подозрении на ИЭ.

- Всем пациентам с подозрением на ИЭ и отсутствием изменений/неинформативными данными ТТ ЭхоКГ рекомендовано выполнять ЧП ЭхоКГ для подтверждения диагноза [7, 60, 62].

ЕОК IV (УУР В, УДД 1)

Комментарии. ЧП ЭхоКГ следует делать при отрицательном результате обычной ТТ ЭхоКГ, когда сохраняется подозрение на ИЭ, особенно если исследование недостаточного качества.

- Всем пациентам с ПК*** или ВСУ*** и подозрением на ИЭ рекомендовано выполнять ЧП ЭхоКГ для подтверждения диагноза ИЭ [60].

ЕОК IV (УУР В, УДД 1)

Комментарии. В диагностике вегетаций на НК и ПК*** чувствительность ТТ ЭхоКГ составляет

70% и 50%, ЧП ЭхоКГ — 96% и 92% соответственно. Специфичность для обоих методов ~ 90%.

- Пациентам с подозрением на ИЭ и исходно отрицательными результатами исследования ЭхоКГ рекомендовано через 5–7 дней повторить ТТ ЭхоКГ и/или ЧП ЭхоКГ для подтверждения диагноза ИЭ [57, 63].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. В случаях исходно отрицательных данных повторная ТТ ЭхоКГ/ЧП ЭхоКГ выполняется спустя 5–7 дней, если клинически подозрение сохраняется, или даже раньше, если выявлен *S. aureus* [63]. Другие методы визуализации также следует применять в такой ситуации (см. Раздел 2.6.2–2.6.4). Выявление вегетаций может быть затруднено при наличии предшествовавшего поражения клапанов (пролапс МК, дегенеративные кальцифицированные участки), на протезах*** клапанов, при небольшом (<2–3 мм) размере вегетаций, при недавней эмболизации и ИЭ без образования вегетаций. Диагноз может быть особенно сложным при вовлечении в ИЭ ВСУ, даже при применении ЧП ЭхоКГ. Ошибочный диагноз ИЭ может быть поставлен в связи с трудностями дифференциальной диагностики вегетаций от тромбов, лямблиозных наростов, пролапса створки клапана, разрыва хорды, волчаночных (Либмана-Сакса) поражений, волокон и нитей, первичного АФС, ревматоидных поражений и старческих наложений на клапанах. Потому данные ЭхоКГ следует интерпретировать с осторожностью, принимая во внимание клиническую картину и вероятность ИЭ.

- Пациентам с бактериемией, вызванной *S. aureus*, рекомендовано выполнять ТТ ЭхоКГ для исключения ИЭ [64, 65].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Для пациентов с бактериемией, вызванной *S. aureus* ЭхоКГ показана в связи с частым наличием ИЭ в такой ситуации, а также ввиду вирулентности этого патогена и его разрушительных эффектов при поражении сердца. У таких больных оба варианта ЭхоКГ следует применять соответственно индивидуальным факторам риска (ФР) и особенностям происхождения бактериемии.

- Пациентам с определенным диагнозом спондилодисцита/остеомиелита рекомендовано ЭхоКГ для поиска ИЭ [4, 66, 67].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Одним из наиболее частых осложнений ИЭ со стороны скелета является развитие гнойного остеомиелита позвоночника, часто на фоне стрептококковой или стафилококковой инфекции.

- Пациентам с ИЭ и выявленными изменениями по данным ТТ ЭхоКГ рекомендовано рассмотреть необходимость ЧП ЭхоКГ во всех случаях для подтверждения диагноза ИЭ, исключая ИЭ единственного нативного ТК при хорошем качестве визу-

ализации и непротиворечивых данных ТТ ЭхоКГ [57, 60, 62].

ЕОК IIaC (УУР А, УДД 1)

Комментарии. ЧП ЭхоКГ следует также выполнять пациентам с положительным результатом ТТ ЭхоКГ, чтобы исключить местные осложнения.

- Пациентам с осложненным течением ИЭ рекомендовано как можно быстрее выполнить повторную ТТ ЭхоКГ и/или ЧП ЭхоКГ (при возникновении нового шума в сердце, эмболии, при сохранении лихорадки, нарастании признаков СН, атриовентрикулярной блокаде) для выявления внутрисердечных осложнений [34, 57, 62].

ЕОК IV (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Чувствительность ТТ ЭхоКГ для диагноза абсцесса около 50%, в сравнении с 90% для ЧП ЭхоКГ. Специфичность выше 90% для обоих методов [64]. Небольшие абсцессы идентифицируются с трудом, особенно на ранней стадии заболевания, в послеоперационном периоде и при наличии протеза*** клапана. ИЭ должен всегда подозреваться при обнаружении парапротезной регургитации, даже при отсутствии ЭхоКГ-признаков ИЭ [57].

- Пациентам с ИЭ рекомендовано выполнять повторную ТТ ЭхоКГ и/или ЧП ЭхоКГ во время периода наблюдения в целях выявления новых субклинических осложнений и контроля за размерами вегетаций. Время и способ ЭхоКГ (ТТ ЭхоКГ, ЧП ЭхоКГ) зависят от исходных данных, типа микроорганизма и исходного ответа на терапию [4, 33, 57, 62].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 4)

Комментарии. ЭхоКГ в динамике является обязательной для выявления осложнений и оценки ответа на терапию.

- Всем пациентам с ИЭ после завершения курса АБТ рекомендовано выполнять ЭхоКГ для оценки морфологии клапанов и сердца, сократительной способности левого и правого желудочков [57, 60].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с неосложненным стрептококковым ИЭ рекомендовано выполнять ТТ ЭхоКГ 1 раз в неделю для контроля течения ИЭ, оценки размера, подвижности и эхогенности вегетаций [57, 60].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ранним послеоперационным ИЭ ПК*** стафилококковой этиологии рекомендовано проводить ТТ ЭхоКГ и/или ЧП ЭхоКГ 1 раз в 3–5 дней для анализа динамики течения ИЭ, оценки размера, подвижности и эхогенности вегетаций [57, 60, 62].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ИЭ рекомендовано проведение ТТ ЭхоКГ сразу после завершения курса АБТ, затем через 1, 3, 6 и 12 мес. в течение первого года для контроля течения ИЭ, оценки размера, подвижности и эхогенности вегетаций [57, 60, 62].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Всем пациентам с ИЭ перед операцией рекомендовано выполнять интраоперационную ЧП ЭхоКГ для уточнения локализации, размеров, подвижности, эхогенности вегетаций, наличия осложнений [57, 60, 62, 68].

ЕОК IV (УУР С, УДД 4)

- Всем пациентам с ИЭ во время проведения ТТ ЭхоКГ и/или ЧП ЭхоКГ рекомендовано оценивать размер и функцию левого желудочка, выполнять количественную оценку клапанной регургитации и/или стеноза, оценивать функцию правого желудочка, систолическое давление в легочной артерии, наличие и количественную оценку перикардального выпота для оценки степени тяжести клапанных пороков сердца и определения показаний к оперативному лечению [62].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- При сложностях визуализации или перед подготовкой к реконструктивной операции у пациентов с ИЭ при доступности метода в центре рекомендуется рассмотреть возможность выполнения трехмерной (3D) ЧП ЭхоКГ в реальном времени [69, 70].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. 3D ЧП ЭхоКГ в реальном времени позволяет анализировать 3D-объемы структур сердца в любом возможном ракурсе. Недавнее исследование показало, что обычная ЧП ЭхоКГ недооценивает размеры вегетаций, и что 3D ЧП ЭхоКГ — более уместная методика для анализа морфологии вегетаций и их размеров, лучше, чем обычная ЧП ЭхоКГ, оценивает эмболический риск при ИЭ. 3D ЧП ЭхоКГ, в частности, полезна в оценке перивальвулярного распространения инфекции, дисфункции протеза клапана*** и перфорации клапана. Хотя в клинической практике 3D ЧП ЭхоКГ выполняется все чаще наряду с обычной ЧП ЭхоКГ, этот метод сегодня следует рассматривать как дополняющий стандартную ЭхоКГ для большинства ситуаций.

2.4.2. Компьютерная томография

- Пациентам с ИЭ и подозрением на параклапанные осложнения рекомендуется рассмотреть возможность выполнения спиральной КТ сердца с ЭКГ-синхронизацией с в/в контрастированием для диагностики абсцессов/псевдоаневризм [34, 71, 72].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Спиральная КТ сердца с ЭКГ-синхронизацией применяется у больных ИЭ для выявления абсцессов/псевдоаневризм с диагностической ценностью, одинаковой в сравнении с ЧП ЭхоКГ, и даже более высокой в отношении информации о перивальвулярном распространении, включая анатомию псевдоаневризм, абсцессы и фистулы.

- Пациентам с ИЭ АК с вовлечением аорты перед хирургическим вмешательством должна выполняться компьютерная томографическая ангиография (КТ-

ангиография) грудного и брюшного отделов аорты для определения размеров, анатомии луковицы аорты и восходящего отдела, что необходимо для планирования объема хирургического вмешательства [71].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ПИЭ должна быть выполнена спиральная КТ легких для выявления абсцессов и инфарктов легких [73, 74].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ИЭ ПК рекомендовано выполнение спиральной КТ сердца с ЭКГ-синхронизацией с в/в контрастированием для оценки парапротезных осложнений [34, 75, 76].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

Комментарии. При оценке дисфункции протеза клапана*** спиральная КТ сердца с ЭКГ-синхронизацией эквивалентна или лучше, чем ЭхоКГ, для обнаружения связанных с протезом*** вегетаций, абсцессов, псевдоаневризм и дисфункции. Однако крупные сравнительные исследования двух этих методов не проводились, и ЭхоКГ следует выполнять в первую очередь.

- Пациентам с ИЭ для быстрой диагностики неврологических осложнений рекомендовано проведение КТ головного мозга [74, 76, 77].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Известна более высокая чувствительность МРТ в сравнении с КТ для выявления поражения головного мозга у больных ИЭ. Тем не менее больному в критическом состоянии более уместно и практично выполнить КТ, особенно, если МРТ недоступно.

- Пациентам с ИЭ и подозрением на микотические аневризмы или перед хирургическим вмешательством рекомендовано выполнить КТ-ангиографию сосудов головного мозга для исключения микотической аневризмы [74, 77].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. КТ-ангиография сосудов головного мозга дает полную визуализацию внутричерепных сосудов с чувствительностью 90% и специфичностью 86% и не имеет большой нагрузки контрастным веществом, не принося риска постоянного неврологического дефицита, который возможен при обычной цифровой субтракционной ангиографии [77]. Если обнаружено субарахноидальное и/или интрапаренхимное кровоизлияние, другие методы сосудистой визуализации (например, ангиография) могут потребоваться для подтверждения или исключения микотической аневризмы, если она не обнаружена на КТ. Контрастная МСКТ имеет высокую чувствительность и специфичность для диагностики абсцессов селезенки, головного мозга и других органов; однако дифференциальный диагноз с инфарктом иногда проблематичен. МСКТ-ангиография дает быстрый и качественный результат в исследовании системного артериального бассейна. Детальная мультиплоскостная 3D контраст-усиленная ангиографическая реконструкция позволяет картировать сосуды,

идентифицировать и описывать периферические сосудистые осложнения ИЭ и динамически наблюдать за ними.

2.4.3. Магнитно-резонансная томография

- Пациентам с ИЭ в диагностических целях (для выявления малого критерия Дюка) или перед хирургическим вмешательством рекомендовано проводить МРТ головного мозга для диагностики "немых" форм церебральных осложнений [34, 78-80].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

Комментарии. МРТ обладает более высокой чувствительностью в отношении обнаружения мозговых последствий ИЭ, чем КТ. Различные исследования, применявшие для диагностики церебральных осложнений МРТ в период острого течения ИЭ, выявляли патологию в 60-80% случаев. Несмотря на неврологические симптомы, большинство аномалий имели ишемическую природу (в 50-80% случаев), при этом небольшие локальные поражения преобладали над более крупными очагами инфаркта. Менее чем у 10% пациентов были выявлены иные поражения: паренхиматозные или субарахноидальные кровоизлияния, абсцессы и микотические аневризмы. Повторное выполнение МРТ вносит вклад в диагностику ИЭ, поскольку входит в малые диагностические критерии по классификации Дюка у пациентов с вовлечением головного мозга, но отсутствием мозговой симптоматики. В одном исследовании диагностированные МРТ признаки позволили увеличить число больных с установленным диагнозом ИЭ на 25%, то есть улучшить диагностику при исходно неопределенной ситуации. Мозговые микрокровоизлияния обнаруживаются у 50-60% пациентов, представляют собой небольшие участки отложения гемосидерина и рассматриваются как патология мелких сосудов. Недостаточная степень соответствия между ишемическими поражениями и микрокровоизлияниями, а также различия в их предсказательной ценности позволяют считать, что причина их не эмболическая. Хотя ИЭ и наличие микрокровоизлияний сильно взаимосвязаны, они не должны рассматриваться как малый критерий по классификации Дюка.

- Всем пациентам с неврологической симптоматикой рекомендовано выполнять МРТ головного мозга [79-81].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

Комментарии. МРТ головного мозга в основном показывает изменения у пациентов с ИЭ, имеющих мозговую симптоматику. Чувствительность МРТ выше, чем у КТ, для определения основного поражения, в частности в отношении инфаркта головного мозга, транзиторная ишемическая атака (ТИА) и энцефалопатии. МРТ может также выявлять дополнительные церебральные поражения, которые не проявляются клинически. МРТ головного мозга не влияет на диагноз ИЭ у больных с неврологической симптоматикой, так

как один малый критерий Дюка у них уже есть, однако МРТ может повлиять на стратегию лечения, в частности, на срок хирургического вмешательства. У пациентов без неврологической симптоматики МРТ указывает на поражения головного мозга как минимум в половине случаев; в основном это участки ишемии. МРТ головного мозга дает возможность лучше понимать структуру поражений у пациентов с ИЭ и неврологической симптоматикой, тогда как влияние ее на установление диагноза ИЭ более выражено при неопределенности и отсутствии неврологических симптомов.

- Всем пациентам с ИЭ рекомендовано выполнять МРТ органов брюшной полости для выявления поражения паренхиматозных органов [74].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. МРТ органов брюшной полости обнаруживает изменения у трети обследуемых пациентов, в основном поражение селезенки. Ишемические поражения встречаются чаще всего, реже — геморрагические и абсцедирующие. Изменения паренхиматозных органов, выявленные при МРТ брюшной полости, принципиально не влияют на диагноз ИЭ, если принимать во внимание данные МРТ головного мозга.

- Всем пациентам с ИЭ и неврологическими осложнениями рекомендовано выполнять МРТ головного мозга с парамагнитными контрастными средствами на основе гадолиния, либо МСКТ с контрастированием головного мозга для контроля за течением заболевания и поиска новых церебральных осложнений [79].

ЕОК ПаВ (УУР А, УДД 2)

Комментарии. КТ, с контрастированием или без него, выполняется чаще всего, более высокой чувствительностью обладает МРТ, с усилением парамагнитными контрастными средствами на основе гадолиния или без такового.

- Пациентам с ИЭ и подозрением на микотические аневризмы рекомендовано выполнять КТ- или магнитно-резонансную ангиографию (МР-ангиографию) при недостаточной информативности неинвазивных методов [82, 83].

ЕОК ПаВ (УУР А, УДД 2)

Редким осложнением ИЭ является развитие миокардита, часто связанного наличием абсцесса миокарда или в рамках иммунокомплексного поражения, нередко приводящих к развитию нарушений ритма и СН, определяющих неблагоприятный прогноз.

- Пациентам с ИЭ вовлечение миокарда рекомендовано диагностировать при помощи МРТ сердца с контрастированием [4].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

2.4.4. Ядерные методы диагностики

- У пациентов с подозрением на ИЭ, высокой клинической вероятностью и диагностическими трудностями рекомендуется рассмотреть возмож-

ность выполнения ОФЭКТ/КТ и/или ПЭТ/КТ всего тела для верификации ИЭ [34, 84-89].

ЕОК нет (УУР В, УДД 1)

Комментарии. С введением гибридного оборудования для обычной ядерной (например, ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ), радиоизотопные технологии рассматриваются как важный дополняющий метод для пациентов с подозрением на ИЭ и трудностями диагностики. ОФЭКТ/КТ основана на оценке аккумуляции аутологичных меченых лейкоцитов (^{111}In -оксин или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -гексаметилпропиленаминоксим) в воспалительных очагах с течением времени на ранних и поздних сцинтиграммах. ПЭТ/КТ обычно выполняют через час после в/в инъекции ^{18}F -ФДГ, радиофармацевтический препарат *in vivo* захватывается активированными лейкоцитами, моноцитами-макрофагами и CD4^+ Т-лимфоцитами, накапливающимися в очагах инфекции. Есть несколько сообщений о многообещающих результатах использования ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами и ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ при ИЭ. Дополнительные данные, которые предоставляются этими методами, позволяют уменьшить частоту пропущенных ИЭ, относимых к "вероятному ИЭ" по критериям Дюка 2015, а также позволяют найти периферические эмболические события.

- Пациентам с подозрением на ИЭ ПК и отрицательными данными других визуализирующих исследований рекомендовано выполнять ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ сердца и/или всего тела для исключения очагов септической эмболии. Однако интерпретация исследования может быть затруднена у больных ИЭ при локализации септических эмболов в головном мозге, недавно проведенном вмешательстве на сердце, наличии сопутствующей патологии [86, 90-92].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Ограничением к использованию ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ является локализация септических эмболов в головном мозге ввиду высокого уровня захвата этого радиофармацевтического препарата клетками коры, а также тот факт, что обычно размер поражений в этой области меньше 5 мм, то есть на пороге разрешающей способности метода. Интерпретировать результаты ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ нужно осторожно, если недавно проводилось вмешательство на сердце, так как послеоперационный воспалительный ответ может привести к неспецифическому повышению захвата ^{18}F -ФДГ в ближайший послеоперационный период. ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ следует выполнять через 3 мес. и более после хирургического вмешательства. Активный тромбоз, рыхлые атеросклеротические бляшки, васкулиты, первичные опухоли сердца, метастазы в сердце несердечных опухолей, постхирургическое воспаление и ответ на инородные тела также увеличивают захват ^{18}F -ФДГ, приводя к ложным результатам.

- Пациентам с подозрением на ИЭ или ИЭ с системными/онкологическими заболеваниями ре-

комендовано для дифференциальной диагностики выполнять ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами сердца и/или всего тела для исключения очагов септической эмболии [87, 90, 93].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами более специфична для обнаружения ИЭ и фокусов инфекции, чем ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ, и ей следует отдавать предпочтение во всех ситуациях, где требуется высокая специфичность. Недостатки сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами — это необходимость введения радиофармацевтических препаратов в лейкоциты *in vitro*, большая длительность процедуры, чем у ПЭТ/КТ, а также несколько меньшее пространственное разрешение с эффективностью обнаружения протонов в сравнении с ПЭТ/КТ. Дополнительным преимуществом ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ может быть мониторинг ответа на АБТ у пациентов с установленным ИЭ.

- Пациентам с ИЭ и подозрением на спондилит (боль в спине) рекомендовано выполнять МСКТ или лучше МРТ, позвоночника или ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ всего тела [66, 67, 89, 94-96].

ЕОК нет (УУР В, УДД 1)

2.5. Иные диагностические исследования

2.5.1. Электрокардиография

- Всем пациентам с ИЭ рекомендовано выполнять ЭКГ в 12 отведениях для мониторинга нарушений ритма и проводимости [8].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

2.5.2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости

- Пациентам с ИЭ для диагностики эмболических осложнений в селезенку рекомендовано первым этапом выполнять ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, вторым предпочтительнее КТ органов брюшной полости с в/в болюсным контрастированием [97, 98].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

2.5.3. Коронарная ангиография

- Пациентам с ФР ССЗ рекомендовано проводить коронарную ангиографию (КАГ) в рамках подготовки к оперативному лечению [99].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Если есть вегетации на аорте, которые могут быть повреждены и оторваны инструментами при КАГ, или когда необходимо экстренное хирургическое вмешательство, можно использовать КТ-коронарографию для исключения ишемической болезни сердца у гемодинамически стабильных пациентов.

2.5.4. Рентгенография органов грудной клетки

- Всем пациентам с ИЭ рекомендовано выполнять обзорную рентгенографию органов грудной

клетки для скринингового выявления поражения легочной ткани и плевры в рамках первичного обследования, при поступлении в стационар и далее каждые 6-12 мес. для диагностики осложнений основного заболевания и сопутствующей патологии [4, 37].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

2.5.5. Оценка прогноза на момент госпитализации

- Всем пациентам с ИЭ рекомендовано оценивать прогноз на момент госпитализации [38, 100].

ЕОК ПаВ (УУР С, УДД 4)

Комментарии. На прогноз ИЭ влияют четыре основных ФР: особенности больного, наличие или отсутствие сердечных и несердечных осложнений, этиология ИЭ и ЭхоКГ-критерии (Приложение Гб). Когда имеется три ФР, риск достигает 79%.

- Всех пациентов с осложненным ИЭ рекомендовано переводить в референтные центры с возможностью кардиохирургического вмешательства [38, 101].

ЕОК ПаВ (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Предпочтительно наличие "Команды эндокардита".

- Всем пациентам с ИЭ рекомендовано выполнять повторно микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность через 48-72 ч после назначения АБТ [102].

ЕОК ПаВ (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Сохранение положительной гемокультуры через 48-72 ч после начала лечения АБТ говорит о плохом контроле инфекции и считается независимым ФР госпитальной летальности.

2.5.6. Оценка периоперационного риска у пациентов с ИЭ

- Пациентам с ИЭ, нуждающимся в хирургическом лечении, рекомендовано проводить оценку периоперационного риска [4].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Немного исследований было посвящено использованию шкал оценки операционного риска при ИЭ, в связи с чем единого способа оценки периоперационного риска в настоящее время не существует. Показания для оценки периоперационного риска при ИЭ понятны и приведены в Приложении Г7, но их практическое применение основано больше на клиническом статусе пациента, в то время как сопутствующая патология и операционный риск не учитываются.

- Пациентам с ИЭ для оценки периоперационного риска рекомендовано использовать шкалу EuroSCORE II (см. Приложение Г 7 [103]).

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Для оценки риска периоперационных осложнений при кардиохирургических вмешательствах в рутинной практике наиболее часто используется шкала EuroSCORE II, которая была раз-

работана и валидирована в основном для коронарного шунтирования и хирургического лечения пороков сердца. Специфические шкалы риска периоперационных осложнений для больных ИЭ были разработаны: (1) Обществом торакальных хирургов с базой данных 13617 пациентов и (2) центром De Feo et al. для ИЭ НК на основе данных 440 пациентов. Сравнительное исследование прогностической ценности двух шкал у больных ИЭ после хирургического лечения имеют ограниченную ценность ввиду маленькой выборки (146 пациентов), необходимы дальнейшие исследования. Независимыми предикторами операционной и отдаленной летальности являются: использование инотропных препаратов, внутриаортальной баллонной пульсации в предоперационном периоде, наличие острого повреждения почек (ОПП), требующее заместительной почечной терапии.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Антибактериальная терапия

3.1.1. Общие принципы АБТ

- Пациентам с ИЭ НК рекомендована продолжительность АБТ 2-6 нед. [1, 104, 105].

ЕОК IV (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ИЭ ПК рекомендована продолжительность АБТ минимум 6 нед. [1, 104, 105].

ЕОК IV (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Толерантность микроорганизмов является основной причиной для длительной АБТ. Толерантные микроорганизмы могут быть чувствительны к антибактериальным препаратам и не размножаться во время АБТ, но возобновить рост сразу после окончания лечения. Как правило, именно такие микроорганизмы находятся в вегетациях и в составе биопленок при ИЭ ПК. Это требует пролонгирования АБТ до 6 нед. и дольше для полной эрадикации возбудителя. Комбинация бактерицидных антибиотиков предпочтительнее по сравнению с монотерапией в отношении толерантных микроорганизмов.

- Пациентам с ИЭ НК после оперативного лечения рекомендовано продолжить АБТ до 2-6 нед. [1, 104, 105].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Точкой отсчета для определения длительности АБТ должен считаться первый день эффективной АБТ (отрицательная гемокультура при положительном первом микробиологическом (культуральном) исследовании крови на стерильность до назначения АБТ).

- Пациентам с ИЭ после оперативного лечения с положительной культурой из интраоперационного материала клапана рекомендовано назначать АБТ соответственно определенной чувствительности по-

следнего полученного бактериального изолята к антимикробным химиотерапевтическим препаратам [1, 104, 105].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. День операции должен стать точкой отсчета для определения длительности АБТ.

- Пациентам с ИЭ НК, вызванным стафилококками, не рекомендовано назначение аминогликозидов [106–108].

ЕОК IIIВ (УУР С, УДД 3)

- Пациентам с ИЭ рекомендуется назначать аминогликозиды один раз в день для уменьшения нефротоксического эффекта [106, 108, 109].

ЕОК IV (УУР С, УДД 2)

Комментарии. У пациентов с ИЭ НК, вызванным стафилококком, назначение аминогликозидов не продемонстрировало никаких преимуществ, но увеличило количество почечных осложнений. Аминогликозиды обладают синергизмом с бета-лактамами антибактериальными препаратами (АТХ J01C), включая пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы, и антибактериальными препаратами гликопептидной структуры в бактерицидной активности и могут быть полезны коротким курсом в дополнении к АБТ для лечения инфекции, вызванной зеленым стрептококком и для эрадикации проблемных микроорганизмов, таких как энтерококки.

- Пациентам с ранним ИЭ ПК рекомендуется рассмотреть возможность назначить рифампицин** через 3–5 дней после начала эффективной АБТ, сразу после исчезновения бактериемии [110, 111].

ЕОК IVС (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Данная рекомендация основана на возможном антагонизме рифампицина** с другими антибиотиками в отношении бактерий, которые находятся в активной фазе размножения (во время бактериемии). При этом рифампицин** обладает синергизмом с теми же антибиотиками, но по отношению к "спящим" бактериям в составе биопленок. Данная комбинация защищает от образования рифампицин-резистентных изолятов.

- Пациентам со стафилококковым ИЭ рекомендовано назначать даптомицин** (УУР В, УДД 2) и фосфомицин** в качестве альтернативной терапии (УУР С, УДД 5) [112–115].

ЕОК нет

Комментарии. В европейских рекомендациях есть указания на применение даптомицина** только в высоких дозах (≥ 10 мг/кг один раз в день) и в комбинации с другими антибиотиками для повышения активности и профилактики развития резистентности у микроорганизмов, однако убедительных данных, определяющих только высокие дозы даптомицина**, нет, рекомендация основана на 73 клинических случаях без групп контроля, и работах *in vitro*. Недавнее исследование показало клиническую неэффективность комбинации с бета-лактамами антибакте-

риальными препаратами, включая пенициллины и цефалоспорины 1 поколения [116].

- Пациентам с ИЭ, вызванным пенициллин-чувствительными зелеными стрептококками, рекомендовано назначить нетилмицин в качестве альтернативной комбинированной терапии [107, 117].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Всем пациентам с ИЭ при микробиологическом (культуральном) исследовании крови для определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам рекомендуется определять минимальную подавляющую концентрацию (МПК) [4].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. В большинстве исследований антимикробных препаратов при ИЭ использовалась МПК для определения чувствительности.

- У пациентов с ИЭ и спондилодисцитом/остеомиелитом АБТ рекомендовано проводить не ≤ 6 нед. до полного исчезновения рентгенологических признаков инфекции в позвоночнике [4, 67].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

ОПП — частое осложнение ИЭ, которое может ухудшить прогноз ИЭ. Появление ОПП независимо ассоциировано с риском госпитальной летальности и послеоперационных событий. ОПП развивается примерно в 6–30% случаев. Причины ОПП: (1) иммунокомплексный и васкулитный гломерулонефрит; (2) инфаркт почки, в основном в связи с септической эмболией, развивающийся на любой стадии заболевания; (3) гемодинамическая недостаточность на фоне СН или тяжелого сепсиса или после кардиохирургического лечения; (4) токсичность антибиотиков (острый интерстициальный нефрит), связанный с аминогликозидами, ванкомицином** (синергизм с аминогликозидами) и даже высокими дозами пенициллинов широкого спектра действия; и (5) нефротоксичность контрастных средств при визуализации. ОПП при ИЭ, требующее проведения диализа, определяет неблагоприятный прогноз течения заболевания [118].

- Пациентам с ИЭ для профилактики развития ОПП рекомендовано назначать корректные дозы антибиотиков с учетом СКФ и избегать применения нефротоксичных контрастных средств у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью [107, 119].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. В Приложении Г8 представлена коррекция доз антибактериальных препаратов у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью.

3.1.2. АБТ стрептококкового эндокардита

(Режимы дозирования — см. Приложение Г9).

- Пациентам со стрептококковым ИЭ неосложненного течения, вызванным группой зеленого стрептококка или *S. bovis* чувствительными к пенициллину (МПК $\leq 0,125$ мг/л), рекомендуется рассмотреть возможность проведения АБТ коротким

двухнедельным курсом, комбинацией пенициллина широкого спектра действия или цефтриаксона** с #гентамицином** или нетилмицином [95, 97, 245].

ЕОК IV (УУР С, УДД 4)

Комментарии. #Гентамицин** и нетилмицин должны быть назначены один раз в сутки. Назначение цефтриаксона** в монотерапии или в комбинации с #гентамицином** или нетилмицином, которые назначаются один раз в сутки, могут использоваться для амбулаторной терапии [106].

- Пациентам со стрептококковым ИЭ неосложненного течения, вызванным стрептококками группы зеленящего стрептококка или *S. bovis*, чувствительными к пенициллину (МПК $\leq 0,125$ мг/л), с аллергией на бета-лактамы антибактериальные препараты (пенициллины и цефалоспорины), рекомендовано назначать ванкомицин** [105, 122].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Пациентам со стрептококковым ИЭ неосложненного течения, вызванным стрептококками группы зеленящего стрептококка или *S. bovis*, чувствительными к пенициллину (МПК $\leq 0,125$ мг/л), рекомендуется рассмотреть возможность назначения тейкоплатина в качестве альтернативной терапии начиная с нагрузочной дозы (6 мг/кг каждые 12 ч в течение 3 дней) с последующим переходом на поддерживающую 6–10 мг/кг/сут. [109, 121–124].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Крайне важно начать с нагрузочной дозы, потому что антибиотик в значительной степени связывается с белками плазмы ($\geq 98\%$) и очень медленно проникает в вегетации.

- Пациентам со стрептококковым ИЭ, вызванным группой зеленящего стрептококка или *S. bovis* штаммами, чувствительными при повышенной экспозиции препарата (МПК 0,25–2 мг/л) или резистентными (МПК > 4 мг/л) штаммами, рекомендовано проводить лечение аминогликозидами не менее двух недель, краткосрочная терапия не рекомендована [105].

ЕОК IV (УУР С, УДД 5)

- Пациентам со стрептококковым ИЭ, вызванным *S. pneumoniae*, чувствительным к пенициллину (МПК $\leq 0,06$ мг/л), рекомендовано лечение как для группы зеленящего стрептококка [105].

ЕОК IV (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Лечение такое же, кроме сокращения продолжительности терапии до двух недель. Сокращение продолжительности лечения не изучалось у пациентов с ИЭ, вызванным *S. pneumoniae*.

- Пациентам со стрептококковым ИЭ, вызванным *S. pneumoniae* штаммами, чувствительными при повышенной экспозиции пенициллина (МПК 0,125–2 мг/л) или резистентным (МПК ≥ 4 мг/л) без сопутствующего менингита, рекомендовано назначение высоких доз цефалоспоринов (цефотаксима** или цефтриаксона**) или ванкомицина** [125, 126].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. При сочетании ИЭ с менингитом нужно избегать назначения пенициллинов из-за их плохого проникновения через гематоэнцефалический барьер, следует назначать цефтриаксон** или цефотаксим** в монотерапии или в комбинации с ванкомицином**.

- Пациентам со стрептококковым ИЭ ПК, вызванным стрептококками группы В, рекомендовано хирургическое лечение [127].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. В этой группе пациентов очень высокий уровень летальности, при возможности необходимо хирургическое лечение.

- Пациентам со стрептококковым ИЭ, вызванным бета-гемолитическими стрептококками группы А, В, С и G, рекомендовано проводить лечение #гентамицином** не менее чем две недели. Терапия коротким курсом не рекомендована [122, 128].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ИЭ, вызванным *Granulicatella* и *Abiotrophia* для лечения рекомендовано использовать АБТ, включающую бензилпенициллин**, цефтриаксон** или #ванкомицин** продолжительностью 6 нед. в комбинации с аминогликозидами, которые рекомендуется назначать минимум на 2 первые недели терапии [129, 130].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. *Granulicatella* и *Abiotrophia* ранее относились к стрептококкам.

3.1.3. АБТ стафилококкового эндокардита

(Режимы дозирования — см. Приложение Г10).

- Пациентам со стафилококковым ИЭ НК назначение аминогликозидов в составе комбинированной АБТ не рекомендовано из-за увеличения нефротоксичности [107].

ЕОК нет (УУР С, УДД 3)

- У пациентов с неосложненным ПИЭ, вызванным *S. aureus* (MSSA), рекомендуется рассмотреть возможность назначения АБТ коротким курсом (2 нед.) или пероральной АБТ [131, 132].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Такие режимы терапии не могут быть использованы для ЛИЭ.

- Для стабильных пациентов с аллергией на пенициллин и ИЭ, вызванным *S. aureus* (MSSA), рекомендуется рассмотреть возможность попытки десенситизации [4].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. #Ванкомицин** гораздо менее эффективен в отношении стафилококков, чем #оксациллин** или цефазолин** (при наличии чувствительности) и не должен рутинно назначаться в таком случае. Десенситизация должна быть выполнена врачом-аллергологом или врачом — клиническим фармакологом.

- У пациентов со стафилококковым ИЭ при невозможности назначения бета-лактамов антибакте-

риальных препаратов (АТХ J01C бета-лактамы антибактериальные препараты: пенициллины или J01D другие бета-лактамы антибактериальные препараты) рекомендовано начать лечение с даптомицина** [133, 134].

ЕОК ПаС (УУР С, УДД 4)

- У пациентов с ИЭ, вызванным *S. aureus*, в качестве альтернативной терапии рекомендуется рассмотреть возможность назначения высоких доз #ко-тримоксазола** с клиндамицином** [135].

ЕОК ПбС (УУР В, УДД 3)

- Пациентам с ИЭ, вызванным *S. lugdunensis*, рекомендуется рассмотреть возможность назначения монотерапии оксациллином** или бензилпенициллином** [136].

ЕОК IV (УУР С, УДД 5)

- У пациентов со стафилококковым ИЭ ПК рекомендовано продолжать терапию не менее 6 нед., обязательно в сочетании с аминогликозидами (в течение двух недель) и добавлением рифампицина** на 3-5-й день эффективной АБТ [4, 44, 137].

ЕОК IV (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Данная рекомендация основана на возможном антагонизме рифампицина** с другими антибиотиками в отношении бактерий, которые находятся в активной фазе размножения (во время бактериемии). При этом рифампицин** обладает синергизмом с теми же антибиотиками по отношению к "спящим" бактериям в составе биопленок.

- Пациентам со стафилококковым ИЭ, вызванным метициллинрезистентным штаммом *S. aureus* (MSSA) со сниженной чувствительностью к ванкомицину**, рекомендовано назначать #даптомицин** в высоких дозах (≥ 10 мг/кг) в сочетании с бета-лактамами антибактериальными препаратами или фосфомицином** [133, 138].

ЕОК IV (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Сочетание с бета-лактамами антибактериальными препаратами и, возможно, фосфомицином** увеличивает связывание даптомицина** с мембранами клеток за счет уменьшения поверхностного положительного заряда для ИЭ НК и с #гентамицином** и #рифампицином** для ИЭ ПК.

- У пациентов со стафилококковым ИЭ в качестве альтернативной терапии рекомендуется рассмотреть возможность назначения: комбинации фосфомицина** с имипенемом+циластатин** [139] (УУР В, УДД 2), новых бета-лактамов антибактериальных препаратов, таких как цефтаролина фосамил** [140] (УУР С, УДД 4), комбинации бета-лактамов антибактериальных препаратов с антибиотиками-оксазолидинонами (линезолидом**) (прочие антибактериальные препараты) [141, 142], бета-лактамов антибактериальных препаратов с ванкомицином** [145, 146] (УУР С, УДД 5) и высокими дозами ко-тримоксазола [сульфаметоксазол

+триметоприм]** и клиндамицина** [135, 145] (УУР С, УДД 4).

ЕОК нет

Комментарии. Экспериментальные данные и ограниченные клинические наблюдения свидетельствуют о возможной роли #моксифлоксацина** в лечении стафилококкового эндокардита [146, 147]. У пациентов с ко-инфекцией Гр- флорой может быть применен #тигециклин** в дозе 100 мг в первое введение, далее 50 мг каждые 12 ч в/в капельно. Сложные случаи стафилококковой инфекции должны обсуждаться с врачом-клиническим фармакологом. В 2012г #цефтаролина фосамил** зарегистрирован в России и Европейском союзе как цефалоспорины с анти-MRSA активностью (АТХ — Другие цефалоспорины и пенициллины). В исследовании по применению #цефтаролина фосамила** у 125 пациентов с ИЭ стафилококковой этиологии препарат назначали второй или третьей линией после неэффективных схем с ванкомицином**, линезолидом**, даптомицином**. Решения относительно назначения схем, для которых в качестве показателя не зарегистрирован ИЭ (#ко-тримоксазол**, линезолид**, #цефтаролина фосамил**, #моксифлоксацин**, #тигециклин**), должно быть принято "Командой эндокардита" лечебного учреждения и оформлено в соответствии с локально утвержденными порядками.

3.1.4. АБТ энтерококкового эндокардита

Особенностями энтерококкового эндокардита являются: сниженная чувствительность к бактерицидному действию антибиотиков, необходимость продленного применения (до 6 нед.) с целью эрадикации комбинациями антибактериальных средств. В случае ИЭ, вызванного *E. faecium*, терапевтические возможности могут быть ограничены (Режимы дозирования — см. Приложение Г11).

- Пациенты с энтерококковым ИЭ, вызванным чувствительными к пенициллину штаммами (МПК ≤ 8 мг/л), рекомендован прием бензилпенициллина** или ампициллина** в сочетании с #гентамицином** [148-151].

ЕОК IV (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Ампициллин** предпочтительнее бензилпенициллина**, так как он обладает более высокой активностью в отношении энтерококков *in vitro*. В случае продукции штаммом бета-лактамаз может быть использован Ампициллин+[Сульбактам]** в дозе 3 г каждые 6 ч в/в капельно [18].

- У пациентов с энтерококковым ИЭ, вызванным штаммами с высоким уровнем резистентности к аминогликозидам (HLAR, МПК > 500 мг/л), аминогликозидные антибактериальные препараты не рекомендуется использовать для лечения [148-151].

ЕОК нет (УУР С, УДД 3)

Комментарии. Штаммы энтерококков с высоким уровнем устойчивости к аминогликозидам ассоцииро-

ваны с потерей бактерицидного синергизма с другими антибиотиками. *Стрептомицин** может быть рассмотрен как альтернатива в крайних случаях из-за высокого риска вестибуло-, нейро- и нефротоксичности.*

- У пациентов с ИЭ, вызванным ванкомицин-резистентными энтерококками, рекомендуется назначать бета-лактамы антибактериальные препараты: пенициллины или другие бета-лактамы антибактериальные препараты (кроме *E. faecium*) [148, 149].

ЕОК IV (УУР В, УДД 3)

- У пациентов с энтерококковым ИЭ, вызванным пенициллин-резистентными штаммами, рекомендуется назначать ванкомицин** [148].

ЕОК IV (УУР В, УДД 1)

Комментарии. Множественная устойчивость встречается редко.

- У пациентов с энтерококковым ИЭ в качестве альтернативной терапии рекомендовано назначать: линезолид**, #даптомицин** в сочетании с ампициллином** и #цефтаролина фосамил** [148], тигециклином** (особенно в случае ко-инфекции Гр-возбудителями) [152].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Такие комбинации должны назначаться совместно с врачом — клиническим фармакологом. Решения относительно назначения схем, для которых в качестве показания не зарегистрирован ИЭ (#ко-тримоксазол**, линезолид**, #цефтаролин фосамил**, #моксифлоксацин**, #тигециклин**), должно быть принято "Командой эндокардита" лечебного учреждения и оформлено в соответствии с локально утвержденными порядками.

3.1.5. АБТ грамотрицательного эндокардита

- Пациентам с ИЭ НК, вызванным бактериями группы *НАСЕК*, рекомендовано назначение цефтриаксона** 2 г/сут. на 4 нед. [4, 153].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ИЭ ПК, вызванным бактериями группы *НАСЕК*, рекомендовано назначение цефтриаксона** 2 г/сут. на 6 нед. [4, 153, 154].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ИЭ, вызванным бактериями группы *НАСЕК*, при отсутствии продукции бета-лактамаз рекомендовано назначение комбинации ампициллина** (12 г/сут. в/в в 4-6 введений) на срок 4-6 нед. в сочетании с #гентамицином** (3 мг/кг/сут. в 1 введение) на срок 2 нед. [4, 153].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ИЭ, вызванным бактериями группы *НАСЕК*, в качестве альтернативной терапии рекомендуется рассмотреть возможность назначения #ципрофлоксацина** (400 мг/каждые 8-12 ч или 750 мг/каждые 12 ч перорально) [4, 155-157] или ампициллин+[сульбактам]** (3 г каждые 6 ч в/в кап) [18].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Пациентам с ИЭ, вызванным Гр- бактериями не-*НАСЕК*, рекомендовано рассмотреть возможность раннего хирургического лечения с продолжительной (не менее 6 нед.) АБТ, включающей комбинации антибиотиков с бета-лактамом кольцом и аминогликозидов, в некоторых случаях фторхинолонов или #ко-тримоксазола** [4, 158].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. В случаях, когда ИЭ является вторичным по отношению к нозокомиальной инфекции, для его лечения могут быть использованы антибактериальные средства резерва в соответствии с локальным микробным пейзажем лечебного учреждения. Каждый такой случай должен обсуждаться "Командой эндокардита", включающей врача — клинического фармаколога, из-за редкости и сложности ведения пациентов. Мониторирование концентраций антибактериальных препаратов в сыворотке крови может быть полезно в таких ситуациях.

3.1.6. АБТ грибкового эндокардита

- У пациентов с грибковым ИЭ рекомендовано выполнить хирургическое вмешательство и назначить противогрибковые препараты системного действия [159].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Грибковый ИЭ чаще всего возникает у в/в наркоманов и иммунокомпрометированных пациентов, а также длительно госпитализированных пациентов, получающих массивную АБТ. Как правило, вызывается грибами рода *Candida spp.* и *Aspergillus spp.* При этом варианте заболевания летальность составляет 50%.

- Пациентам с кандидозным ИЭ рекомендовано назначать #микафунгин** 200 мг/сут. в/в капельно [122], #каспофунгин** 70 мг в первый день, далее 50-100 мг в сутки в/в капельно [160, 161], #анидулафунгин 200 мг в первый день, далее 100-200 мг в сутки в/в капельно [162-164], а также #амфотерицин В** в дозе 1 мг/кг/сут. [112] или #амфотерицин В [холестерилсульфатный комплекс] в дозе 4 мг/кг/сут. или #амфотерицин В [липосомальный] в дозе 3 мг/кг/сут. или #амфотерицин В [липидный комплекс] в дозе 5 мг/кг/сут. [165]. Возможно комбинированное применение указанных препаратов с флуконазолом 800 мг перорально или вориконазолом 200 мг в сут. в/в капельно [162-164].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Пациентам с аспергиллезным ИЭ рекомендовано назначать #вориконазол** (препарат выбора) 6 мг/кг каждые 12 ч первые сутки, затем 4 мг/кг каждые 12 ч в/в капельно [166]. В случае возможности дозу корректировать в соответствии с мониторингом концентраций и #амфотерицин В** в дозе 1 мг/кг/сут., или #амфотерицин В [холестерилсульфатный комплекс]** в дозе 4 мг/кг/сут., или #амфотерицин

В [липосомальный] в дозе 3 мг/кг/сутки, или #амфотерицин В [липидный комплекс] в дозе 5 мг/кг/сут. [167].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Пациентам с грибковым ИЭ рекомендуется рассмотреть возможность пожизненного лечения производными триазола, подавляющими грибковый рост (флуконазол** для кандидозного ИЭ и #вориконазол** 200 мг каждые 12 ч внутрь для аспергиллезного ИЭ) [122, 161, 169].

ЕОК нет (УУР С, УДД 3)

- Всех пациентов с грибковым ИЭ рекомендовано вести с врачом — клиническим фармакологом из "Команды эндокардита" [101].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

3.1.7. АБТ эндокардита с отрицательной гемокультурой

(Приложение Г13)

Ведение пациентов с КНИЭ рекомендовано обсуждать с "Командой эндокардита" [101].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

3.1.8. Эмпирическая АБТ ИЭ

(Приложение Г13)

- Всем пациентам с достоверным или вероятным ИЭ сразу после установления диагноза рекомендовано назначать эмпирическую АБТ [4].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Всем пациентам с внебольничным или поздним протезным ИЭ рекомендовано назначение эмпирической АБТ с учетом возможной стафилококковой, стрептококковой и энтерококковой этиологии [4].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- У всех пациентов с ИЭ, ассоциированным с медицинской помощью или ранним ИЭ протеза клапана***, эмпирическая АБТ должна перекрывать таких возбудителей, как MRSA, энтерококки и не-НАСЕК Гр- бактерии [4].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Всем пациентам с ИЭ после получения результатов микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность (как правило, в течение 48 ч) рекомендовано изменить АБТ с эмпирической на этиотропную в соответствии с чувствительностью микроорганизмов [4].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

3.1.9. Амбулаторная АБТ ИЭ

Амбулаторный этап проведения АБТ может являться второй ступенью лечения после стационарного в отдельных клинических ситуациях. При этом возможны два варианта: продолжение парентеральной АБТ вне стационара или назначение пероральной терапии.

- Пациентам с ИЭ при отсутствии серьезных осложнений в определенных клинических ситуациях рекомендована амбулаторная парентеральная АБТ [169] (Приложение Г14).

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Амбулаторная парентеральная АБТ применяется для консолидации антимикробного лечения, после того как критические осложнения оказываются под контролем (например, перивальвулярные абсцессы, острая СН, септические эмболы и инсульт). Выделяют две фазы во время проведения АБТ: критическая — первые две недели, когда применение амбулаторной АБТ ограничено; и продолжающаяся — после 2 нед. терапии, когда амбулаторная АБТ может быть рассмотрена. Амбулаторная терапия может быть рассмотрена только при уверенности в приверженности пациента. Более подробно показания изложены в Приложении Г14.

- Пациентам с ИЭ при отсутствии серьезных осложнений в определенных клинических ситуациях рекомендуется рассмотреть возможность назначения амбулаторной пероральной АБТ [170].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

Комментарии. В настоящее время опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования (РКИ) по изучению эффективности и безопасности назначения частичной пероральной АБТ (РОЕТ 2016) у пациентов с ИЭ (преимущественно ЛИЭ), продемонстрировавшие, что амбулаторная АБТ не уступает по эффективности в/в АБТ. Критерии перехода на пероральную АБТ, а также возможные схемы терапии представлены в Приложении Г15 и Приложении Г16. Пероральная терапия ИЭ не должна рассматриваться как предпочтительная ввиду серьезных ограничений в нарушениях приверженности, возможных колебаниях концентраций лекарственных средств ввиду заведомо более низкой биодоступности по сравнению с парентеральным их введением, особенно в случаях резистентных возбудителей.

3.2. Антитромботическая терапия у больных ИЭ

Специфических показаний к антитромботической терапии при ИЭ нет.

- У пациентов с ИЭ, получающих антитромботическую терапию, рекомендовано прервать терапию при наличии большого кровотечения [4].

ЕОК ИВ (УУР В, УДД 1)

- У пациентов с ИЭ, получающих антитромботическую терапию при внутричерепном кровоизлиянии, рекомендовано прекратить терапию [4].

ЕОК IC (УУР С, УДД 1)

Комментарии. Риск внутричерепного кровоизлияния может быть повышен у пациентов, уже получающих пероральные антикоагулянты на момент диагноза ИЭ, особенно при ИЭ ПК, вызванном *S. aureus* [171, 172].

• У пациентов с ИЭ, которые получают варфарин**, при ишемическом инсульте без кровоизлияния рекомендовано рассмотреть замену антикоагулянтов непрямого действия (антагонисты витамина К) на гепарин натрия** или низкомолекулярные гепарины (НМГ) (например, надропарин кальция/эноксапарин натрия**/далтепарин натрия) на 1-2 нед. под тщательным контролем [4].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 3)

• У пациентов с ИЭ ПК и внутримозжечковым кровоизлиянием рекомендовано вернуть гепарин натрия** или НМГ (например, надропарин кальция/эноксапарин натрия**/далтепарин натрия) как можно скорее, согласно решению междисциплинарной "Команды эндокардита" [38].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Рекомендации по ведению антикоагулянтной терапии при ИЭ основаны на малом уровне доказательности, и решения следует принимать на индивидуальной основе "Командой эндокардита". Роль переходной терапии гепарином или его низкомолекулярными производными (например, надропарин кальция/эноксапарин натрия**/далтепарин натрия) не изучалась при ИЭ, но может иметь рациональную базу в некоторых ситуациях. В случае приема варфарина необходим обязательный контроль МНО.

• У пациентов с ИЭ ПК, вызванным *S. aureus*, при отсутствии инфаркта головного мозга рекомендовано рассмотреть замену пероральных антикоагулянтов (группы антагонистов витамина К, прямых ингибиторов фактора Ха и прямых ингибиторов тромбина) на гепарин натрия** или НМГ (например, надропарин кальция/эноксапарин натрия**/далтепарин натрия) на 1-2 нед. [4].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 4)

• Пациентам с ИЭ тромболизис выполнять не рекомендовано [173].

ЕОК IIIС (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Тромболизис противопоказан и иногда ведет к тяжелым внутримозжечковым кровоизлияниям, но тромбэктомия может быть альтернативой у некоторых больных с ишемическим инсультом, связанным с ИЭ.

Наиболее частыми нарушениями проводимости у больных ИЭ являются атриовентрикулярные блокады, часто ассоциированные с поражением АК и МК, связанные с неблагоприятным прогнозом. Впервые выявленные нарушения ритма у больных ИЭ часто свидетельствуют о развитии перивальвулярных или эмболических осложнений в коронарном русле, указывают на неблагоприятный прогноз. Фибрилляция предсердий (ФП) может являться одним из первых проявлений ИЭ или быть его осложнением, она ассоциирована с высоким риском эмболических осложнений, развития СН и неблагоприятным прогнозом.

• У пациентов с ИЭ и ФП рекомендовано назначать лечение антикоагулянтами (АТХ антитромбо-

литические средства) индивидуально "Командой эндокардита" [101].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Выявлены следующие ФР развития эмболий при ФП у больных ИЭ: возраст, сахарный диабет (СД), эмболические осложнения в анамнезе, длина вегетаций и инфекция *S. aureus*.

• Пациентам с ИЭ при отсутствии других показаний назначать антитромботическую терапию не рекомендовано [174].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Доказательства не поддерживают начало антитромботической терапии у пациентов с ИЭ, несмотря на положительные результаты экспериментальных исследований [175]. Некоторые когортные исследования показывают возможное снижение частоты эмболических осложнений [176] или развития ИЭ в подгруппах больных, уже получающих такую терапию [177], но данные противоречивы [178, 179].

3.3. Хирургическое лечение

3.3.1. Общие принципы хирургического лечения ИЭ

• Пациентам с ИЭ в половине случаев рекомендовано хирургическое лечение из-за наличия тяжелых осложнений [180].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Основания рассмотреть раннее хирургическое вмешательство в активную фазу (т. е. пока пациент получает антибиотики) состоят в возможности предотвращения прогрессирования СН, тяжелой инфекции и системной эмболии. С другой стороны, хирургическое лечение во время активной фазы заболевания связано с высоким периоперационным риском. Хирургическое лечение оправдано для пациентов с признаками высокого риска, который делает сомнительной возможность излечения только АБТ, и у пациентов, не имеющих коморбидных состояний и осложнений, отдаляющих выздоровление [181].

• Пациентам с ИЭ раннее хирургическое лечение рекомендовано проводить, если есть следующие показания:

- СН [4, 44, 182, 183];
- неконтролируемая инфекция [4, 44, 183, 184];
- высокий риск эмболии [4, 44, 183, 185].

ЕОК нет (УУР А, УДД 3)

Комментарии. Показания и время проведения хирургического лечения при левостороннем ИЭ НК и ИЭ ПК представлены в Приложении Г17. Показания для оперативного лечения ПИЭ рассмотрены в главе 3.4.4. Показания для оперативного лечения в отдельных ситуациях рассмотрены в соответствующих главах.

• Всем пациентам с ИЭ с показаниями к хирургическому лечению срочность проведения оперативного вмешательства разделяется на экстренное, срочное (неотложное) и отложенное и зависит от ФР,

характера клапанного поражения и наличия осложнений ИЭ [4, 44, 183].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. В некоторых случаях хирургическое вмешательство необходимо экстренно (в течение 24 ч) или срочно (в течение нескольких дней, <7 дней), независимо от длительности АБТ. В других случаях хирургическое вмешательство можно отложить, чтобы дать 1-2 нед. для АБТ и детальной клинической и ЭхоКГ оценки перед операцией.

3.3.2. Показания и сроки проведения хирургического вмешательства у пациентов с ИЭ левых отделов сердца и СН

- Пациентам с ИЭ, осложненным развитием/прогрессированием симптомов СН (одышка, отек легких, кардиогенный шок) из-за деструкции клапана сердца рекомендовано хирургическое вмешательство [4, 182, 183].

ЕОК IV (УУР В, УДД 3)

Комментарии. СН наблюдается в 42-60% случаев ИЭ НК и в основном развивается при поражении АК. СН обычно вызвана возникновением новой или ухудшением текущей тяжелой аортальной или митральной регургитации; в редких случаях к СН приводят также внутрисердечная фистула или, еще реже, обструкция отверстия клапана. Регургитация при ИЭ НК может развиваться вследствие разрыва митральной хорды, отрыва створки (флотирующая створка), перфорации створки или нарушения вегетациями смыкаемости створок. Особенная ситуация — инфекция передней митральной створки, вторичная по отношению к ИЭ АК ввиду обратного тока крови. Формирование аневризмы на стороне предсердия митральной створки может позднее привести к перфорации МК. В крупных когортных проспективных исследованиях Международного общества эндокардита показано, что доля больных с СН III и IV класса по NYHA составляет 66%.

- У пациентов с ИЭ и развитием/прогрессированием симптомов СН, кроме клинических данных, для диагностики рекомендовано использовать ЭхоКГ (ТТ ЭхоКГ или ЧП ЭхоКГ), оценку уровня натрийуретических пептидов [186, 187]

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

Комментарии. В дополнение к клиническим признакам, ТТ ЭхоКГ имеет критическую значимость для исходной оценки и для наблюдения. Перфорация клапана, вторичные митральные поражения и аневризмы лучше всего обнаруживаются при ЧП ЭхоКГ [57, 188, 189]. ЭхоКГ также полезна для оценки гемодинамических последствий дисфункции клапанов, измерения давления в легочной артерии, выявления выпота в перикард, оценки и мониторинга систолической функции левого желудочка. NT-proBNP имеет потенциальную полезность для диагностики и мониторинга тяжести СН при ИЭ. Повышенный уровень как тропонинов, так

и NT-proBNP связан с неблагоприятными исходами ИЭ. Умеренная и тяжелая СН были определены как важные предикторы внутрибольничной, 6-мес. и годичной смертности.

- Пациентам с ИЭ и тяжелой СН, вызванной тяжелой недостаточностью АК и/или МК, внутрисердечной фистулой или обструкцией клапана вегетациями рекомендовано экстренное или срочное (неотложное) хирургическое лечение [4, 184, 190, 191].

ЕОК IV (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Определять необходимость хирургического лечения следует "Команде эндокардита" [38, 101]. Хирургическое лечение должно быть выполнено экстренно, независимо от статуса инфекции, когда у больного сохраняется отек легких или кардиогенный шок, несмотря на консервативную терапию. Показания и время проведения хирургического лечения при левостороннем ИЭ НК и ИЭ ПК представлены в Приложении Г17. Показания для оперативного лечения ПИЭ рассмотрены в главе 3.4.4.

- Пациентам с ИЭ и с тяжелой острой недостаточностью АК и/или МК без клинических признаков СН, но с ЭхоКГ-признаками повышенного конечно-диастолического давления в левом желудочке (например, преждевременное закрытие МК), высоким давлением в левом предсердии и/или умеренной/тяжелой легочной гипертензией рекомендовано срочное (неотложное) хирургическое лечение [182, 184].

ЕОК IV (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Эти правила применимы и к ИЭ НК, и к ИЭ ПК. Хирургическое вмешательство должно быть выполнено на неотложной основе, когда имеется СН нетяжелого течения. Неотложное хирургическое вмешательство также выполняется пациентам с тяжелой аортальной или митральной регургитацией с большими вегетациями, даже без СН.

- Пациентам с ИЭ с невыраженными симптомами СН и тяжелой клапанной недостаточностью рекомендовано консервативное ведение [4].

ЕОК нет (УУР В, УДД 1)

Комментарии. У пациентов с хорошо переносимой СН (класс I или II по NYHA) с тяжелой клапанной регургитацией и отсутствием других причин для хирургического вмешательства возможен выбор консервативной тактики ведения (АБТ под строгим клиническим и ЭхоКГ контролем). У некоторых пациентов может быть рассмотрено раннее оперативное вмешательство при низком риске хирургических осложнений.

- Пациентам с ИЭ и с невыраженными симптомами СН и тяжелой клапанной недостаточностью после завершения курса АБТ рекомендовано плановое хирургическое вмешательство в соответствии с рекомендациями по ведению больных с клапанными пороками сердца [99].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

3.3.3. Показания и сроки проведения хирургического вмешательства у пациентов с ИЭ левых отделов сердца и неконтролируемой инфекцией

- Пациентам с ИЭ и неконтролируемой инфекцией рекомендовано хирургическое лечение [18, 182].

ЕОК IV (УУР А, УДД 3)

Комментарии. Неконтролируемой инфекцией считается, если есть персистирующая инфекция и/или признаки местной неконтролируемой инфекции. Обычно к такому течению ведет инфицирование устойчивыми и высоковирулентными микроорганизмами. Персистирующая инфекция определяется как сохраняющаяся лихорадка и положительная гемокультура спустя 7-10 дней АБТ. Сохраняющийся фебрилитет — частая проблема при лечении ИЭ. Обычно температура нормализуется в течение 7-10 дней на фоне адекватной АБТ. Сохранение температуры может быть связано с рядом факторов, включая неадекватность АБТ, устойчивость микроорганизмов, катетер-ассоциированную инфекцию, неконтролируемую местную инфекцию и нежелательные реакции на АБТ. Ведение пациентов с персистирующей инфекцией включает замену в/в катетеров, оценку динамики лабораторных маркеров, повторные микробиологические (культуральные) исследования крови на стерильность, ЭхоКГ и поиск внутри- и внесердечного очага инфекции.

- Пациентам с ИЭ и паравальвулярными абсцессами, псевдоаневризмами и фистулами (наиболее частая причина неконтролируемого течения инфекции) рекомендовано срочное (неотложное) хирургическое лечение. Их развитие ассоциировано с неблагоприятным исходом [192].

ЕОК IV (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Перивальвулярные осложнения ИЭ включают абсцедирование, псевдоаневризмы и фистулы и связаны с плохим прогнозом и необходимостью хирургического вмешательства (см. Приложение Г5). Перивальвулярные абсцессы наиболее часто возникают при ИЭ АК (10-40% ИЭ НК) и часты при ИЭ ПК (56-100%). Наиболее частыми ФР перивальвулярных осложнений были протез клапана***, расположение в области корня аорты и инфекция CoNS. Несмотря на высокую частоту хирургического лечения в этой популяции (87%), госпитальная летальность остается высокой (41%). Результаты хирургического лечения при неконтролируемом течении инфекции гораздо хуже, чем при оперативном лечении по другим причинам.

- Пациентам с ИЭ и перивальвулярным распространением инфекции рекомендовано выполнять ЭхоКГ, при необходимости МСКТ и ПЭТ/КТ [34, 58, 87, 193].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

- Пациентам с левосторонним ИЭ НК и ИЭ ПК*** при наличии локально неконтролируемой инфекции (абсцесс, псевдоаневризма, фистула, увели-

чение вегетации в размере) рекомендовано неотложное (срочное) оперативное лечение [18, 182].

ЕОК IV (УУР А, УДД 3)

- Пациентам с левосторонним ИЭ НК и ИЭ ПК*** при инфекции, вызванной грибами или мультирезистентными микроорганизмами (например, MRSA или ванкомицин-резистентными энтерококками или Гр- бактериями), рекомендовано неотложное (срочное)/отложенное оперативное лечение [183, 194].

ЕОК IC (УУР В, УДД 3)

- Пациентам с левосторонним ИЭ НК и ИЭ ПК*** при наличии персистирующей положительной гемокультуры, несмотря на адекватную АБТ, показано неотложное (срочное) оперативное лечение [102].

ЕОК IIa B (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Хирургическое лечение показано в случае персистирующей инфекции и наличия бактериальных отсеков в другие органы.

- Пациентам с левосторонним ИЭ ПК, вызванным стафилококками или не-НАСЕГ Гр- бактериями, показано неотложное/отложенное оперативное лечение в зависимости от наличия осложнений [195].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Показания и время проведения хирургического лечения при левостороннем ИЭ НК и ИЭ ПК представлены в Приложении Г17. Показания для оперативного лечения ПИЭ рассмотрены в главе 3.4.4.

3.3.4. Показания и сроки проведения хирургического вмешательства у пациентов с ИЭ левых отделов сердца и эмболическими событиями

- Всех пациентов с ИЭ рекомендовано дообследовать с целью выявления эмболий для оценки неблагоприятного прогноза [196, 197]

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Эмболические события при ИЭ связаны с миграцией вегетаций. Чаще всего при ЛИЭ поражаются головной мозг и селезенка, тогда как при ИЭ правых отделов (ИЭ НК или ВСУ) развивается эмболия легких. Эмболические события могут быть абсолютно бессимптомны у 20-50% пациентов с ИЭ.

- Пациентам с ИЭ рекомендовано назначать как можно раньше АБТ для снижения риска эмболических событий [198, 199].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Риск эмболии при ИЭ составляет 20-50%. Однако риск новых событий (после начала АБТ) составляет лишь 6-21%.

- Пациентам с ИЭ для прогнозирования риска эмболических событий рекомендовано проводить ЭхоКГ каждые 7 дней или при появлении клинических признаков эмболии [27, 57, 200].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 4)

Комментарии. С повышением риска эмболии связано несколько ФР, в том числе размер и подвижность вегетаций, локализация на МК, увеличение или уменьшение размеров вегетаций на фоне АБТ, определенные микроорганизмы (*S. aureus*, *S. bovis*, *Candida spp.*), наличие раннее эмболических событий, многоклапанный ИЭ и повышение уровня биомаркеров. Наиболее высокий риск эмболии имеют пациенты с размерами вегетаций >10 мм, в особенности при больших (>15 мм) и подвижных вегетациях, а также при стафилококковом ИЭ МК. Риск неврологических осложнений значительно повышается у больных с очень большими (>30 мм длиной) вегетациями.

- Пациентам с ИЭ для прогнозирования риска эмболических осложнений рекомендовано учитывать дополнительные ФР [201].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Шесть ФР (возраст, СД, мерцательная аритмия, ранее произошедшая эмболия, длина вегетации и возбудитель *S. aureus*) ассоциируются с повышенным риском эмболии и используются для "калькулятора риска эмболических событий" (Приложение Г18). Калькулятор не апробирован на российской популяции и пока не входит в рекомендации для рутинного использования в европейских, однако, показал достаточно высокую чувствительность и специфичность при применении на различных европейских и неевропейских популяциях. В настоящее время проводится исследование по апробации калькулятора на российской популяции.

- Пациентам с ИЭ для уменьшения риска эмболических событий рекомендовано проводить хирургическое лечение в течение первых 2 нед. АБТ [202].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Наиболее высок риск эмболии в течение первых дней госпитализации, а через 2 нед. АБТ она снижается до 6%. По этой причине польза от хирургического лечения с целью предотвращения эмболии наиболее высока в течение первых 2 нед. АБТ.

- Пациентам с левосторонним ИЭ НК и ИЭ ПК для предотвращения эмболических осложнений при поражении АК или МК с вегетациями >10 мм после хотя бы одного эпизода эмболии, несмотря на адекватную АБТ, рекомендовано проводить неотложное (срочное) оперативное лечение [171, 201, 203].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

- Пациентам с ЛИЭ при поражении нативного АК или МК с вегетациями >10 мм, ассоциированными с тяжелым клапанным стенозом или тяжелой недостаточностью клапана и низким операционным риском, рекомендовано выполнять неотложное (срочное) оперативное лечение для предотвращения эмболических осложнений [203].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

- Пациентам с левосторонним ИЭ НК и ИЭ ПК при поражении АК или МК с изолированными очень большими вегетациями (>30 мм) рекомендо-

вано неотложное (срочное) оперативное лечение для предотвращения эмболических осложнений [171].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 4)

- Пациентам с левосторонним ИЭ НК и ИЭ ПК при поражении АК или МК с изолированными большими вегетациями (>15 мм) и отсутствием других показаний к хирургическому лечению рекомендуется рассмотреть возможность неотложного (срочного) оперативного лечения для предотвращения эмболических осложнений [27].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Показания и время проведения хирургического лечения при левостороннем ИЭ НК и ИЭ ПК представлены в Приложении Г17. Показания для оперативного лечения ПИЭ рассмотрены в главе 3.4.4.

3.3.5. Показания и сроки проведения хирургического вмешательства у пациентов с неврологическими осложнениями ИЭ

- Всем пациентам с ИЭ и неврологическими симптомами рекомендовано оценивать длину и подвижность вегетации по данным ЭхоКГ [198, 204, 205].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Клинически выраженные неврологические осложнения развиваются у 15–30% пациентов с ИЭ и в основном связаны с эмболией вегетациями. Ишемический инсульт, ТИА, внутримозговые или субарахноидальные кровоизлияния, абсцессы мозга, менингит и токсическая энцефалопатия — клинические варианты неврологических осложнений ИЭ, при этом у 35–60% пациентов с ИЭ есть клинически не выраженные мозговые эмболии.

- Всем пациентам с ИЭ рекомендовано вовремя установить диагноз и назначить эффективную АБТ для предотвращения рецидива неврологических осложнений [199, 200].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Пациентам с ИЭ высокого риска развития эмболических осложнений рекомендовано раннее хирургическое лечение [202, 204].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Пациентам с ИЭ после бессимптомной эмболии или ТИА кардиохирургическое вмешательство, если показано, рекомендовано выполнять без промедления [204].

ЕОК IV (УУР В, УДД 4)

Комментарии. После развития неврологического осложнения показания к операции обычно сохраняются и даже становятся более явными, но всегда должны быть соотнесены с операционным риском и послеоперационным прогнозом.

- Пациентам с ИЭ и неврологическими осложнениями, такими как увеличение размеров или разрыв микотической аневризмы, рекомендовано выполнять нейрохирургическое или эндоваскулярное вмешательство [42, 207–209].

ЕОК IC (УУР С, УДД 3)

• Пациентам с ИЭ и внутримозжечковым кровоизлиянием хирургическое лечение рекомендовано отложить на 1 мес. и более [210, 211].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. При внутримозжечковых кровоизлияниях неврологический прогноз хуже и хирургическое лечение лучше отложить хотя бы на 1 мес. Алгоритм ведения пациентов с неврологическими осложнениями представлен в Приложении Б4.

• Пациентам с ИЭ после перенесенного инсульта хирургическое лечение рекомендовано выполнять при развитии СН, неконтролируемого течения инфекции, формировании абсцесса, при сохраняющемся риске эмболических осложнений; и оно должно быть выполнено без промедления, при условии отсутствия комы и кровоизлияния в головной мозг, подтвержденных МСКТ или МРТ [211, 212].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

3.3.6. Показания и сроки проведения хирургического вмешательства у пациентов с ИЭ и микотическими аневризмами

Инфекционные (микотические) аневризмы — результат септической артериальной эмболии внутрипросветно или в *vasa vasorum* с последующим распространением инфекции. Они обычно тонкие, легко повреждаются и имеют тенденцию к разрыву/кровоотечению. Не существует установленных предикторов кровотечения из микотических аневризм и, в отличие от неинфекционных аневризм, размер их не коррелирует с возможностью разрыва. Внутримозжечковая локализация микотических аневризм является наиболее частой и встречается в 2–4% случаев, что, вероятно, является недооцененным, так как большинство из них протекают бессимптомно.

• У пациентов с ИЭ и микотическими аневризмами стратегия лечения аневризм должна определяться междисциплинарным консилиумом ("Командой эндокардита") [101].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Некоторые инфекционные аневризмы могут разрешиться на фоне АБТ, тогда как другие требуют хирургических и эндоваскулярных вмешательств в зависимости от видимости разрыва, сосудистого артериального бассейна, клинического статуса пациента. Тактика ведения пациентов с ИЭ и внутримозжечковыми микотическими аневризмами определяется наличием неврологических осложнений, вероятностью разрыва аневризм и динамикой их размера на фоне АБТ. Внутримозжечковые инфекционные аневризмы, осложненные разрывом, нужно лечить немедленно, хирургически или эндоваскулярно. Неосложненные аневризмы нужно наблюдать методами визуализации на фоне АБТ. Если размер аневризмы уменьшается или она полностью разрешается, вмешательство становится ненужным. Однако если размер аневризмы увеличивается или оста-

ется неизменным, вероятно, пациенту потребуется вмешательство.

• У пациентов с ИЭ и симптомными микотическими внутримозжечковыми аневризмами большого размера, а также в рамках предоперационной подготовки рекомендовано рассмотреть нейрохирургическое или эндоваскулярное вмешательство [213].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

3.3.7. Показания и сроки проведения хирургического вмешательства у пациентов с ИЭ и поражением селезенки

Инфаркты, абсцессы и разрывы селезенки у больных ИЭ являются частым эмболическим осложнением и обычно бессимптомны у каждого второго пациента.

• Пациентам с ИЭ и эмболическими осложнениями в селезенку рекомендовано консервативное или хирургическое лечение в случае разрыва селезенки, наличия большого абсцесса [22, 214].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Лечение состоит в адекватном режиме АБТ. Спленэктомия может рассматриваться в случае разрыва или большого абсцесса, который плохо поддается терапии, и должна быть проведена до операции на клапане, если только последняя не является неотложной. Редко оба вмешательства выполняются одновременно. При высоком хирургическом риске альтернативой может быть чрескожное дренирование абсцесса селезенки.

3.3.8. Периоперационное ведение пациентов с ИЭ, анестезиологическое пособие

• У пациентов с ИЭ внесердечные очаги инфекции рекомендовано ликвидировать до проведения кардиохирургического лечения [215].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

• Всем пациентам с ИЭ, поступающим в стационар для оперативного лечения, рекомендуется анализ кислотно-щелочного состояния крови (рН, ВЕ, рСО₂, РО₂, Lас — анализ капиллярной/артериальной/венозной проб) с целью оценки тяжести гипоксемии и степени выраженности метаболических нарушений [4, 37].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

• Всем пациентам с ИЭ, поступающим в стационар для оперативного лечения, рекомендуется выполнение коагулограммы (АЧТВ, ПВ, ПИ, D-димер, фибриноген, антитромбин), определение МНО для прогноза риска периоперационных кровотечений и величины кровопотери [4, 37].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

• Всем пациентам с ИЭ, поступающим в стационар для оперативного лечения, рекомендуется определение основных групп крови по системе АВ0, антигена D системы Резус (резус-фактор), определение фенотипа по антигенам С, с, Е, е, Сw, К, к и опре-

деление антиэритроцитарных антител для решения вопроса о переливании одногрупповой эритроцитарной массы [4, 37].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Всем пациентам с ИЭ, поступающим в стационар для оперативного лечения, в рамках премедикации рекомендуется с целью седации и обеспечения эмоциональной стабильности вечером накануне операции для уменьшения эмоционального стресса назначить анксиолитики. Для премедикации перед подачей пациента в операционную с целью седации и обеспечения эмоциональной стабильности применяются опиоиды и/или производные бензодиазепина [216].

ЕОК нет (УУР С, УДД 3)

Комментарии. Вечером накануне операции: производные бензодиазепина в индивидуальных дозировках. Перед подачей в операционную в/м тримеперидин** и/или диазепам**/мидазолам**. Из премедикации следует исключить препараты, увеличивающие частоту сердечных сокращений (ЧСС).

- Всем пациентам с ИЭ, поступающим в стационар для оперативного лечения, рекомендуется для интраоперационного обезболивания использовать: пропофол**, производные бензодиазепина, галогенированные углеводороды. Фентанил** (для премедикации перед хирургическим вмешательством), Диазепам** (в рамках подготовки к операции)
- При кардиохирургических операциях может быть использована как в/в анестезия на основе пропофола** и #фентанила**, так и комбинированная анестезия с применением галогенированных углеводородов и #фентанила** на всех этапах операции [216, 217].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Для интраоперационного обезболивания используются следующие препараты: мидазолам**/диазепам**/пропофол** и фентанил**, натрия оксибутират** возможно применение галогенированных углеводородов в комбинации с фентанилом** в/в в расчетных дозировках. В многоцентровом РКИ не выявлено каких-либо различий в клинических исходах при использовании во время кардиохирургических операций тотальной в/в анестезии на основе пропофола** и фентанила** либо комбинированной анестезии с применением галогенсодержащих газовых анестетиков и фентанила** [217].

- Всем пациентам с ИЭ, поступающим в стационар для оперативного лечения, с целью обезболивания в раннем послеоперационном периоде рекомендуется использовать опиоиды в возрастных дозировках [216].

ЕОК нет (УУР С, УДД 3)

Комментарии. Препараты, используемые для обезболивания в послеоперационном периоде: первые сутки после операции — тримеперидин**, либо морфин** в/м

каждые 4–8 ч, нестероидные противовоспалительные препараты. При наличии специальных дозаторов эффективно применение пациент-контролируемой анальгезии фентанилом**. При сохранении выраженного болевого синдрома тримеперидин**/морфин**/фентанил** по показаниям.

3.3.9. Хирургические подходы и техники ведения пациентов с ИЭ

- У пациентов с ИЭ в качестве основной цели хирургического лечения рекомендовано полное удаление инфицированных тканей для санации очага инфекции и реконструкции морфологии сердца, включая восстановление или замену пораженных клапанов [215].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Пациентам с ИЭ при ограниченном распространении изменений на клапанах рекомендованы реконструктивные методы хирургического лечения [215].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Следует всегда отдавать предпочтение реконструктивным методам хирургического лечения, если это возможно, особенно, если ИЭ поражает МК или трехстворчатый клапаны. Перфорации створок могут быть восстановлены заплатой из аутоперикарда, обработанного глутаральдегидом, либо ксеноперикардом. Пораженные инфекцией хорды могут быть заменены искусственными из политетрафторэтилена. Выраженное разрушение створок или наличие абсцесса не являются противопоказаниями к реконструкции клапана.

- Пациентам с ИЭ в сложных случаях с локально неконтролируемой инфекцией рекомендовано выполнять полное иссечение инфицированной и нежизнеспособной ткани с заменой клапана и реконструкцией связанных дефектов [218, 219].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Выбор материала протеза*** (механический или биологический) не влияет на исходы в послеоперационном периоде у больных ИЭ.

- У пациентов с ИЭ рекомендовано определять хирургические подходы индивидуально в зависимости от особенностей каждого конкретного случая; операции должны проводиться опытными командами врачей-хирургов в специализированных центрах [218, 219].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- У пациентов с ИЭ АК рекомендовано протезирование, что является предпочтительным и ассоциировано с лучшим прогнозом [218, 219].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. При ИЭ АК замена его механическим или биологическим протезом*** — тактика выбора. Благодаря биологической совместимости использование криосохраняемых или стерилизованных гомографтов предлагается для снижения риска персистирующей или

возвратной инфекции, особенно, при наличии анулярных абсцессов. Использование гомографта предпочтительно перед протезированием, особенно при наличии абсцессов в основании корня аорты.

- У пациентов с ИЭ рекомендовано раннее хирургическое вмешательство, ассоциирующееся с лучшим прогнозом [4].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Раннее оперативное вмешательство ассоциировано с восстановлением функциональной полноценности клапана в 61–80% случаев, лучшей внутрибольничной и долгосрочной выживаемостью.

- Пациентам с рецидивирующим ИЭ ПК рекомендуется рассмотреть возможность в крайних случаях трансплантации сердца [4].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

3.3.10. Послеоперационные осложнения и послеоперационное наблюдение пациентов с ИЭ

- При ведении пациентов после операции по поводу ИЭ необходимо соблюдать рекомендации по ведению пациентов после хирургической коррекции клапанных пороков, с учетом специфики ИЭ, продолжительности АБТ [220].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Послеоперационное наблюдение должно быть особенно тщательным ввиду известной внутрибольничной летальности оперированных по поводу ИЭ на неотложной или экстренной основе. Летальность варьируется от 10% до 20% в большинстве исследований.

У пациентов с ИЭ после хирургического лечения имеется высокий риск развития осложнений в послеоперационном периоде. Среди наиболее частых осложнений ИЭ в послеоперационном периоде выделяют: тяжелую коагулопатию, требующую лечения факторами свертывания; респираторию ввиду кровотечения или тампонады сердца: ОПП, требующую заместительную почечную терапию; инсульт; синдром малого сердечного выброса; пневмонию и атриовентрикулярные блокады после радикальной резекции абсцесса корня аорты с необходимостью установки постоянных электродов для имплантируемых ЭКС (ПЭКС)***. Если летальный исход возникает в послеоперационном периоде, то причина смерти чаще всего многофакторная.

У пациентов с ИЭ после хирургического лечения сохраняется риск развития осложнений после выписки из стационара. Среди наиболее частых осложнений можно выделить повторную инфекцию, СН, необходимость повторного хирургического вмешательства и смерть.

- Пациентам с ИЭ, особенно после хирургического лечения, рекомендовано определять наличие ФР, ассоциированных с повышенной частотой рецидива заболевания [221, 222].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Риск повторения инфекции у выживших больных с ИЭ равен 2–6%. Выделяют два варианта повторного развития ИЭ: рецидив и реинфекцию. Хотя в литературе отсутствуют четкие определения этих клинических ситуаций, термин "рецидив" относится к повторному эпизоду ИЭ, вызванному тем же микроорганизмом; тогда как "реинфекция" обозначает инфицирование новым микроорганизмом. ФР, связанные с повышенной частотой рецидивов, перечислены в Приложении Г19. Обычно рецидивы развиваются ввиду недостаточной длительности исходного лечения и сохранения фокуса инфекции. В случае недостаточной длительности лечения или некорректном режиме АБТ рецидив следует лечить еще 4–6 нед. в зависимости от микроорганизма и его чувствительности.

- Пациентов с перенесенным ИЭ рекомендовано относить к категории пациентов с высоким риском развития ИЭ и проводить строгие меры профилактики (см. Приложения Г20–Г23) [7].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Наиболее часто реинфекция ИЭ встречается у наркоманов с в/в введением (особенно в течение первого года), после ИЭ ПК, у больных на хроническом гемодиализе и у тех, кто имеет множество ФР ИЭ. Пациенты с реинфекцией после перенесенного ИЭ имеют неблагоприятный прогноз. Пациенты с реинфекцией имеют более высокий риск смерти и необходимости замены клапана. Паравальвулярная деструкция ассоциирована с более высокой частотой рецидивов и более высокой операционной летальностью.

3.4. Ведение пациентов с инфекционным эндокардитом в отдельных клинических ситуациях

3.4.1. ИЭ ПК

ИЭ ПК*** — самая тяжелая форма ИЭ, развивается у 1–6% пациентов с протезами клапанов, с частотой 0,3–1,2% пациенто-лет. ИЭ ПК составляет около 10–30% всех случаев ИЭ и вовлекает в равной степени механические и биологические протезы клапанов.

- Пациентов с ИЭ ПК*** для определения тактики ведения рекомендовано разделять на ранний ИЭ ПК*** и поздний ИЭ ПК*** [225, 226].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Ранний ИЭ ПК*** определяется как ИЭ, возникающий в течение 1 года после хирургического лечения, а поздний ИЭ ПК*** — больше 1 года, так как есть данные о существенной разнице микробиологических профилей, выявляемых до и после этой временной границы. Недавнее большое проспективное многоцентровое международное исследование показало, что 37% случаев ИЭ ПК*** связаны с нозокомиальной инфекцией или инфекцией, ассоциированной с оказанием медицинской помощи. Патогенез развития ИЭ ПК*** зависит от механизма инфицирования и от типа ПК***.

В случаях периперационного инфицирования инфекция обычно вовлекает соединение кольца и имплантированного протеза клапана, что приводит к перивальвулярным абсцессам, несостоятельности, псевдоаневризмам и фистулам. При позднем ИЭ ПК*** биопротеза инфекция обычно локализована на створках протеза, приводя к формированию вегетаций, разрыву или перфорации створки. Последствия ИЭ ПК*** — обычно регургитация на протезе*** или обструкция протеза клапана. ИЭ ПК*** чаще вызываются стафилококками, энтерококками, микромицетами, а стрептококковый ИЭ ПК*** встречается значительно реже. Основные причины раннего ИЭ ПК***: стафилококки, грибы и Гр- бактерии. Основные возбудители позднего ИЭ ПК*** такие же, как при ИЭ НК: стафилококки, оральные стрептококки, *S. bovis* и энтерококки. КНИЭ у больных с протезами клапанов*** встречается значительно чаще.

ИЭ ПК*** отличается нетипичной клинической картиной и сложностями визуализации. Диагностика ИЭ ПК*** сложнее, чем ИЭ НК. Клиническая картина обычно атипична, особенно, в ранний послеоперационный период, при котором лихорадка и воспалительный синдром могут встречаться при отсутствии собственно ИЭ. Диагноз ИЭ НК/ИЭ ПК*** основывается на результатах ЭхоКГ и микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность.

- Пациентам с ИЭ ПК*** рекомендовано выполнять ЧП ЭхоКГ для лучшей визуализации пораженного клапана [28, 34, 57].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

- Пациентам с ИЭ ПК*** рекомендуется рассмотреть возможность выполнения специализированных методов диагностики (МСКТ, МРТ, ПЭТ/КТ) в отдельных случаях для лучшей визуализации пораженного клапана [34, 86]

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ИЭ ПК*** рекомендовано рассмотреть возможность устанавливать диагноз на основании критериев Дюка 2015, однако для этой формы ИЭ критерии менее чувствительны [28].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Недавно внедренные радиоизотопные методы исследования, в частности, ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ, показали преимущества для диагностики ИЭ ПК***. В связи с чем аномальный захват ^{18}F -ФДГ при ПЭТ/КТ внесен как новый большой критерий Дюка для ИЭ ПК***. Алгоритм по обследованию пациентов с подозрением на ИЭ ПК***, включая ЭхоКГ и ПЭТ/КТ, представлен в Приложении Г1, Б1.

ИЭ ПК ассоциирован с худшим прогнозом. Для ИЭ ПК*** показана высокая внутрибольничная летальность на уровне 20-40%. Несколько ФР ассоциированы с плохим прогнозом при ИЭ ПК***, включая пожилой возраст, СД, связанные с оказанием медицинской помощи инфекции, стафилококковые и грибковые инфекции,

ранний ИЭ ПК***, СН, инсульт и внутрисердечные абсцессы. Среди них, наиболее значимыми являются осложненный ИЭ ПК*** и стафилококковый ИЭ.

- Пациентам с осложненным ИЭ ПК*** и стафилококковой инфекцией рекомендовано агрессивное лечение, состоящее в адекватной АБТ и раннем радикальном хирургическом лечении [4].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Радикальная первичная обработка в этих случаях значит: удаление всего инфицированного инородного материала, включая сам протез и любые остатки прежнего вмешательства. Гомографты, бескаркасные биопротезы, могут рассматриваться при аортальном ИЭ ПК***, а замена корня гомо- или ксенографтом показана при любой аномалии корня аорты, которая затрагивает синусы аорты [227].

- Пациентам с ИЭ ПК*** рекомендовано проводить АБТ по принципам терапии ИЭ НК, однако с большей продолжительностью терапии (не <6 нед.) и частым дополнительным назначением рифампицина** [4].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. При наличии подострого ИЭ НК в целях эмпирического охвата *S. aureus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, НАСЕК может быть назначена комбинация ампициллин + [сульбактам]** в сочетании с ванкомицином** [18].

- У пациентов с ИЭ ПК осложненного течения рекомендовано отдавать предпочтение хирургической стратегии [4].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Хирургическая стратегия рекомендуется для ИЭ ПК***, осложненного СН, тяжелой дисфункцией протеза, абсцессом или персистирующей лихорадкой (Приложение Г17). Экстренное хирургическое вмешательство показано только в случаях рефрактерной застойной СН, ведущей к отеку легких или шоку, как и при ИЭ НК.

- У пациентов с ИЭ ПК*** неосложненного течения рекомендовано отдавать предпочтение консервативной стратегии [228-230].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Пациентов с ИЭ ПК*** с неосложненным нестафилококковым и негрибковым поздним ИЭ ПК*** можно вести консервативно под более пристальным наблюдением ввиду риска развития поздних осложнений.

3.4.2. ИЭ, связанный с имплантируемыми ВСУ

Инфекция имплантированных ВСУ*** — тяжелое заболевание, связанное с высокой смертностью. Увеличение частоты установки ВСУ*** сопряжено с ростом доли пациентов старшего возраста с большим количеством сопутствующих заболеваний. Это приводит к риску инфицирования ВСУ***, в том числе — развитию ИЭ. Частота инфекции ВСУ*** со-

ставляет 1,9 на 1000 устройство-лет с более высокой вероятностью инфекции для ИКД*** в сравнении с постоянными водителями ритма. Алгоритм диагностики инфекции ложа ВСУ или системной инфекции, ассоциированной с ВСУ, представлен в Приложении Б5.

- У пациентов с инфекцией ВСУ*** рекомендовано различать следующие сценарии развития ИЭ: локальная инфекция устройства и ИЭ ВСУ*** [231].

ЕОК нет (УУР С, УДД 3)

Комментарии. Локальная инфекция определяется как инфекция, ограниченная карманом самого устройства, и клинически предполагается при наличии признаков местного воспаления в кармане генератора, включая эритему, повышение местной температуры, флюктуацию, несостоятельность раны, эрозии, болезненность и гнойное отделяемое. ИЭ ВСУ*** определяется как инфекция, распространяющаяся по электродам, створкам клапанов или поверхности эндокарда.

ФР развития инфекции ВСУ*** ассоциированы с двумя основными положениями: ФР самого пациента и ФР выполняемой процедуры имплантации. ФР со стороны пациента включают ОПП, назначение глюкокортикостероидов, наличие застойной СН, гематом, СД или использование антикоагулянтов. К ФР выполняемой процедуры относятся: вид хирургического вмешательства, место вмешательства, использование перипроцедурного временного водителя ритма, неиспользование антибиотикопрофилактики периоперационно, лихорадка в течение 24 ч до имплантации и опыт хирурга. Наиболее частыми возбудителями ИЭ, ассоциированного с ВСУ***, являются стафилококки (60–80%), преимущественно CoNS. MRSA среди стафилококков варьируется между исследованиями, но невысокая частота MRSA CoNS показана для лиц без анамнеза контакта с медицинскими учреждениями, тогда как высокий уровень MRSA у CoNS связан с инфицированием в лечебных учреждениях. Полимикробная инфекция иногда включает и один вид CoNS. *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium acnes*, *Gr-* бактерии и *Candida spp.* редко встречаются при инфекции ВСУ [231–233]. Диагностика ИЭ ВСУ*** остается сложной в связи со стертой клинической картиной и трудностями визуализации. Клиническая картина ИЭ ВСУ*** отличается преобладанием респираторных и ревматических синдромов, локальных признаков инфекции. ИЭ ВСУ*** следует подозревать при наличии у пациента с ВСУ*** лихорадки неясного генеза. Лихорадка зачастую не выражена, особенно у пожилых. Как и при других формах ИЭ, микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность и ЭхоКГ — краеугольные камни диагностики. Бактериемия *S. aureus* может быть единственным проявлением инфицирования ВСУ.

- У пациентов с ИЭ ВСУ*** для этиологической диагностики рекомендовано выполнить три или более микробиологических (культуральных) ис-

следования крови на стерильность до назначения АБТ [25, 37].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с инфекцией ВСУ*** в случае извлечения имплантированного ВСУ*** рекомендовано его исследование на микробиологическое (культуральное) исследование для идентификации возбудителя [25].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с подозрением на ИЭ ВСУ*** рекомендовано проводить ЧП ЭхоКГ, независимо от положительной или отрицательной культуры крови и независимо от результатов ТТ ЭхоКГ [25].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. ЭхоКГ играет ключевую роль при ИЭ ВСУ*** и полезна для диагностики как вегетаций на электродах, так и вовлечения створок, для уточнения регургитации на трехстворчатом клапане, измерения вегетаций и наблюдения после экстракции электрода. ЧП ЭхоКГ имеет более высокую чувствительность и специфичность для диагностики связанного с электродом эндокардита. Рекомендуется выполнять оба исследования при подозрении на ИЭ ВСУ***. Алгоритм диагностики инфекции ложа ВСУ или системной инфекции, ассоциированной с ВСУ, представлен в Приложении Б5.

- У пациентов с подозрением на ИЭ ВСУ*** с положительным результатом микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность и отрицательной ЭхоКГ рекомендовано рассмотреть возможность внутрисердечной ЧП ЭхоКГ [234–236].

ЕОК ПьС (УУР С, УДД 4)

- У пациентов с подозрением на ИЭ ВСУ***, положительной гемокультурой и отрицательной ЭхоКГ рекомендовано рассмотреть возможность выполнения ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами или ¹⁸F-ФДГ ПЭТ/КТ как дополнительных средств визуализации [25, 91].

ЕОК ПьС (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Обычное ЭхоКГ-исследование не включает ИЭ ВСУ. В сложных случаях можно прибегнуть к ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами и ¹⁸F-ФДГ ПЭТ/КТ, которые описаны как дополнительные методы в диагностике ИЭ ВСУ*** и связанных осложнений, включая легочные септические абсцессы.

- Пациентам с ИЭ ВСУ*** диагноз рекомендовано устанавливать на основании критериев Дюка, однако у больных ИЭ ВСУ*** критерии обладают недостаточной чувствительностью [237, 238].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Критерии Дюка трудно применять к таким пациентам ввиду низкой чувствительности. Специально были разработаны модифицированные критерии Дюка, включающие локальные признаки инфекции и легочные эмболии как большие критерии.

- У пациентов с ИЭ ВСУ***, так же, как и при инфицировании кармана имплантированного устройства, рекомендовано применять продленную АБТ, как до, так и после полного удаления устройства [237].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Поскольку большинство инфекций так или иначе связаны со стафилококками, а среди них около 50% являются MRSA, для эмпирической терапии следует использовать ванкомицин**. Даптомицин**, одобренный для лечения ПИЭ и бактериемии, вызванной *S. aureus*, является перспективным препаратом для лечения инфекции ВСУ***. Длительность терапии должна быть 4-6 нед. в большинстве случаев. Не <2 нед. парентерального введения рекомендуется после удаления всех инфицированных устройств у пациентов с инфекцией кровотока. Пациенты с устойчивой бактериемией (положительные результаты микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность более 24 ч), несмотря на удаление ВСУ*** и адекватную антимикробную терапию, должны получать парентерально препараты как минимум 4 нед.

- Пациентам с подтвержденным ИЭ ВСУ*** рекомендуется удаление ВСУ*** [25, 237, 239, 240].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. В случае определенного ИЭ ВСУ*** только одна медикаментозная терапия ассоциирована с более высокой летальностью и риском рецидива.

- Удаление ВСУ*** должно рассматриваться, если ИЭ ВСУ*** только предполагается в случае скрытой инфекции без какого-либо ясного источника, кроме самого устройства [241].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с ИЭ и наличием ВСУ без данных за ассоциированную инфекцию устройства рекомендовано рассмотреть возможность полного удаления устройства [25, 242, 243].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 4)

- У большинства пациентов с ИЭ ВСУ***, даже у тех, у кого длина вегетаций превышает 10 мм, рекомендовано выполнять чрескожную экстракцию электродов [25, 242, 243].

ЕОК IV (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Принимая во внимание риск открытой операции, трансвенозная экстракция электрода является предпочтительным методом. Важно удалить все устройства, чтобы предотвратить повторение инфекции. В опытных центрах летальность во время процедуры составляет 0,1-0,6%. Типичные электроды ИКД*** тяжелее удалить, чем электроды традиционных ЭКС***, которые обычно удаляются простым вытягиванием вручную. Эмболия легочных артерий как результат отрыва вегетаций во время экстракции возникает часто, особенно, если вегетации большие. Но эти эпизоды часто бессимптомны, и чрескожная экстракция остается рекомендуемым методом даже

в случаях больших вегетаций, так как общие риски выше при хирургическом удалении.

- У пациентов с ИЭ ВСУ*** и большими вегетациями (>20 мм) рекомендовано рассмотреть возможность хирургического удаления устройства [237, 239, 244].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 4)

- У пациентов с ИЭ ВСУ***, если чрескожная экстракция неполная или невозможна или когда ассоциирована с тяжелым деструктивным эндокардитом ТК, рекомендована хирургическая экстракция [245, 246].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 4)

- У пациентов с ИЭ ВСУ*** после удаления ВСУ*** рекомендуется оценка необходимости реимплантации [233, 247].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Первый шаг перед реимплантацией — повторная оценка показаний для установки ВСУ. В существенном числе случаев реимплантация не нужна.

- У пациентов с ИЭ ВСУ*** после удаления ВСУ***, если имеются показания для имплантации ВСУ***, рекомендуется отложить реимплантацию на несколько дней или недель для проведения АБТ [237, 239, 244].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Немедленной реимплантации нужно избегать ввиду риска реинфекции [231, 233, 239, 248]. Результат микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность должен быть отрицательным как минимум в течение 72 ч до установки нового устройства. В случаях доказанной остаточной инфекции клапана имплантацию следует отсрочить как минимум на 14 дней.

- У пациентов с ИЭ ВСУ*** после удаления ВСУ*** рекомендовано рассмотреть возможность проведения "временной" контрлатеральной активной фиксации у зависимых от ЭКС*** пациентов, требующих длительного времени АБТ перед реимплантацией [249].

ЕОК IIbC (УУР А, УДД 3)

- Всем пациентам с ИЭ ВСУ*** не рекомендуется временная установка ЭКС*** [246].

ЕОК IIIС (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Временный ЭКС*** несет риск последующего инфицирования ВСУ***, и по возможности нужно избегать его использования. У зависимых от ЭКС*** пациентов временное использование активно фиксируемых электродов, соединенных с внешними устройствами, описывается как "бриджинг" (создание перехода), который делает возможной раннюю мобилизацию с уменьшением риска связанных с ЭКС*** нежелательных явлений [250-252].

- Всем пациентам до имплантации устройства рекомендуется рутинная антибиотикопрофилактика [243, 246, 253].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

- Всем пациентам для антибиотикопрофилактики перед имплантацией устройства необходимо применять цефалоспорины первого поколения — цефазолин** (режим дозирования см. инструкцию) или #цефуроксим** (6 г/сут. до 24–36 ч после вмешательства и в течение 1 ч до процедуры) [4, 25, 254–256].

ЕОК IV (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Ванкомицин**, #тейкопанин (400–800 мг 1–2 введения в/в) [257] могут рассматриваться вместо цефазолина** в центрах, где высока резистентность стафилококков к оксацилину**, а также у пациентов высокого риска или при противопоказаниях к цефалоспорином.

- У всех пациентов до имплантации внутрисосудистого или внутрисердечного инородного материала, исключая экстренные процедуры, потенциальные источники сепсиса должны быть санированы за 2 и более недели [4].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

3.4.3. ИЭ в отделении интенсивной терапии и реанимации

Пациенты после проведенного хирургического лечения по поводу ИЭ в дальнейшем наблюдаются в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Кроме того, пациенты могут быть переведены в ОРИТ ввиду гемодинамической нестабильности, связанной с тяжелым сепсисом, тяжелой СН и/или клапанной патологией или органной недостаточностью в связи с осложнениями ИЭ. Высокая частота присоединения нозокомиальной инфекции у больных, находящихся в ОРИТ, определяет высокий риск развития ИЭ, ассоциированного с оказанием медицинской помощи. Летальность при ИЭ в ОРИТ остается особенно высокой, достигая от 29 до 84%. Наиболее частым возбудителем нозокомиальных инфекций, в том числе ИЭ, в России является Гр- флора, по сравнению с западными исследованиями, где *Staphylococcus spp.* — наиболее частый возбудитель нозокомиального ИЭ (>74% всех нозокомиальных ИЭ). *Streptococcus spp.* — второй наиболее частый возбудитель. Грибковый ИЭ — растущая проблема в ОРИТ, наиболее часто вызывается грибами рода *Candida*.

- Пациентам с ИЭ в ОРИТ рекомендовано устанавливать диагноз на основании критериев Дюка 2015 [4].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Клиническая манифестация может быть атипичной, и классические признаки могут быть замаскированы сопутствующей патологией и интенсивной терапией как таковой. Так, пирексия может быть объяснена другой приобретенной в стационаре инфекцией, неврологические осложнения замаскированы седацией, другая патология и поражение почек расценено как манифестация сопутствующих заболеваний. ТТ ЭхоКГ обладает низкой чувствительностью при ИЭ в ОРИТ. У критически больных пациентов с кате-

тер-ассоциированной инфекцией кровотока, вызванной *S. aureus*, рекомендуется обязательное проведение ЧП ЭхоКГ, ввиду высокой вероятности развития ИЭ. Если ЧП ЭхоКГ отрицательна, это может сократить срок применения антибиотиков.

- Пациентам с ИЭ в ОРИТ рекомендовано проводить медикаментозную терапию и хирургическое лечение согласно общим принципам, учитывая тяжесть состояния больного [258, 259].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Антимикробная терапия и показания к хирургическому лечению у пациентов с ИЭ описаны в разделах 3.1 и 3.3 соответственно. У пациентов с ИЭ в ОРИТ отмечается самый высокий уровень смертности среди оперированных по поводу ИЭ. Принятие решения о выборе тактики ведения таких пациентов, когда сосуществуют показания и противопоказания к кардиохирургическому лечению, сложны и должны приниматься в контексте междисциплинарного взаимодействия специалистов разного профиля ("Команда эндокардита").

3.4.4. ИЭ правых отделов сердца

ПИЭ чаще всего развивается у лиц с наркотической зависимостью, употреблявших наркотики в/в в последние 3 мес. ПИЭ составляет 5–34,6% всех случаев ИЭ [8, 15, 199]. Доля наркоманов среди больных ПИЭ варьирует от 30 до 77%, и отражает локальные различия в распространенности наркомании. Реже ПИЭ может развиваться у пациентов с ЭКС***, ИКД***, центральный венозный катетер, СРТ, ВИЧ-инфекцией, при системном гемодиализе или снижении иммунитета. Этиологическим фактором ПИЭ чаще всего является стафилококковая инфекция. *S. aureus* встречается у 38–70% больных с ПИЭ, наблюдается тенденция к росту частоты MRSA и полимикробной инфекции.

Чаще всего при ПИЭ поражается ТК — до 90–100% при ИЭ наркоманов и у 56,4–82% больных, не применявших наркотики [260–262]. Другие возможные локализации ИЭ в правых отделах: электроды ЭКС***, клапан легочной артерии, Евстахийев клапан, Тебезиев клапан, другие малые врожденные аномалии правого предсердия и пристеночное расположение. Вовлечение правых отделов сердца изредка наблюдается в сочетании с поражением МК или АК [20, 263]. Госпитальная летальность при ПИЭ составляет 5–15%. Типичные проявления ПИЭ — лихорадка, бактериемия и множественные септические кардиогенные эмболии в малом круге кровообращения, которые проявляются болью в груди, кашлем, кровохарканьем, одышкой. У 65–100% больных развивается септическая полисегментарная эмбологенная пневмония с характерным двусторонним поражением легких и выявлением при рентгенологическом исследовании множественных быстро меняющихся очаговых инфильтратов с абсцедированием и последующим формированием кистоподобных полостей [8, 73].

Изолированная правосторонняя СН может быть вызвана как легочной гипертензией, так и тяжелой трикуспидальной регургитацией или обструкцией, но наблюдается редко.

- Пациентам с ПИЭ рекомендовано проводить визуализацию ИЭ с помощью ТТ ЭхоКГ, кроме случаев ИЭ ЭКС***, когда требуется ЧП ЭхоКГ [4].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ПИЭ рекомендовано определять предикторы неблагоприятного прогноза: размер вегетаций более 20 мм, грибковая этиология, персистирующая бактериемия, сочетание с поражением левых отделов сердца, невозможность проведения хирургического лечения, иммунный статус ($CD4 < 200$ клеток/мкл при ВИЧ-инфекции) [264–267].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- У пациентов с ПИЭ рекомендовано назначать эмпирическую терапию, основываясь на наибольшей вероятности инфицирования *S. aureus*, учитывая данные локальной антибиотикорезистентности, тип вводимого наркотического препарата и локализацию эндокардита [268].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Эмпирическая АБТ включает пенициллины пенициллиназа-устойчивые, #ванкомицин** или даптомицин**, в зависимости от местной распространенности MRSA, в комбинации с #гентамицином**. Если пациент-наркоман применяет пентазоцин, рекомендуется добавлять антибиотик с антисинегнойной активностью. Если наркоман применяет "коричневый героин в лимонном соке", имеется высокая вероятность инфицирования *Candida spp.* (не *albicans* виды), в связи с чем следует добавить антимикотическое лечение. Как только верифицирована этиология ИЭ, АБТ нужно скорректировать.

- У пациентов с ПИЭ и благоприятным прогнозом в качестве стартовой терапии рекомендовано назначение двухнедельной терапии оксациллином** без гентамицина** [131, 269–271].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Двухнедельное лечение оксациллином** без гентамицина** эффективно для пациентов с изолированным ИЭ ТК, только если есть все критерии из следующего списка: MSSA-инфекция; хороший ответ на лечение; отсутствие эмпиемы плевры и отсевов инфекции; отсутствие сердечных и внесердечных осложнений; отсутствие инфекции протеза клапана*** или сочетания с ЛИЭ; вегетация размером < 20 мм; отсутствие иммуносупрессии ($CD4 < 200$ клеток/мкл) с или без СПИД.

- У пациентов с ПИЭ терапию антибактериальными препаратами гликопептидной структуры (#ванкомицин**) рекомендовано проводить не < 4 –6 нед. [272–274]

ЕОК нет (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Ввиду ограниченной бактерицидной активности, плохого проникновения в вегетации и по-

вышенного выведения препарата у наркоманов с в/в введением наркотиков, антибактериальные препараты гликопептидной структуры (ванкомицин**) не следует использовать коротким курсом. Стандартный 4–6-нед. режим следует использовать в следующих ситуациях: медленный клинический или микробиологический ответ (> 96 ч); ПИЭ, осложненный правосторонней СН, вегетациями > 20 мм, острой дыхательной недостаточностью, септическими отсевами вне легких (включая эмпиему плевры) или внесердечными осложнениями, например, синдром ОПП; терапия антибиотиками, отличными от пенициллинов с пенициллиназа-устойчивой активностью; при наркомании с тяжелой иммуносупрессией ($CD4 < 200$ клеток/мкл) с или без СПИД; или ассоциированный ЛИЭ.

- У пациентов с ПИЭ альтернативой стандартной в/в терапии при инфицировании *S. aureus* является назначение пероральной комбинации #ципрофлоксацина** с рифампицином** [275], также может быть рассмотрено назначение моксифлоксацина** [271].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Если стандартный в/в путь введения невозможен, ПИЭ, вызванный *S. aureus* у наркоманов, можно лечить перорально #ципрофлоксацином** (750 мг дважды в день) в сочетании с рифампицином** (300 мг дважды в день), при условии неосложненного течения ИЭ, вызванного штаммом *S. aureus*, чувствительным к обоим препаратам и возможности тщательного контроля приверженности пациента к лечению.

- Пациентам с ПИЭ, вызванным *S. aureus*, при отсутствии эффекта предыдущих схем рекомендовано назначение даптомицина** [113].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Эффективность даптомицина** не уступающая стандартной терапии при лечении инфекций *S. aureus*, включая ПИЭ, подтверждена в РКИ. Большинство авторов рекомендует применять высокие дозы #даптомицина** (10 мг/кг/24 ч) и комбинировать даптомицин** с фосфомицином** для профилактики развития резистентности к этому препарату. Антибактериальные препараты гликопептидной структуры (например, ванкомицин**) или даптомицин** — препараты выбора для инфекций MRSA [67, 265]. Ванкомицин** может иметь меньшую эффективность при инфекциях, вызванных изолятами *S. aureus* с МПК #ванкомицина** выше 1 мкг/мл. В этих случаях даптомицин** является препаратом выбора.

- У наркоманов с ИЭ, вызванным микроорганизмами, отличными от *S. aureus*, терапия не отличается от общей популяции [4].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Показания к хирургическому лечению ПИЭ имеют ограничения, связанные с низкой социальной ответственностью пациентов-наркоманов и высоким риском рецидива ИЭ у них.

• Пациентам с ПИЭ хирургическое лечение рекомендовано выполнять при наличии правосторонней СН с плохим ответом на диуретики, возникшей в результате тяжелой регургитации на ТК [4, 276].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

• Пациентам с ПИЭ, вызванным микроорганизмами, которые не поддаются АБТ (например, персистирующая грибковая инфекция), или при бактериемии (например, ассоциированной с *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*), сохраняющейся в течение 7 дней и более, несмотря на адекватную антимикробную терапию, рекомендовано выполнять хирургическое лечение [4, 276].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

• Пациентам с ПИЭ с или без правосторонней СН при наличии вегетации >20 мм на ТК, сохраняющейся после повторной легочной эмболии, рекомендовано выполнять хирургическое лечение [4, 276].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

• Пациентам с ИЭ и ВИЧ рекомендовано проводить хирургическое лечение по стандартным показаниям [4, 276].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Кардиохирургическое вмешательство у ВИЧ-инфицированных наркоманов с ИЭ не ухудшает прогноз ни ИЭ, ни ВИЧ инфекции.

• У пациентов с ПИЭ при оперативном лечении ТК рекомендовано использовать следующие техники: вальвулоэктомию, восстановление клапана и замена клапана [4, 276].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Замена ТК применяется в большинстве случаев, и в основном используются биопротезы. Вальвулоэктомию без замены протезом может быть выполнена в исключительных случаях, и может быть связана с тяжелой послеоперационной правожелудочковой СН, особенно, при наличии легочной гипертензии. В этих случаях протезирование клапана может быть проведено при излечении инфекции у пациентов, прекративших употреблять наркотики. При необходимости замены клапана легочной артерии предпочтительно использовать гомографт, либо, если это невозможно, то ксенографт.

3.4.5. ИЭ у пациентов с ВПС

Популяция детей и взрослых с ВПС растет, что является основой для развития ИЭ среди молодых людей. Крупных исследований у этой категории пациентов крайне мало, имеются только данные ретроспективных исследований, часто связанные со специфическими выборками в специализированных центрах, которые трудно экстраполировать на общую популяцию. Распространенность ИЭ при ВПС в 15-140 раз выше, чем в общей популяции (самый высокий уровень — из центра с высокой специализацией). Частота ИЭ ниже у детей (0,04% в год), чем у взрослых с ВПС (0,1%

в год). Распространенность ВПС у пациентов с ИЭ варьируется (возможно, из-за отклонений в отборе) в диапазоне от 2% до 60% с небольшим преобладанием мужчин.

• Всем пациентам с ВПС рекомендовано оценивать риск развития ИЭ. Простые дефекты, такие как дефект межпредсердной перегородки и заболевание легочного клапана, имеют низкий риск развития ИЭ. Сложные пороки с гемодинамически значимыми нарушениями имеют более высокий риск развития ИЭ [4, 222].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

Комментарии. ВПС с гемодинамически значимыми нарушениями, например, двусторчатый АК, имеют более высокий риск развития ИЭ. Однако ВПС может состоять из комплекса изменений, каждое из которых вносит вклад в общий риск ИЭ. Например, частота ИЭ существенно выше у пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки, когда есть ассоциированная аортальная регургитация.

Этиология, клиническая картина, осложнения и критерии постановки диагноза ИЭ не отличаются от таковой при ИЭ приобретенных пороков сердца.

• Пациентам с ИЭ ВПС рекомендовано выполнять ТТ ЭхоКГ, при недостаточной информативности исследования проводится ЧП ЭхоКГ [277].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Сложная анатомия и наличие искусственных материалов могут снизить уровень выявления вегетаций и других признаков ИЭ, делая предпочтительной ЧП ЭхоКГ, особенно у взрослых. Отрицательные данные не исключают диагноз.

• Ведение пациентов с ВПС и ИЭ рекомендовано осуществлять в хирургических центрах, специализирующихся на пороках сердца [101].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

• У пациентов с ИЭ ВПС консервативная терапия проводится по общим принципам [4].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

• У пациентов с ИЭ ВПС хирургическое лечение рекомендовано при неэффективности консервативной терапии, при развитии тяжелых нарушений гемодинамики и риске опасных септических эмболий [278, 279].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

• У пациентов с ИЭ ВПС рекомендовано определять прогноз [280, 281].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Прогноз у больных ИЭ при ВПС лучше, чем в общей популяции больных ИЭ с приобретенными пороками сердца. ИЭ при ВПС имеет смертность 4-10%. Такой, лучший, прогноз в сравнении с приобретенной патологией может быть связан с более высокой долей ПИЭ или более качественной помощью в специализированных центрах ВПС. Хирургическая коррекция ВПС снижает риск ИЭ, если выполнена без остаточно-

го дефекта. Имплантация искусственных клапанов для коррекции ВПС увеличивает риск развития ИЭ.

- Пациентам с ИЭ ВПС первичную профилактику рекомендовано проводить по тем же схемам, как и в общей популяции [282].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Значительную роль играет своевременная санация ротовой полости, зубная и кожная гигиена, о которых идет речь в Приложении Г21-Г22. Однако есть проблема с обучением (в особенности у пациентов, не наблюдающихся в центрах ВПС) в плане настороженности в отношении ИЭ, необходимости профилактики ИЭ в популяции ВПС. В этой группе следует отказаться от косметического татуирования и пирсинга (хотя бы в области языка и слизистых).

3.4.6. ИЭ во время беременности

Для врача всегда непросто вести пациентку во время беременности, с измененной гемодинамикой и сердечно-сосудистой физиологией, которая может имитировать заболевания сердца и изменять клиническую картину [283, 284]. Встречаемость ИЭ во время беременности находится на уровне 0,006% [285]. Распространенность ИЭ у пациентов с заболеваниями сердца 0-1,2% и выше у женщин с механическими протезами*** [21, 286-288]. Поэтому ИЭ при беременности верифицируется редко и является или осложнением уже имевшегося порока, или результатом наркомании с в/в введением. У беременных могут быть использованы стандартные схемы АБТ на любом сроке беременности, исходя из высокого риска летального исхода в случае позднего старта и неадекватной терапии. Свидетельства о токсичности для плода опубликованы только на основании экспериментальных исследований для фторхинолонов и тетрациклинов. Максимально безопасными и изученными с точки зрения безопасности для плода являются бета-лактамы антибактериальные препараты: пенициллины или другие бета-лактамы антибактериальные препараты. В опубликованной литературе нет данных о негативных последствиях для беременной и плода применения ванкомицина**, однако общее число наблюдений невелико. Назначение АБТ для лечения беременных с ИЭ должно осуществляться по жизненным показаниям мультидисциплинарной командой с участием врачей — акушеров-гинекологов, врачей-специалистов по лечению инфекционных заболеваний, врачей-специалистов в области безопасности лекарств. Решение должно быть принято индивидуально и оформлено в соответствии с локальными актами.

- У беременных с необъяснимой лихорадкой и сердечным шумом рекомендовано исключить ИЭ [4].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. ИЭ ассоциируется с высокой частотой летальных исходов как в отношении матери,

так и плода. Материнская смертность при ИЭ достигает 33% (в большинстве случаев — от СН или эмболий), а смерть плода составляет около 29% [285]. Пристальное внимание нужно уделять любой беременной с необъяснимой лихорадкой и сердечным шумом.

- Всем беременным пациенткам с подозрением на ИЭ рекомендовано выполнять ТТ ЭхоКГ как способ визуализации первого выбора [4].

ЕОК 1В (УУР С, УДД 5)

- Всем беременным пациенткам с подозрением на ИЭ и отсутствием изменений/неинформативным данным ТТ ЭхоКГ рекомендовано выполнять ЧП ЭхоКГ [4].

ЕОК 1В (УУР С, УДД 5)

- Другие визуализирующие методы исследования МСКТ, МРТ рекомендовано выполнять во время беременности только по жизненным показаниям [4].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Своевременная диагностика и выбор правильной тактики лечения (АБТ/хирургическое лечение) уменьшают риск смерти матери и плода. Всем пациентам с достоверным или вероятным ИЭ сразу после установления диагноза рекомендовано назначать эмпирическую АБТ с учетом фетотоксичных эффектов антибиотиков, не дожидаясь результатов микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность.

- Всем беременным пациенткам с ИЭ при идентификации возбудителя (как правило, в течение 48 ч) рекомендовано изменить АБТ с эмпирической на соответствующую по чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам с учетом потенциальных фетотоксичных эффектов антибиотиков [4].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Всем беременным пациенткам с ИЭ рекомендовано назначать антибиотики, разрешенные к применению во всех триместрах беременности: бета-лактамы антибактериальные препараты — пенициллины, ампициллин**, даптомицин**, оксациллин** и цефалоспорины [4].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Беременным пациенткам с ИЭ при наличии жизненных показаний рекомендуется рассмотреть возможность назначения аминогликозидов и тетрациклинов [4].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Всем беременным пациенткам с ИЭ при развитии кардиогенного шока или рефрактерной к медикаментозной терапии СН, развившейся на фоне острой клапанной недостаточности рекомендовано рассмотреть возможность выполнения неотложного хирургического вмешательства [4, 289].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Всем беременным пациенткам с ИЭ в случае неотложного хирургического вмешательства и жиз-

неспособности плода рекомендовано предварительное родоразрешение [4, 289].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

• Всем беременным пациенткам с ИЭ и неконтролируемой инфекцией и/или в целях предотвращения эмболии рекомендовано оценивать в индивидуальном порядке соотношение рисков для плода при оперативном вмешательстве и риска материнских осложнений при использовании консервативной тактики лечения [284, 289].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

• Всем беременным пациенткам с ИЭ наблюдение, лечение и родоразрешение рекомендовано выполнять в специализированном медицинском учреждении [289, 290].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Быстрое выявление ИЭ и адекватное лечение важны для снижения риска смерти как матери, так и плода [285].

3.5. Иное лечение

Специфическое обезболивание, диетотерапия не требуются.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации

Основными задачами комплексной реабилитации у лиц с ИЭ являются восстановление до оптимального уровня функциональной способности организма и психоэмоционального статуса, мобилизация компенсаторных механизмов, устранение последствий хирургического вмешательства, предотвращение рецидива ИЭ и реинфицирования, развития осложнений заболевания, повторных госпитализаций, повторных операций, инвалидности, преждевременной смерти. Период реабилитационного восстановления, с возможностью возобновления трудовой деятельности, составляет минимум 2 мес. [291, 292].

• Рекомендовано раннее начало реабилитационных мероприятий у лиц с ИЭ для обеспечения более благоприятного течения и исхода заболевания [293, 294].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

Комментарии. В случае стабильного течения заболевания "раннее начало" — сразу после установления диагноза/при первом контакте с пациентом, в случае операции, острого заболевания или обострения хронического — сразу после стабилизации витальных функций.

• Пациентам с ИЭ, которым планируется хирургическое вмешательство, рекомендовано начинать реабилитационные мероприятия в дооперационном периоде [295–297].

ЕОК нет (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Программы дооперационной реабилитации (пререабилитации) позволяют сократить время

до эндотрахеальной экстубации после операции, снизить вероятность развития легочных осложнений, ФП и трепетания предсердий, уменьшить длительность стационарного лечения, способствуют более быстрому восстановлению физического функционирования пациентов и повышению их приверженности к лечению на этапе амбулаторной реабилитации и вторичной профилактики.

• Все больные ИЭ должны быть проинформированы по вопросам, связанным с заболеванием, его лечением и профилактикой [293, 294].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Информирование и обучение пациента является неотъемлемой частью комплексной кардиореабилитации. Реализация образовательных программ способствует повышению приверженности к лечению, своевременной диагностике рецидива ИЭ или реинфицирования, поздних осложнений заболевания, улучшению прогноза больных, однако их эффективность у лиц с ИЭ в крупных исследованиях целенаправленно не изучалась. Вместе с тем разъяснение больному характера заболевания, пользы проводимой терапии (как медикаментозной, так и немедикаментозной) и риска ее отсутствия или самолечения обусловлено не только медицинскими соображениями, но и этическими, и юридическими нормами, согласно которым больной должен получать информацию, достаточную для принятия осознанного решения [292, 298, 299].

• Все больные ИЭ должны быть осведомлены о мероприятиях по профилактике (снижению риска) рецидива заболевания, о необходимости и важности их осуществления [293, 294].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Больные ИЭ должны быть проинформированы о возможности рецидива заболевания и развития поздних осложнений. Пациентам должно быть настойчиво рекомендовано тщательно соблюдать гигиену кожи, объяснена нежелательность нанесения татуировок и пирсинга, особенно с травматизацией слизистой ротовой полости. Пациентам должно быть настойчиво рекомендовано тщательно соблюдать гигиену полости рта. Больные ИЭ должны систематически посещать стоматолога для контроля за здоровьем полости рта и своевременного лечения выявленных заболеваний (зубной кариес, гингивит, пародонтит), отказаться от курения, ограничить употребление простых углеводов и алкоголя, которые могут способствовать их развитию [300]. Пациенты с ИЭ должны получить информацию о манипуляциях, при которых им необходима антибиотикопрофилактика [301].

• Больные ИЭ должны быть обучены признакам и симптомам СН и рецидива ИЭ [293, 294].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Появление или прогрессирование СН, рецидив ИЭ, повторная операция — наиболее частые поздние осложнения ИЭ, определяющие неблагопри-

ятный прогноз и преждевременную смерть больных. Вероятность неблагоприятного исхода может быть снижена при своевременном обращении пациента за квалифицированной медицинской помощью. Пациенты должны быть информированы о том, что развитие лихорадки, озноба и других признаков инфекции, появление или прогрессирование явлений СН требует обязательного и немедленного обращения к врачу.

- Рекомендовано динамическое наблюдение за больными ИЭ [293, 294].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Доказательная база для рекомендаций по оптимальной периодичности и объему обследования в процессе динамического наблюдения больных ИЭ отсутствует. Поздние осложнения ИЭ (рецидив ИЭ, появление и/или прогрессирование СН), необходимость в повторной госпитализации, операции чаще возникают в течение 1 года после выписки больного из стационара [302]. Цель динамического наблюдения — своевременное выявление и лечение рецидива ИЭ или реинфицирования, СН, дисфункции протеза*** сердечного клапана, контроль приверженности лечению, напоминание о мерах профилактики, проведение необходимого лабораторного и инструментального обследования. В первый год динамического наблюдения пациентам следует выполнить ТТ ЭхоКГ и анализы крови на маркеры воспаления.

- Всем больным ИЭ в рамках комплексной программы КР должны быть даны рекомендации по физической активности и физическим тренировкам [302, 303].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Однозначные доказательства преимуществ участия больных ИЭ в длительных амбулаторных программах физических тренировок на сегодняшний день отсутствуют. Однако известны многочисленные позитивные эффекты регулярной физической активности, включающие, в том числе, противовоспалительный и антитромботический [304, 305], антиаритмический [305], повышение утилизации глюкозы и улучшение контроля гликемии, благоприятное влияние на психоэмоциональное состояние пациента и увеличение его физических возможностей и другие [306]. В качестве целевого следует рассматривать уровень физической активности, рекомендуемый Всемирной организацией здравоохранения здоровым взрослым (старше 18 лет) и пациентам со стабильным течением хронических заболеваний [306].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Антибиотикопрофилактика ИЭ разработана на основе обзорных исследований и на моделях животных, ее целью является не дать возможности бактериям при-

крепиться к эндокарду во время транзитной бактериемии после инвазивных процедур [307, 308]. Повторная бактериемия обнаруживается часто во время обычных повседневных мероприятий, таких как чистка зубов, использование зубной нити или жевание резинки, особенно часто у пациентов с несанированной полостью рта. Риск ИЭ связан в большей степени с кумулятивной экспозицией бактериемии в течение всего дня, чем с однократной выраженной бактериемией во время стоматологических процедур. Большинство исследований типа случай-контроль не показало связи между инвазивными стоматологическими процедурами и развитием ИЭ [221, 309, 310]. Предполагаемый риск ИЭ после вмешательств на зубах очень мал. Антибиотикопрофилактика в данном случае может предупредить небольшое число случаев ИЭ, приблизительно 1 на 150000 вмешательств с или 1 на 46000 без применения антибиотиков [221]. Применение антибиотиков связано с риском развития аллергических и анафилактических реакций. Широкое применение антибиотиков может привести к селекции антибиотикорезистентности.

- У пациентов с высоким риском ИЭ рекомендуется проведение антибиотикопрофилактики для уменьшения риска развития ИЭ (Приложение Г20-Г23) [4, 311, 312].

ЕОК IIaC (УУР В, УДД 2)

- У пациентов с клапанными пороками, не относящимися к группе высокого риска развития ИЭ, антибиотикопрофилактику для уменьшения риска развития ИЭ проводить не рекомендовано [4, 311, 312].

ЕОК IIIc (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Антибиотикопрофилактика не рекомендуется у пациентов умеренного и низкого риска развития ИЭ. К пациентам умеренного/промежуточного риска развития ИЭ относятся: пациенты с острой ревматической лихорадкой в анамнезе, пациенты с любыми пороками сердца (включая двустворчатый АК, миксоматозную дегенерацию/пролапс МК, аортальный стеноз), пациенты с некорригированными ВПС. К популяции низкого/незначительного риска развития ИЭ (не выше, чем в общей популяции) относятся: хирургически корригированные дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки и открытый артериальный проток (если прошло более 6 мес. после операции), коронарное шунтирование в анамнезе, миксоматозная дегенерация/пролапс МК без митральной регургитации, физиологический и функциональный шум в сердце, болезнь Кавасаки без формирования клапанной дисфункции, острая ревматическая лихорадка без формирования клапанной дисфункции, наличие ПЭКС**/ИКД***.

- Пациентам с промежуточным и высоким риском развития ИЭ рекомендовано разъяснять важность гигиены кожи и ротовой полости (Приложение В, Г21) [4, 311-313].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

- Пациентам высокого риска развития ИЭ антибиотикопрофилактику рекомендовано рассматривать для стоматологических процедур, требующих манипуляций в гингивальной и периапикальной зонах зуба или перфорации слизистой ротовой полости [4, 315].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Основными возбудителями ИЭ, ассоциированного со стоматологическими манипуляциями, являются стрептококки ротовой полости. В Приложении Г22 собраны основные режимы антибиотикопрофилактики перед вмешательствами на зубах. Фторхинолоны и антибактериальные препараты гликопептидной структуры не рекомендуются ввиду неизученной эффективности и потенциального развития устойчивости к ним. Цефалоспорины не следует использовать, если есть анамнез анафилаксии, ангионевротического отека или крапивницы на пенициллины или ампициллин**, ввиду перекрестной гиперчувствительности.

- Пациентам с любым риском развития ИЭ антибиотикопрофилактика не рекомендуется для локальной инъекционной анестезии неинфицированных тканей, лечения поверхностного кариеса, удаления швов, рентгенографии зуба, установки и подгонки брекетов, либо после выпадения молочного зуба, травмы губы или слизистой рта [4, 311–313].

ЕОК IIbC (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Использование зубных имплантов вызывает озабоченность ввиду потенциального риска развития бактериемии. Мнение Рабочей группы состоит в том, что нет доказательств против проведения имплантации всем пациентам повышенного риска. Показания должны обсуждаться индивидуально. Пациентов следует информировать о неопределенности и важности тщательного наблюдения. Информация для пациента представлена в Приложении В.

- Пациентам с высоким риском развития ИЭ рекомендовано проводить антибиотикопрофилактику перед инвазивным вмешательством на органах дыхания, направленным на лечение установленной инфекции (например, дренаж абсцесса) [4, 311, 312].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Должны назначаться антибиотики, активные против стафилококков.

- Пациентам с любым риском развития ИЭ антибиотикопрофилактика не рекомендуется при вмешательствах на дыхательных путях, включая бронхоскопию или ларингоскопию, трансназальную или эндотрахеальную интубацию [4, 311, 312].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с высоким риском развития ИЭ антибиотикопрофилактику рекомендовано проводить в случае известной инфекции, или если АБТ показана для предотвращения раневой инфекции, или

сепсиса, ассоциированного с процедурами на ЖКТ или мочеполовом тракте [4, 311, 312].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Режим антибиотикопрофилактики должен включать препараты, активные против энтерококков, например, ампициллин**, амоксициллин** или ванкомицин** (только у пациентов с непереносимостью бета-лактамов антибактериальных препаратов).

- Пациентам с любым риском развития ИЭ антибиотикопрофилактика не рекомендуется при гастроскопии, колоноскопии, цистоскопии, родах через естественные родовые пути и кесаревом сечении или ЧП ЭхоКГ [4].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с высоким риском развития ИЭ антибиотикопрофилактику рекомендовано проводить при хирургических вмешательствах с вовлечением инфицированных участков кожи (включая абсцессы полости рта), подкожные структуры или мышечно-скелетные ткани [4, 311, 312].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Режим антибиотикопрофилактики должен включать препараты, активные против стафилококков и бета-гемолитических стрептококков.

- Пациентов высокого риска развития ИЭ рекомендовано информировать об опасностях пирсинга и татуировок, как возможного источника инфекции [314].

ЕОК нет (УУР С, УДД 3)

Комментарии. Возрастающее значение пирсинга и татуировок в культурном обществе вызывают беспокойство, особенно для лиц с ВПС, имеющих повышенную вероятность заболевания ИЭ. Число клинических случаев ИЭ после пирсинга и татуировок растет, особенно если пирсинг проводится на языке, хотя убедительных данных о частоте ИЭ после таких процедур и об эффективности антибиотикопрофилактики нет. Пациенты должны быть информированы об опасностях пирсинга и татуировок; эти процедуры следует обесценивать не только для пациентов высокого риска, но и при заболеваниях клапанов. Если они проводятся, то для этих манипуляций должны обеспечиваться строгие стерильные условия, хотя антибиотикопрофилактика по-прежнему не рекомендуется.

- Пациентам с высоким риском развития ИЭ антибиотикопрофилактику рекомендовано рассмотреть для предотвращения локальных и системных инфекций перед сердечными и сосудистыми вмешательствами [4, 311, 312].

ЕОК I В (УУР С, УДД 5)

Комментарии. При имплантации протеза*** клапана, любого типа протеза*** или пейсмекера необходимость антибиотикопрофилактики должна оцениваться ввиду повышенного риска развития инфекции и неблагоприятных исходов инфекции. Показания

для антибиотикопрофилактики для предотвращения локальных и системных инфекций перед сердечными и сосудистыми вмешательствами отражены в Приложении Г23. Наиболее часто встречающиеся микроорганизмы, связанные с ранними (<1 года после операции) инфекциями протеза***, — это CoNS и *S. aureus*. Профилактику следует начинать немедленно перед вмешательством, повторить при задержке и закончить через 48 ч после него. В РКИ была показана эффективность цефазолина** (1г. в/в) для предотвращения местной и системной инфекции перед имплантацией ЭКС*** [314]. Настоятельно рекомендуется, чтобы потенциальные источники зубного сепсиса элиминировались как минимум за две недели перед имплантацией ПК*** или другого внутрисердечного или внутрисосудистого инородного материала, если последняя из перечисленных процедура не является экстренной.

• У всех пациентов для профилактики развития ИЭ, ассоциированного с оказанием медицинской помощи, важное значение имеет соблюдение мер асептики, антибиотикопрофилактика не рекомендуется [315].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. ИЭ, ассоциированный с оказанием медицинской помощи, составляет до 30% всех причин ИЭ и характеризуется увеличением распространенности и неблагоприятным прогнозом [316, 317]. Хотя рутинная антибиотикопрофилактика перед инвазивными процедурами не рекомендуется, меры асептики во время установки венозных катетеров и во время любых других инвазивных процедур, включая амбулаторные, обязательны для снижения риска этого рода ИЭ.

• Всем пациентам после перенесенного ИЭ рекомендовано проведение общего (клинического) анализа мочи, общего (клинического) анализа крови и развернутого общего (клинического) анализа крови с оценкой уровня гемоглобина и гематокрита, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ в рамках диспансерного наблюдения каждые 6-12 мес. с целью уточнения степени активности заболевания и диагностики вовлечения органов и систем в инфекционный процесс, рецидива ИЭ [4, 37].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

• Всем пациентам после перенесенного ИЭ рекомендовано проведение биохимического общетерапевтического анализа крови (исследование уровня калия, натрия, хлора, глюкозы, Скр, общего белка, мочевины, мочевой кислоты, общего билирубина, прямого и непрямого билирубина, определение активности АСТ и АЛТ, СРБ) в рамках диспансерного наблюдения каждые 6-12 мес. для оценки почечной и печеночной функции и исключения воспаления [4, 37].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

• Всем пациентам после перенесенного ИЭ рекомендовано определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, исследование уровня об-

щего холестерина крови, уровня ХС ЛНП и ТГ в рамках диспансерного наблюдения каждые 6-12 мес. для определения ФР сопутствующего атеросклероза [4, 37].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

• Всем пациентам после перенесенного ИЭ рекомендовано определение уровня N-терминального фрагмента NT-proBNP, PCT и тропонина в крови в рамках диспансерного наблюдения каждые 6-12 мес. с целью стратификации риска летальности [4, 37].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

• Всем пациентам после перенесенного ИЭ рекомендовано выполнение коагулограммы (АЧТВ, ПВ, ПИ, D-димер, фибриноген, антитромбин), определение МНО в рамках диспансерного наблюдения каждые 6-12 мес. для диагностики нарушений гемостаза и прогноза риска кровотечений [4, 37].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

• Всем пациентам после перенесенного ИЭ рекомендовано определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови, антител к вирусу гепатита С (*Hepatitis C virus*) в крови, антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови, антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в рамках диспансерного наблюдения каждые 12 мес. для исключения ассоциации с ВИЧ-инфекцией, гепатитом, сифилисом [4, 37].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

• Всем пациентам после перенесенного ИЭ рекомендовано проведение ТТ ЭхоКГ в рамках диспансерного наблюдения через 1, 3, 6 и 12 мес. в течение первого года, далее 1 раз в 12 мес. для контроля за развитием кардиальных осложнений [57, 60, 62].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

• Всем пациентам после перенесенного ИЭ рекомендовано выполнять ЭКГ в 12 отведениях в рамках диспансерного наблюдения каждые 6-12 мес. для мониторинга нарушений ритма и проводимости [8].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

• Всем пациентам после перенесенного ИЭ рекомендовано выполнять обзорную рентгенографию органов грудной клетки для скринингового выявления поражения легочной ткани и плевры в рамках диспансерного наблюдения каждые 6-12 мес. для диагностики осложнений основного заболевания и сопутствующей патологии [4, 37].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1) показаний для плановой госпитализации у пациентов с ИЭ не определено;

2) все пациенты с подозрением на ИЭ ввиду трудности диагностики, высокого риска развития осложнений, необходимости ежедневного динамического наблюдения и обязательного назначения на начальных этапах в/в АБТ должны направляться в стационар только по экстренным показаниям.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1) отсутствуют признаки сохраняющейся инфекции (стойкая нормальная температура на протяжении не <48-72 ч; отрицательные результаты микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность);

2) отсутствуют клинические признаки декомпенсации СН;

3) отсутствуют клинические признаки активного ИЭ;

4) отсутствуют ЭхоКГ критерии гемодинамически значимых изменений со стороны клапанного аппарата;

5) закончен стационарный этап АБТ;

6) отсутствуют показания для экстренного/неотложного оперативного вмешательства.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1. Небактериальный тромботический эндокардит (тромботический, марантический, веррукозный, Либмана-Сакса)

НБТЭ (или марантический эндокардит, веррукозный, Либмана-Сакса) характеризуется наличием стерильных вегетаций, состоящих из фибрина и агрегатов тромбоцитов на клапанах сердца. Эти вегетации не ассоциированы ни с бактериемией, ни с деструктивными изменениями клапана. Очень важно различать истинный НБТЭ и отрицательные результаты микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность при ИЭ ввиду АБТ. НБТЭ — состояние, связанное с рядом заболеваний, таких, как рак, системные заболевания соединительной ткани (например, системная красная волчанка при наличии антифосфолипидных антител — так называемый эндокардит Либмана-Сакса), аутоиммунные расстройства, гиперкоагуляционные состояния, септицемия, тяжелые ожоги или хронические заболевания вроде туберкулеза, уремии или СПИД. НБТЭ — потенциально смертельный источник эмболий. Часто эмболия — первое проявление заболевания.

• Пациентам с НБТЭ для диагностики заболевания рекомендовано использовать алгоритм диагностики ИЭ [318].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Принципиально важно различать НБТЭ и ИЭ. Рекомендуются одна и та же диагностиче-

ская схема, что и для ИЭ. Диагноз НБТЭ непрост и основан на сильном клиническом подозрении в контексте прогрессирования заболевания, которое может быть ассоциировано с НБТЭ, при наличии шума при аускультации сердца, при наличии не отвечающих на АБТ вегетаций или при наличии множественных системных эмболий.

• Пациентам с НБТЭ для дифференциальной диагностики ИЭ рекомендовано выполнять ЧП ЭхоКГ [4].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Вегетации при НБТЭ более рыхлые, подвижные и часто дают эмболические осложнения. Клапанные вегетации при НБТЭ обычно небольшие, с широким основанием и разной формы. У них слабая воспалительная реакция в месте прикрепления, что делает их более подвижными; они легче отрываются. После эмболизации мелкие остатки (до 3 мм) могут привести к ложно-негативным ЭхоКГ данным. ЧП ЭхоКГ следует назначить, если есть высокое подозрение на НБТЭ. Левосторонние (митральные чаще, чем аортальные) и билатеральные вегетации скорее говорят за НБТЭ, чем за ИЭ [319]. Когда рано выполнена ЧП ЭхоКГ, прогноз НБТЭ улучшается.

• Пациентам с НБТЭ для дифференциальной диагностики с ИЭ рекомендовано выполнять специальные лабораторные исследования оценки клеточного состава крови и системы гемостаза [320, 321].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

• Пациентам с НБТЭ для дифференциальной диагностики с ИЭ рекомендовано выполнять повторное микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность [4].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Нужно выполнять микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность несколько раз, чтобы исключить ИЭ, хотя отрицательная гемокультура может быть и при ИЭ (например, после АБТ, в группе НАСЕК, грибковый ИЭ и т. д.).

• Пациентам с НБТЭ для дифференциальной диагностики с ИЭ рекомендовано выполнять иммунохимические исследования на АФС [140, 169].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Иммунохимическое исследование на АФС (т. е. волчаночный антикоагулянт, альфа-1-гликопротеин (орозомукоид) в крови, антитела к +кардиолипину в крови, антитела к фосфолипидам в крови, антитела к бета-2-гликопротеину в крови, антинуклеарные антитела к Sm-антигену; хотя бы один должен быть положительным для диагноза АФС в как минимум двух пробах через 12 нед.) следует назначать пациентам с рецидивирующей системной эмболией или известной системной красной волчанки.

• Пациентам с НБТЭ рекомендовано назначать антикоагулянтную терапию для профилактики тромбообразования [323, 324].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Ведение НБТЭ начинается с лечения основного заболевания. Если нет противопоказаний, эти пациенты должны получать гепарин натрия** или НМГ (например, надропарин кальция/эноксапарин натрия**/далтепарин натрия) или варфарин**, хотя мало доказательств в поддержку этой стратегии. При НБТЭ использование прямых ингибиторов тромбина или фактора Ха не было изучено. При тромботическом АФС показана пожизненная антикоагулянтная терапия варфарином** в целях профилактики тромбозов и тромбоэмболий.

• Пациентам с НБТЭ перед назначением антикоагулянтной терапии рекомендовано выполнять КТ головного мозга для исключения внутримозговых кровоизлияний [321].

ЕОК нет (УУР С, УДД 3)

• Пациентам с НБТЭ и повторяющимися эмболиями хирургическое лечение проводить не рекомендовано [321].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Развитие ИЭ часто ассоциировано с онкологическими заболеваниями. ИЭ может быть потенциальным маркером скрытого рака. В большом датском национальном исследовании было обнаружено 997 раковых опухолей у 8445 пациентов с ИЭ при среднем наблюдении 3,5 года. Была выявлена высокая частота развития рака брюшной полости и онкологических заболеваний крови. ИЭ, вызванный *S. bovis/S. gallolyticus*, часто ассоциирован с раком толстой кишки. Тяжелая бакте-

риемия была показана в ассоциации с раком толстой кишки, с наиболее сильной ассоциацией у инфекции *S. bovis*, особенно, подвидами *S. gallolyticus*. Инфекция *S. bovis* была связана с наличием желудочно-кишечной опухоли, которая в большинстве случаев оказывалась аденомой толстой кишки или карциномой. Однако до сих пор идет дискуссия, является ли ассоциация ИЭ *S. bovis/S. gallolyticus* с колоректальными опухолями последствием гастроинтестинального заболевания, или она способствует развитию колоректального рака.

• У пациентов с ИЭ, вызванным *S. bovis/S. gallolyticus* рекомендовано выполнять онкопоиск на рак толстого кишечника как во время госпитализации, так и при дальнейших ежегодных диспансеризациях [325].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. При наличии ИЭ *S. bovis* есть необходимость в надлежащей микробиологической классификации. В случае ИЭ *S. bovis/S. gallolyticus* рекомендуется исключить скрытый рак толстой кишки во время госпитализации. При отсутствии опухоли нужно назначить ежегодную колоноскопию.

• У пациентов с ИЭ, вызванным *S. bovis/S. gallolyticus*, для обнаружения патологии ЖКТ рекомендуется рассмотреть возможность проведения 18F-ФДГ ПЭТ/КТ [4].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. 18F-ФДГ ПЭТ/КТ может играть значительную роль в обнаружении желудочно-кишечной патологической активности для направления пациентов на колоноскопию. Однако отрицательные результаты ПЭТ/КТ не исключает патологии толстой кишки.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	УУР	УДД	ЕОК Класс и уровень
1.	Диагноз ИЭ установлен согласно критериям Дюка ЕОК 2015г	С	5	-
2.	Выполнен общий анализ крови при поступлении и в динамике	С	5	-
3.	Выполнен биохимический анализ крови (креатинин сыворотки, расчетная скорость клубочковой фильтрации, СРБ, РСТ, АСТ, АЛТ, электролиты) при поступлении и в динамике	С	5	-
4.	Выполнен общий анализ мочи при поступлении и в динамике	С	5	-
5.	Выполнено исследование крови на ревматоидный фактор	С	5	-
6.	Выполнено ТТ ЭхоКГ как метод первичной диагностики	В	1	IB
7.	Выполнено ЧП ЭхоКГ при определенных клинических ситуациях. В случае отсутствия изменений/неинформативных данных по результатам ТТ ЭхоКГ выполнено ЧП ЭхоКГ для подтверждения диагноза. В случае невозможности выполнения ЧП ЭхоКГ пациент направлен в другое медицинское учреждение для его выполнения	В	1	IB
8.	Проведены дополнительные инструментальные обследования для поиска немых эмболических осложнений (УЗИ брюшной полости и почек) и/или МРТ головного мозга и/или КТ). В случае невозможности выполнения МРТ и/или МСКТ, но их абсолютной необходимости пациент направлен в другое медицинское учреждение для выполнения исследований	С	5	-
9.	Всем пациентам с ИЭ проведены исследования по этиологической диагностике (1 из 2): • Взятые 3 и более микробиологических (культуральных) исследования крови на стерильность до назначений АБТ в стационаре с интервалом между первой и последней не <1 ч или • Повторные 2 и более микробиологических исследования с интервалом в 12 ч	С	5	-
10.	Взяты контрольные микробиологические (культуральные) исследования крови на стерильность для контроля эффективности проводимой терапии через 72 ч	С	5	-
11.	Назначена эмпирическая внутривенная АБТ в соответствии с клиническими рекомендациями и проведена коррекция АБТ после получения результатов микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность (этиотропная терапия)	С	5	-
12.	Своевременно и в полном объеме определены показания для хирургического лечения в соответствии с клиническими рекомендациями	С	5	-
13.	Даны рекомендации по профилактике ИЭ	С	5	-
14.	Пациенту рекомендовано диспансерное наблюдение	С	5	-

Сокращения: АБТ — антибактериальная терапия, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЕОК — Европейское общество кардиологов, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, СРБ — С-реактивный белок, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ТТ ЭхоКГ — трансторакальное эхокардиографическое исследование, УДД — уровень достоверности доказательств, УУР — уровень убедительности рекомендаций, ЧП ЭхоКГ — чреспищеводное эхокардиографическое исследование.

Литература/References

- Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2009;30:2369-413. doi:10.1093/eurheartj/ehp285.
- Feinleib M. A Dictionary of Epidemiology, Fourth Edition — Edited by John M. Last, Robert A. Spasoff, and Susan S. Harris, American Journal of Epidemiology. 2001;154(1):93-4. doi:10.1093/aje/154.1.93-a.
- National standard of the Russian Federation GOST R 52379-2005 "Good Clinical Practice (GCP)" М.: Standartinform, 2005 p. 39. (In Russ.). Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 "Надлежащая клиническая практика" М.: Стандартинформ, 2005 p.39.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes M, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Eur Heart J. 2015;36:3075-128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
- Infective endocarditis. In. National clinical guidelines 2d ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2018:605-620. (In Russ.) Инфекционный эндокардит. В кн: Национальное руководство. 2-е издание. Москва: "ГЭОТАР-Медиа", 2018:605-20. ISBN: 978-5-9704-4810-6.
- Andreeva NS, Rebrova OYu, Zorin NA, et al. Systems for Assessing the Reliability of Scientific Evidence and the Grades of Recommendations: Comparison and Prospects for Unification. Medicinskie Tekhnologii Ocenka i Vybor. 2012;4:10-24. (In Russ.). Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А. и др. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. Медицинские Технологии Оценка и Выбор. 2012;4:10-24.
- Irtzyga OB, Chistyakova VI, Tenchurina AO, et al. Detection rate and clinical significance of latent infective endocarditis in patients with aortic stenosis. Russian Journal of Cardiology. 2019;(11):10-5. (In Russ.) Иртыга О.Б., Чистякова В.И., Тенчурина А.О. и др. Частота выявления и клиническая значимость латентного инфекционного эндокардита у пациентов с аортальным стенозом. Российский кардиологический журнал. 2019;(11):10-15 doi:10.15829/1560-4071-2019-11-10-15.
- Tyurin VP. Infective endocarditis. Moscow: GEOTAR-Media: 2012, p.368. (In Russ.) Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. Москва: "ГЭОТАР-Медиа". 2012, p.368. ISBN: 978-5-9704-2080-5
- Danilov AI, Kozlov RS, Kozlov SN, Evseev AV. Practice microbiological diagnosis of infective endocarditis in the russian federation. Vestnik Smolenskoj Gosudarstvennoj Medicinskoj Akademii. 2019;18:90-4. (In Russ.). Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Евсеев А.В. Практика проведения микробиологической диагностики инфекционного эндокардита в Российской Федерации. Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии. 2019;18:90-4.
- Yew H Sen, Murdoch DR. Global Trends in Infective Endocarditis Epidemiology. Curr Infect Dis Rep. 2012;14:367-72. doi:10.1007/s11908-012-0265-5.
- Habib G, Erba PA, Iung B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. Eur Heart J. 2019;40:3222-32. doi:10.1093/eurheartj/ehz620.
- Liesenborghs L, Meyers S, Vanassche T, Verhamme P. Coagulation: At the heart of infective endocarditis. J Thromb Haemost. 2020;18:995-1008. doi:10.1111/jth.14736.
- Shevchenko YuL. Infective endocarditis. Cardiology guidelines in four volumes. Volume 4: Diseases of the cardiovascular system (II). Moscow: Praktika, 2014, p.976. (In Russ.) Шевченко Ю.Л. Инфекционный эндокардит. Руководство по кардиологии в четырех томах. Том 4: Заболевания сердечно-сосудистой системы (II) Москва: Практика, 2014, p.976. ISBN: 978-5-89816-131-6
- Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Téllez A, et al. The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century. Curr Infect Dis Rep. 2017;19:21. doi:10.1007/s11908-017-0574-9.

15. Moiseev VS, Kobalava ZD, Pisaryuk AS, et al. Infective Endocarditis in Moscow General Hospital: Clinical Characteristics and Outcomes (Single-Center 7 Years' Experience). *Kardiologiya*. 2018;58(12):66-75. (In Russ.) Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д., Писарюк А. С. и др. Инфекционный эндокардит: клиническая характеристика и исходы (7-летний опыт лечения и наблюдения в многопрофильной городской больнице). *Кардиология*. 2018;58(12):66-75. doi:10.18087/cardio.2018.12.10192.
16. Federal State Statistics Service (Rosstat). (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики. Available from: <https://rosstat.gov.ru/>
17. Nikolaevsky EN. Infective endocarditis as a medical and social problem of modern Russia. *Novaya Nauka Strategii i Vektory Razvitiya*. 2016;6:2-26-9. (In Russ.) Николаевский Е. Н. Инфекционный эндокардит как медико-социальная проблема современной России. *Новая Наука Стратегии и Векторы Развития*. 2016;6:2-26-9.
18. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, et al. Early Surgery in Patients with Infective Endocarditis: A Propensity Score Analysis. *Clin Infect Dis*. 2007;44:364-72. doi:10.1086/510583.
19. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG, et al. Prognostic Factors in 61 Cases of Staphylococcus aureus Prosthetic Valve Infective Endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1323-7. doi:10.1086/383035.
20. Demin AA, Drobysheva VP, Velter OYu. Infective endocarditis in "injection drug addicts". *Clin med*. 2000;78:47-51. (In Russ.) Демин А. А., Дробышева В. П., Вельтер О. Ю. Инфекционный эндокардит внутривенных наркоманов. *Клин Мед*. 2000;78:47-51.
21. Aggarwal N, Suri V, Kaur H, et al. Retrospective analysis of outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: Single-centre experience from North India. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2009;49:376-81. doi:10.1111/j.1479-828X.2009.01029.x.
22. Akhyari P, Mehrabi A, Adhiwana A, et al. Is simultaneous splenectomy an additive risk factor in surgical treatment for active endocarditis? *Langenbeck's Arch Surg*. 2012;397:1261-6. doi:10.1007/s00423-012-0931-y.
23. Muratov R. M. Infective endocarditis (IE). Clinical Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow. 2016, p.50. (In Russ.) Муратов Р. М. Инфекционный эндокардит (ИЭ). Клинические Рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Москва. 2016, p.50.
24. McDonald JR. Acute Infective Endocarditis. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23:643-64. doi:10.1016/j.idc.2009.04.013.
25. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Wilkoff BL, et al. 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. *Hear Rhythm*. 2017;14:e503-51. doi:10.1016/j.hrthm.2017.09.001.
26. Fedorova TA, Tazina SYa, Semenenko NA, et al. Actual problems of infective endocarditis. *Vestnik Nacional'nogo Mediko-Hirurgicheskogo Centra Im NI Pirogova*. 2014;125-7. (In Russ.) Федорова Т. А., Тазина С. Я., Семененко Н. А. и др. Актуальные проблемы инфекционного эндокардита. *Вестник Национального Медико-Хирургического Центра Им НИ Пирогова*. 2014;125-7.
27. Thuny F, Disalvo G, Belliard O, et al. Risk of Embolism and Death in Infective Endocarditis: Prognostic Value of Echocardiography. *Circulation*. 2005;112:69-75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.493155.
28. Habib G, Derumeaux G, Avierinos J-F, et al. Value and limitations of the duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:2023-9. doi:10.1016/S0735-1097(99)00116-3.
29. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med*. 1994;96:200-9. doi:10.1016/0002-9343(94)90143-0.
30. Cecchi E, Trinchero R, Imazio M, et al. Are the Duke criteria really useful for the early bedside diagnosis of infective endocarditis? Results of a prospective multicenter trial. *Ital Heart J*. 2005;6:41-8.
31. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:633-8. doi:10.1086/313753.
32. Hill EE, Herijgers P, Claus P, et al. Abscess in infective endocarditis: The value of transesophageal echocardiography and outcome. *Am Heart J*. 2007;154:923-8. doi:10.1016/j.ahj.2007.06.028.
33. Vieira M. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart*. 2004;90:1020-4. doi:10.1136/hrt.2003.025585.
34. Bruun NE, Habib G, Thuny F, Sogaard P. Cardiac imaging in infectious endocarditis. *Eur Heart J*. 2014;35:624-32. doi:10.1093/eurheartj/ehf274.
35. Thuny F, Gaubert J-Y, Jacquier A, et al. Imaging investigations in infective endocarditis: Current approach and perspectives. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106:52-62. doi:10.1016/j.acvd.2012.09.004.
36. Sarrazin J-F, Philippon F, Tessier M, et al. Usefulness of Fluorine-18 Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Identification of Cardiovascular Implantable Electronic Device Infections. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1616-25. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.059.
37. Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, Patel R. Laboratory Diagnosis of Infective Endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2017;55:2599-608. doi:10.1128/JCM.00635-17.
38. San Román JA, Vilacosta I, López J. Comments on: 'The infective endocarditis team: recommendations from an international working group.' *Heart*. 2014;100:13012-1302. doi:10.1136/heartjnl-2014-306230.
39. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:e1-132. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.05.014.
40. Shakya S, Hussain S, Gordon S, et al. Clinical Presentation of Infective Endocarditis in the Early 21st Century: A Descriptive Study. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4:S559-S559. doi:10.1093/ofid/ofx163.1456.
41. Habib G, Lancellotti P, Erba P-A, et al. The ESC-EORP EURO-ENDO (European Infective Endocarditis) registry. *Eur Hear J Qual Care Clin Outcomes*. 2019;5:202-7. doi:10.1093/ehjqcco/qcz018.
42. Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE et al. Intracranial infectious aneurysms: a comprehensive review. *Neurosurg Rev*. 2010;33:37. doi:10.1007/s10143-009-0233-1.
43. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association. *J Am Dent Assoc*. 2007;138:739-60. doi:10.14219/jada.archive.2007.0262.
44. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:1435-86. doi:10.1161/CIR.0000000000000296.
45. Lamy B, Dargère S, Arendrup MC, et al. How to Optimize the Use of Blood Cultures for the Diagnosis of Bloodstream Infections? A State-of-the Art. *Front Microbiol*. 2016;7:697. doi:10.3389/fmicb.2016.00697.
46. Kotova EO, Domonova EA, Kobalava ZD, et al. Infective Endocarditis with Unknown Etiology: Possibilities of Conquering and Role of Microbiologistics. *Kardiologiya*. 2021;61(1):87-97. (In Russ.) Котова Е. О., Домонова Э. А., Кобалава Ж. Д., и др. Инфекционный эндокардит неустановленной этиологии: возможности преодоления и роль микробиологии. *Кардиология*. 2021;61(1):87-97. doi:10.18087/cardio.2021.1.1218.
47. La Scola B, Raoult D. Direct Identification of Bacteria in Positive Blood Culture Bottles by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionisation Time-of-Flight Mass Spectrometry. *PLoS One*. 2009;4:e8041. doi:10.1371/journal.pone.0008041.
48. Rodríguez-Sánchez B, Sánchez-Carrillo C, Ruiz A, et al. Direct identification of pathogens from positive blood cultures using matrix-assisted laser desorption-ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:0421-7. doi:10.1111/1469-0691.12455.
49. Fournier P, Thuny F, Richet H, et al. Comprehensive Diagnostic Strategy for Blood Culture-Negative Endocarditis: A Prospective Study of 819 New Cases. *Clin Infect Dis*. 2010;51:131-40. doi:10.1086/653675.
50. Lamas CC, Fournier P-E, Zappa M, et al. Diagnosis of blood culture-negative endocarditis and clinical comparison between blood culture-negative and blood culture-positive cases. *Infection*. 2016;44:459-66. doi:10.1007/s15010-015-0863-x.
51. Kotova EO, Domonova EA, Karaulova YL, et al. Infective endocarditis: Importance of molecular biological techniques in etiologic diagnosis. *Ter Arkh*. 2016;88:62-7. (In Russ.) Котова Е. О., Домонова Э. А., Караулова Ю. Л., и др. Инфекционный эндокардит: значение молекулярно-биологических методов в этиологической диагностике. *Терапевтический архив*. 2016;116:2-7. doi:10.17116/terarkh2016881162-67.
52. Tattavin P, Watt G, Revest M, et al. Update on blood culture-negative endocarditis. *Médecine Mal Infect*. 2015;45:1-8. doi:10.1016/j.medmal.2014.11.003.
53. Loyens M, Thuny F, Grisoli D, et al. Link between endocarditis on porcine bioprosthetic valves and allergy to pork. *Int J Cardiol*. 2013;167:600-2. doi:10.1016/j.ijcard.2012.09.233.
54. Fillâtre P, Gacouin A, Revest M, et al. Determinants and consequences of positive valve culture when cardiac surgery is performed during the acute phase of infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39:629-35. doi:10.1007/s10096-019-03764-z.
55. Fernández G, Álvarez B, Manzarbeitia F, Renedo G. Infective endocarditis at autopsy: A review of pathologic manifestations and clinical correlates. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91:152-64. doi:10.1097/MD.0b013e31825631ea.
56. Amat-Santos IJ, Messika-Zeitoun D, Eltchaninoff H, et al. Infective Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circulation*. 2015;131:1566-74. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014089.
57. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:202-19. doi:10.1093/ejehocord/jeq004.
58. Yuan XC, Liu M, Hu J, et al. Diagnosis of infective endocarditis using echocardiography. *Med (United States)* 2019;98. doi:10.1097/MD.00000000000017141.
59. Alekhin MN, Rybakova MK, Sidorenko BA, Butkevich OM. The value of echocardiography in the diagnosis of infective endocarditis. *Kardiologiya*. 2005;4-13. (In Russ.) Алевин М. Н., Рыбакова М. К., Сидоренко Б. А., Буткевич О. М. Значение эхокардиографии в диагностике инфекционного эндокардита. *Кардиология*. 2005;4-13.
60. Bai AD, Steinberg M, Showler A, et al. Diagnostic Accuracy of Transthoracic Echocardiography for Infective Endocarditis Findings Using Transesophageal Echocardiography as the Reference Standard: A Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30:639-46.e8. doi:10.1016/j.echo.2017.03.007.
61. Bonzi M, Cernuschi G, Solbiati M, et al. Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography to identify native valve infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2018;13:937-46. doi:10.1007/s11739-018-1831-0.
62. Afonso L, Kottam A, Reddy V, Penumetcha A. Echocardiography in Infective Endocarditis: State of the Art. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19:1-13. doi:10.1007/s11886-017-0928-9.
63. Eudailey K, Lewey J, Hahn RT, George I. Aggressive infective endocarditis and the importance of early repeat echocardiographic imaging. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:e26-8. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.10.069.

64. Incani A, Hair C, Purnell P, et al. Staphylococcus aureus bacteraemia: evaluation of the role of transoesophageal echocardiography in identifying clinically unsuspected endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32:1003-8. doi:10.1007/s10096-013-1838-4.
65. Rasmussen RV, Host U, Arpi M, et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with Staphylococcus aureus bacteraemia: the value of screening with echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12:414-20. doi:10.1093/ejehocard/er023.
66. Koslow M, Kuperstein R, Eshed I, et al. The Unique Clinical Features and Outcome of Infectious Endocarditis and Vertebral Osteomyelitis Co-infection. *Am J Med*. 2014;127:669. e9-669.e15. doi:10.1016/j.amjmed.2014.02.023.
67. Carbone A, Mouhat B, Philip M, et al. Spondylitis: A frequent and severe complication of infective endocarditis. *Arch Cardiovasc Dis Suppl*. 2020;12:82. doi:10.1016/j.acvdsp.2019.09.174.
68. Shapira Y, Weisenberg DE, Vaturi M, et al. The impact of intraoperative transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Isr Med Assoc J*. 2007;9:299-302.
69. Berdejo J, Shibayama K, Harada K, et al. Evaluation of Vegetation Size and Its Relationship With Embolism in Infective Endocarditis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:149-54. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000938.
70. Pfister R, Betton Y, ten Freyhaus H, et al. Three-dimensional compared to two-dimensional transesophageal echocardiography for diagnosis of infective endocarditis. *Infection*. 2016;44:725-31. doi:10.1007/s15010-016-0908-9.
71. Feuchtnner GM, Stolzmann P, Dichtl W, et al. Multislice Computed Tomography in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:436-44. doi:10.1016/j.jacc.2008.01.077.
72. Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2020;20:31-5. doi:10.7861/clinmed.cme.20.11.
73. Georges H, Leroy O, Airapetian N, et al. Outcome and prognostic factors of patients with right-sided infective endocarditis requiring intensive care unit admission. *BMC Infect Dis*. 2018;18:85. doi:10.1186/s12879-018-2989-9.
74. Colen TW, Gunn M, Cook E, Dubinsky T. Radiologic manifestations of extra-cardiac complications of infective endocarditis. *Eur Radiol*. 2008;18:2433-45. doi:10.1007/s00330-008-1037-3.
75. Fagman E, Perrotta S, Bech-Hanssen O, et al. ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. *Eur Radiol*. 2012;22:2407-14. doi:10.1007/s00330-012-2491-5.
76. Grob A, Thuny F, Villacampa C, et al. Cardiac multidetector computed tomography in infective endocarditis: a pictorial essay. *Insights Imaging* 2014;5:559-70. doi:10.1007/s13244-014-0353-1.
77. Goddard A, Tan G, Becker J. Computed tomography angiography for the detection and characterization of intra-cranial aneurysms: Current status. *Clin Radiol*. 2005;60:1221-36. doi:10.1016/j.crad.2005.06.007.
78. Iung B, Tubiana S, Klein I, et al. Determinants of Cerebral Lesions in Endocarditis on Systematic Cerebral Magnetic Resonance Imaging. *Stroke* 2013;44:3056-62. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001470.
79. Goulenok T, Klein I, Mazighi M, et al. Infective Endocarditis with Symptomatic Cerebral Complications: Contribution of Cerebral Magnetic Resonance Imaging. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35:327-36. doi:10.1159/000348317.
80. Hess A, Klein I, Iung B, et al. Brain MRI Findings in Neurologically Asymptomatic Patients with Infective Endocarditis. *Am J Neuroradiol* 2013;34:1579-84. doi:10.3174/ajnr.A3582.
81. Duval X. Effect of Early Cerebral Magnetic Resonance Imaging on Clinical Decisions in Infective Endocarditis. *Ann Intern Med* 2010;152:497. doi:10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00006.
82. White PM, Teasdale EM, Wardlaw JM, Easton V. Intracranial Aneurysms: CT Angiography and MR Angiography for Detection — Prospective Blinded Comparison in a Large Patient Cohort. *Radiology*. 2001;219:739-49. doi:10.1148/radiology.219.3.r01ma16739.
83. Hui FK, Bain M, Obuchowski NA, et al. Mycotic aneurysm detection rates with cerebral angiography in patients with infective endocarditis. *J Neurointerv Surg*. 2015;7:449-52. doi:10.1136/neurintsurg-2014-011124.
84. Palestro CJ, Brown ML, Forstrom L, et al. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for 99mTc-Exametazime (HMPAO)-Labeled Leukocyte Scintigraphy for Suspected Infection/Inflammation. *Soc Nucl Med Proced Guidel*. 2004:1-6.
85. Rouzet F, Chequer R, Benali K, et al. Respective Performance of 18F-FDG PET and Radiolabeled Leukocyte Scintigraphy for the Diagnosis of Prosthetic Valve Endocarditis. *J Nucl Med*. 2014;55:1980-5. doi:10.2967/jnumed.114.141895.
86. Erba PA, Pizzi MN, Roque A, et al. Multimodality Imaging in Infective Endocarditis. *Circulation* 2019;140:1753-65. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040228.
87. Kircher M, Lapa C. Novel Noninvasive Nuclear Medicine Imaging Techniques for Cardiac Inflammation. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2017;10. doi:10.1007/s12410-017-9400-x.
88. Bokeria LA, Aslanidi IP, Pursanova DM, et al. Diagnosis of electrode infective endocarditis by PET/CT with 18F-fluorodeoxyglucose. *Annali Aritmologii*. 2019;16(1):22-7. (In Russ.) Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Пурсанова Д.М., и др. Диагностика электродного инфекционного эндокардита методом ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой. *Анналы Аритмологии*. 2019;16(1):22-7.
89. Mahmood M, Kendi AT, Ajmal S, et al. Meta-analysis of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of infective endocarditis. *J Nucl Cardiol*. 2019;26:922-35. doi:10.1007/s12350-017-1092-8.
90. Erba PA, Conti U, Lazzari E, et al. Added Value of 99mTc-HMPAO-Labeled Leukocyte SPECT/CT in the Characterization and Management of Patients with Infectious Endocarditis. *J Nucl Med*. 2012;53:1235-43. doi:10.2967/jnumed.111.099424.
91. Bensimhon L, Lavergne T, Hugonnet F, et al. Whole body [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for the diagnosis of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator infection: a preliminary prospective study. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:836-44. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03312.x.
92. Bokeria LA, Aslanidi IP, Pursanova DM, et al. 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT in diagnostics of infective endocarditis in patients with implantable cardiac devices. *Bull Bakoulev Cent "Cardiovascular Dis*. 2019;20(6):498-508. (In Russ.) Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Пурсанова Д.М., и др. Возможности ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой в диагностике инфекционных процессов, связанных с имплантированными внутрисердечными устройствами. *Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2019;20(6):498-508. doi:10.24022/1810-0694-2019-20-6-498-508.
93. Erba PA, Sollini M, Conti U, Bandera F, Tascini C, De Tommasi SM, et al. Radiolabeled WBC Scintigraphy in the Diagnostic Workup of Patients With Suspected Device-Related Infections. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:1075-86. doi:10.1016/j.jcmg.2013.08.001.
94. Vind SH, Hess S. Possible role of PET/CT in infective endocarditis. *J Nucl Cardiol*. 2010;17:516-9. doi:10.1007/s12350-009-9174-x.
95. Pigrau C, Almirante B, Flores X, et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: Incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med*. 2005;118:1287.e17-1287.e24. doi:10.1016/j.amjmed.2005.02.027.
96. Tamura K. Clinical characteristics of infective endocarditis with vertebral osteomyelitis. *J Infect Chemother*. 2010;16:260-5. doi:10.1007/s10156-010-0046-8.
97. Parra JA, Hernández L, Muñoz P, et al. Detection of spleen, kidney and liver infarcts by abdominal computed tomography does not affect the outcome in patients with left-side infective endocarditis. *Med (United States)* 2018;97:e11952. doi:10.1097/MD.00000000000011952.
98. Chou YH, Hsu CC, Tiu CM, Chang T. Splenic abscess: Sonographic diagnosis and percutaneous drainage or aspiration. *Gastrointest Radiol*. 1992;17:262-6. doi:10.1007/BF01888563.
99. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:2451-96. doi:10.1093/eurheartj/ehs109.
100. Nunes MCP, Guimarães-Júnior MH, Murta Pinto PHO, et al. Outcomes of infective endocarditis in the current era: Early predictors of a poor prognosis. *Int J Infect Dis*. 2018;68:102-7. doi:10.1016/j.ijid.2018.01.016.
101. Davierwala PM, Marin-Cuartas M, Misfeld M, Borger MA. The value of an "Endocarditis Team." *Ann Cardiothorac Surg*. 2019;8:621-9. doi:10.21037/acs.2019.09.03.
102. López J, Sevilla T, Vilacosta I, et al. Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2013;34:1749-54. doi:10.1093/eurheartj/ehs379.
103. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:734-45. doi:10.1093/ejcts/ezs043.
104. Correction. *Circulation*. 2005;112(15):2374-4. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.167943.
105. Najmeddin F, Khalili H. Comment on: Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:3016-7. doi:10.1093/jac/dks290.
106. Nordström L, Ringbert H, Cronberg S, et al. Does administration of an aminoglycoside in a single daily dose affect its efficacy and toxicity? *J Antimicrob Chemother*. 1990;25:159-73. doi:10.1093/jac/25.1.159.
107. Lebeaux D, Fernández-Hidalgo N, Pilms B, et al. Aminoglycosides for infective endocarditis: time to say goodbye? *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:723-8. doi:10.1016/j.cmi.2019.10.017.
108. Cosgrove SE, Vigliani GA, Campion M, et al. Initial Low-Dose Gentamicin for Staphylococcus aureus Bacteremia and Endocarditis Is Nephrotoxic. *Clin Infect Dis*. 2009;48:713-21. doi:10.1086/597031.
109. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, et al. Evaluation of Antibiotic Diffusion into Cardiac Vegetations by Quantitative Autoradiography. *J Infect Dis*. 1989;159:938-44. doi:10.1093/infdis/159.5.938.
110. Miró JM, García-de-la-Maria C, Armero Y, et al. Addition of Gentamicin or Rifampin Does Not Enhance the Effectiveness of Daptomycin in Treatment of Experimental Endocarditis Due to Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:4172-7. doi:10.1128/AAC.00051-09.
111. Garrigós C, Murillo O, Lora-Tamayo J, et al. Fosfomicin-Daptomycin and Other Fosfomicin Combinations as Alternative Therapies in Experimental Foreign-Body Infection by Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:606-10. doi:10.1128/AAC.01570-12.
112. Véganzones J, Montero A, Maseda E. New evidence on the use of fosfomicin for bacteremia and infectious endocarditis. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32:25-9.
113. Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis Caused by Staphylococcus aureus. *N Engl J Med*. 2006;355:653-65. doi:10.1056/NEJMoa053783.
114. Miró JM, Entenza JM, del Río A, al. High-Dose Daptomycin plus Fosfomicin Is Safe and Effective in Treating Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:4511-5. doi:10.1128/AAC.06449-11.
115. Shaw E, Miró JM, Puig-Asensio M, et al. Daptomycin plus fosfomicin versus daptomycin monotherapy in treating MRSA: Protocol of a multicentre, randomised, phase III trial. *BMJ Open*. 2015;5. doi:10.1136/bmjopen-2014-006723.

116. Grillo S, Cuervo G, Carratalà J, et al. Impact of β -Lactam and Daptomycin Combination Therapy on Clinical Outcomes in Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Propensity Score-matched Analysis. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1480-8. doi:10.1093/cid/ciz018.
117. Francioli P, Ruch W, Stambouliau D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 Days: A prospective multicenter study. *Clin Infect Dis*. 1995;21:1406-10. doi:10.1093/clinids/21.6.1406.
118. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, et al. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:1782-7. doi:10.1093/ndt/15.11.1782.
119. Ritchie BM, Hirling BA, Stevens CA, et al. Risk factors for acute kidney injury associated with the treatment of bacterial endocarditis at a tertiary academic medical center. *J Chemother*. 2017;29:292-8. doi:10.1080/1120009X.2017.1296916.
120. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, et al. Ceftriaxone Once Daily for Four Weeks Compared with Ceftriaxone Plus Gentamicin Once Daily for Two Weeks for Treatment of Endocarditis Due to Penicillin-Susceptible Streptococci. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1470-4. doi:10.1086/515038.
121. Francioli P, Etienne J, Hoigné R, et al. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA*. 1992;267(2):264-7. doi:10.1001/jama.1992.03480020074034.
122. Gould FK, Denning DW, Elliott TSJ, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: A report of the working party of the british society for antimicrobial chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:269-89. doi:10.1093/jac/ckr450.
123. Martino P, Venditti M, Micozzi A, et al. Teicoplanin in the treatment of gram-positive bacterial endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33:1329-34. doi:10.1128/AAC.33.8.1329.
124. Lewis PJ, Martino P, Mosconi G, Harding I. Teicoplanin in endocarditis: A multicentre, open european study. *Chemotherapy*. 1995;41:399-411. doi:10.1159/000239373.
125. Brett MS. Emergence of a high-level cefotaxime-resistant *Streptococcus pneumoniae* strain in New Zealand. *J Med Microbiol*. 2001;50:173-6. doi:10.1099/0022-1317-50-2-173.
126. Martínez E, Miró JM, Almirante B, et al. Effect of Penicillin Resistance of *Streptococcus pneumoniae* on the Presentation, Prognosis, and Treatment of Pneumococcal Endocarditis in Adults. *Clin Infect Dis*. 2002;35:130-9. doi:10.1086/341024.
127. Sambola A, Miro JM, Tornos MP, et al. *Streptococcus agalactiae* Infective Endocarditis: Analysis of 30 Cases and Review of the Literature, 1962-1998. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1576-84. doi:10.1086/340538.
128. Gavalda J, Pahissa A, Almirante B, et al. Effect of gentamicin dosing interval on therapy of viridans streptococcal experimental endocarditis with gentamicin plus penicillin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(9):2098-103. doi:10.1128/AAC.39.9.2098.
129. Giuliano S, Caccese R, Carfagna P, et al. Endocarditis caused by nutritionally variant streptococci: A case report and literature review. *Infez Med*. 2012;20:67-74.
130. Adam EL, Siciliano RF, Gualandro DM, et al. Case series of infective endocarditis caused by *Granulicatella* species. *Int J Infect Dis*. 2015;31:56-8. doi:10.1016/j.ijid.2014.10.023.
131. Fortún J, Navas E, Martínez-Beltrán J, et al. Short-Course Therapy for Right-Side Endocarditis Due to *Staphylococcus aureus* in Drug Abusers: Cloxacillin versus Glycopeptides in Combination with Gentamicin. *Clin Infect Dis*. 2001;33:120-5. doi:10.1086/320869.
132. DiNubile MJ. Short-course antibiotic therapy for right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in injection drug users. *Ann Intern Med*. 1994;121:873-6. doi:10.7326/0003-4819-121-11-199412010-00009.
133. Smith JR, Claeys KC, Barber KE, Rybak MJ. High-Dose Daptomycin Therapy for Staphylococcal Endocarditis and When to Apply It. *Curr Infect Dis Rep*. 2014;16. doi:10.1007/s11908-014-0429-6.
134. Guleri A, Utili R, Dohmen P, et al. Daptomycin for the Treatment of Infective Endocarditis: Results from European Cubicin® Outcomes Registry and Experience (EU-CORE). *Infect Dis Ther*. 2015;4:283-96. doi:10.1007/s40121-015-0075-9.
135. Tissot-Dupont H, Gourié F, Oliver L, et al. High-dose trimethoprim-sulfamethoxazole and clindamycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54:143-8. doi:10.1016/j.ijantimicag.2019.06.006.
136. Taha L, Stegger M, Söderquist B. *Staphylococcus lugdunensis*: antimicrobial susceptibility and optimal treatment options. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38:1449-55. doi:10.1007/s10096-019-03571-6.
137. Siciliano RF, Randi BA, Gualandro DM, et al. Early-onset prosthetic valve endocarditis definition revisited: Prospective study and literature review. *Int J Infect Dis*. 2018;67:3-6. doi:10.1016/j.ijid.2017.09.004.
138. Dhand A, Bayer AS, Pogliano J, et al. Use of antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: role of enhanced daptomycin binding. *Clin Infect Dis*. 2011;53:158-63. doi:10.1093/cid/cir340.
139. Pericàs JM, Moreno A, Almela M, et al. Efficacy and safety of fosfomicin plus imipenem versus vancomycin for complicated bacteraemia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:673-6. doi:10.1016/j.cmi.2018.01.010.
140. Zasowski EJ, Trinh TD, Claeys KC, et al. Multicenter observational study of ceftaroline fosamil for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61. doi:10.1128/AAC.02015-16.
141. Watkins RR, Lemonovich TL, File TM. An evidence-based review of linezolid for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Place in therapy. *Core Evid*. 2012;7:131-43. doi:10.2147/CE.S33430.
142. Jang H, Kim S, Kim KH, et al. Salvage Treatment for Persistent Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Efficacy of Linezolid With or Without Carbapenem. *Clin Infect Dis*. 2009;49:395-401. doi:10.1086/600295.
143. Périchon B, Courvalin P. Synergism between β -Lactams and Glycopeptides against VanA-Type Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Heterologous Expression of the vanA Operon. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:3622-30. doi:10.1128/AAC.00410-06.
144. Bartash R, Nori P. Beta-lactam combination therapy for the treatment of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* species bacteremia: A summary and appraisal of the evidence. *Int J Infect Dis*. 2017;63:7-12. doi:10.1016/j.ijid.2017.07.019.
145. Casalta J-P, Zaratzian C, Hubert S, et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis with high doses of trimethoprim/sulfamethoxazole and clindamycin-Preliminary report. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42:190-1. doi:10.1016/j.ijantimicag.2013.05.002.
146. Berrington A. Treatment of endocarditis using moxifloxacin. *Int J Med Microbiol*. 2001;291:237-9. doi:10.1078/1438-4221-00126.
147. Entenza JM, Que YA, Vouillamoz J, et al. Efficacies of Moxifloxacin, Ciprofloxacin, and Vancomycin against Experimental Endocarditis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Expressing Various Degrees of Ciprofloxacin Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:3076-83. doi:10.1128/AAC.45.11.3076-3083.2001.
148. Nigo M, Munita JM, Arias CA, Murray BE. What's New in the Treatment of Enterococcal Endocarditis? *Curr Infect Dis Rep*. 2014;16:431. doi:10.1007/s11908-014-0431-z.
149. Beganovic M, Luther MK, Rice LB, et al. A Review of Combination Antimicrobial Therapy for Enterococcus faecalis Bloodstream Infections and Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2018;67(2):303-9. doi:10.1093/cid/ciy064.
150. Miro JM, Pericas JM, Del Rio A. A new era for treating enterococcus faecalis endocarditis ampicillin plus short-course gentamicin or ampicillin plus ceftriaxone: That is the question! *Circulation*. 2013;127:1763-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002431.
151. Falcone M, Russo A, Venditti M. Optimizing antibiotic therapy of bacteremia and endocarditis due to staphylococci and enterococci: New insights and evidence from the literature. *J Infect Chemother*. 2015;21:330-9. doi:10.1016/j.jiac.2015.02.012.
152. Pontikis K, Pefanis A, Tsaganos T, et al. Efficacy of tigecycline alone and in combination with gentamicin in the treatment of experimental endocarditis due to linezolid-resistant *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:3392-4. doi:10.1128/AAC.00646-13.
153. Coburn B, Toye B, Rawte P, et al. Antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of HACEK organisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:1989-91. doi:10.1128/AAC.00111-13.
154. Choi HN, Park KH, Park S, et al. Prosthetic valve endocarditis caused by HACEK organisms: A case report and systematic review of the literature. *Infect Chemother*. 2017;49:282-5. doi:10.3947/ic.2017.49.4.282.
155. Das M, Badley AD, Cockerill FR, et al. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med*. 1997;48:25-33. doi:10.1146/annurev.med.48.1.25.
156. Patreul L, Casalta JP, Habib G, et al. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2004;10:98-118. doi:10.1111/j.1469-0691.2004.00794.x.
157. Durante-Mangoni E, Tripodi MF, Albinetti R, Utili R. Management of Gram-negative and fungal endocarditis. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36. doi:10.1016/j.ijantimicag.2010.11.012.
158. Ertugrul Mercan M, Arslan F, Ozyavuz Alp S, et al. Non-HACEK Gram-negative bacillus endocarditis. *Med Mal Infect*. 2019;49:616-20. doi:10.1016/j.medmal.2019.03.013.
159. Steinbach WJ, Perfect JR, Cabell CH, et al. A meta-analysis of medical versus surgical therapy for Candida endocarditis. *J Infect*. 2005;51:230-47. doi:10.1016/j.jinf.2004.10.016.
160. Cornely OA, Lasso M, Betts R, et al. Caspofungin for the treatment of less common forms of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:363-9. doi:10.1093/jac/dkm169.
161. Tattevin P, Revest M, Lefort A, et al. Fungal endocarditis: current challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44:290-4. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.07.003.
162. Ahuja T, Fong K, Louie E. Combination antifungal therapy for treatment of Candida parapsilosis prosthetic valve endocarditis and utility of T2Candida Panel®: A case series. *IDCases* 2019;15:e00525. doi:10.1016/j.idcr.2019.e00525.
163. Gardiner BJ, Slavin MA, Korman TM, Stuart RL. Hampered by historical paradigms — echinocandins and the treatment of Candida endocarditis. *Mycoses*. 2014;57:316-9. doi:10.1111/MYC.12154.
164. Reyes HA, Carbajal WH, Valdez LM, Lozada C. Successful medical treatment of infective endocarditis caused by Candida parapsilosis in an immunocompromised patient. *BMJ Case Rep*. 2015;2015. doi:10.1136/bcr-2015-212128.
165. Bezerra LS, Silva JA, Santos-Veloso MA, et al. Antifungal Efficacy of Amphotericin B in Candida Albicans Endocarditis Therapy: Systematic Review. *Brazilian J Cardiovasc Surg*. 2020;1-8. doi:10.21470/1678-9741-2019-0159.
166. Reis LJ, Barton TD, Pochettino A, et al. Successful Treatment of Aspergillus Prosthetic Valve Endocarditis with Oral Voriconazole. *Clin Infect Dis*. 2005;41:752-3. doi:10.1086/432580.
167. Lennard K, Bannan A, Grant P, Post J. Potential benefit of combination antifungal therapy in Aspergillus endocarditis. *BMJ Case Rep*. 2020;13:e234008. doi:10.1136/bcr-2019-234008.

168. Lye DCB, Hughes A, O'Brien D, Athan E. Candida glabrata prosthetic valve endocarditis treated successfully with fluconazole plus caspofungin without surgery: a case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:753-5. doi:10.1007/s10096-005-0038-2.
169. Pericás JM, Llopis J, González-Ramallo V, et al. Outpatient Parenteral Antibiotic Treatment for Infective Endocarditis: A Prospective Cohort Study From the GAMES Cohort. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1690-700. doi:10.1093/cid/ciz030.
170. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380:415-24. doi:10.1056/NEJMoa1808312.
171. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, et al. Neurological Complications of Infective Endocarditis. *Circulation*. 2013;127:2272-84. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000813.
172. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:E522-30. doi:10.1111/1469-0691.12033.
173. Ong E, Mechtouff L, Bernard E, et al. Thrombolysis for stroke caused by infective endocarditis: an illustrative case and review of the literature. *J Neurol*. 2013;260:1339-42. doi:10.1007/s00415-012-6802-1.
174. Connolly DL, Choudhury A, Davis RC, Lip GYH. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1134-5. doi:10.1016/j.jacc.2003.12.025.
175. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM, et al. Acetylsalicylic Acid Reduces Vegetation Bacterial Density, Hematogenous Bacterial Dissemination, and Frequency of Embolic Events in Experimental Staphylococcus aureus Endocarditis Through Antiplatelet and Antibacterial Effects. *Circulation*. 1999;99:2791-7. doi:10.1161/01.CIR.99.21.2791.
176. Anavekar NS, Tleyjeh IM, Anavekar NS, et al. Impact of Prior Antiplatelet Therapy on Risk of Embolism in Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1180-6. doi:10.1086/513197.
177. Habib A, Irfan M, Baddour LM, et al. Impact of prior aspirin therapy on clinical manifestations of cardiovascular implantable electronic device infections. *Europace*. 2013;15:227-35. doi:10.1093/europace/eus292.
178. Chan K-L, Tam J, Dumesnil JG, et al. Effect of Long-Term Aspirin Use on Embolic Events in Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008;46:37-41. doi:10.1086/524021.
179. Snygg-Martin U, Rasmussen RV, Hassager C, et al. The relationship between cerebrovascular complications and previously established use of antiplatelet therapy in left-sided infective endocarditis. *Scand J Infect Dis*. 2011;899-904.
180. Polyakov VP, Nikolaevskiy EN, Khubulava GG, et al. Infective endocarditis (current state of the problem). Samara: IPK Sodruzhestvo LLC; 2007. p.340. (In Russ.) Поляков В.П., Николаевский Е.Н., Хубулава Г.Г. и др. Инфекционный эндокардит (современное состояние проблемы). Монография. Самара: ООО ИПК "Содружество", 2007. p.340.
181. Di Salvo G. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J*. 2003;24:1576-83. doi:10.1016/S0195-668X(03)00309-9.
182. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, et al. Association Between Valvular Surgery and Mortality Among Patients With Infective Endocarditis Complicated by Heart Failure. *JAMA*. 2011;306. doi:10.1001/jama.2011.1701.
183. Pettersson GB, Coselli JS, Pettersson GB, et al. 2016 The American Association for Thoracic Surgery (AATS) consensus guidelines: Surgical treatment of infective endocarditis: Executive summary. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153:1241-58.e29. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.09.093.
184. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J*. 2011;32:2027-33. doi:10.1093/eurheartj/ehp089.
185. Chu VH, Park LP, Athan E, et al. Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective endocarditis a prospective study from the international collaboration on endocarditis. *Circulation*. 2015;131:131-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012461.
186. Kahveci G, Bayrak F, Mutlu B, et al. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Active Infective Endocarditis. *Am J Cardiol*. 2007;99:1429-33. doi:10.1016/j.amjcard.2006.12.071.
187. Purcell JB, Patel M, Khera A, et al. Relation of Troponin Elevation to Outcome in Patients With Infective Endocarditis. *Am J Cardiol*. 2008;101:1479-81. doi:10.1016/j.amjcard.2008.01.031.
188. Mügge A, Daniel WG, Frank G, Lichten PR. Echocardiography in infective endocarditis: Reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:631-8. doi:10.1016/0735-1097(89)90104-6.
189. Piper C. The importance of secondary mitral valve involvement in primary aortic valve endocarditis. The mitral kissing vegetation. *Eur Heart J*. 2002;23:79-86. doi:10.1053/ehj.2001.2689.
190. Nadj G, Rusinaru D, Rémi J-P, et al. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:668-75. doi:10.1093/eurjhf/hfp077.
191. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, et al. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J*. 2005;26:288-97. doi:10.1093/eurheartj/ehi034.
192. Anguera I, Miro JM, Evangelista A, et al. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. *Am J Cardiol*. 2006;1254-60.
193. Gahide G, Bommarit S, Demaria R, et al. Preoperative Evaluation in Aortic Endocarditis: Findings on Cardiac CT. *Am J Roentgenol*. 2010;194:574-8. doi:10.2214/AJR.08.2120.
194. Chirouze C, Alla F, Fowler VG, et al. Impact of early valve surgery on outcome of staphylococcus aureus prosthetic valve infective endocarditis: Analysis in the international collaboration of endocarditis-prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2015;60:741-9. doi:10.1093/cid/ciu871.
195. Wang A. Contemporary Clinical Profile and Outcome of Prosthetic Valve Endocarditis. *JAMA*. 2007;297:1354. doi:10.1001/jama.297.12.1354.
196. Lee SJ, Jeon D, Cho WH, Kim YS. The Clinical Impacts of Apparent Embolic Event and the Predictors of In-Hospital Mortality in Patients with Infective Endocarditis. *J Korean Med Sci*. 2014;29:1646. doi:10.3346/jkms.2014.29.12.1646.
197. Wojda TR, Cornejo K, Lin A, et al. Septic Embolism: A Potentially Devastating Complication of Infective Endocarditis. In: Firstenberg M.S. Contemporary Challenges in Endocarditis. London: IntechOpen; 2016. 178 p. ISBN: 978-953-51-2770-3. doi:10.5772/62550.
198. Vilacosta I, Graupner C, SanRomán J, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1489-95. doi:10.1016/S0735-1097(02)01790-4.
199. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, et al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: An analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J*. 2007;154:1086-94. doi:10.1016/j.ahj.2007.07.023.
200. Houard V, Porte L, Delon C, et al. Prognostic value of residual vegetation after antibiotic treatment for infective endocarditis: A retrospective cohort study. *Int J Infect Dis*. 2020;94:34-40. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.005.
201. Hubert S, Thuny F, Resseguier N, et al. Prediction of Symptomatic Embolism in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1384-92. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.029.
202. Delahaye F, Célard M, Roth O, de Gevigney G. Indications and optimal timing for surgery in infective endocarditis. *Heart*. 2004;90(6):618-20. doi:10.1136/hrt.2003.029967.
203. Kang D-H, Kim Y-J, Kim S-H, et al. Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis. *N Engl J Med*. 2012;366:2466-73. doi:10.1056/NEJMoa1112843.
204. Mohananey D, Mohadjer A, Pettersson G, et al. Association of vegetation size with embolic risk in patients with infective endocarditis a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178:502-10. doi:10.1001/jamainternmed.2017.8653.
205. Shapiro S, Kupferwasser LI. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(4):1077-9. doi:10.1016/S0735-1097(01)01149-4.
206. Thuny F, Avierinos J-F, Tribouilloy C, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J*. 2007;28:1155-61. doi:10.1093/eurheartj/ehm005.
207. Erdogan HB, Erentug V, Bozbuga N, et al. C. Endovascular treatment of intracerebral mycotic aneurysm before surgical treatment of infective endocarditis. *Texas Hear Inst J*. 2004;31:165-7.
208. Ferro JM, Fonseca AC. Infective endocarditis. *Handb. Clin. Neurol*. 2014;119:75-91. doi:10.1016/B978-0-7020-4086-3.00007-2.
209. Morris NA, Matiello M, Lyons JL, Samuels MA. Neurologic Complications in Infective Endocarditis: Identification, Management, and Impact on Cardiac Surgery. *The Neurohospitalist*. 2014;4:213-22. doi:10.1177/1941874414537077.
210. Hosono M, Sasaki Y, Hirai H, et al. Considerations in timing of surgical intervention for infective endocarditis with cerebrovascular complications. *J Heart Valve Dis*. 2010;19:321-5.
211. Tam DY, Yanagawa B, Verma S, et al. Early vs Late Surgery for Patients With Endocarditis and Neurological Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2018;34:1185-99. doi:10.1016/j.cjca.2018.05.010.
212. Ruttmann E, Willeit J, Ulmer H, et al. Neurological Outcome of Septic Cardioembolic Stroke After Infective Endocarditis. *Stroke*. 2006;37:2094-9. doi:10.1161/01.STR.0000229894.28591.3f.
213. González I, Sarriá C, López J, et al. Symptomatic Peripheral Mycotic Aneurysms Due to Infective Endocarditis. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:42-52. doi:10.1097/MD.0000000000000014.
214. Uranüs S, Alimoglu O. Splenic Abscess and Infarction — Rare Events for Which Surgery Is Mandatory. *Eur Surg*. 2003;35:326-6. doi:10.1007/s10353-003-0039-2.
215. de Kerchove L, Vanoverschelde J-L, Poncelet A, et al. Reconstructive surgery in active mitral valve endocarditis: feasibility, safety and durability. *Eur J Cardio-Thorac Surg*. 2007;31:592-9. doi:10.1016/j.ejcts.2007.01.002.
216. Rybka MM, Khinchagov DY, Mumladze KV, Nikulkina ES. Anesthesia protocols for endovascular and diagnostic procedures performed in cardiac surgery patients of various age groups. Guidelines. M: izdatel'stvo "NMICSSKH im. A.N. Bakuleva" MZ RF, 2018, p.74. (In Russ.). Рыбка М.М., Хинчагов Д.Я., Мумладзе К.В., Никулкина Е.С. Протоколы анестезиологического обеспечения рентгенэндоваскулярных и диагностических процедур, выполняемых у кардиохирургических пациентов различных возрастных групп. Методические рекомендации. М: издательство "НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева" МЗ РФ, 2018, p.74. ISBN: 978-5-7982-0385-7.
217. Landoni G, Lomivorotov VV, Nigro Neto C, et al. Volatile Anesthetics versus Total Intravenous Anesthesia for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2019;380. doi:10.1056/nejmoa1816476.

218. Lopes S, Calvino P, de Oliveira F, Antunes M. Allograft aortic root replacement in complex prosthetic endocarditis. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2007;32:126-30. doi:10.1016/j.ejcts.2007.01.076.
219. Musci M, Weng Y, Hübler M, et al. Homograft aortic root replacement in native or prosthetic active infective endocarditis: Twenty-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:665-73. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.07.026.
220. David TE, Grisoli D, Collart F, et al. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet.* 2012;379:965-75. doi:10.1016/S0140-6736(11)60755-1.
221. Duval X, Alla F, Hoen B, et al. Estimated Risk of Endocarditis in Adults with Predisposing Cardiac Conditions Undergoing Dental Procedures With or Without Antibiotic Prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2006;42:e102-7. doi:10.1086/504385.
222. Thornhill MH, Jones S, Prendergast B, et al. Quantifying infective endocarditis risk in patients with predisposing cardiac conditions. *Eur Heart J.* 2018;39:586-95. doi:10.1093/eurheartj/ehx655.
223. David TE, Gavra G, Feindel CM, et al. Surgical treatment of active infective endocarditis: A continued challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:144-9. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.08.060.
224. Alagna L, Park LP, Nicholson BP, et al. Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis — Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:566-75. doi:10.1111/1469-0691.12395.
225. Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, et al. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J.* 2007;28:760-5. doi:10.1093/eurheartj/ehi486.
226. Horstkotte D. Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis Executive Summary The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25:267-76. doi:10.1016/j.ehj.2003.11.008.
227. Hagl C, Galla JD, Lansman SL, et al. Replacing the ascending aorta and aortic valve for acute prosthetic valve endocarditis: is using prosthetic material contraindicated? *Ann Thorac Surg.* 2002;74:S1781-5. doi:10.1016/S0003-4975(02)04142-5.
228. Tornos P, Almirante B, Olona M, et al. Clinical Outcome and Long-Term Prognosis of Late Prosthetic Valve Endocarditis: A 20-Year Experience. *Clin Infect Dis.* 1997;24:381-6. doi:10.1093/clinids/24.3.381.
229. Truninger K, Jost CHA, Seifert B, et al. Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotics alone? *Heart.* 1999;82:714-20. doi:10.1136/hrt.82.6.714.
230. Hill EE, Herregods M-C, Vanderschueren S, et al. Management of Prosthetic Valve Infective Endocarditis. *Am J Cardiol.* 2008;101:1174-8. doi:10.1016/j.amjcard.2007.12.015.
231. Sohail MR, Usilan DZ, Khan AH, et al. Management and Outcome of Permanent Pacemaker and Implantable Cardioverter-Defibrillator Infections. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1851-9. doi:10.1016/j.jacc.2007.01.072.
232. Hussein AA, Baghdady Y, Wazni OM, et al. Microbiology of Cardiac Implantable Electronic Device Infections. *JACC Clin Electrophysiol.* 2016;2:498-505. doi:10.1016/j.jacep.2016.01.019.
233. Tarakji KG, Chan EJ, Cantillon DJ, et al. Cardiac implantable electronic device infections: Presentation, management, and patient outcomes. *Heart Rhythm.* 2010;7:1043-7. doi:10.1016/j.hrthm.2010.05.016.
234. Bongiorno MG, Di Cori A, Soldati E, et al. Intracardiac Echocardiography in Patients with Pacing and Defibrillating Leads: A Feasibility Study. *Echocardiography.* 2008;25:632-8. doi:10.1111/j.1540-8175.2008.00656.x.
235. Narducci ML, Pelargonio G, Russo E, et al. Usefulness of Intracardiac Echocardiography for the Diagnosis of Cardiovascular Implantable Electronic Device-Related Endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1398-405. doi:10.1016/j.jacc.2012.12.041.
236. Dalal A, Asirvatham SJ, Chandrasekaran K, et al. Intracardiac echocardiography in the detection of pacemaker lead endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15:1027-8. doi:10.1067/mje.2002.121276.
237. Sohail MR, Usilan DZ, Khan AH, et al. Infective Endocarditis Complicating Permanent Pacemaker and Implantable Cardioverter-Defibrillator Infection. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:46-53. doi:10.4065/83.1.46.
238. Klug D, Lacroix D, Savoye C, et al. Systemic Infection Related to Endocarditis on Pacemaker Leads. *Circulation.* 1997;95:2098-107. doi:10.1161/01.CIR.95.8.2098.
239. Rundström H, Kennergren C, Andersson R, et al. Pacemaker Endocarditis During 18 Years in Göteborg. *Scand J Infect Dis.* 2004;36:674-9. doi:10.1080/00365540410022611.
240. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, et al. Nonvalvular Cardiovascular Device-Related Infections. *Circulation.* 2003;108:2015-31. doi:10.1161/01.CIR.0000093201.57771.47.
241. Wilkoff BL, Love CJ, Byrd CL, et al. Transvenous Lead Extraction: Heart Rhythm Society Expert Consensus on Facilities, Training, Indications, and Patient Management. *Heart Rhythm.* 2009;6:1085-104. doi:10.1016/j.hrthm.2009.05.020.
242. Pichlmaier M, Knigina L, Kutschka I, et al. Complete removal as a routine treatment for any cardiovascular implantable electronic device-associated infection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142:1482-90. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.11.059.
243. Sohail MR, Usilan DZ, Khan AH, et al. Risk Factor Analysis of Permanent Pacemaker Infection. *Clin Infect Dis.* 2007;45:166-73. doi:10.1086/518889.
244. Meier-Ewert HK, Gray M-E, John RM. Endocardial pacemaker or defibrillator leads with infected vegetations: a single-center experience and consequences of transvenous extraction. *Am Heart J.* 2003;146:339-44. doi:10.1016/S0002-8703(03)00188-1.
245. del Río A, Anguera I, Miró JM, et al. Surgical Treatment of Pacemaker and Defibrillator Lead Endocarditis. *Chest.* 2003;124:1451-9. doi:10.1378/chest.124.4.1451.
246. Klug D, Balde M, Pavin D, et al. Risk Factors Related to Infections of Implanted Pacemakers and Cardioverter-Defibrillators. *Circulation.* 2007;116:1349-55. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678664.
247. Deharo JC, Bongiorno MG, Rozkovec A, et al. "Pathways for training and accreditation for transvenous lead extraction: a European Heart Rhythm Association position paper" *Europace.* 2012;14:460. doi:10.1093/europace/eus035.
248. Grammes JA, Schulze CM, Al-Bataineh M, et al. Percutaneous Pacemaker and Implantable Cardioverter-Defibrillator Lead Extraction in 100 Patients With Intracardiac Vegetations Defined by Transesophageal Echocardiogram. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:886-94. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.034.
249. Braun MU, Rauwolf T, Bock M, et al. Percutaneous Lead Implantation Connected to an External Device in Stimulation-Dependent Patients with Systemic Infection — A Prospective and Controlled Study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:875-9. doi:10.1111/j.1540-8159.2006.00454.x.
250. Kornberger A, Schmid E, Kalender G, et al. Bridge to Recovery or Permanent System Implantation: An Eight-Year Single-Center Experience in Transvenous Semipermanent Pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013;36:1096-103. doi:10.1111/pace.12175.
251. Kawata H, Pretorius V, Phan H, et al. Utility and safety of temporary pacing using active fixation leads and externalized re-usable permanent pacemakers after lead extraction. *Europace.* 2013;15:1287-91. doi:10.1093/europace/eut045.
252. Pecha S, Aydin MA, Yildirim Y, et al. Transcatheter lead implantation connected to an externalized pacemaker in patients with implantable cardiac defibrillator/pacemaker infection and pacemaker dependency. *Europace.* 2013;15:1205-9. doi:10.1093/europace/eut031.
253. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, et al. Antibiotic Prophylaxis for Permanent Pacemaker Implantation. *Circulation.* 1998;97:1796-801. doi:10.1161/01.CIR.97.18.1796.
254. Bertaglia E, Zerbo F, Zardo S, et al. Antibiotic prophylaxis with a single dose of cefazolin during pacemaker implantation: Incidence of long-term infective complications. *PACE — Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:29-33. doi:10.1111/j.1540-8159.2006.00294.x.
255. Chiang KH, Chao TF, Lee WS, et al. How long should prophylactic antibiotics be prescribed for permanent pacemaker implantations? one day versus three days. *Acta Cardiol Sin.* 2013;29:341-6.
256. Wellens F, Pirlot M, Larbuisson R, et al. Prophylaxis in cardiac surgery. A controlled randomized comparison between cefazolin and cefuroxime. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1995;9:325-9. doi:10.1016/S1010-7940(05)80191-5.
257. Ackah JK, Neal L, Marshall NR, et al. Antimicrobial prophylaxis in adult cardiac surgery in the United Kingdom and Republic of Ireland. *J Infect Prev.* 2021;22:83-90. doi:10.1177/1757177420971850.
258. Mirabel M, Sonnevill R, Hajage D, et al. Long-term outcomes and cardiac surgery in critically ill patients with infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2014;35:1195-204. doi:10.1093/eurheartj/ehx303.
259. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39:165-228. doi:10.1007/s00134-012-2769-8.
260. Lee M-R, Chang S-A, Choi S-H, et al. Clinical Features of Right-Sided Infective Endocarditis Occurring in Non-Drug Users. *J Korean Med Sci.* 2014;29:776. doi:10.3346/jkms.2014.29.6.776.
261. Stavi V, Brandstaetter E, Sagy I, et al. Comparison of Clinical Characteristics and Prognosis in Patients with Right- and Left-sided Infective Endocarditis. *Rambam Maimonides Med J.* 2019;10:e0003. doi:10.5041/RMMJ.10338.
262. Asgerisson H, Thalme A, Weiland O. Low mortality but increasing incidence of Staphylococcus aureus endocarditis in people who inject drugs. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e5617. doi:10.1097/MD.0000000000005617.
263. Carozza A, De Santo LS, Romano G, et al. Infective endocarditis in intravenous drug abusers: patterns of presentation and long-term outcomes of surgical treatment. *J Heart Valve Dis.* 2006;15:125-31.
264. Wilson LE, Thomas DL, Astemborski J, et al. Prospective Study of Infective Endocarditis among Injection Drug Users. *J Infect Dis.* 2002;185:1761-6. doi:10.1086/340827.
265. Martín-Dávila P, Navas E, Fortún J, et al. Analysis of mortality and risk factors associated with native valve endocarditis in drug users: The importance of vegetation size. *Am Heart J.* 2005;150:1099-106. doi:10.1016/j.ahj.2005.02.009.
266. Hussain ST, Witten J, Shrestha NK, et al. Tricuspid valve endocarditis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6:255-61. doi:10.21037/acs.2017.03.09.
267. Pulvirenti JJ, Kerns E, Benson C, et al. Infective endocarditis in injection drug users: Importance of human immunodeficiency virus serostatus and degree of immunosuppression. *Clin Infect Dis.* 1996;22:40-5. doi:10.1093/clinids/22.1.40.
268. Sousa C, Botelho C, Rodrigues D, et al. Infective endocarditis in intravenous drug abusers: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:2905-10. doi:10.1007/s10096-012-1675-x.
269. Lodise TP, McKinnon PS, Levine DP, Rybak MJ. Impact of empirical-therapy selection on outcomes of intravenous drug users with infective endocarditis caused by methicillin-susceptible Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3731-3. doi:10.1128/AAC.00101-07.

270. Torres-Tortosa M, de Cueto M, Vergara A, et al. Prospective evaluation of a two-week course of intravenous antibiotics in intravenous drug addicts with infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994;13:559-64. doi:10.1007/BF01971306.
271. Yung D, Kottachchi D, Neupane B, et al. Antimicrobials for right-sided endocarditis in intravenous drug users: A systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:921-8. doi:10.1093/jac/dkm324.
272. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. *Ann Intern Med*. 1992;117:560-6. doi:10.7326/0003-4819-117-7-560.
273. Fortun J, Perez-Molina JA, Anon MT, et al. Right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in drug abusers. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:525-8. doi:10.1128/aac.39.2.525.
274. Marti-Carvajal AJ, Dayer M, Conterno LO, et al. A comparison of different antibiotic regimens for the treatment of infective endocarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020. doi:10.1002/14651858.CD009880.pub3.
275. Al-Omari A, Cameron DW, Lee C, Corrales-Medina VF. Oral antibiotic therapy for the treatment of infective endocarditis: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2014;14:140. doi:10.1186/1471-2334-14-140.
276. Murashita T. Surgical Treatment for Tricuspid Valve Infective Endocarditis. *Adv. Concepts Endocarditis*, InTech; 2018. doi:10.5772/intechopen.74951.
277. Niwa K. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. *Heart*. 2005;91:795-800. doi:10.1136/hrt.2004.043323.
278. Kuijpers JM, Koolbergen DR, Groenink M, et al. Incidence, risk factors, and predictors of infective endocarditis in adult congenital heart disease: Focus on the use of prosthetic material. *Eur Heart J*. 2017;38:2048-56. doi:10.1093/eurheartj/ehw591.
279. Murakami T, Niwa K, Yoshinaga M, Nakazawa M. Factors associated with surgery for active endocarditis in congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2012;157:59-62. doi:10.1016/j.ijcard.2010.11.016.
280. San Román JA, López J, Vilacosta I, et al. Prognostic Stratification of Patients with Left-Sided Endocarditis Determined at Admission. *Am J Med*. 2007;120:369.e1-369.e7. doi:10.1016/j.amjmed.2006.05.071.
281. Moore B, Cao J, Kotchetkova I, Celermajer DS. Incidence, predictors and outcomes of infective endocarditis in a contemporary adult congenital heart disease population. *Int J Cardiol*. 2017;249:161-5. doi:10.1016/j.ijcard.2017.08.035.
282. Moons P. What do adult patients with congenital heart disease know about their disease, treatment, and prevention of complications? A call for structured patient education. *Heart*. 2001;86:74-80. doi:10.1136/heart.86.1.74.
283. Foley M. Cardiac disease. In: Dildy G, Belfort M, Saade G, et al. *Critical care obstetrics*, 5th ed. Oxford: Blackwell; 2004. p.256-283. ISBN: 978-1-4051-5273-0.
284. Montoya ME, Karnath BM, Ahmad M. Endocarditis during Pregnancy. *South Med J*. 2003;96:1156-7. doi:10.1097/01.SMJ.0000054503.18393.1E.
285. Dajani AS, Bisno AL, Chung KJ, et al. Prevention of bacterial endocarditis. *J Endod*. 1991;17:169-73. doi:10.1016/S0099-2399(06)82011-X.
286. Roos-Hesselink JW, Ruys TPE, Stein JI, et al. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:657-65. doi:10.1093/eurheartj/ehs270.
287. Morissens M, Viart P, Tecco L, et al. Does congenital heart disease severely jeopardise family life and pregnancies? Obstetrical history of women with congenital heart disease in a single tertiary centre. *Cardiol Young*. 2013;41-6.
288. Mazibuko B, Ramnarain H, Moodley J. An audit of pregnant women with prosthetic heart valves at a tertiary hospital in South Africa. *Cardiovasc J Afr*. 2012;23:216-21. doi:10.5830/CVJA-2012-022.
289. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Kardiol Pol*. 2019;77:245-326. doi:10.5603/KP.2019.0049.
290. Raymond M, Countouris M, Marino A, Berlacher KL. Infective endocarditis in pregnancy a contemporary cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2145. doi:10.1016/s0735-1097(20)32772-8.
291. Stucki G, Stier-Jarmer M, Grille E, Melvin J. Rationale and principles of early rehabilitation care after an acute injury or illness. *Disabil Rehabil*. 2005;27:353-9. doi:10.1080/09638280400014105.
292. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 29, 2012 N 1705n. On the organization of medical rehabilitation. (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. N 1705н. "О порядке организации медицинской реабилитации".
293. Rasmussen T. Health, recovery and rehabilitation after infective endocarditis. Thesis for: PhD in Health and Medical Sciences. 2015. p. 74. doi:10.13140/RG.2.2.20263.75687.
294. Rasmussen TB, Zwiler AD, Sibillitz KL, et al. A randomised clinical trial of comprehensive cardiac rehabilitation versus usual care for patients treated for infective endocarditis-the CopenHeartIE trial protocol. *BMJ Open*. 2012;2:1929. doi:10.1136/bmjopen-2012-001929.
295. Gomes Neto M, Martinez BP, Reis HF, Carvalho VO. Pre- and postoperative inspiratory muscle training in patients undergoing cardiac surgery: systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2017;31:454-64. doi:10.1177/0269215516648754.
296. Waite I, Deshpande R, Baghai M, et al. Home-based preoperative rehabilitation (prehab) to improve physical function and reduce hospital length of stay for frail patients undergoing coronary artery bypass graft and valve surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2017;12:91. doi:10.1186/s13019-017-0655-8.
297. Marmelo F, Rocha V, Moreira-Gonçalves D. The impact of prehabilitation on post-surgical complications in patients undergoing non-urgent cardiovascular surgical intervention: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25:404-17. doi:10.1177/2047487317752373.
298. Brown JP, Clark AM, Dalal H, et al. Effect of patient education in the management of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20:701-14. doi:10.1177/2047487312449308.
299. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, et al. Interventions to Improve Adherence to Self-administered Medications for Chronic Diseases in the United States. *Ann Intern Med*. 2012;157:785. doi:10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00538.
300. Sanz M, Ceriello A, Buyschaert M, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;137:231-41. doi:10.1016/j.diabetes.2017.12.001.
301. Knoll B, Tleyjeh IM, Steckelberg JM, et al. Infective Endocarditis Due to Penicillin-Resistant Viridans Group Streptococci. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1585-92. doi:10.1086/518174.
302. Corra U, Piepoli MF, Carre F, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: Key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabil. *Eur Heart J*. 2010;31:1967-74. doi:10.1093/eurheartj/ehq236.
303. Squires RW, Kaminsky LA, Porcari JP, et al. Progression of Exercise Training in Early Outpatient Cardiac Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018;38:139-46. doi:10.1097/HCR.0000000000000337.
304. Mora S, Cook N, Buring JE, et al. Physical Activity and Reduced Risk of Cardiovascular Events. *Circulation*. 2007;116:2110-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729939.
305. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise Standards for Testing and Training. *Circulation*. 2013;128:873-934. doi:10.1161/CIR.0b013e31829b5b44.
306. Samuelson G. Global strategy on diet, physical activity and health. *Scand J Nutr*. 2004;48:57. doi:10.1080/11026480410034349.
307. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, et al. Bacteremia Associated With Toothbrushing and Dental Extraction. *Circulation*. 2008;117:3118-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.758524.
308. Glenny A-M, Oliver R, Roberts GJ, et al. Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013:CD003813. doi:10.1002/14651858.CD003813.pub4.
309. van der Meer JTM, Michel MF, Valkenburg HA, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet*. 1992;339:135-9. doi:10.1016/0140-6736(92)90207-J.
310. Lacassin F, Hoen B, Leport C, et al. Procedures associated with infective endocarditis in adults. *Eur Heart J*. 1995;16:1968-74. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060855.
311. Isaacs D. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: A systematic review and meta-analysis. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(9):921-2. doi:10.1111/jpc.13684.
312. Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P, et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: A systematic review and meta-Analysis. *Heart*. 2017;103(12):937-44. doi:10.1136/heartjnl-2015-309102.
313. Brignardello-Petersen R. Antibiotic prophylaxis probably reduces the risk of developing bacteremia in patients at risk of developing infective endocarditis who are undergoing dental extractions. *J Am Dent Assoc*. 2017;148:e169. doi:10.1016/j.adaj.2017.08.005.
314. Yu CHY, Minnema BJ, Gold WL. Bacterial infections complicating tongue piercing. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2010;21:e70-e74. doi:10.1155/2010/987059.
315. Benito N. Health Care-Associated Native Valve Endocarditis: Importance of Non-nosocomial Acquisition. *Ann Intern Med*. 2009;150:586. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00004.
316. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Contemporary Epidemiology and Prognosis of Health Care-Associated Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1287-97. doi:10.1086/592576.
317. Seldon-Suty C, Céard M, Le Moing V, et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* in Infective Endocarditis: A 1-Year Population-Based Survey. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1230-9. doi:10.1093/cid/cis199.
318. González Quintela A, Candela MJ, Vidal C, et al. Non-bacterial thrombotic endocarditis in cancer patients. *Acta Cardiol*. 1991;46:1-9.
319. Dutta T, Karas MG, Segal AZ, Kizer JR. Yield of Transesophageal Echocardiography for Nonbacterial Thrombotic Endocarditis and Other Cardiac Sources of Embolism in Cancer Patients With Cerebral Ischemia. *Am J Cardiol*. 2006;97:894-8. doi:10.1016/j.amjcard.2005.09.140.
320. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2014;384:1878-88. doi:10.1016/S0140-6736(14)60128-8.
321. Busca-Arenzana C, Robles-Marhuenda A, Ramos-Ruperto L, Alvarez-Troncoso J. Non-bacterial Thrombotic Endocarditis. In: *Infective Endocarditis* Edited by Peter Magnusson and Robin Razmi. InTechOpen; 2019. p. 291-4. ISBN: 978-1-78984-012-4. doi:10.5772/intechopen.84398.
322. Kebar YM, Avesta L, Habibzadeh A, Hemmati M. Libman-Sacks endocarditis in patients with systemic lupus erythematosus with secondary antiphospholipid syndrome. *Casp J Intern Med*. 2019;10:339-42. doi:10.22088/cjim.10.3.339.

323. Bell WR, Starksen NF, Tong S, Porterfield JK. Trousseau's syndrome. Devastating coagulopathy in the absence of heparin. *Am J Med.* 1985;79:423-30. doi:10.1016/0002-9343(85)90028-2.
324. Mantovani F, Navazio A, Barbieri A, Boriani G. A first described case of cancer-associated non-bacterial thrombotic endocarditis in the era of direct oral anticoagulants. *Thromb Res.* 2017;149:45-7. doi: 10.1016/j.thromres.2016.11.016.
325. Ferrari A, Botrugno I, Bombelli E, et al. Colonoscopy is mandatory after Streptococcus bovis endocarditis: a lesson still not learned. *Case report. World J Surg Oncol.* 2008;6:49. doi:10.1186/1477-7819-6-49.
326. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20:442-67. doi:10.1177/2047487312460484.
327. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: WHO. 2010. p. 58. ISBN: 9789241599979.
328. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2001;104:1694-740. doi:10.1161/HC3901.095960.
329. Hansen D, Dendale P, Coninx K, et al. The European Association of Preventive Cardiology Exercise Prescription in Everyday Practice and Rehabilitative Training (EXPERT) tool: A digital training and decision support system for optimized exercise prescription in cardiovascular disease. Concept, definitions and construction methodology. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:1017-31. doi:10.1177/2047487317702042.
330. Karvonen MJ, Kentala E, Mustala O. The effects of training on heart rate; a longitudinal study. *Ann Med Exp Biol Fenn.* 1957;35:307-15.
331. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. Undefined. 2011;43:1575-81. doi:10.1249/MSS.0B013E31821ECE12.
332. Kaminsky LA, Brubaker PH, Guazzi M, et al. Assessing Physical Activity as a Core Component in Cardiac Rehabilitation: A position statement of the American association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2016;36:217-26. doi:10.1097/HCR.0000000000000191.
333. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:650-5. doi:10.1128/AAC.39.3.650.
334. Dahl A, Rasmussen R V., Bundgaard H, et al. Enterococcus faecalis Infective Endocarditis. *Circulation.* 2013;127:1810-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001170.
335. Olaison L, Schädewitz K. Enterococcal Endocarditis in Sweden, 1995-1999: Can Shorter Therapy with Aminoglycosides Be Used? *Clin Infect Dis.* 2002;34:159-66. doi:10.1086/338233.
336. Wilson WR, Gewitz M, Lockhart PB, et al. Prevention of Viridans Group Streptococcal Infective Endocarditis: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143:E963-78. doi:10.1161/CIR.0000000000000969.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Президиум Рабочей группы:

- Демин А. А., проф., д.м.н. (Новосибирск) РНМОТ, РКО
- Кобалава Ж. Д., член.-корр. РАН, проф., д.м.н. (Москва) РНМОТ, РКО
- Скопин И. И., проф., д.м.н. (Москва) АССХ
- Тюрин В. П., проф., д.м.н. (Москва) РНМОТ

Рабочая группа:

- Бойцов С. А., академик РАН, проф., д.м.н. (Москва) РКО
- Голухова Е. З., академик РАН, проф., д.м.н. (Москва) РКО, АССХ
- Гордеев М. Л., проф., д.м.н. (Санкт-Петербург) РКО, АССХ
- Гудымович В. Г., доц., д.м.н. (Москва) АССХ
- Демченко Е. А., д.м.н. (Санкт-Петербург) РКО
- Дробышева В. П., проф., д.м.н. (Новосибирск) РКО
- Домонова Э. А., к.б.н. (Москва) ВНПОЭМП
- Драпкина О. М., академик РАН, проф., д.м.н. (Москва) РКО
- Загородникова К. А., к.м.н. (Санкт-Петербург) РКО
- Иртюга О. Б., к.м.н. (Санкт-Петербург) РКО
- Кахкцян П. В., к.м.н. (Москва) АССХ
- Козлов Р. С., член.-корр. РАН, проф., д.м.н. (Смоленск) МАКМАХ
- Котова Е. О., к.м.н. (Москва) РКО, РНМОТ
- Медведев А. П., проф., д.м.н. (Нижний Новгород) АССХ
- Муратов Р. М., проф., д.м.н. (Москва) АССХ
- Николаевский Е. Н., проф., д.м.н. (Самара) РКО, РНМОТ
- Писарюк А. С., к.м.н. (Москва) РКО, РНМОТ
- Пономарева Е. Ю., к.м.н. (Саратов) РНМОТ
- Попов Д. А., проф., д.м.н. (Москва) МАКМАХ
- Рачина С. А., проф., д.м.н. (Москва) МАКМАХ
- Ревитшвили А. Ш., академик РАН, проф., д.м.н. (Москва) РКО, ВНОА
- Резник И. И., проф., д.м.н. (Екатеринбург) РКО, РНМОТ
- Рыжкова Д. В., проф., д.м.н. (Санкт-Петербург) РКО, РОЯМ
- Сафарова А. Ф., проф., д.м.н. (Москва) РКО, РНМОТ
- Ташина С. Я., доц., д.м.н. (Москва) РКО
- Чипигина Н. С., к.м.н. (Москва) РНМОТ
- Шипулина О. Ю., к.м.н. (Москва) ВНПОЭМП
- Шляхто Е. В., академик РАН, проф. (Санкт-Петербург) РКО
- Шнейдер Ю. А., проф., д.м.н. (Калининград) АССХ
- Шостак Н. А. проф., д.м.н. (Москва) РКО, РНМОТ

Приложение A2. Методология разработки клинических рекомендаций

Представленные Рекомендации разработаны на основе Рекомендаций ЕОК 2015г по ведению больных ИЭ [4].

В Рекомендациях, основанных на результатах крупнейших эпидемиологических, РКИ и метаанализов, обобщены и изложены основные принципы лечения пациентов с ИЭ в целом и в особых клинических ситуациях. Основная цель Рекомендаций — облегчить принятие решения при выборе оптимальной стратегии лечения конкретного пациента с ИЭ. Тем не менее окончательное решение о лечении должно быть принято с учетом индивидуальных особенностей механизмов развития и течения заболевания.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-кардиолог
2. Врач-терапевт
3. Врач общей практики
4. Врач-невролог
5. Врач-сердечно-сосудистый хирург
6. Врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению
7. Врач-клинический фармаколог
8. Врач клинической лабораторной диагностики
9. Врач-инфекционист

Вследствие того, что члены Российского кардиологического общества входят в состав ЕОК и также являются его членами, все рекомендации ЕОК формируются с участием российских экспертов, которые являются соавторами европейских рекомендаций. Таким образом, существующие рекомендации ЕОК отражают общее мнение ведущих российских и европейских кардиологов. В связи с этим формирование Национальных рекомендаций проводилось на основе рекомендаций ЕОК, с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, учитывающие доступность медицинской помощи. По этой причине в тексте настоящих клинических рекомендаций одновременно использованы две шкалы оценки достоверности доказательств тезисов рекомендаций: уровни достоверности доказательств ЕОК с УУР и УДД. Добавлены классы рекомендаций ЕОК, позволяющие оценить необходимость выполнения тезиса рекомендаций (табл. 1-5).

Таблица 1**Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2**Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования "случай-контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3

Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Таблица 4

Шкала оценки классов рекомендаций ЕОК

Класс рекомендаций ЕОК	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Доказано или общепризнано, что диагностическая процедура, вмешательство/лечение являются эффективными и полезными	Рекомендовано/ показано
II	Противоречивые данные и /или мнения об эффективности/пользе диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять
IIa	Большинство данных/мнений в пользу эффективности/пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять
IIb	Эффективность/польза диагностической процедуры, вмешательства, лечения установлены менее убедительно	Можно применять
III	Данные или единое мнение, что диагностическая процедура, вмешательство, лечение бесполезны/неэффективны, а в ряде случаев могут приносить вред	Не рекомендуется применять

Таблица 5

Шкала оценки УДД ЕОК

A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Порядок обновления клинических рекомендаций

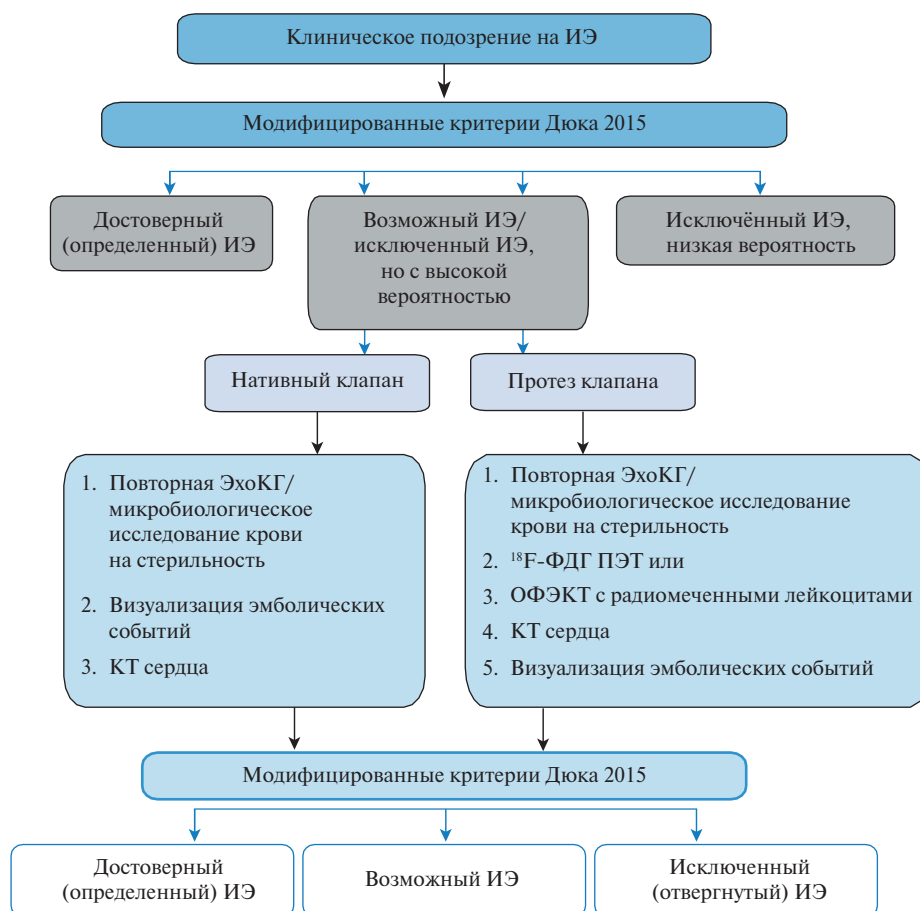
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническими рекомендациями, но не чаще 1 раза в 6 мес.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) от 15 ноября 2012г № 918н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями".
2. Приказ МЗ РФ от 15 июля 2016г № 520н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи".
3. Приказ МЗ РФ от 28.02.2019 № 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации" (Зарегистрирован 08.05.2019 № 54588).
4. Приказ МЗ РФ от 29 декабря 2012г N 1705н "О порядке организации медицинской реабилитации".
5. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) "Об обращении лекарственных средств".
6. Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Москва, 2005.
7. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.04.2017) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".

Приложение Б1-6. Алгоритмы действий врача

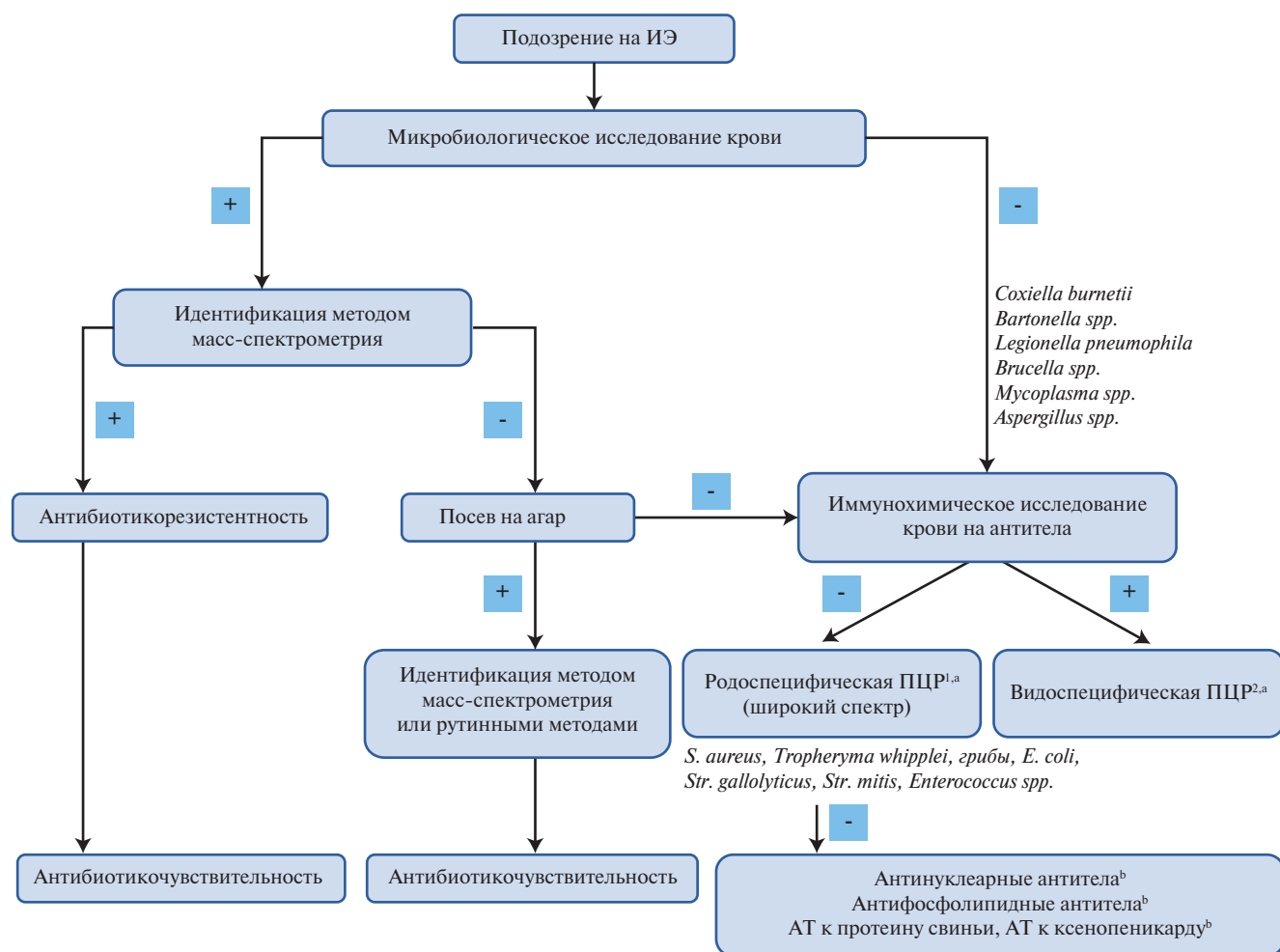
Приложение Б1. Алгоритм диагностики ИЭ



Примечание: ^a — может включать МРТ головного мозга, КТ всего тела и/или ПЭТ/КТ.

Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, КТ — компьютерная томография, ¹⁸F-ФДГ — фтордезоксиглюкоза, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

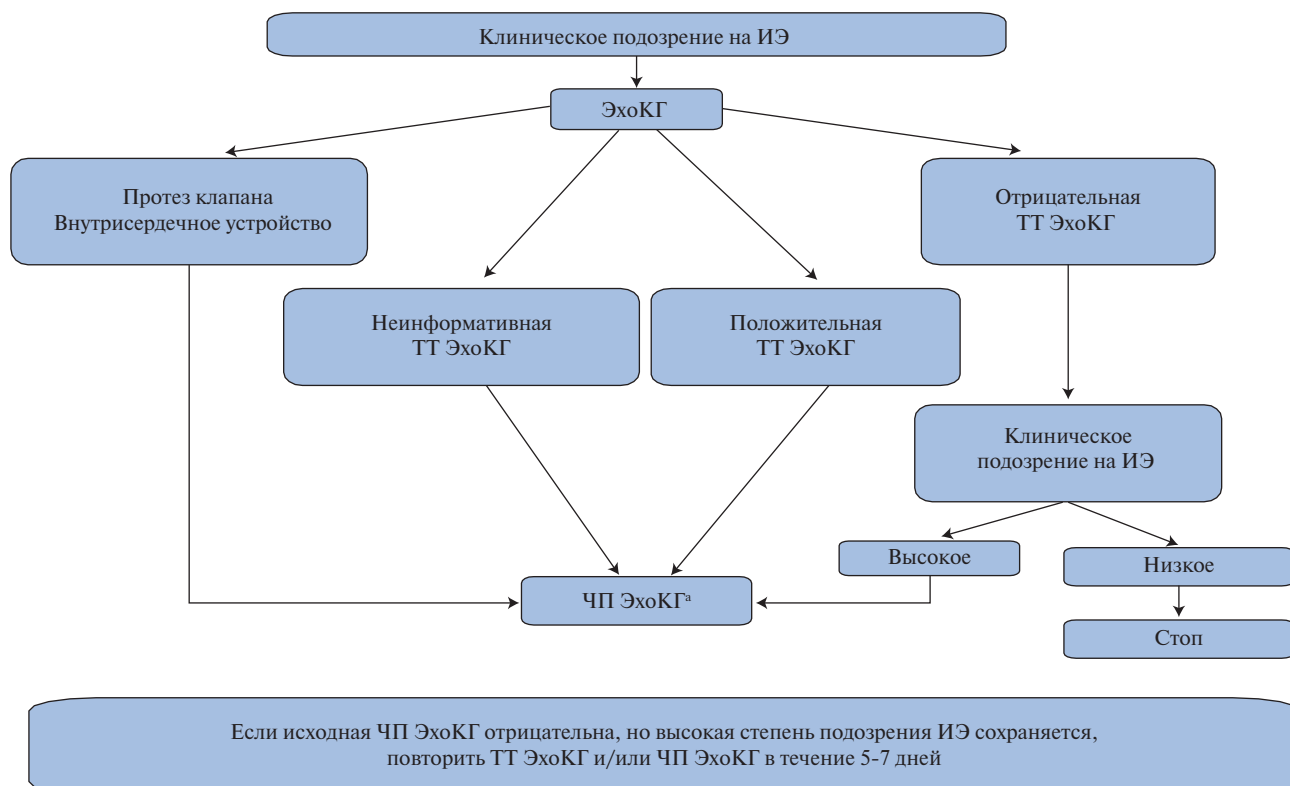
Приложение Б2. Алгоритм лабораторной диагностики при культуропозитивном ИЭ и культуронегативном ИЭ



Примечания: ¹ — ПЦР исследование на большую группу возможных возбудителей (в случае, если нет предположения о возможном возбудителе при ИЭ с отрицательной культурой крови); ² — специфическая ПЦР, направленная на выявление определенного возбудителя (в основном для выявления трудно/некультивируемых возбудителей, таких как *C. burnetii*, *Bartonella* spp., *T. whipplei*, *C. acnes* и *M. hominis*); ^а — опытная микробиологическая лаборатория, ^ᵇ — иммунологическая лаборатория

Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Приложение Б3. Алгоритм и показания к проведению ЭхоКГ при подозрении на ИЭ



Примечание: ^а — ЧП ЭхоКГ не обязательна при изолированном правостороннем ИЭ НК при хорошем качестве ТТ ЭхоКГ и однозначных ЭхоКГ данных.

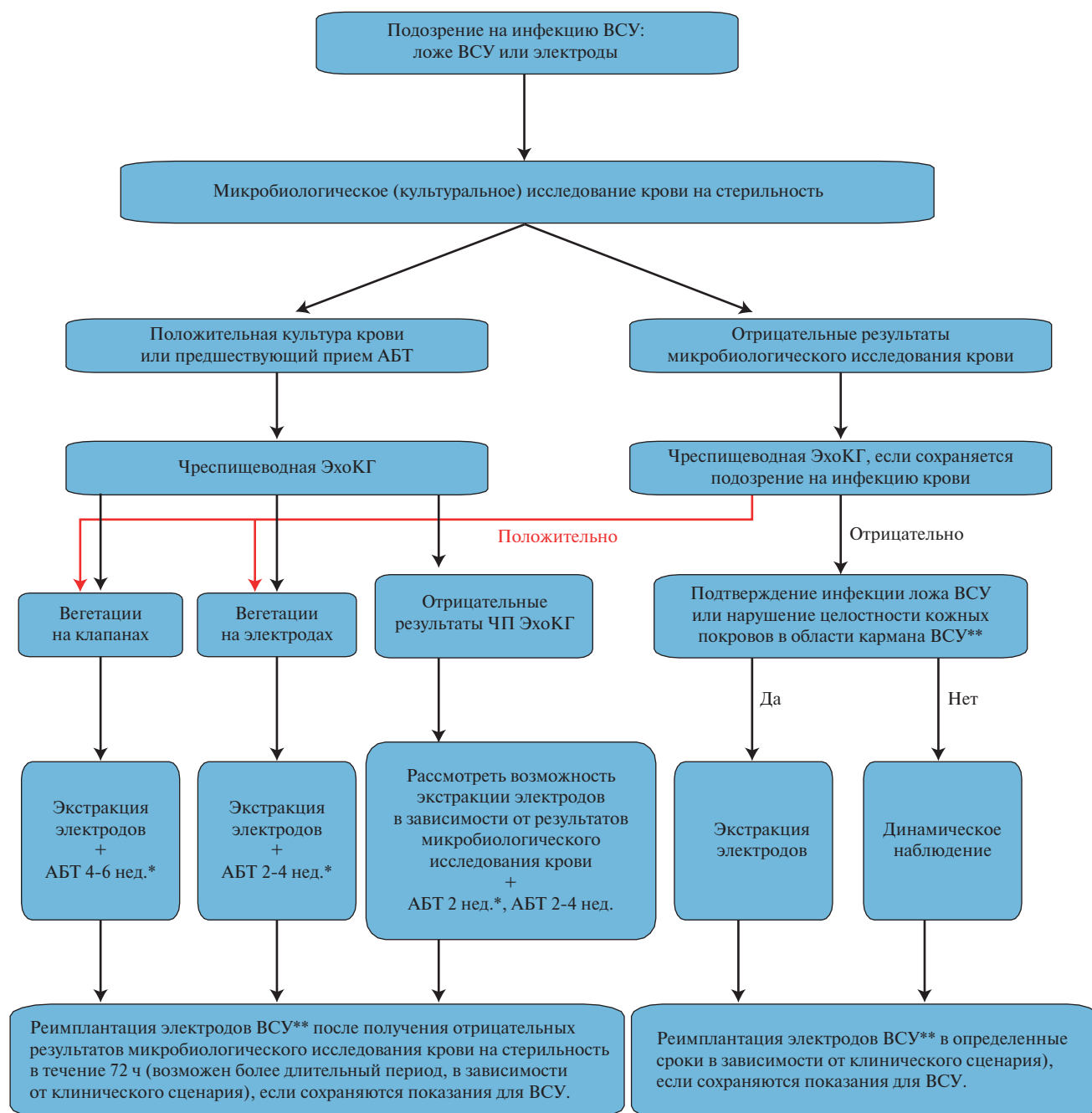
Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, ЧП ЭхоКГ — чреспищеводное эхокардиографическое исследование, ТТ ЭхоКГ — трансторакальное эхокардиографическое исследование.

Приложение Б4. Терапевтические стратегии для пациентов с ИЭ и неврологическим осложнениями



Сокращения: КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЧП ЭхоКГ — чреспищеводное эхокардиографическое исследование, ТТ ЭхоКГ — трансторакальное эхокардиографическое исследование.

Приложение Б5. Терапевтические стратегии для инфекции ложа ВСУ или системной инфекции, ассоциированной с ВСУ



Примечания: * — см. текст рекомендаций, АБТ подбирается в зависимости от возбудителя. АБТ должна быть не менее 4-6 нед. для ИЭ (4 недели для ИЭ НК, 6 нед. ИЭ протеза клапана или для ИЭ, вызванного *Staphylococcus spp.*). Если имеются вегетации на электродах ВСУ, но при этом отсутствуют вегетации на эндокарде, то АБТ рекомендована на 4 нед. для *Staphylococcus aureus* и на 2 нед. для других возбудителей; ** — обычно с контралатеральной стороны; может быть рассмотрен подкожный ВСУ

Сокращения: АБТ — антибактериальная терапия, ВСУ — внутрисердечное устройство, ЧП ЭхоКГ — чреспищеводное эхокардиографическое исследование, ЭхоКГ — эхокардиография.

Приложение Б6. Реабилитация

Правильный выбор интенсивности нагрузки — ключевой вопрос физической реабилитации кардиологических больных [326]. Из соображений безопасности лицам с ССЗ следует рекомендовать средний или низкий уровень интенсивности [327] с учетом их функционального состояния (табл. Б6 1).

В качестве целевых следует рассматривать рекомендации Всемирной организацией здравоохранения здоровым взрослым (>18 лет) и пациентам со стабильным течением хронических заболеваний [327]:

- 1) занятия динамической (ритмической) активностью средней интенсивности, направленные на тренировку кардиореспираторной выносливости: регулярные (≥ 5 раз в неделю), 150-300 мин в неделю;
- 2) для развития тренирующего эффекта динамических нагрузок продолжительность их выполнения (1 занятия) должна быть не < 10 мин;
- 3) упражнения, препятствующие потере мышечной массы и направленные на укрепление мышечной силы, в которых задействованы крупные группы мышц, ≥ 2 дней в неделю;
- 4) для лиц ≥ 65 лет — упражнения, способствующие сохранению гибкости, равновесия, уменьшающие риск падений и обеспечивающие безопасность других видов физической активности ≥ 3 дней в неделю.

Все тренировки проводятся на аэробном уровне — на уровне аэробного энергообеспечения мышечной нагрузки (табл. Б6 2).

Функциональное состояние пациентов, критерии низко-среднеинтенсивной нагрузки и режим тренировок могут быть определены с помощью таблиц Б6 1-3. В таблице Б6 2 интенсивность нагрузки определяется или в абсолютном выражении (в MET), или в относительном — как процент от соответствующего тестового параметра конкретного человека. Среднеинтенсивной нагрузке соответствует 55-69% от максимальной ЧСС для конкретного пациента, 40-59% от резерва ЧСС (ЧСС максимальная — ЧСС покоя) или пикового потребления кислорода ($VO_{2\text{пик}}$); в абсолютном выражении — 4-6 MET для лиц среднего возраста (40-64 лет), 3,2-4,7 MET — для лиц 65-79 лет, 2,0-2,9 MET — ≥ 80 лет [328].

Таблица Б6. 1

Критерии оценки функционального состояния больного

Показатели	Класс функционального состояния			
	I	II	III	IV
ПМ, Ватт	≥ 120	90	60	30
MET	7-16	4-6	2-3	≤ 2
МПК, мл/(кг*мин)	> 21	14-21	7-14	< 7
ТШХ (м/6 мин)	426-550	301-425	151-300	< 150

Примечание: 1 MET = 3,5 мл O_2 на 1 кг массы тела в 1 минуту.

Сокращения: ПМ — пороговая мощность. MET — метаболический эквивалент, МПК — максимальное потребление кислорода, ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой.

Таблица Б6. 2

Критерии ранжирования интенсивности физической нагрузки [329]

Интенсивность	MET	$VO_{2\text{пик}}$ (%)	Резерв ЧСС (%)	ЧССмакс (%)	Шкала Borg /20)	"Зона" тренировки
Низкоинтенсивная ("легкая")	2-3,9	28-39	30-39	45-54	10-11	аэробная
Среднеинтенсивная ("умеренная")	4-5,9	40-59	40-59	55-69	12-13	аэробная
Высокоинтенсивная ("тяжелая")	6-7,9	60-79	60-84	70-89	14-16	аэробная, лактатный порог, анаэробная
Крайне высоко-интенсивная ("очень тяжелая")	8-10	> 80	> 84	> 89	17-19	аэробная, лактатный порог анаэробная

Таблица Б6. 3

Выбор режима тренировок в зависимости от исходной толерантности к физической нагрузке

Исходная толерантность к физической нагрузке	Периодичность занятий	Длительность 1 занятия
Низкая, < 3 MET	ежедневно, 3 или более занятий в день	5-15 мин
Средняя, 3-5 MET	1-2 занятия в день	15-30 мин
Высокая, > 5 MET	3-5 занятий в неделю	30-60 мин

При невозможности проведения функционального тестирования с целью определения параметров физической тренировки, интенсивность физической нагрузки может быть установлена косвенными методами (перечислены ниже).

1) Вычисление целевой ЧСС с использованием формул, например, формулы резерва ЧСС. Резерв ЧСС = $220 - \text{возраст} - \text{ЧСС покоя}$ [330].

Целевая ЧСС (для физической тренировки) = резерв ЧСС $\times$ ИТ + ЧСС покоя, где ИТ — интенсивность тренировки/физической нагрузки (см. табл. Б6 2).

Обобщенная формула вычисления целевой ЧСС методом Карвонен (Karvonen):

ЧСС целевая = $(220 - \text{возраст} - \text{ЧСС покоя}) \times \text{ИТ} + \text{ЧСС покоя}$

Например, пациенту 60 лет с ЧСС покоя 65 уд/мин, который раньше вел малоподвижный образ жизни, только начинающему физические тренировки после выписки из стационара, может быть рекомендована минимальная интенсивность нагрузки — 40% от резерва ЧСС (табл. Б6 2); его целевая ЧСС, которую не следует превышать в процессе выполнения физической нагрузки, составит 103 уд./мин.: $(220 - 60 - 65) \times 0,40 + 65 = 103$ (уд/мин).

2) Использование данных об энергозатратности разных видов физической активности; соответствующая информация может быть получена из Справочника по физической активности [331], который доступен в Интернете и может быть скачан в виде pdf файла. Так, к низкоинтенсивной нагрузке относятся мытье посуды, глажение, приготовление пищи, работа сидя за столом (чтение, письмо, работа за компьютером, рисование, настольные игры), чтение вслух, медленная ходьба; к среднеинтенсивной — ускоренная ходьба, уборка квартиры (подметание и мытье пола, чистка ковра, работа пылесосом и т.д.), бальные танцы, езда на велосипеде со скоростью <20 км/ч, тренировка на велоэргометре с сопротивлением 50-90 Ватт, несоревновательные занятия спортом — катание на роликах, коньках, лыжах, плавание, настольный теннис, волейбол, бадминтон, рыбная ловля).

3) "Разговорный тест" — возможность поддерживать разговор в процессе выполнения нагрузки: низкоинтенсивная нагрузка не нарушает способности поддерживать разговор, петь; среднеинтенсивная нагрузка приводит к возникновению легкой одышки, сохраняется способность поддерживать разговор короткими предложениями, пение невозможно; при (высоко)интенсивной нагрузке беседа и пение невозможны, сохраняется способность произносить отдельные слова или словосочетания с паузами на вдох.

4) Самооценка пациентом интенсивности усилия, прилагаемого к выполнению нагрузки — описательно (легкая, умеренная, тяжелая) или с использованием, например, шкалы Борга (10-11 баллов — низко-, 12-13 — средне-, 14-16 — высокоинтенсивная).

Рекомендуемые показатели общего объема нагрузки рассчитаны на 1-нед. период: 1000-1500 ккал/нед., или 500-1000 МЕТ-мин/нед., или 150-300 мин. среднеинтенсивной динамической нагрузки в неделю [327, 332].

ОО (МЕТ-мин/нед.) = И (МЕТ) $\times$ Д (мин), где

ОО — общий объем (доза физической активности), И — интенсивность физического упражнения в МЕТ, Д — длительность (время) активности.

Зная целевую дозу физической нагрузки (500-1000 МЕТ-мин/нед.) и определив индивидуальную интенсивность упражнения (например, ходьба в среднем темпе — приблизительно 4 МЕТ), можно вычислить время, необходимое конкретному пациенту для достижения целевого уровня физической активности.

Индивидуальная "энергетическая стоимость" планируемой к назначению физической активности с учетом веса пациента (имеет преимущество при выполнении нагрузок в вертикальном положении, например, ходьбы) может быть определена исходя из того, что 1 МЕТ приблизительно эквивалентна 1 ккал на 1 кг веса в час [332].

Э (ккал) = И (МЕТs) $\times$ В (кг) $\times$ Д (час), где

Э — энергетическая затратность физической активности (ккал), И — интенсивность физической нагрузки (МЕТ), В — вес человека (кг), Д — длительность выполнения физической нагрузки.

Приложение В. Информация для пациента

ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

Карточка пациента

Карточка пациента выдается пациентам (или опекунам) лечащим врачом.

ФИО пациента _____
нуждается в профилактике ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА из-за наличия следующих предрасполагающих болезней сердца Диагноз: _____
ФИО врача: _____
Дата: _____

Вы получили эту карточку, потому что у вас высокий риск развития инфекционного эндокардита (ИЭ). Рекомендации по профилактике ИЭ, указанные в данной карточке пациента, основаны на действующих Клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Данные рекомендации были разработаны экспертами профессиональных сообществ: Российского кардиологического общества, Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов, Российским научным медицинским обществом терапевтов, Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии и Всероссийским научно-практическим обществом эпидемиологов, микробиологов и паразитологов.

Данные рекомендации не изменяют факта, что ваше предрасполагающее заболевание сердца увеличивает риска развития ИЭ. Если у вас появились симптомы — повышение температуры тела, не связанное с другими причинами — сразу обратитесь к лечащему врачу. При необходимости микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность (в случае ИЭ) крайне важно, чтобы врач провел это исследование до начала приема антибактериальных препаратов.

Антибактериальная профилактика перед стоматологическими вмешательствами при высоком риске развития ИЭ необходима только у следующих групп пациентов:

- Протезированные сердечные клапаны***, включая транскатетерную имплантацию и гомографты
- Использование искусственного материала для восстановления сердечных клапанов, такие как аннулопластика кольца и хорд
- Перенесенный ИЭ в анамнезе
- Врожденный порок сердца (ВПС) только в следующих случаях:
 - а. Любой тип "синего" ВПС
 - б. Любой тип ВПС, для коррекции которого применялся искусственный материал, помещенный хирургически или чрескожно, до 6 месяцев после вмешательства или пожизненно, если есть остаточный сброс крови или регургитация.

Профилактика ИЭ при стоматологических манипуляциях должна проводиться до выполнения только таких процедур, при которых может повреждаться ткань десен или периапикальная область зуба или при перфорации слизистой оболочки рта.

Антибактериальную профилактику НЕ рекомендуется проводить: при рутинных инъекциях анестетика, выполнение рентгенологического исследования, при использовании зубных протезов, ортодонтических пластинок, брекетов, небольших кровотечениях в результате травмы губ.

Режимы антибиотикопрофилактики ИЭ при стоматологических вмешательствах

Ситуация	Антибактериальный препарат	Одна доза за 30-60 мин до вмешательства
Пероральный прием	Амоксициллин**	2 г внутрь
Пероральный прием невозможен	Ампициллин**	2 г в/м или в/в
	Цефазолин** или Цефтриаксон**	1 г в/м или в/в
	Цефалексин**	2 г внутрь
Пероральный прием — аллергия на пенициллин или ампициллин	Азитромицин** или Кларитромицин**	500 мг внутрь
	Доксициклин**	100 мг внутрь
Пероральный прием невозможен: аллергия на пенициллин или ампициллин	Цефазолин** Или Цефтриаксон**	1 г в/м или в/в

Примечание: цефалоспорины не следует использовать у пациентов с анафилаксией, ангионевротическим отеком или крапивницей после приема пенициллинов или ампициллина** ввиду перекрестной чувствительности.

Вмешательства на желудочно-кишечном тракте/мочеполовой системе: нет доказательств в необходимости антибактериальной профилактики при проведении манипуляций на желудочно-кишечном тракте и мочеполовой системе при отсутствии известной инфекции этих систем, вызванной энтерококками.

Другие вмешательства: нет доказательств эффективности на данный момент.

Приложение Г1-Г23. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Модифицированные критерии Дюка 2015 ЕОК

Большие критерии 1. Положительное микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность или иммунохимическое исследование сыворотки на выявление антител: а) типичные микроорганизмы, входящие в число этиологических факторов ИЭ, из двух отдельных проб: — <i>Streptococci viridans</i>, <i>S. gallolyticus</i> (<i>S. bovis</i>), HACEK-группа, <i>S. aureus</i>; или — внебольничные энтерококки, при отсутствии первичного источника; или б) микроорганизмы, входящие в число этиологических возбудителей ИЭ, из продолжающих быть положительными результатов микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность: — 2 и более положительные пробы из образцов крови, забранных с интервалом >12 ч; или — 3 из трех или большинство из четырех и более отдельных проб крови (с первым и последним образцами, взятыми с интервалом не менее часа); или в) одно положительное микробиологическое (культуральное) исследование крови на <i>Coxiella burnetii</i> или титр антител фазы 1 IgG >1:800 2. Критерии визуализации: а) по данным ЭхоКГ: — вегетация; — абсцесс, псевдоаневризма, внутрисердечная фистула; — перфорация клапана; — новая частичная несостоятельность протеза*** клапана; б) аномальная активность вокруг места имплантации протеза*** клапана, обнаруженная ¹⁸F-ФДГ ПЭТ (только если протез*** был установлен >3 мес. назад) или ОФЭКТ с мечеными лейкоцитами; в) паравальвулярные осложнения по данным КТ. Малые критерии 1. Предрасположенность: предшествующие особенности сердца или использование внутривенных препаратов/наркотиков. 2. Лихорадка (максимальная температура тела >38° С). 3. Сосудистые феномены (включая те, которые выявляются только визуализацией): артериальные эмболии, септические отсевы в легкие с развитием пневмонии, инфекционные (микотические) аневризмы, внутричерепные кровоизлияния, пятна Лукина и пятна Джейнуэя. 4. Иммунологические феномены: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор. 5. Микробиологические данные: выявленный возбудитель не удовлетворяет большим критериям, либо исследованные образцы крови на антитела подтверждают активную инфекцию для микроорганизмов, которые входят в число возможных возбудителей ИЭ.

Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, HACEK — *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycescomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, *K. denitrificans*, Ig — иммуноглобулин, ¹⁸F-ФДГ — фтордезоксиглюкоза, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ЕОК — европейское общество кардиологов, КТ — компьютерная томография.

Приложение Г2. Диагноз ИЭ в соответствии с модифицированными критериями Дюка 2015 ЕОК

Достоверный (определенный) ИЭ Патологоанатомические критерии • Микроорганизмы, выявленные при микробиологическом (культуральном) исследовании тканей иссеченных клапанов или патологоанатомическом исследовании биопсийного (операционного) материала вегетаций, фрагментов вегетаций в периферических органах или образца внутрисердечного абсцесса или • Патоморфологические изменения; вегетации или внутрисердечный абсцесс, гистологически подтвержденный активный воспалительный процесс Клинические критерии • 2 больших или • 1 большой и 3 малых критерия или • 5 малых критериев
Возможный ИЭ • 1 большой критерий и 1 малый или • 3 малых критерия
ИЭ отвергнут • Четкий альтернативный диагноз или • Разрешение симптомов, подозрительных на ИЭ на фоне АБТ в течение 4 дней или меньше или • Отсутствие патологоанатомических доказательств наличия ИЭ из материала полученного интраоперационно или при аутопсии, при антибиотикотерапии 4 дня или меньше или • Не удовлетворяет критериям возможного ИЭ, как указано выше.

Сокращения: АБТ — антибактериальная терапия, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИЭ — инфекционный эндокардит.

Приложение Г3. Характеристика "Команды эндокардита"

Кого нужно направлять под наблюдение "Команды эндокардита" в специализированный центр? - Пациенты с осложненным ИЭ (т. е. ИЭ с СН, абсцессом или эмболическими или неврологическими осложнениями или ВПС) должны быть направлены как можно раньше для лечения в специализированном центре с круглосуточно доступной кардиохирургической помощью. - Пациенты с неосложненным ИЭ могут в начале находиться в неспециализированном центре, но с регулярным взаимодействием со специализированным центром, консультациями междисциплинарной "Команды эндокардита" и, если нужно, очными визитами в этот центр.	
Характеристики специализированного центра - Должен иметься постоянный доступ к диагностическим процедурам, включая ЭхоКГ (в том числе ЧП ЭхоКГ), МСКТ, МРТ или ядерные методы визуализации. - Постоянный доступ к кардиохирургической помощи должен быть возможен на ранней стадии заболевания, в частности, в случае осложненного ИЭ (СН, абсцесс, большая вегетация, неврологические и эмболические осложнения). - Должны присутствовать несколько специалистов ("Команда эндокардита"), включая как минимум врача-кардиохирурга, врача-кардиолога, врача-анестезиолога, врача-инфекциониста, врача — клинического фармаколога, врача клинической лабораторной диагностики, врача-бактериолога и, если возможно, врача функциональной диагностики, врача-невролога, а также врача-нейрохирурга и врача по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению.	
Роль "Команды эндокардита" "Команда эндокардита" должна собираться на регулярной основе в целях обсуждения случаев, принятия решений по хирургическому лечению, определения стратегии последующего наблюдения. "Команда эндокардита" выбирает режим и длительность АБТ, в соответствии со стандартизованным протоколом, следуя современным рекомендациям. "Команда эндокардита" должна участвовать в национальных или международных регистрах, публично сообщать о летальности и числе осложнений в центре, быть вовлеченной в программы улучшения качества, как и в программы обучения пациентов. - Наблюдение должно быть организовано на основе амбулаторного посещения с частотой, зависящей от клинического состояния пациента (идеально, через 1, 2, 3, 6 и 12 мес. после выписки, так как большинство событий происходит в этот период).	

Сокращения: АБТ — антибактериальная терапия, ВПС — врожденные пороки сердца, ИЭ — инфекционный эндокардит, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, СН — сердечная недостаточность, ЧП ЭхоКГ — чреспищеводное эхокардиографическое исследование, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование.

Приложение Г4. Рекомендации по выявлению редких возбудителей ИЭ с отрицательной гемокультурой

Патоген	Диагностическая процедура
<i>Brucella spp.</i>	Кровь: микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, иммунохимическое исследование сыворотки, направленное на выявление антител классов IgM, IgG; Исследование тканевого хирургического материала: микробиологическое (культуральное) исследование, патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала и ПЦР.
<i>Coxiella burnetii</i>	Кровь: иммунохимическое исследование сыворотки, направленное на выявление антител (IgG фазы I >1:800); Исследование тканевого хирургического материала: микробиологическое (культуральное) исследование, патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала и ПЦР.
<i>Bartonella spp.</i>	Кровь: микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, иммунохимическое исследование сыворотки, направленное на выявление антител классов IgM, IgG; Исследование тканевого хирургического материала: микробиологическое (культуральное) исследование, патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала и ПЦР.
<i>Tropheryma whipplei</i>	Исследование тканевого хирургического материала: патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала и ПЦР.
<i>Mycoplasma spp.</i>	Кровь: микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, иммунохимическое исследование сыворотки крови, направленное на выявление антител классов IgM, IgG; Исследование тканевого хирургического материала: патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала и ПЦР.
<i>Legionella spp.</i>	Кровь: микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, иммунохимическое исследование сыворотки крови, направленное на выявление антител классов IgM, IgG; Исследование тканевого хирургического материала: микробиологическое (культуральное) исследование, патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала и ПЦР.
Грибы	Кровь: микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, иммунохимическое исследование сыворотки крови, направленное на выявление антител классов IgM, IgG; Исследование тканевого хирургического материала: ПЦР.

Сокращения: Ig — иммуноглобулин, ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Приложение Г5. Анатомические и ЭхоКГ ИЭ

Параметр	Хирургия/аутопсия	Эхокардиографическое исследование
Веgetация	Инфицированное объемное образование, прикрепленное к клапану или пристеночному эндокарду, или к имплантированному внутрисердечному материалу	Подвижное или неподвижное внутрисердечное объемное образование на клапане или других структурах эндокарда или на имплантированном внутрисердечном материале
Абсцесс	Перивальвулярная полость с некрозом и гнойным содержимым, не связанная с просветом сердечно-сосудистой системы	Утолщенная неомогенная перивальвулярная область, эхонегативная или эхопозитивная
Псевдоаневризма	Перивальвулярная полость, соединенная с просветом сердечно-сосудистой системы	Пульсирующее перивальвулярное эхонегативное пространство с видимостью потока по цветному доплеру
Перфорация	Нарушение целостности ткани эндокарда	Нарушение целостности эндокардиальной ткани, видимое по цветному доплеру
Фистула	Сообщение между двумя соседними полостями через перфорацию	Видимое на цветном доплере сообщение между двумя соседними полостями через перфорацию
Аневризма клапана	Мешковидное выбухание ткани клапана	Мешковидный бугор на ткани клапана
Несостоятельность протеза*** клапана	Несостоятельность протеза***.	Парапротезная регургитация по данным ТТ ЭхоКГ и/или ЧП ЭхоКГ, с или без подвижности протеза***

Сокращения: ТТ ЭхоКГ — трансторакальное эхокардиографическое исследование, ЧП ЭхоКГ — чреспищеводное эхокардиографическое исследование.

Приложение Г6. Предикторы плохого прогноза у пациентов с ИЭ

Демографические характеристики пациента • Пожилой возраст • ИЭ ПК • Сахарный диабет • Сопутствующая патология (например, иммунодефицит, заболевания легких или почек, астения)
Осложнения • Сердечная недостаточность • Острое повреждение почек • Ишемический инсульт • Кровоизлияние в головной мозг • Септический шок
Возбудитель • <i>S. aureus</i> • Грибы • Не-HACEK грамотрицательные бактерии
Эхокардиографическое исследование • Периааннулярные осложнения • Тяжелая митральная и аортальная регургитация • Низкая фракция выброса левого желудочка • Легочная гипертензия • Большие размеры вегетаций • Дисфункция протеза*** клапана • Преждевременное закрытие МК и другие признаки повышенного диастолического давления

Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, МК — митральный клапан, ПК — инфекционный эндокардит протезированного клапана, HACEK — *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, *K. denitrificans*.

Приложение Г7. Шкала оценки периоперационного риска EuroSCORE II

Фактор риска	Коэффициент
• СН класс NYHA II	0,1070545
• СН класс NYHA III	0,2958358
• СН класс NYHA IV	0,5597929
Стенокардия 4-й класс по CCS	0,2226147
Инсулинопотребный СД	0,3542749
Возраст	0,0285181
Женский пол	0,2196434
Болезни экстракардиальных артерий	0,5360268
Хроническое заболевание легких	0,1886564
Неврологическая или мышечная дисфункция	0,2407181
Предшествующие операции на сердце	1,118599
Потребность в диализе	0,6421508
Снижение СКФ <50 мл/мин	0,8592256
СКФ 50-85 мл/мин	0,303553
Активный ИЭ	0,6194522
Критическое состояние перед операцией	1,086517
Функция левого желудочка:	
• не снижена	0,3150652
• снижена	0,8084096
• сильно снижена	0,9346919
Недавний ИМ	0,1528943
СДЛА: 31-55 мм рт.ст.	0,1788899
>55 мм рт.ст.	0,3491475
Срок операции:	
• Экстренно	0,3174673
• На следующий день	0,7039121
• Требуется проведение СЛР по пути в операционную	1,362947
Тяжесть вмешательства:	
• 1 операция не АКШ	0,0062118
• 2 операции, включая АКШ	0,5521478
• 3 и более операций, включая АКШ	0,9724533
Вмешательство на грудной аорте	0,6527205
Константа лог-регрессии (B_0)	-5,324537

Примечание: перечисленные коэффициенты подставляются в уравнение:

$$\text{расчетная летальность} = \frac{e^{(B_0 + \sum B_i X_i)}}{1 + e^{(B_0 + \sum B_i X_i)}}$$

где B_0 — константа лог-регрессии, B_i — коэффициент вариативности X_i , для возраста $X_i = 1$, если пациент младше 60 лет, X_i увеличивается на 1 за каждый год после 60 (при 61 $X_i = 2$, при 62 $X_i = 3$ и так далее). <http://www.euroscore.org/calc.html> [103].

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации (рассчитанная по Cockcroft-Gault), СЛР — сердечно-легочная реанимация, СН — сердечная недостаточность, CCS — Canadian cardiovascular society (Канадское сердечно-сосудистое общество), NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

Приложение Г8. Дозирование антибактериальных препаратов, применяющихся для лечения ИЭ у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью

Препарат	Изменение дозировки при клиренсе креатинина*			Необходимость в изменении дозировки при недостаточности функции печени**
	>50 мл/мин	10-50 мл/мин	<10 мл/мин	
Пенициллины				
#Амоксициллин**	100% каждые 6-8 ч	100% каждые 8-12 ч	100% каждые 24 ч	-
Амоксициллин+[Клавулановая кислота]**	100% каждые 8 ч	100% каждые 8-12 ч	100% каждые 24 ч	-
Ампициллин**	100% каждые 6 ч	100% каждые 6-12 ч	100% каждые 12-24 ч	-
Ампициллин+[Сульбактам]**	100% каждые 6-8 ч	100% каждые 12 ч	100% каждые 24-48 ч	-
Бензилпенициллин**	100% каждые 4-6 ч	75% каждые 4–6 ч	20–50% каждые 4-6 ч	-
Оксациллин**	100% каждые 4-6 ч	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	-
Цефалоспорины				
Цефазолин**	100% каждые 8 ч	50-100% каждые 8-12 ч	50% каждые 18–24 ч	-
Цефотаксим**	100% каждые 6 ч	100% каждые 8-12 ч	100% каждые 24 ч	-
Цефтриаксон**	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	-
Карбапенемы				
Имипенем+циластатин**	100% каждые 6 ч	50% каждые 8-12 ч	25-50% каждые 12 ч	-
Меропенем	100% каждые 6 ч	50% каждые 12 ч	50% каждые 24 ч	-
Аминогликозиды				
Амикацин	Нагрузочная доза, затем 50-90% нагрузочной дозы каждые 12-24 ч	Нагрузочная доза, затем 10-50% нагрузочной дозы каждые 24-72 ч	Нагрузочная доза, затем 10% нагрузочной дозы каждые 72-96 ч	-
Гентамицин**	Нагрузочная доза, затем 80-90% нагрузочной дозы каждые 8-12 ч	Нагрузочная доза, затем 35-80% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 60-90% каждые 24 ч	Нагрузочная доза, затем 10-35% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 20-60% каждые 24 ч	-
Нетилмицин	Нагрузочная доза, затем 55-80% нагрузочной дозы каждые 8-12 ч	Нагрузочная доза, затем 15-50% нагрузочной дозы каждые 12 ч	Нагрузочная доза, затем 10% нагрузочной дозы каждые 24-48 ч	-
Стрептомицин**	Нагрузочная доза, затем 80-90% нагрузочной дозы каждые 8-12 ч	Нагрузочная доза, затем 35-80% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 60-90% каждые 24 ч	Нагрузочная доза, затем 10-35% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 20-60% каждые 24 ч	-
Тетрациклины				
Доксициклин**	100% в первый день каждые 12 ч, затем каждые 24 ч	100% в первый день каждые 12 ч, затем каждые 24 ч	100% в первый день каждые 12 ч, затем каждые 24 ч	Не применяется
Тетрациклин	100% каждые 6 ч	100% каждые 12-24 ч	Не применяется	Не применяется
Фторхинолоны				
Левифлоксацин**	100% каждые 12-24 ч	Нагрузочная доза, затем 50% каждые 24 ч	Нагрузочная доза, затем 25% каждые 24 ч	-
Моксифлоксацин**	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	+
Офлоксацин	100% каждые 12 ч	100% каждые 24 ч	50% каждые 24 ч	-
Ципрофлоксацин**	100% каждые 12 ч	50-100% каждые 12-18 ч	50% каждые 18-24 ч	-

Препарат	Изменение дозировки при клиренсе креатинина*			Необходимость в изменении дозировки при недостаточности функции печени**
	>50 мл/мин	10-50 мл/мин	<10 мл/мин	
Антибактериальные препараты гликопептидной структуры				
Ванкомицин**	>80 мл/мин — 100% каждые 6-12 ч 50-80 мл/мин — 100% 1 раз в каждые 24-72 ч	100% 1 раз в каждые 3-7 дней	100% 1 раз в каждые 7-14 дней	-
Тейкопланин	>60 мл/мин — 100% каждые 24 ч. В диапазоне 40-60 мл/мин — 100% каждые 24 ч в течение 4 дней, затем 50% каждые 24 ч	<40 мл/мин — 100% каждые 24 ч в течение 4 дней, затем 30% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч в течение 4 дней, затем 30% каждые 24 ч	-
Линкозамиды				
Клиндамицин**	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	+
Линкомицин	100% каждые 6 ч	100% каждые 12 ч	25-30% каждые 12 ч	+
Антибиотик оксазолидинон (прочие антибактериальные препараты)				
Линезолид**	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	+
Производные имидазола				
Метронидазол	100% каждые 6-8 ч	100% каждые 8 ч	50% каждые 8-12 ч	+
Сульфаниламиды и ко-тримоксазол**				
Сульфаниламиды и ко-тримоксазол**	100%	50%	Не применяются	Не применяются
Противотуберкулезные препараты				
Рифампицин**	100% каждые 24 ч	50-100% каждые 24 ч	50% каждые 24 ч	Не применяется
Антимикотические препараты				
#Амфотерицин В**	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	100% каждые 36 ч	Не применяется
Итраконазол	100% каждые 12-24 ч	100% каждые 12-24 ч	50–100% каждые 12-24 ч	+
Кетоконазол	100% каждые 12-24 ч	100% каждые 12-24 ч	100% каждые 12-24 ч	Не применяется
Натамицин	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	-
Флуконазол**	100% каждые 24 ч	50% каждые 24 ч	50% каждые 24 ч	+
Противопротозойные препараты				
#Гидроксихлорохин**	100% по схеме	100% по схеме	100% по схеме	+

Примечание: * — проценты указаны по отношению к разовой дозе; ** — "+" — требуется коррекция дозы, при тяжелой печеночной недостаточности целесообразно воздержаться от применения препарата; "—" — изменения дозировки не требуется. Не применяется — противопоказан при нарушениях функции печени

Клиренс креатинина у мужчин может быть рассчитан по формуле:

$$\text{Клиренс креатинина (мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{идеальная масса тела (кг)}}{0,8 \times \text{креатинин сыворотки крови (мкмоль/л)}}$$

Клиренс креатинина для женщин = 0,85 x клиренс креатинина для мужчин.

Приложение Г9. Рекомендации по АБТ ИЭ, вызванного группой зеленящих стрептококков или *S.bovis*

Антибактериальная терапия [4]	Дозы и пути введения	Длительность (нед.)	Класс/уровень	Класс ^а /уровень ^б ЕОК	Комментарий
Изоляты стрептококка чувствительные к пенициллинам (МПК ≤0,125 мг/л)					
Стандартная терапия: 4 нед.					
Бензилпенициллин** или #Ампициллин** или Цефтриаксон**	12-18 млн Ед/день в/в в 4-6 введений или продленная инфузия 100-200 мг/кг/сут. в/в в 4-6 введений 2 г/сут. в/в или в/м один раз в сутки	4 4 4	УУР В УДД 1 УУР В УДД 1 УУР В УДД 1	IB IB IB	Схема терапии предпочтительна у пациентов старше 65 лет, у пациентов с болезнями почек, у пациентов с потерей функции вестибулокохлеарного (VIII) черепного нерва Для ИЭ ПК 6 нед. Цефтриаксон** предпочтителен для амбулаторной терапии
Стандартная терапия: 2 нед.					
Бензилпенициллин** или Цефтриаксон** + #Гентамицин** ^с или Нетилмицин	12-18 млн Ед/день в/в в 4-6 введений или продленная инфузия 2г/сутки в/в или в/м один раз в сутки 3 мг/кг/сут. в/в или в/м один раз в сутки 4-5 мг/кг/сут. один раз в сутки	2 2 2 2	УУР В УДД 1 УУР В УДД 1 УУР В УДД 1 УУР В УДД 1	IB IB IB IB	Схема рекомендована только для пациентов с ИЭ НК с нормальной функцией почек
У пациентов с аллергией на бета-лактамы антибактериальные препараты ^д					
Ванкомицин** ^е	30 мг/кг/сут. в/в в 2 введения	4	УУР С УДД 1	IC	Для ИЭ ПК 6 нед.
Изоляты стрептококка чувствительные при повышенной экспозиции (МПК пенициллина=0,250-2 мг/л) ^г					
Стандартная терапия					
Бензилпенициллин** или Цефтриаксон** + #Гентамицин** ^с	12-18 млн Ед/день в/в в 4-6 введений или продленная инфузия 2 г/сут. в/в или в/м один раз в сутки 3 мг/кг/сут. в/в или в/м один раз в сутки	2 2 2	УУР В УДД 1 УУР В УДД 1 УУР В УДД 1	IB IB IB	Для ИЭ ПК 6 нед.
У пациентов с аллергией на бета-лактамы антибактериальные препараты ^д					
#Ванкомицин** ^е + #Гентамицин** ^с	30 мг/кг/сут. в/в в 2 введения 3 мг/кг/сут. в/в или в/м один раз в сутки	4 2	УУР С УДД 1 УУР С УДД 1	IC IC	Для ИЭ ПК 6 нед.

Примечание: ^а — класс рекомендации, ^б — уровень доказательности, ^с — концентрация #гентамицина** в сыворотке и функция почек должны мониторироваться 1 раз в неделю, концентрация #гентамицина** в сыворотке до введения суточной дозы должна составлять менее 1 мг/л, после введения суточной дозы (пиковая, через 1 час после введения) 10-12 мг/л [333], ^д — десенсибилизация к пенициллинам может быть выполнена у стабильных пациентов, ^е — уровень ванкомицина** в сыворотке должен быть 10-15 мг/л до введения очередной дозы, однако некоторые эксперты предлагают увеличить дозу #ванкомицина** до 45-60 мг/кг/сут. в/в в 2-3 введения, чтобы достичь концентрации в сыворотке 15-20 мг/л как при стафилококковом ИЭ. Однако доза #ванкомицина** может превышать 2 г/сут. только при условии пиковой концентрации #ванкомицина** не >30-45 мг/мл, ^г — при выявлении изолятов с МПК пенициллина >2 мг/л тактика лечения как при энтерококковом ИЭ.

Сокращения: в/в — внутривенный, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИЭ НК — инфекционный эндокардит нативного клапана, ИЭ ПК — инфекционный эндокардит протеза клапана, МПК — минимальная подавляющая концентрация, УДД — уровень достоверности доказательств, УУР — уровень убедительности рекомендаций.

Приложение Г10. Рекомендации по АБТ стафилококкового ИЭ

Антибактериальная терапия [4, 274]	Дозы и пути введения	Длительность (нед.)	Класс/уровень	Класс ^а /уровень ^б ЕОК	Комментарий
ИЭ нативного клапана					
MSSA					
#Оксациллин** или	12 г/сут. в/в в 4-6 введений	4-6	УУР В УДД 1	IB	Комбинация с #гентамицином** не показана из-за увеличения нефротоксичности при отсутствии преимуществ по сравнению с монотерапией
Цефазолин**	6 г/сут. в/в в 3-4 введения	4-6	УУР В УДД 1	IB	
Альтернативная терапия #Ко-тримоксазол** ^с + Клиндамицин**	Сульфаметоксазол 4800 мг/сут. +Триметоприм 960 мг/сут. в/в в 4-6 введений 1800 мг/сут. в/в в 3 введения	1 нед. в/в, далее 5 нед. перорально 1	УУР С УДД 3 УУР С УДД 3	IIB C IIB C	Для <i>S.aureus</i>
У пациентов с аллергией на бета-лактамы антибактериальные препараты ^g или MRSA					
#Ванкомицин** ^d	30-60 мг/кг/сутки в/в в 2-3 введения	4-6	УУР В УДД 1	IB	
Альтернативная терапия #Даптомицин** ^f	10 мг/кг/сут. в/в один раз в сутки	4-6	УУР С УДД 2	IIa C	Даптомицин** имеет преимущества по сравнению с ванкомицином** при бактериемии вызванной MSSA и MRSA с МПК ванкомицина** >1 мг/л
Альтернативная терапия #Ко-тримоксазол** ^с + Клиндамицин**	Сульфаметоксазол 4800 мг/сут. +Триметоприм 960 мг/сут. в/в в 4-6 введений 1800 мг/сут. в/в в 3 введения	1 нед. в/в, далее 5 нед. перорально 1	УУР С УДД 3 УУР С УДД 3	IIB C IIB C	Для <i>S. aureus</i>
ИЭ протезированного клапана					
MSSA					
#Оксациллин** + #Рифампицин** ^e + #Гентамицин**	12 г/сут. в/в в 4-6 введений 900-1200 мг в/в или перорально в 2-3 введения 3 мг/кг/сут. в/в или в/м один раз в сутки	≥6 ≥6 2	УУР В УДД 1 УУР В УДД 1 УУР В УДД 1	IB IB IB	Рифампицин** добавить на 3-5-й день
У пациентов с аллергией на бета-лактамы антибактериальные препараты ^g или MRSA					
#Ванкомицин** ^d + Рифампицин** ^e + #Гентамицин**	30 мг/кг/сут. в/в в 2-3 введения 900-1200 мг в/в или перорально в 2-3 введения 3 мг/кг/сут. в/в или в/м один раз в сутки	≥6 ≥6 2	УУР В УДД 1 УУР В УДД 1 УУР В УДД 1	IB IB IB	Цефалоспорины (цефазолин** 6 г/сут. или цефотаксим** 6 г/сут. в/в в 3 введения) рекомендованы для пациентов с аллергией на пенициллины (кроме реакций немедленного типа), вызванным штаммами MSSA. Рифампицин** добавить на 3-5-й день

Примечание: ^а — класс рекомендации, ^б — уровень доказательности, ^с — концентрация #ко-тримоксазола** и почечная функция должны мониторироваться 1 раз в неделю (при почечной недостаточности 2 раза в неделю), ^д — минимальная сывороточная концентрация для ванкомицина** должна составлять ≥20 мг/л. Отношение ПФК/МПК для ванкомицина** при инфицировании MRSA должно составлять >400, ^е — рифампицин** повышает печеночный метаболизм многих препаратов, в частности варфарина**, ^ф — определение креатинфосфокиназы 1 раз в неделю. Некоторые эксперты предлагают добавлять фосфомоцицин** (2 г каждые 6 часов в/в) для усиления активности и профилактики развития резистентности к даптомицину**, ⁹ — десенсибилизация к пенициллинам может быть выполнена у стабильных пациентов.

Сокращения: в/в — внутривенный, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИЭ НК — инфекционный эндокардит нативного клапана, ИЭ ПК — инфекционный эндокардит протеза клапана, МПК — минимальная подавляющая концентрация, УДД — уровень достоверности доказательств, УУР — уровень убедительности рекомендаций, MSSA — метициллинчувствительный золотистый стафилококк, MRSA — метициллинрезистентный золотистый стафилококк.

Приложение Г11. Рекомендации по АБТ энтерококкового ИЭ

Антибактериальная терапия [4]	Дозы и пути введения	Длительность (нед.)	Класс/уровень	Класс ^a /уровень ^b ЕОК	Комментарий/Ссылки
Энтерококки, чувствительные к бета-лактамам антибактериальным препаратам и #гентамицину** (для #гентамицин** резистентных штаммов см. c,d,e)					
#Амоксициллин** или #Ампициллин** + #Гентамицин**	200 мг/кг/сут. в/в в 4-6 введений 3 мг/кг/сут. в/в или в/м один раз в сутки	4-6 2-6	УУР В УДД 1 УУР В УДД 1	IB IB	Для ИЭ ПК или при продолжительности симптомов >3 мес. — терапия 6 нед. [1, 104, 105, 334, 335]
#Амоксициллин** или #Ампициллин** + Цефтриаксон**	200 мг/кг/сут. в/в в 4-6 введений 4 г/сут. в/в или в/м в 2 введения	6 6	УУР В УДД 1 УУР В УДД 1	IB IB	Данная комбинация активна в отношении <i>E. faecalis</i> с или без высокой резистентности к гентамицину**. Является комбинацией выбора в отношении изолятов <i>E. faecalis</i> с высокой резистентностью к гентамицину**. Данная комбинация не активна в отношении <i>E. faecium</i>
Ванкомицин** + #Гентамицин**	30 мг/кг/сут. в/в в 2 введения 3 мг/кг/сут. в/в или в/м один раз в сутки	6 6	УУР С УДД 1 УУР С УДД 1	IC IC	Для ИЭ ПК 6 нед.

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — при высокой резистентности к #гентамицину** (МПК >500 мг/л): при чувствительности к стрептомицину**, заменить на стрептомицин** 15 мг/кг/сут. в 2 введения, ^d — при резистентности к бета-лактамам антибактериальным препаратам (1) из-за продукции бета-лактамазы — ампициллин** заменить на ампициллин+[сульбактам]**, (2) за счет связывания с пенициллин-связывающими белками РВР5 — использовать ванкомицин**, ^e — при мультирезистентности (к бета-лактамам антибактериальным препаратам, #гентамицину** и ванкомицину**) возможно использование (1) #даптомицина** 10 мг/кг/сут. с #ампициллином** 200 мг/кг/сут. в/в в 4-6 введений (2) линезолида** 600 мг 2 раза в день в/в или перорально ≥8 нед. (ЕОК IIaC УУР С УДД 3).

Сокращения: ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИЭ НК — инфекционный эндокардит нативного клапана, ИЭ ПК — инфекционный эндокардит протеза клапана, МПК — минимальная подавляющая концентрация, УУР — уровень убедительности рекомендаций, УДД — уровень достоверности доказательств.

Приложение Г12. Рекомендации по АБТ ИЭ с отрицательной гемокультурой

Возбудитель	Предполагаемая терапия [4]	Исходы лечения
<i>Brucella spp.</i>	Доксициклин** 200 мг/сут. + #ко-тримоксазол** 960 мг каждые 12 ч + рифампицин** (300-600 мг/сут.) на 3-6 мес. перорально	Лечение считается успешным при титре антител <1:60 Некоторые авторы рекомендуют добавить гентамицин**/стрептомицин** (15 мг/кг/сут. в 2 введения) первые 3 нед.
<i>C. burnetii</i> (лихорадка Ку)	Доксициклин** 200 мг/сут. + #гидроксихлорохин** (200-600 мг/сут.) перорально (продолжительность терапии >18 мес.)	Лечение считается успешным при титре IgG <1:200, а IgA и IgM <1:50
<i>Bartonella spp.</i> ^b	Доксициклин** 100 мг каждые 12 ч на 4 нед. + #гентамицин** 3 мг/сут. в/в 2 нед.	Успешное лечение ≥ 90%
<i>Legionella spp.</i>	#левофлоксацин** 500 мг каждые 12 ч в/в или перорально ≥6 нед. Или #кларитромицин** 500 мг каждые 12 ч в/в на 2 нед., далее перорально еще 4 нед. + рифампицин** 300-1200 мг/сут.	Оптимальная медикаментозная терапия неизвестна
<i>Mycoplasma spp.</i>	#левофлоксацин** 500 мг/каждые 12 ч в/в или перорально ≥6 мес. ^c	Оптимальная медикаментозная терапия неизвестна
<i>T. whipplei</i> ^d	Доксициклин** (200 мг/сут.) + #гидроксихлорохин** (200-600 мг/сут. перорально ≥18 мес.	Длительная терапия, оптимальная продолжительность неизвестна

Примечание: ^a — доксициклин** с #гидроксихлорохином** (необходимо мониторировать уровень #гидроксихлорохина** в сыворотке) превосходит по эффекту монотерапию доксициклином**, ^b — есть единичные исследования с режимами терапии, включающие аминопенициллины (#ампициллин** 12 г/сут. в/в) или цефалоспорины (цефтриаксон** 2 г/сут.) в комбинации с аминогликозидами (#гентамицин** или нетилицин). Дозы аналогичны лечению стрептококкового и энтерококкового ИЭ, ^c — #левофлоксацин** и #моксифлоксацин** обладают большей активностью против внутриклеточных патогенов по сравнению с #ципрофлоксацином**, ^d — лечение болезни Уиппла остается эмпирическим. При поражении центральной нервной системы к доксициклину** добавляют сульфадиазин 1,5 г каждые 6 ч перорально. Альтернативная терапия цефтриаксон** 2 г/сут. в/в 2-4 нед. или бензилпенициллин** 2 млн Ед каждые 4 ч и стрептомицин 1 г каждые 24 ч в/в 2-4 нед. далее #ко-тримоксазол** 800 мг каждые 12 ч перорально.

Сокращение: Ig — иммуноглобулин.

Приложение Г13. Рекомендации по эмпирической АБТ

Антибактериальная терапия [4]	Дозы и пути введения	Класс/уровень	Класс ^a /уровень ^b ЕОК	Комментарий
Внебольничный ИЭ или поздний (≥12 мес. после операции) ИЭ ПК				
#Ампициллин** + #Оксациллин** + #Гентамицин** ^c	12 г/сут. в/в в 4-6 введений 12 г/сут. в/в в 4-6 введений 3 мг/кг/сут. в/в или в/м в 1 введение	УУР С УДД 3	IIaC	Пациенты с КНИЭ должны лечиться совместно с врачом — клиническим фармакологом
#Ванкомицин** ^{c,d} + #Гентамицин** ^c	30-60 мг/кг/сут. в/в в 2-3 введения 3 мг/кг/сут. в/в или в/м один раз в сутки	УУР С УДД 2	IIbC	Для пациентов с аллергией на пенициллины
Ранний ИЭ ПК (<12 мес. после операции) или нозокомиальный или ИЭ ассоциированный с оказанием медицинской помощи				
Ванкомицин** ^c + #Гентамицин** ^c + #Рифампицин**	30-60 мг/кг/сут. в/в в 2 введения 3 мг/кг/сут. в/в или в/м один раз в сутки 900-1200 мг в/в или перорально в 2-3 введения	УУР С УДД 2	IIbC	Рифампицин** только для ИЭ ПК. Рифампицин** добавляется к терапии на 3-5-й день. При ИЭ ассоциированным с медицинским вмешательством некоторыми экспертами рекомендовано (при условии, что >5% инфекция вызвана MRSA) использовать комбинацию оксациллина** с ванкомицином** до определения чувствительности <i>S. aureus</i> к оксацилину**

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — обязательное мониторирование концентраций в сыворотке крови для ванкомицина** и гентамицина**, ^d — при наличии подострого ИЭ НК в целях эмпирического охвата *S. aureus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, HACEK может быть назначена комбинация ампициллин + [сульбактам] в сочетании с ванкомицином [18].

Сокращения: ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИЭ НК — инфекционный эндокардит нативного клапана, ИЭ ПК — инфекционный эндокардит протеза клапана, КНИЭ — культуронегативный инфекционный эндокардит, МПК — минимальная подавляющая концентрация, УУР — уровень убедительности рекомендаций, УДД — уровень достоверности доказательств, MRSA — метициллинрезистентный штамм *S. aureus*.

Приложение Г14. Критерии, определяющие возможность перехода на внебольничную парентеральную АБТ ИЭ

Фаза лечения	Рекомендации по применению
Критическая (0-2 нед.)	Осложнения развиваются в эту фазу Предпочтительна госпитализация Рассмотреть амбулаторную парентеральную терапию, если: возбудитель группы зеленящего стрептококка или <i>S. bovis</i> ^a , нативный клапан ^b , пациент стабилен, нет осложнений
Продолжение (после двух недель)	Рассмотреть амбулаторную парентеральную терапию, если пациент стабилен Не рассматривать, если у пациента: сердечная недостаточность, значимые изменения при ЭхоКГ, неврологические симптомы или нарушение функции почек
Амбулаторная парентеральная антибиотикотерапия	Обучить медицинский персонал и пациента Регулярная оценка после выписки (медсестры ежедневно, врачи ^c 1-2 раза в нед.) ^d Предпочитать программу введения АБТ под контролем врача, а не введение в домашних условиях

Примечание: ^a — для других патогенов проконсультироваться с врачом-инфекционистом, ^b — при позднем эндокардите протеза клапана, рекомендуется консультация врача-инфекциониста, ^c — предпочтительна "Команда эндокардита", ^d — врач общей практики может посещать пациента раз в нед., если нужно.

Сокращения: АБТ — антибактериальная терапия ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование.

Приложение Г15. Критерии перехода на пероральную АБТ

Параметр	Комментарий
Локализация	Левосторонний ИЭ
Возбудитель	<i>Streptococcus spp.</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>CoNS</i>
Внутривенная АБТ	>10 дней всего и не <1 нед. после операции на сердце
Лихорадка	T <38,8° C >2 дней
Маркеры воспаления	СРБ <25% от максимального или <40 мг/л; Лейкоциты <15*10 ⁹ /л
ТТ ЭхоКГ и ЧП ЭхоКГ	Отсутствие признаков абсцедирования, нарастания клапанной регургитации, перикардита, миокардита
Отсутствие сопутствующей патологии	Программный диализ, инфаркт головного мозга, ХОБЛ, СД, инфекции других локализаций, требующих в/в введения АБТ. Сохранная функция ЖКТ (абсорбция)
Отсутствие осложнений	Неконтролируемая инфекция, СН, значимые нарушения ритма и проводимости, поражение головного мозга, эмболические осложнения, ОПП, абсцессы селезенки. Отсутствие показаний для оперативного лечения

Сокращения: АБТ — антибактериальная терапия, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ОПП — острое повреждение почек, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, ТТ ЭхоКГ — трансторакальное эхокардиографическое исследование, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧП ЭхоКГ — чреспищеводное эхокардиографическое исследование, *CoNS* — коагулазонегативные стафилококки.

Приложение Г16. Возможные режимы пероральной АБТ

Возбудитель	Схемы антибактериальной терапии [170, 274]
Пенициллин- и <i>MSSA</i> и <i>CoNS</i>	- Амоксициллин** 1 г х 4 р/д + #Фузидовая кислота 0,75 г х 2 р/д (#рифампицин** 600 мг х 2 р/д) - Линезолид** 600 мг х 2 р/д + #Фузидовая кислота 0,75 г х 2 р/д (#рифампицин** 600 мг х 2 р/д)
<i>MSSA</i> (пенициллиназопродуцирующие) и <i>CoNS</i>	Линезолид** 600 мг х 2 р/д + #Фузидовая кислота 0,75 г х 2 р/д (#рифампицин** 600 мг х 2 р/д)
<i>MRSA</i> и <i>CoNS</i>	Линезолид** 600 мг х 2 р/д + #Фузидовая кислота 0,75 г х 2 р/д (#рифампицин** 600 мг х 2 р/д)
<i>Enterococcus faecalis</i>	#Амоксициллин** 1 г х 4 р/д + #рифампицин** 600 мг х 2 р/д (#моксифлоксацин** 0,4 г х 1 р/д) - Линезолид** 600 мг х 2 р/д + #рифампицин** 600 мг х 2 р/д (#моксифлоксацин** 0,4 г х 1 р/д)
<i>Streptococcus spp.</i> МПК пенициллина <1 мг/л	#Амоксициллин** 1 г х 4 р/д + #рифампицин** 600 мг х 2 р/д (#моксифлоксацин** 0,4 г х 1 р/д) - Линезолид** 600 мг х 2 р/д + #рифампицин** 600 мг х 2 р/д (#моксифлоксацин** 0,4 г х 1 р/д)
<i>Streptococcus spp.</i> МПК пенициллина >1 мг/л	- Линезолид** 600 мг х 2 р/д + #рифампицин** 600 мг х 2 р/д #Моксифлоксацин** 0,4 г х 1 р/д + #рифампицин** 600 мг х 2 р/д (клиндамицин** 600 мг * 3 р/д)

Сокращения: МПК — минимальная подавляющая концентрация, *CoNS* — коагулазонегативные стафилококки.

Приложение Г17. Показания и время хирургического вмешательства при левостороннем ИЭ НК и ПК

Показания к хирургическому вмешательству	Время	Класс/уровень	Класс ^а /уровень ^б ЕОК
1. Сердечная недостаточность			
Аортальный или митральный ИЭ НК или ИЭ ПК с тяжелой острой регургитацией, обструкцией или фистулой, ведущим к рефрактерному отеку легких или кардиогенному шоку	Экстренно	УУР В УДД 1	IB
Аортальный или митральный ИЭ НК или ИЭ ПК с тяжелой острой регургитацией, обструкцией, вызывающий симптомы сердечной недостаточности или эхокардиографические признаки плохой гемодинамики	Неотложно	УУР В УДД 1	IB
2. Неконтролируемая инфекция			
Локально неконтролируемая инфекция (абсцесс, псевдоаневризма, фистула, растущая вегетация)	Неотложно	УУР В УДД 1	IB
Инфекция, вызванная микромицетами или полирезистентными бактериальными возбудителями	Неотложно/ отложить	УУР С УДД 2	IC
Персистирующие положительные результаты микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность, несмотря на адекватную антибиотикотерапию и контроль фокусов септических метастазов	Неотложно	УУР В УДД 3	IIaB
ИЭ ПК, вызванный стафилококками или не- <i>HACEK</i> грамотрицательными бактериями	Неотложно/ отложить	УУР С УДД 3	IIaC
3. Профилактика эмболии			
Аортальный или митральный ИЭ НК или ИЭ ПК с персистирующими вегетациями >10 мм после хотя бы одного эпизода эмболии, несмотря на адекватную антибиотикотерапию	Неотложно	УУР В УДД 1	IB
Аортальный или митральный ИЭ НК с вегетациями >10 мм, ассоциированными с тяжелым стенозом или регургитацией, и низким операционным риском	Неотложно	УУР В УДД 3	IIaB
Аортальный или митральный ИЭ НК или ИЭ ПК с изолированными очень большими вегетациями (>30 мм)	Неотложно	УУР В УДД 3	IIaB
Аортальный или митральный ИЭ НК или ИЭ ПК с изолированными большими вегетациями (>15 мм) и отсутствием других показаний к хирургическому вмешательству	Неотложно	УУР С УДД 3	IIbC

Примечания: экстренное хирургическое вмешательство — в течение 24 ч, неотложное — в течение нескольких дней, отложить — как минимум через 1-2 нед. антибиотикотерапии, ^а — класс рекомендации, ^б — уровень доказательности

Сокращения: ИЭ НК — инфекционный эндокардит нативного клапана, ИЭ ПК — инфекционный эндокардит протеза клапана, УУР — уровень убедительности рекомендаций, УДД — уровень достоверности доказательств, *HACEK* — *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus*, *Haemophilus influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, *Kingella denitrificans*.

Приложение Г18. Калькулятор оценки риска развития эмболических осложнений в течение 6 мес. у пациентов с ИЭ

Клинические данные	Возраст	Годы
	СД	(0 — нет; 1 — есть)
	ИЭ в анамнезе	(0 — нет; 1 — есть)
	ФП	(0 — нет; 1 — есть)
Эхокардиографические данные	Вегетация >0 до ≤10 мм	(0 — нет; 1 — есть)
	Вегетация >10 мм	(0 — нет; 1 — есть)
Микробиологические данные	<i>S. aureus</i>	(0 — нет; 1 — есть)
КАЛЬКУЛЯТОР РИСКА [201]		
Время (Дни)		Эмболический риск
1		0%
2		0%
3		0%
4		0%
5		0%
6		0%
7		0%
10		0%
11		1%
12		1%
13		1%
14		1%
18		1%
19		1%
23		1%
28		1%
35		1%
47		1%
48		1%
180		1%

Примечание: при поступлении необходимо собрать следующие клинические, эхокардиографические и микробиологические данные у пациентов с ИЭ.

Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий.

Приложение Г19. Факторы, связанные с высокой частотой рецидива ИЭ

• Неадекватное лечение антибиотиками (препарат, доза, длительность)
• Резистентные микроорганизмы, например, <i>Brucella spp.</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>Chlamydia spp.</i> , <i>Mycoplasma spp.</i> , <i>Mycobacterium spp.</i> , <i>Bartonella spp.</i> , <i>Coxiella Burnetii</i> , грибы
• Полимикробная инфекция у внутривенных наркоманов
• Эмпирическая антимикробная терапия по поводу ИЭ с отрицательной гемокультурой
• Перианнулярное распространение поражения
• ИЭ ПК
• Персистирующие метастатические очаги инфекции (абсцессы)
• Резистентность к принятым антибактериальным режимам
• Положительное микробиологическое (культуральное) исследование с клапанов
• Сохранение лихорадки к семнадцатому дню после операции
• Программный диализ

Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, ИЭ ПК — инфекционный эндокардит протеза клапана.

Приложение Г20. Предрасполагающие болезни сердца с наиболее высоким риском развития ИЭ, которым следует проводить профилактику перед вмешательствами высокого риска

Рекомендации	Класс/уровень	Класс ^a /уровень ^b EOK
Антибиотикопрофилактика должна рассматриваться у пациентов с самым высоким риском ИЭ: 1. Пациенты с любыми протезами клапанов, включая транскатетерные, или после применения любого искусственного материала для восстановления клапана; 2. Пациенты с уже имевшим место ИЭ; 3. Пациенты с ВПС: (а) любой тип "синего" ВПС; (б) любой тип ВПС, для коррекции которого применялся искусственный материал, помещенный хирургически или чрескожно, до 6 мес. после вмешательства или пожизненно, если есть остаточный сброс крови или регургитация.	УУР С УДД 3	IIaC
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при остальных формах клапанных или других ВПС	УУР С УДД 4	IIIC

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ВПС — врожденный порок сердца, ИЭ — инфекционный эндокардит, УУР — уровень убедительности рекомендаций, УДД — уровень достоверности доказательств.

Приложение Г21. Неспецифические профилактические меры у пациентов высокого и умеренного риска развития ИЭ

Эти меры должны быть применены к общей популяции и особенно усилены у пациентов высокого риска инфекционного эндокардита:
Строгая кожная и зубная гигиена. Дважды в год санация ротовой полости у пациентов высокого риска и раз в год у остальных
Дезинфекция ран
Эрадикация или подавление хронического бактериального носительства: кожа, мочевыводящие пути
Антибактериальная терапия для лечения любого очага бактериальной инфекции
Запрет на бесконтрольный прием антибактериальных препаратов без назначения врача
Не осуществлять пирсинг и нанесение татуировок
Снизить использование инфузионных катетеров и инвазивных процедур, когда возможно. Предпочтение периферических катетеров перед центральными и систематически менять периферический катетер через 3-4 дня. Строгое следование уходу за центральными и периферическими канюляционными устройствами

Приложение Г22. Рекомендуемая профилактика перед стоматологическими вмешательствами высокого риска у пациентов высокого риска развития ИЭ [336]

Ситуация	Антибактериальный препарат	Одна доза за 30-60 мин до вмешательства
Пероральный прием	Амоксициллин**	2 г внутрь
Пероральный прием невозможен	Ампициллин**	2 г в/м или в/в
	Цефазолин** или Цефтриаксон**	1 г в/м или в/в
	Цефалексин**	2 г внутрь
Пероральный прием — аллергия на пенициллин или ампициллин	Азитромицин** или Кларитромицин**	500 мг внутрь
	Доксициклин**	100 мг внутрь
	Цефазолин** или Цефтриаксон**	1 г в/м или в/в

Примечание: цефалоспорины не следует использовать у пациентов с анафилаксией, ангионевротическим отеком или крапивницей после приема пенициллины широкого спектра действия или ампициллина** ввиду перекрестной чувствительности.

Приложение Г23. Рекомендации по антибиотикопрофилактике локальных и системных инфекций перед сердечно-сосудистыми вмешательствами

Рекомендации	Класс/уровень	Класс ^а / уровень ^б ЕОК
Преоперационный скрининг носового носительства <i>S. aureus</i> рекомендуется перед элективным кардиохирургическим вмешательством с целью лечения носителей	УУР В УДД 1	IA
Периоперационная профилактика рекомендуется перед установкой ПЭКС*** или ИКД***	УУР В УДД 1	IB
Потенциальные источники сепсиса должны быть элиминированы за две недели до имплантации протеза клапана или другого внутрисердечного или внутрисосудистого инородного материала, исключая экстренные вмешательства	УУР С УДД 3	IIaC
Периоперационная профилактика должна быть рассмотрена у пациентов, подвергающихся хирургической или транскатетерной имплантации протеза клапана, внутрисосудистого протеза или другого инородного материала	УУР С УДД 3	IIaC
Систематическое локальное лечение без скрининга <i>S. aureus</i> не рекомендуется	УУР С УДД 4	IIIC

Примечание: ^а — класс рекомендации, ^б — уровень доказательности.

Сокращения: ПЭКС*** — постоянные электроды для имплантируемых электрокардиостимуляторов, ИКД*** — имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, УУР — уровень убедительности рекомендаций, УДД — уровень достоверности доказательств.



ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)
ISSN 2782-2257 (online)

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО



Председатель редакционного
совета

Шляхто
Евгений Владимирович



Главный
редактор

Дупляков
Дмитрий Викторович





Российское
кардиологическое
общество

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО



24–25 МАРТА 2023 | САРАТОВ

26–27 МАЯ 2023 | ТЮМЕНЬ

15–16 СЕНТЯБРЯ 2023 | ОМСК

3–4 НОЯБРЯ 2023 | КРАСНОДАР