

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Высококчувствительный тропонин I,
как предиктор дисфункции ЛЖ

Прогностическая значимость параметров
сосудистого ремоделирования в развитии
неблагоприятных кардиоваскулярных событий

Особенности ранней динамики
эхокардиографических показателей
у онкологических пациентов

Клинический случай фибрилляции предсердий
у пациентки с раком легкого

Боль в груди: обзор современных принципов
и подходов к оказанию первой помощи

Российский консенсус по диагностике и лечению
пациентов со стенозом сонных артерий

Мишени для профилактики коморбидности
сердечно-сосудистых и онкологических
заболеваний

Исследование факторов риска ССЗ у пациентов,
перенесших комплексное лечение по поводу
краниальных и краниоспинальных опухолей
в детстве

В ФОКУСЕ:

Кардиоонкология



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 (11) 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

Галявич 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

Капиталан 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)

Ревивили 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)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ РЕДАКТОРЫ НОМЕРА

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

Гендлин Г. Е. (Москва) 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 "Силицея-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.*

Научные редакторы *Морозова Е. Ю., Таратухин Е. О.*

Ответственный переводчик *Клещенко 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

Научный секретарь *Замятин К. А.*

e-mail: kazamiatin@yandex.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.roscardio.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 (11) 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 EDITORS OF THE ISSUE

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Gennady E. Gendlin (Moscow) 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

Scientific secretary *Kirill A. Zamiatin*

e-mail: kazamiatin@yandex.ru

Assistant Managing Editors *Evgeny A. Ryzhov, Elena V. Ryzhova*

Scientific Editors *Elena Yu. Morosova, Evgeny O. Taratukhin*

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

Лёвина В. Д., Полтавская М. Г., Чомахидзе П. Ш.,
Мещеряков А. А., Болотина Л. В., Дешкина Т. И.,
Валиулина Д. С., Герасимов А. Н., Андреева О. В.,
Шмелева А. А., Фашафша З. З. А., Левшина А. Р.,
Седов В. П.

Высокочувствительный тропонин I как предиктор
дисфункции левого желудочка при применении
кардиотоксичных противоопухолевых препаратов
для лечения рака молочной железы у больных
с преимущественно низким и промежуточным риском
кардиотоксичности

Кириченко Ю. Ю., Ильгисонис И. С., Левин П. А.,
Беленков Ю. Н.

Прогностическая значимость параметров сосудистого
ремоделирования в развитии неблагоприятных
кардиоваскулярных событий у больных раком желудка

Фашафша З. З. А., Чомахидзе П. Ш., Меситская Д. Ф.,
Суворов А. Ю., Секачева М. И., Поддубская Е. В.,
Тюканова Е. С., Санькова М. В., Озова М. А., Левина В. Д.,
Андреев Д. А., Копылов Ф. Ю.

Особенности ранней динамики эхокардиографических
показателей у онкологических пациентов на фоне
химиотерапии

Мочула О. В., Сулейманова А. С., Сухарева А. Е.,
Рябов В. В., Завадовский К. В.

Взаимосвязь степени повреждения миокарда
по данным магнитно-резонансной томографии сердца
с контрастированием и лабораторных данных у пациентов
с острым инфарктом миокарда

Полянская Е. А., Сидорова К. В., Оберина А. П.,
Лидер Р. Ю., Коротких А. В., Бегларян Ж. Г., Снигур А. А.,
Мухторов О. Ш., Лебедев О. В., Голохвастов С. В.,
Артюхов С. В., Агеев И. И., Рогова А. А., Каличкин И. А.,
Казанцев А. Н.

Результаты тромбэктомии из артерий нижних конечностей
у пациентов с COVID-19 и разной выраженностью
дыхательной недостаточности

Новикова А. И., Полтавская М. Г., Павлова М. Г.,
Чомахидзе П. Ш., Сотников В. М., Потемкина Н. А.,
Быкова А. А., Салпагарова З. К., Фашафша З. З. А.,
Соболева Т. В., Андреева О. В., Желудкова О. Г.,
Андреев Д. А.

Исследование факторов риска сердечно-сосудистых
заболеваний у пациентов, перенесших комплексное
лечение по поводу краниальных и краниоспинальных
опухолей в детстве

ORIGINAL ARTICLES

7 Lyovina V. D., Poltavskaya M. G., Chomakhidze P. Sh.,
Meshcheryakov A. A., Bolotina L. V., Deshkina T. I.,
Valiulina D. S., Gerasimov A. N., Andreeva O. V.,
Shmeleva A. A., Fashafsha Z. Z. A., Levshina A. R.,
Sedov V. P.

High-sensitivity troponin I as a predictor of left ventricular
dysfunction in the use of cardiotoxic anticancer agents
for breast cancer in patients with predominantly low
and moderate risk of cardiotoxicity

14 Kirichenko Y. Yu., Ilgisonis I. S., Levin P. A.,
Belenkov Y. N.

Prognostic value of vascular remodeling parameters
in the development of adverse cardiovascular events
in patients with gastric cancer

22 Fashafsha Z. Z. A., Chomakhidze P. Sh., Mesitskaya D. F.,
Suvorov A. Yu., Sekacheva M. I., Poddubskaya E. V.,
Tyukanova E. S., Sankova M. V., Ozova M. A., Levina V. D.,
Andreev D. A., Kopylov F. Yu.

Early echocardiographic alterations in cancer patients during
chemotherapy

30 Mochula O. V., Suleimanova A. S., Sukhareva A. E.,
Ryabov V. V., Zavadovsky K. V.

Relationship between the degree of myocardial damage
according to contrast-enhanced cardiac magnetic resonance
imaging and laboratory data in patients with acute myocardial
infarction

40 Polyanskaya E. A., Sidorova K. V., Oberina A. P.,
Lider R. Yu., Korotkikh A. V., Beglaryan Zh. G., Snigur A. A.,
Mukhtorov O. Sh., Lebedev O. V., Golokhvastov S. V.,
Artyukhov S. V., Ageev I. I., Rogova A. A., Kalichkin I. A.,
Kazantsev A. N.

Results of thrombectomy in lower-extremity ischemia
in patients with COVID-19 and respiratory failure of different
severity

50 Novikova A. I., Poltavskaya M. G., Pavlova M. G.,
Chomakhidze P. Sh., Sotnikov V. M., Potemkina N. A.,
Bykova A. A., Salpagarova Z. K., Fashafsha Z. Z. A.,
Soboleva T. V., Andreeva O. V., Zheludkova O. G.,
Andreev D. A.

Risk factors for cardiovascular diseases in patients received
complex treatment for cranial and craniospinal tumors
in childhood

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Терещенко С. Н., Черемисина И. А., Сафиуллина А. А.
Эффективность неотона у больных с хронической
сердечной недостаточностью в зависимости
от фракции выброса левого желудочка. Субанализ
исследования BYHEART

Кашталап В. В.

Медикаментозная терапия артериальной гипертензии
и дислипидемии: возможности препарата Липертанс
(на примере клинического наблюдения)

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Чернявский М. А., Иртыга О. Б., Янишевский С. Н.,
Алиева А. С., Самочерных К. А., Абрамов К. Б.,
Вавилова Т. В., Лукьянчиков В. А., Курапеев Д. И.,
Ванюркин А. Г., Чернова Д. В., Шелуханов Н. К.,
Козлынок А. В., Кавтеладзе З. А., Малеванный М. В.,
Виноградов Р. А., Хафизов Т. Н., Иванова Г. Е.,
Жуковская Н. В., Фокин А. А., Игнатиев И. М.,
Карпенко А. А., Игнатенко П. В., Астапов Д. А.,
Семенов В. Ю., Порханов В. А., Крылов В. В.,
Усачев Д. Ю., Светликов А. В., Алекян Б. Г., Акчурин Р. С.,
Чернявский А. М., Конради А. О., Шлякто Е. В.
Российский консенсус по диагностике и лечению
пациентов со стенозом сонных артерий

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Шупенина Е. Ю., Выжигин Д. А., Гаганов Л. Е.,
Новосел Е. О.

Клинический случай фибрилляции предсердий
у пациентки с раком легкого

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Зырянов С. К., Бутранова О. И.

Новые возможности снижения уровня холестерина
липопротеидов низкой плотности: сравнительные
характеристики PCSK9-таргетной терапии

Биркун А. А., Дежурный Л. И.

Боль в груди: обзор современных принципов и подходов
к оказанию первой помощи

Мамедов М. Н., Бадейникова К. К., Каримов А. К.

Мишени для профилактики коморбидности
сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

57 Tereshchenko S. N., Cheremisina I. A., Safiullina A. A.
Effectiveness of neoton in patients with chronic heart failure
depending on the left ventricular ejection fraction.
Sub-analysis of the BYHEART study

68 Kashtalap V. V.
Therapy for hypertension and dyslipidemia: potential
of Lipertans (on the example of a clinical observation)

EXPERT CONSENSUS

76 Chernyavsky M. A., Irtyuga O. B., Yanishevsky S. N.,
Alieva A. S., Samochernykh K. A., Abramov K. B.,
Vavilova T. V., Lukyanchikov V. A., Kurapeev D. I.,
Vanyurkin A. G., Chernova D. V., Shelukhanov N. K.,
Kozlyonok A. V., Kavteladze Z. A., Malevanny M. V.,
Vinogradov R. A., Khafizov T. N., Ivanova G. E.,
Zhukovskaya N. V., Fokin A. A., Ignatiev I. M.,
Karpenko A. A., Ignatenko P. V., Astapov D. A.,
Semenov V. Yu., Porkhanov V. A., Krylov V. V.,
Usachev D. Yu., Svetlikov A. V., Alekyan B. G., Akchurin R. S.,
Chernyavsky A. M., Konradi A. O., Shlyakhto E. V.
Russian consensus statement on the diagnosis and treatment
of patients with carotid stenosis

CLINICAL CASE

87 Shupenina E. Yu., Vyzhigin D. A., Gaganov L. E.,
Novosel E. O.
Atrial fibrillation in a patient with lung cancer: a case report

LITERATURE REVIEWS

93 Zyryanov S. K., Butranova O. I.
New opportunities for lowering low-density lipoprotein
cholesterol: comparative characteristics of PCSK9-targeted
therapy

107 Birkun A. A., Dezhurny L. I.
Chest pain: a review of current principles and approaches
to first aid

115 Mamedov M. N., Badeinikova K. K., Karimov A. K.
Targets for the prevention of comorbidity of cardiovascular
and cancer diseases

Высокочувствительный тропонин I как предиктор дисфункции левого желудочка при применении кардиотоксичных противоопухолевых препаратов для лечения рака молочной железы у больных с преимущественно низким и промежуточным риском кардиотоксичности

Лёвина В. Д.¹, Полтавская М. Г.¹, Чомахидзе П. Ш.¹, Мещеряков А. А.², Болотина Л. В.³, Дешкина Т. И.³, Валиулина Д. С.¹, Герасимов А. Н.¹, Андреева О. В.¹, Шмелева А. А.¹, Фашафша З. З. А.¹, Левшина А. Р.¹, Седов В. П.¹

Цель. Изучить значимость мониторинга высокочувствительного тропонина I (hs-cTnI) для прогнозирования антрацилин-индуцированной дисфункции левого желудочка (ЛЖ) при лечении рака молочной железы у пациенток с промежуточным и низким риском кардиотоксичности (Кт).

Материал и методы. В исследовании принимали участие 49 пациенток с раком молочной железы в возрасте 50±10 лет, которым проводилась неoadъювантная или адъювантная химиотерапия (ХТ), включавшая доксорубин в курсовой дозе 60 мг/м² и средней кумулятивной дозе 251±60 мг/м². Содержание hs-cTnI определяли ультрачувствительным методом до начала ХТ, сразу после каждого цикла антрациклинов (Ац) и у 18 больных также перед введением Ац. Уровень hs-TnI >0,017 нг/мл считали повышенным. Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась до начала ХТ, после окончания Ац и каждые 3 мес. в течение 12 мес. в последующем. Под Кт понимали снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ на ≥10% до <53%.

Результаты. Риск Кт до ХТ оценен как низкий и промежуточный у 96% пациенток. Хотя бы однократное повышение hs-cTnI выявлено у 56,8% больных: до ХТ — у 13,5%, после 1 и 2 курсов Ац — у 13,9%, после 3, 4, 5 и 6 курсов — у 44%, 62%, 71% и 66% пациентов, соответственно. Уровни hs-TnI перед и после введения Ац существенно не различались. Развитие дисфункции ЛЖ наблюдалось у 16,3% пациенток. Прогностическая значимость повышения hs-cTnI на любом сроке ХТ для снижения ФВ ЛЖ составляла: чувствительность — 87,5%, специфичность — 50%, значимость положительного результата — 28%, значимость отрицательного результата — 94,7%. Наиболее тесная связь отмечена между Кт и значением hs-cTnI до начала ХТ ($\beta=0,45$, $p=0,005$) и после 3 курсов Ац ($\beta=0,56$, $p=0,002$).

Заключение. Повышение уровня hs-cTnI до и на фоне терапии Ац у пациенток с невысоким риском Кт обладает прогностической значимостью в отношении развития дисфункции ЛЖ. Исследование hs-cTnI целесообразно проводить до начала терапии, и затем начиная с 3 цикла Ац у всех пациенток независимо от риска Кт.

Ключевые слова: кардиотоксичность, антрациклины, химиотерапия, дисфункция левого желудочка, тропонин, рак молочной железы.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России, Москва; ³МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Лёвина В. Д.* — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины, врач-кардиолог клиничко-диагностического отделения Городская клиническая больница им. С. С. Юдина департамента здравоохранения города Москвы, ORCID: 0000-0002-5859-5583, Полтавская М. Г. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины, врач-кардиолог кардиологического отделения для больных инфарктом миокарда Университетской клинической больницы № 1 КЦ, ORCID:

0000-0003-4463-2897, Чомахидзе П. Ш. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины, врач-кардиолог отделения функциональной диагностики Университетской клинической больницы № 1 КЦ, ORCID: 0000-0003-1485-6072, Мещеряков А. А. — д.м.н., зам. генерального директора по лечебной работе, ORCID: 0000-0002-6009-653X, Болотина Л. В. — д.м.н., врач-онколог, зав. отделением химиотерапии, ORCID: 0000-0003-4879-2687, Дешкина Т. И. — к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии, ORCID: 0000-0002-3371-7548, Валиулина Д. С. — биолог, межклиническая биохимическая лаборатория Центральной лабораторно-диагностической службы КЦ, ORCID: 0000-0002-4250-9468, Герасимов А. Н. — д.ф.-м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской информатики и статистики, ORCID: нет, Андреева О. В. — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-3028-7124, Шмелева А. А. — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-5620-5852, Фашафша З. З. А. — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины, н.с. научно-исследовательского центра мирового уровня "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-5473-3101, Левшина А. Р. — студентка лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-9315-3801, Седов В. П. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, врач-функциональной диагностики отделения функциональной диагностики Университетской клинической больницы № 1 КЦ, ORCID: 0000-0003-2326-9347.

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

Ац — антрациклины, БАБ — бета-адреноблокаторы, БРААС — блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, Кт — кардиотоксичность, ЛЖ — левый желудочек, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ХТ — химиотерапия, ЭхоКГ — эхокардиография, cTn — сердечный тропонин, hs-cTnI — высокочувствительный сердечный тропонин I.

Рукопись получена 06.09.2022

Рецензия получена 23.09.2022

Принята к публикации 26.09.2022



Для цитирования: Лёвина В. Д., Полтавская М. Г., Чомахидзе П. Ш., Мещеряков А. А., Болотина Л. В., Дешкина Т. И., Валиулина Д. С., Герасимов А. Н., Андреева О. В., Шмелева А. А., Фашафша З. З. А., Левшина А. Р., Седов В. П. Высокочувствительный тропонин I как предиктор дисфункции левого желудочка при применении кардиотоксичных противоопухолевых препаратов для лечения рака молочной железы у больных с преимущественно низким и промежуточным риском кардиотоксичности. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(11):5210. doi:10.15829/1560-4071-2022-5210. EDN FQWYGM

High-sensitivity troponin I as a predictor of left ventricular dysfunction in the use of cardiotoxic anticancer agents for breast cancer in patients with predominantly low and moderate risk of cardiotoxicity

Lyovina V. D.¹, Poltavskaya M. G.¹, Chomakhidze P. Sh.¹, Meshcheryakov A. A.², Bolotina L. V.³, Dshkina T. I.³, Valiulina D. S.¹, Gerasimov A. N.¹, Andreeva O. V.¹, Shmeleva A. A.¹, Fashafsha Z. Z. A.¹, Levshina A. R.¹, Sedov V. P.¹

Aim. To study the significance of monitoring high-sensitivity troponin I (hs-cTnI) for predicting anthracycline-induced left ventricular (LV) dysfunction in the treatment of breast cancer in patients with moderate and low risk of cardiotoxicity (CT).

Material and methods. The study involved 49 patients with breast cancer aged 50±10 years who underwent neoadjuvant or adjuvant chemotherapy, which included doxorubicin at a course dose of 60 mg/m² and an average cumulative dose of 251±60 mg/m². The level of hs-cTnI was determined by an ultrasensitive method before the start of chemotherapy, after each course of anthracyclines and in 18 patients before the administration of anthracyclines. The level of hs-cTnI >0,017 ng/ml was considered elevated. Echocardiography was performed before the start of chemotherapy, after the end of anthracycline therapy, and every 3 months for 12 months thereafter. CT was defined as a decrease in LV ejection fraction (EF) by ≥10% to <53%.

Results. CT risk before chemotherapy was considered low and moderate in 96% of patients. An increase in hs-cTnI was detected ≥1 times in 56,8% of patients: before chemotherapy — in 13,5%, after 1 and 2 courses of anthracycline therapy — in 13,9%, after 3, 4, 5 and 6 courses — in 44%, 62%, 71% and 66% of patients, respectively. The levels of hs-cTnI before and after administration of anthracyclines did not differ significantly. The development of LV dysfunction was observed in 16,3% of patients. There were following prognostic significance of an increase in hs-cTnI at any time of chemotherapy for a decrease in LV EF: sensitivity — 87,5%, specificity — 50%, the positive predictive value — 28%, the negative predictive value — 94,7%. The closest relationship was noted between CT and hs-cTnI value before the start of chemotherapy ($\beta=0,45$, $p=0,005$) and after the 3rd course of anthracycline therapy ($\beta=0,56$, $p=0,002$).

Conclusion. An increase in hs-cTnI level before and during anthracycline therapy in patients with a low risk of cardiotoxicity has a prognostic value in relation to the development of left ventricular dysfunction. Hs-cTnI assessment should be performed before the start of therapy, and then starting from the 3rd course of anthracycline therapy in all patients, regardless of the risk of cardiotoxicity.

Keywords: cardiotoxicity, anthracyclines, chemotherapy, left ventricular dysfunction, troponin, breast cancer.

Relationships and Activities: none.

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ²Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow; ³P. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia.

Lyovina V. D.* ORCID: 0000-0002-5859-5583, Poltavskaya M. G. ORCID: 0000-0003-4463-2897, Chomakhidze P. Sh. ORCID: 0000-0003-1485-6072, Meshcheryakov A. A. ORCID: 0000-0002-6009-653X, Bolotina L. V. ORCID: 0000-0003-4879-2687, Dshkina T. I. ORCID: 0000-0002-3371-7548, Valiulina D. S. ORCID: 0000-0002-4250-9468, Gerasimov A. N. ORCID: none, Andreeva O. V. ORCID: 0000-0002-3028-7124, Shmeleva A. A. ORCID: 0000-0002-5620-5852, Fashafsha Z. Z. A. ORCID: 0000-0001-5473-3101, Levshina A. R. ORCID: 0000-0002-9315-3801, Sedov V. P. ORCID: 0000-0003-2326-9347.

*Corresponding author: viktory_p@mail.ru

Received: 06.09.2022 **Revision Received:** 23.09.2022 **Accepted:** 26.09.2022

For citation: Lyovina V. D., Poltavskaya M. G., Chomakhidze P. Sh., Meshcheryakov A. A., Bolotina L. V., Dshkina T. I., Valiulina D. S., Gerasimov A. N., Andreeva O. V., Shmeleva A. A., Fashafsha Z. Z. A., Levshina A. R., Sedov V. P. High-sensitivity troponin I as a predictor of left ventricular dysfunction in the use of cardiotoxic anticancer agents for breast cancer in patients with predominantly low and moderate risk of cardiotoxicity. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5210. doi:10.15829/1560-4071-2022-5210. EDN FQWGM

Ключевые моменты

- Распространенность антрациклин-ассоциированной дисфункции левого желудочка при лечении рака молочной железы с исходно низким и промежуточным риском кардиотоксичности остается достаточно высокой.
- Мониторинг тропонина I с помощью высокочувствительных тестов на фоне терапии антрациклинами у пациентов с невысоким риском кардиотоксичности позволяет прогнозировать дисфункцию левого желудочка с высокой прогностической значимостью отрицательного результата.
- Определение высокочувствительного тропонина I целесообразно до начала и на фоне терапии антрациклинами после достижения кумулятивной дозы 120 мг/м².

При лечении рака молочной железы часто применяются кардиотоксичные препараты — в первую очередь антрациклины (Ац) и трастузумаб, которые мо-

Key messages

- The prevalence of anthracycline-induced left ventricular dysfunction in the treatment of breast cancer with initially low and moderate risk of cardiotoxicity remains quite high.
- Monitoring of troponin I using high-sensitivity tests during anthracycline therapy in patients at low risk of cardiotoxicity predicts left ventricular dysfunction with a high negative predictive value.
- Determination of high-sensitivity troponin I is advisable before and during anthracycline therapy after reaching a cumulative dose of 120 mg/m².

гут вызывать развитие дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и сердечной недостаточности [1, 2]. Несмотря на то, что в настоящее время обычно применяются невысокие кумулятивные дозы Ац, распространенность дисфункции ЛЖ по данным метаанализа 2020г составляет 17% [3]. Обычно фракция выброса (ФВ)

ЛЖ снижается уже после окончания терапии Ац, что определяет необходимость дополнительных визитов для мониторинга эхокардиографии (ЭхоКГ). Другим недостатком ФВ является ее высокая межисследовательская вариативность [1, 4, 5].

Наиболее ранним маркером кардиотоксичности (Кт) может быть сердечный тропонин (сTn) I или T, повышение содержания которого в крови свидетельствует о повреждении миокарда и может предсказывать развитие дисфункции ЛЖ с высокой прогностической значимостью отрицательного результата [3, 4, 6]. Согласно современным рекомендациям, повышение сTn не является основанием для прерывания химиотерапии (ХТ), но указывает на целесообразность более тщательного мониторинга и назначения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (БРААС) и/или бета-адреноблокаторов (БАБ) [1, 2, 6, 7]. Вместе с тем анализ на сTn пока не относится к обязательным методам мониторинга Кт. Его прогностическая значимость при применении низких и средних доз Ац не так очевидна, как при применении высоких доз [3, 8]. Внедрение высокочувствительных тест-систем значительно увеличивает число тропонин-положительных пациентов, что отрицательно сказывается на специфичности прогноза [6]. Продолжают обсуждаться показания, оптимальные сроки и кратность исследования. По мнению экспертов, оно полезно в первую очередь при высоком риске Кт [1, 6], однако высокий риск, как правило, обусловлен имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), либо применением Ац в анамнезе, что само по себе является основанием для назначения кардиопротективной терапии [1, 2, 9].

Целью исследования являлась оценка значимости мониторинга тропонина I, определяемого высокочувствительным методом (hs-cTnI), на фоне Ац-содержащей терапии рака молочной железы для прогнозирования дисфункции ЛЖ при преимущественно низком и промежуточном риске Кт.

Материал и методы

Проспективное наблюдательное неконтролируемое исследование выполнено на базе кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики и отделения функциональной диагностики Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, отделений химиотерапии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ "НМИЦ радиологии" и ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина" Минздрава России. В исследование включали пациенток старше 18 лет с первично операбельным раком молочной железы перед проведением неoadъювантной или адъювантной ХТ с применением Ац. Критериями исключения были ФВ ЛЖ <50%, несинусовый сердечный ритм, ХТ или лучевая терапия в анамнезе, плохая

акустическая доступность при ЭхоКГ. Исследование одобрено комитетом по этике Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Всеми пациентками было подписано информированное согласие.

Осмотр врача-кардиолога и ЭхоКГ выполнялись до начала ХТ, по окончании терапии Ац и затем через 3, 6, 9 и 12 мес. Электрокардиограмму регистрировали до начала и по окончании терапии Ац. Исследование крови на hs-cTnI осуществляли до ХТ, сразу после каждого курса Ац, а у 18 больных — также перед каждым курсом.

Риск Кт оценивали с применением балльной системы, предложенной экспертами Ассоциации специалистов по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (ЕОК) совместно с Международным обществом кардионкологов [9].

Кт определяли как снижение ФВ ЛЖ на $\geq 10\%$ до уровня <53% [1]. При выявлении Кт назначали БРААС и БАБ с титрацией до целевых или максимально переносимых доз, либо увеличивали дозы, если пациентки принимали их ранее.

ЭхоКГ проводилась на аппарате Vivid 7 (General Electric, США). ФВ ЛЖ определяли по методу Симпсона через апикальный доступ.

Для исследования на тропонин образцы крови центрифугировали со скоростью 3000 об./мин в течение 15 мин, сыворотка хранилась при температуре -20°C не >1 мес. Определение уровня hs-cTnI выполняли на анализаторе Advia Centaur XP (Siemens Healthcare Diagnostics) иммунохемилюминесцентным сэндвич-методом. Аналитическая чувствительность теста составляет 0,006 нг/мл. Функциональная чувствительность, которая соответствует минимальной концентрации, определяемой с коэффициентом вариации $\leq 20\%$, составляет 0,017 нг/мл, а с коэффициентом вариации $\leq 10\%$ — 0,003 нг/мл. Уровень hs-cTnI >0,017 нг/мл считали повышенным.

Статистический анализ выполняли при помощи программы IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) для Windows, версия 22. Значения количественных параметров представлены в виде среднего арифметического \pm среднее квадратичное отклонение (Mean \pm SD), а также медианы и квартилей. Отличие распределения от нормального определяли по коэффициентам асимметрии и эксцесса. При сравнении двух групп для частотных переменных использовали точный вариант теста "хи-квадрат" (χ^2), для количественных — критерий Манна-Уитни. Для оценки связи между двумя переменными применяли корреляционный анализ, для прогнозирования — метод линейной регрессии и ROC-анализ. Для всех критериев достоверными считали различия при $p \leq 0,05$. Учитывая некомпактность распределения hs-cTnI по величине, небольшой размер когорты, а также пропуски исследований у ряда пациенток, при анализе использовали также нормализованный показатель

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика пациенток

Показатель	
Возраст, лет	50,3±10
Кумулятивная доза доксорубина, мг/м ²	251,4±60,4
Кумулятивная доза доксорубина, п (%)	
• ≤180 мг/м ²	4 (8,1)
• 240 мг/м ²	37 (75,5)
• 360 мг/м ²	8 (16,3)
Трастузумаб, п (%)	13 (26,5)
Циклофосфамид, п (%)	38 (77,6)
Таксаны, п (%)	40 (81,6)
Левосторонняя лучевая терапия, п (%)	17 (34,7)
Кардиальная патология*, п (%)	6 (12,2)
Артериальная гипертензия, п (%)	23 (46,9)
Сахарный диабет, п (%)	1 (2)
Курение, п (%)	15 (30,6)
Индекс массы тела	26,6±4,4
Окружность талии, см	86,9±12
Прием БРААС до ХТ, п (%)	10 (20,4)
Прием БАБ до ХТ, п (%)	9 (18,4)
ЧСС (уд./мин)	70,2±10,2
Систолическое АД (мм рт.ст.)	125,4±21
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	81±12
ФВ ЛЖ ≤53% до ХТ, п (%)	8 (16,3)

Примечание: * — у 1 пациентки — гипертрофическая кардиомиопатия без обструкции выносящего тракта ЛЖ, у 3 пароксизмальная фибрилляция предсердий, у 1 блокада левой ножки пучка Гиса, у 1 ишемическая болезнь сердца.

Сокращения: АД — артериальное давление, БАБ — бета-адреноблокаторы, БРААС — блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ХТ — химиотерапия, ЧСС — частота сердечных сокращений.

hs-cTnI_{сум}, полученный с помощью метода нелинейного шкалирования.

Результаты

В исследование включено 49 пациенток в возрасте от 30 до 70 лет, характеристика которых приведена в таблице 1. Курсовая доза доксорубина составляла 60 мг/м², кумулятивная доза у 87,7% пациенток — ≤240 мг/м² и у 16,3% — 360 мг/м². Риск Кт до начала ХТ оценен как низкий у 33 (67,3%), промежуточный — у 14 (28,6%) и высокий — у 2 (4,1%) пациенток.

Средний срок наблюдения составил 10,9±4,0 мес. Кт выявлена у 8 (16,3%) пациенток в среднем через 4,7±4,5 мес. по окончании Ац. Им были назначены БРААС и БАБ до окончания наблюдения, в 1 случае приостановлена терапия трастузумабом на 3 нед. и продолжена после восстановления ФВ ЛЖ. У всех пациенток ФВ ЛЖ возросла до ≥53%, у 3 из них — до исходного уровня. Между больными, у которых развилась Кт и теми, у кого ее не было, не выявлено

существенных различий по возрасту, кумулятивной дозе доксорубина, применению циклофосфамида, таксанов и лучевой терапии на левую половину грудной клетки, сердечно-сосудистому анамнезу, традиционным факторам риска ССЗ, частоте фоновой терапии БРААС и БАБ, ФВ ЛЖ и другим показателям ЭхоКГ до начала ХТ, а также по степени риска Кт (табл. 2). Пациентки с Кт значимо отличались от остальных лишь большей частотой назначения трастузумаба (62,5% vs 19,5%, p=0,023) и частотой положительного теста на hs-cTnI до терапии (3 из 8 vs 2 из 41) (табл. 3).

Выполнено 215 исследований hs-cTnI, от 2 до 8 (в среднем — 4,9±2,0) анализов на пациентку. Большинство больных получили 4 курса Ац, поэтому анализы после 5 и 6 курсов выполнены лишь в 8 случаях. Повышение hs-cTnI выявлено ≥1 раза у 25 (56,8%) пациенток: до ХТ — у 5 (13,5%), после первого и второго курсов Ац — у 13,9%, после третьего, четвертого, пятого и шестого курсов — у 44%, 62%, 71% и 66% больных, соответственно. Уровни hs-cTnI перед и после введения доксорубина тесно коррелировали между собой.

Пациентки с Кт и без Кт существенно различались по распространенности повышенного hs-cTnI до начала ХТ, уровню hs-cTnI после 3 курса Ац и по числу проб с повышенным hs-cTnI (табл. 3). Выявлена умеренная корреляционная связь между максимальным повышением hs-cTnI и максимальным снижением ФВ за весь период наблюдения (r=0,413, p=0,005), а также между концентрацией hs-cTnI после третьего и четвертого курсов Ац и величиной снижения ФВ ЛЖ (r≈0,6, p≈0,01).

Значимость повышения hs-cTnI в любой момент времени как предиктора Кт составляла: чувствительность — 87,5%, специфичность — 50%, прогностическая значимость положительного результата — 28%, прогностическая значимость отрицательного результата — 94,7%. По данным ROC-анализа существенная умеренная прогностическая значимость показана для значения hs-cTnI до начала ХТ и начиная с пробы перед 3 курсом Ац на фоне терапии (табл. 4).

При регрессионном анализе наиболее тесная связь отмечена между Кт и значением hs-cTnI до начала ХТ (β=0,45, p=0,005) и после 3 курса Ац (β=0,56, p=0,002). Аналогичные показатели получены для нормализованной величины hs-cTnI_{сум}: β=0,43, p=0,002. При ROC-анализе прогностическое значение hs-cTnI_{сум} также соответствовало результатам анализа реальных показателей (рис. 1), что дало основания полагать, что при увеличении объема выборки мы получили бы схожие результаты.

Обсуждение

В целом ряде работ показано, что повышение cTn на фоне ХТ, включающей высокие дозы Ац, может

Таблица 2

Риск Кт до ХТ

Риск Кт	Больные с Кт, n=8	Больные без Кт, n=41	p
Низкий, n (%)	5 (62,5)	28 (68,3)	н/с
Промежуточный, n (%)	2 (25,0)	12 (29,3)	н/с
Высокий, n (%)	1 (12,5)	1 (2,4)	н/с

Сокращения: Кт — кардиотоксичность, н/с — несущественно.

Таблица 3

Сравнение групп пациенток с Кт и без Кт по уровню и частоте повышения hs-сТnI

Показатель	Кардиотоксичность		p
	Да (n=8)	Нет (n=38)	
Повышение hs-сТnI хотя бы однократно, n (%)	6 (75)	19 (50)	0,051
Повышение hs-сТnI до начала ХТ, n (%)	3 (37,5)	2 (5,3)	0,001
Уровень hs-сТnI после 3 курса Ац	0,03 [0,02;0,04]	0,00 [0,00;0,02]	0,014
Число положительных тестов у 1 больного	2,5 [1,0;6,5]	0,5 [0,00;2,00]	0,033
Максимальный уровень hs-сТnI за весь период, нг/мл	0,04 [0,02;0,06]	0,01[0,00;0,04]	0,052

Сокращения: Ац — антрациклины, ХТ — химиотерапия, hs-сТnI — высокочувствительный сердечный тропонин I.

Таблица 4

ROC-анализ для прогноза Кт в зависимости от значения hs-сТnI

	Площадь под ROC-кривой
hs-сТnI исходно	0,728
hs-сТnI после 1 курса Ац	0,502
hs-сТnI до 2 курса Ац	0,692
hs-сТnI после 2 курса Ац	0,611
hs-сТnI до 3 курса Ац	0,764
hs-сТnI после 3 курса Ац	0,880
hs-сТnI до 4 курса Ац	0,854
hs-сТnI после 4 курса Ац	0,736
hs-сТnI после 5 курса Ац	0,750
hs-сТnI после 6 курса Ац	0,800
hs-сТnIсум	0,765

Сокращения: Ац — антрациклины, hs-сТnI — высокочувствительный сердечный тропонин I.

служить предиктором левожелудочковой дисфункции, сердечной недостаточности и других серьезных сердечно-сосудистых осложнений [3, 4]. По данным Cardinale D, et al. наиболее значимым было раннее и неоднократное обнаружение повышенного сТn, а наихудший прогноз определялся у пациентов с его персистирующим повышением через месяц после окончания терапии Ац [4]. Назначение таким больным ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и/или БАБ позволяло предупреждать развитие дисфункции ЛЖ [4, 7]. Тест демонстрировал высокую прогностическую значимость отрицательного результата, что позволяло рекомендовать его для скрининга [4, 6].

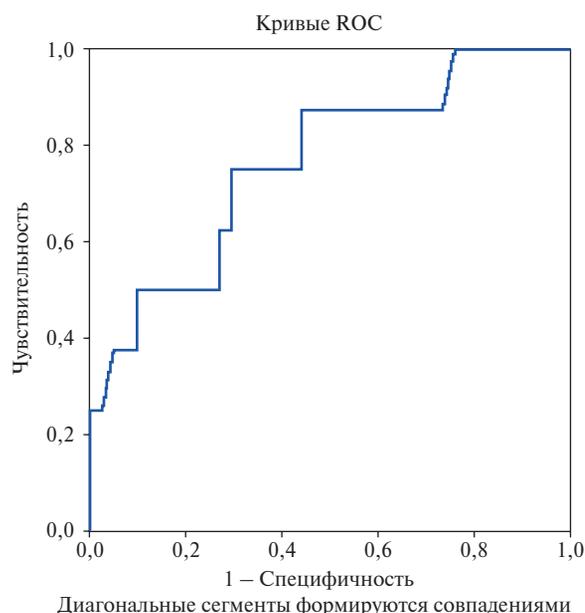


Рис. 1. ROC-кривая для прогноза Кт в зависимости от hs-сТnIсум.

Примечание: площадь под кривой =0,765.

При лечении низкими и средними дозами Ац, которые применяются в настоящее время у большинства пациентов, связь повышения сТn с развитием дисфункции ЛЖ оказалась менее значимой. В 33% исследований при использовании обычных тест-систем повышение тропонина не было зарегистрировано [3]. Сейчас широко применяются высокочувствительные тесты (hs-сТn) с крайне низким порогом чувствительности (0,003-0,019 нг/мл), об-

ладающие, в частности, прогностическим значением в отношении риска ССЗ у неонкологических пациентов [10]. По данным различных исследований на фоне терапии Ац число пациентов с повышенным уровнем hs-cTn возрастает по мере увеличения кумулятивной дозы [11] и варьирует от 25% до 73% [12-14], однако повышение чувствительности теста сопровождается снижением его специфичности [6, 8].

В метаанализе 2020г обобщены результаты исследований cTn у онкологических пациентов с применением тест-систем с различной чувствительностью. Показано, что cTn часто повышается на фоне терапии Ац в кумулятивных дозах как ≥ 240 , так и < 240 мг/м² в пересчете на доксорубин, без существенных различий между TnT и TnI. В целом доля пациентов с повышенным cTn на фоне/после ХТ составила 22,4%. Тропонин-позитивность связана с развитием дисфункции ЛЖ (отношение рисков = 11,9; 95% доверительный интервал 4,4-32,1), и эта связь при применении доз ≥ 240 мг/м² значительно сильнее, чем при меньших дозах. Средний уровень cTn при снижении ФВ ЛЖ выше, чем при сохраненной ФВ, но разница эта не очень большая, что является одним из аргументов в пользу высокочувствительных тестов. В целом чувствительность, специфичность и прогностическая значимость отрицательного результата cTn как предиктора дисфункции ЛЖ составила 69%, 83% и 93%, соответственно. Высокочувствительные тесты не продемонстрировали большей прогностической значимости, чем обычные, что могло быть связано с меньшим числом и более молодым возрастом пациентов, а также высокой частотой положительных тестов в исследованиях hs-cTn [3].

Многие аспекты мониторинга cTn остаются неясными, в частности, нет единого мнения по поводу показаний, оптимальных сроков и кратности анализов [6]. Так, продемонстрирована прогностическая значимость hs-cTnT, исследованного до и через 3 нед. после первого цикла Ац [12]. Наибольшим прогностическим потенциалом обладает анализ после последнего курса Ац [13]. В работах с серийным измерением cTn наблюдалось его повышение в течение 72 ч после введения Ац [4], однако у гематологических пациентов, получавших небольшие кумулятивные дозы Ац, максимальный уровень отмечался на 21 сут. после введения Ац и был наиболее тесно ассоциирован с развитием дисфункции ЛЖ [15]. Выполнение анализа перед очередным циклом одновременно с необходимыми рутинными тестами наиболее удобно с точки зрения логистики, позволяет избегать дополнительных визитов и венепункций.

Экспертные документы последних лет рекомендуют при возможности исследовать cTn для стратификации риска Кт перед началом терапии кардиотоксичными препаратами, в первую очередь Ац

и трастузумабом [1, 2, 6, 7]. Вместе с тем исходно повышенный уровень cTn относят к факторам промежуточной значимости, поэтому он радикально не меняет степень риска Кт, рассчитанную без учета биомаркеров [7].

Большинство рекомендаций также считают полезным мониторинг cTn на фоне и после ХТ. ESMO в 2020г рекомендует рассмотреть возможность исследования cTnT каждые 3-6 нед. или перед каждым циклом ХТ [2]. Эксперты Европейских кардиоонкологических сообществ при низком риске Кт считают исследование во время ХТ необязательным (возможно перед 5 циклом), при промежуточном риске — рекомендуют перед 5, а при высоком — после каждого 2 цикла или более часто при возможности [6]. "Согласованное мнение российских экспертов" 2021г рекомендует при возможности у пациентов с низким риском Кт исследовать cTn в конце последнего цикла Ац, а при более высоких степенях риска — во время ХТ без конкретного указания сроков и кратности [1].

Нами изучалось значение hs-cTnI, измеренного до и на фоне ХТ, включавшей доксорубин, в качестве предиктора Кт (дисфункции ЛЖ в последующие 12 мес.) у 49 пациенток с раком молочной железы. У 81,6% пациенток кумулятивная доза доксорубина не превышала 240 мг/м², а риск Кт был низким у 67%, промежуточным у 28% и высоким лишь у 2 (5%) пациенток (уровень натрийуретического пептида не исследовали, однако при допущении, что он повышен, степень риска Кт не изменялась).

Кт после лечения Ац выявлена у 8 (16,3%) пациенток: 5 — с низким, 2 — с промежуточным и лишь 1 — с высоким риском. Единственное, что их закономерно отличало от пациенток без Кт, было более частое применение трастузумаба.

Повышение hs-cTnI до ХТ определялось у 5 (13,5%) пациенток, трое из которых страдали АГ. На фоне терапии как минимум однократно повышение hs-cTnI выявлено у 56,8% пациенток, в основном начиная с исследования перед 3 циклом, и в дальнейшем доля тропонин-позитивных пациенток увеличивалась с каждым циклом ХТ. Наибольшей прогностической значимостью обладало повышение hs-cTnI до ХТ, а также после 3 введения Ац (уровень непосредственно после введения тесно коррелировал с уровнем до введения доксорубина и может рассматриваться как остаточный после предыдущего курса). Меньшая значимость hs-cTnI, измеренного при последующих курсах ХТ, может, в частности, объясняться значительным увеличением частоты тропонин-позитивности (>60%), а также малым количеством пациентов, получивших >4 курсов Ац. В целом чувствительность однократного повышения hs-cTnI в любой момент времени как предиктора Кт составила 87,5%, специфичность — 50%, прогностическая значимость положительного результата —

28%, прогностическая значимость отрицательного результата — 94,7%.

Основными ограничениями исследования являлись небольшой объем изученной выборки и пропуск контрольных визитов у ряда пациенток.

Заключение

Частота развития дисфункции ЛЖ в течение 12 мес. после ХТ, включавшей Ац, у пациенток с первично-операбельным раком молочной железы и преимущественно низким и промежуточным риском Кт составила 16,3%. Исследование тропонина высоко-

чувствительным методом до и на фоне терапии Ац позволяло предсказывать дисфункцию ЛЖ с высокой чувствительностью, низкой специфичностью и высокой значимостью отрицательного результата.

Полученные результаты указывают на целесообразность исследования тропонина до начала и в течение терапии Ац, начиная с 3 цикла, у всех пациентов независимо от предполагаемой степени риска Кт.

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

Литература/References

- Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. (In Russ.) Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703.
- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171-90. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023.
- Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22:350-61. doi:10.1002/ejhf.1631.
- Cardinale D, Biasillo G, Salvatici M, et al. Using biomarkers to predict and to prevent cardiotoxicity of cancer therapy. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2017. doi:10.1080/14737159.2017.1283219.
- Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández V, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020;(22):1504-24. doi:10.1002/ejhf.1957.
- Pudil R, Mueller C, Celutkienė J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1966-83. doi:10.1002/ejhf.2017.
- Avila MS, Ayub-Ferreira SM, Wanderley MR de B, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2281-90. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.049.
- Tan LL, Lyon AR. Role of biomarkers in prediction of cardiotoxicity during cancer treatment. *Curr treat options cardiovasc med*. 2018;20:55. doi:10.1007/s11936-018-0641-z.
- Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1945-60. doi:10.1002/ejhf.1920.
- Everett BM. Cardiac troponin as a novel tool for cardiovascular risk prediction in ambulatory populations. *Trends in cardiovascular medicine*. 2017;27:41-7. doi:10.1016/j.tcm.2016.06.002.
- Jones M, O'Gorman P, Kelly C, et al. High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2017; 54(1):149-157. doi:10.1177/0004563216650464.
- Mahjoob MP, Sheikholeslami SA, Dadras M, et al. Prognostic value of cardiac biomarkers assessment in combination with myocardial 2D strain echocardiography for early detection of anthracycline-related cardiac toxicity. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets*. 2019;19:1-10. doi:10.2174/1871529X19666190912150942.
- Demissei BG, Hubbard RA, Zhang L, et al. Changes in cardiovascular biomarkers with breast cancer therapy and associations with cardiac dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e014708. doi:10.1161/JAHA.119.014708.
- Bisoc A, Ciurescu D, Radoi M, et al. Elevations in high-sensitive cardiac Troponin T and N-terminal prohormone Brain Natriuretic Peptide levels in the serum can predict the development of anthracycline-induced cardiomyopathy. *American Journal of Therapeutics*. 2020;27:e142-e150. doi:10.1097/MJT.0000000000000930.
- Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, et al. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Ann Hematol*. 2003;82:218-22. doi:10.1007/s00277-003-0615-3.

Прогностическая значимость параметров сосудистого ремоделирования в развитии неблагоприятных кардиоваскулярных событий у больных раком желудка

Кириченко Ю. Ю.¹, Ильгисонис И. С.¹, Левин П. А.², Беленков Ю. Н.¹

Цель. Определить возможный прогностический маркер развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных раком желудка посредством изучения раннего и отдаленного влияния полихимиотерапии (ПХТ) на динамику показателей структурно-функционального состояния сосудистой стенки.

Материал и методы. В исследование было включено 25 больных с впервые верифицированным раком желудка, которые получали курсы ПХТ препаратами платины, фторпиримидинами. Всем пациентам до, непосредственно после курсов ПХТ и в отдаленном периоде проводили неинвазивную оценку состояния сосудистой стенки и дисфункции эндотелия (ДЭ) (лазерная фотоплетизмография (ФПГ)). В когорте выживших пациентов в отдаленном периоде был проведен корреляционный анализ для оценки вероятности развития будущих сердечно-сосудистых событий в зависимости от динамики параметров (ФПГ).

Результаты. У онкопациентов до курсов ПХТ выявлялась ДЭ (средний индекс окклюзии 1,7 (1,4; 1,9), N>1,8) и структурные нарушения сосудистой стенки (средний индекс жесткости 8,9 м/с (7,7; 9,7), N<8 м/с, средний индекс отражения 32,4% (27,5; 37,7), N<30%). Все показатели достоверно ухудшились после ПХТ (t ср. ≈6 мес.) в виде прогрессирования ДЭ и процессов ремоделирования стенки сосудов: средние значения индекса окклюзии 1,3 (1,2; 1,5) (p<0,0002), индекса жесткости 10,3 м/с (9,5; 11,2) (p<0,0001), индекса отражения 40,2% (35,5; 43,6) (p<0,001). Период отдаленного наблюдения составил в среднем 2,9 лет (2,3-3,7 лет), смертность от всех причин составила 32%, от сердечно-сосудистых событий 12%. У 9 больных развилось сердечно-сосудистое осложнение (*de novo*, прогресс известного сердечно-сосудистого заболевания). Значимой динамики показателей сосудистых изменений в отдаленном периоде выявлено не было. Определена тенденция в наличии связи повышенных значений индекса отражения с более высокой вероятностью развития кардиоваскулярной патологии (отношение шансов 1,20, 95% доверительный интервал 1,01-1,55, p=0,081).

Заключение. В исследовании впервые проведена комплексная оценка влияния ПХТ на ДЭ и жесткость сосудистой стенки, в т.ч. в отдаленном периоде наблюдения, у больных раком желудка. Доказано достоверное усугубление всех параметров ремоделирования сосудов непосредственно после лечения при отсутствии их значимой динамики в дальнейшем. Выявлен возможный прогностический маркер (а именно, индекс отражения) неблагоприятного кардиального исхода у больных раком желудка, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак желудка, кардиотоксичность, васкулотоксичность, полихимиотерапия, сердечно-сосудистое ремоделирование, дисфункция эндотелия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Россия.

Кириченко Ю. Ю.* — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского Сеченовского Университета, ORCID: 0000-0002-8271-7704, Ильгисонис И. С. — к.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского Сеченовского Университета, ORCID: 0000-0001-6817-6270, Левин П. А. — ведущий специалист группы биостатистики, ORCID: 0000-0002-2410-1223, Беленков Ю. Н. — академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского Сеченовского Университета, ORCID: 0000-0002-3014-6129.

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

АГ — артериальная гипертензия, ДЭ — дисфункция эндотелия, ПХТ — полихимиотерапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистое осложнение, ФПГ — лазерная фотоплетизмография, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, aSI (arterial stiffness index) — индекс жесткости артерий, IO (occlusion index) — индекс окклюзии по амплитуде, RI (reflection index) — индекс отражения, PS (phase shift) — сдвиг фаз.

Рукопись получена 21.09.2022

Рецензия получена 26.09.2022

Принята к публикации 10.11.2022



Для цитирования: Кириченко Ю. Ю., Ильгисонис И. С., Левин П. А., Беленков Ю. Н. Прогностическая значимость параметров сосудистого ремоделирования в развитии неблагоприятных кардиоваскулярных событий у больных раком желудка. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5230. doi:10.15829/1560-4071-2022-5230. EDN FUJKSI

Prognostic value of vascular remodeling parameters in the development of adverse cardiovascular events in patients with gastric cancer

Kirichenko Y. Yu.¹, Ilgisonis I. S.¹, Levin P. A.², Belenkov Y. N.¹

Aim. To determine a possible prognostic marker for adverse cardiovascular events in patients with gastric cancer by studying the early and long-term effects of multiagent chemotherapy (MAC) on the structural and functional vascular wall parameters.

Material and methods. The study included 25 patients with newly diagnosed gastric cancer who received courses of chemotherapy with platinum-based agents and fluoropyrimidines. All patients before, immediately after MAC courses and in the long-term period underwent a non-invasive assessment of vascular wall and endothelial function (photoplethysmography (PPG)). In the survivors' cohort, a correlation analysis was performed to assess the risk of future cardiovascular events depending on changes of PPG parameters.

Results. Before the MAC courses, cancer patients had endothelial dysfunction (mean occlusion index, 1,7 (1,4; 1,9), N>1,8) and structural vascular wall disorders (mean stiffness index, 8,9 m/s (7,7; 9,7), N<8 m/s, mean reflection index, 32,4% (27,5; 37,7), N<30%). All indicators significantly worsened after MAC in the form of endothelial dysfunction progression and vascular remodeling: mean occlusion index, 1,3 (1,2; 1,5) (p<0,0002), stiffness index, 10,3 m/s (9,5; 11,2) (p<0,0001), reflection index, 40,2% (35,5; 43,6) (p<0,001). Long-term follow-up averaged 2,9 years (2,3-3,7 years). All-cause and cardiovascular mortality was 32% and 12%, respectively. Nine patients developed a cardiovascular events (CVEs) (*de novo*, progression of prior CVD). Significant changes of vascular indicators in the long-term period was not

revealed. A trend towards association between increased reflection index and a higher probability of cardiovascular pathology was revealed (OR 1,20, 95% CI 1,01-1,55, $p=0,081$).

Conclusion. In this study, for the first time, a comprehensive assessment of the effect of MAC on endothelial dysfunction and vascular stiffness, including, in the long-term follow-up period, was carried out in patients with gastric cancer. A significant aggravation of all parameters of vascular remodeling immediately after treatment in the absence of their significant dynamics in the future has been proven. A possible prognostic marker, namely the reflection index, of an unfavorable cardiac outcome in patients with gastric cancer has been identified, which requires further study.

Keywords: gastric cancer, cardiotoxicity, vascular toxicity, multiagent chemotherapy, cardiovascular remodeling, endothelial dysfunction.

Relationships and Activities: none.

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ²Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia.

Kirichenko Y.Yu.* ORCID: 0000-0002-8271-7704, Ilgisonis I. S. ORCID: 0000-0001-6817-6270, Levin P. A. ORCID: 0000-0002-2410-1223, Belenkov Y. N. ORCID: 0000-0002-3014-6129.

*Corresponding author: kataraza@yandex.ru

Received: 21.09.2022 **Revision Received:** 26.09.2022 **Accepted:** 10.11.2022

For citation: Kirichenko Y.Yu., Ilgisonis I. S., Levin P. A., Belenkov Y. N. Prognostic value of vascular remodeling parameters in the development of adverse cardiovascular events in patients with gastric cancer. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5230. doi:10.15829/1560-4071-2022-5230. EDN FUJKSI

Несмотря на значительные успехи современной медицины в лечении многих болезней, заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых (ССЗ) и онкологических заболеваний остаются на высоком уровне среди взрослого населения и в мире, и в России¹. Это подтверждают данные Всемирной организации здравоохранения: ежегодная смертность от сердечно-сосудистой патологии составляет ~18 млн человек, от онкозаболеваний — >9 млн¹. Улучшение возможностей лечения и злокачественных новообразований, и сердечно-сосудистой патологии в сочетании с концепцией "раннего старения" населения привело к тому, что диагноз "рак" все чаще выявляется у пациентов разных возрастных групп с уже имеющимся отягощенным кардиальным анамнезом. С другой стороны, несмотря на доказанную противоопухолевую эффективность, применение различных групп препаратов (химиотерапия, таргетные агенты, иммунотерапия) способствует развитию грозных осложнений со стороны сердца и сосудов (систолическая дисфункция левого желудочка, артериальная гипертензия (АГ), тромбозы и эмболии, кардиомиопатии, нарушения ритма и проводимости) [1, 2]. Следовательно, онкологические пациенты имеют значимо повышенный риск смерти именно от сердечно-сосудистых причин по сравнению с другими неонкологическими больными. Токсические эффекты полихимиотерапии (ПХТ) развиваются вследствие отрицательного ее влияния на структурные компоненты кардио- и/или эндотелиоцитов с исходом как в прямую кардиотоксичность, так и в дисфункцию эндотелия (ДЭ), приводящую к развитию васкулотоксичности, кото-

рая, в свою очередь, усугубляет выраженность миокардиального повреждения [3]. Доказано, что ДЭ является первым этапом развития сердечно-сосудистой патологии с дальнейшим ремоделированием сосудистой стенки на всех уровнях сосудистого русла и необратимым прогрессом заболеваний сердца [4]. В настоящее время остается неясным, существуют ли прогностические сосудистые маркеры неблагоприятного исхода со стороны сердца и сосудов у онкологических пациентов.

Рак желудка многие годы неизменно входит в пятерку лидеров по заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний среди населения России [5]. Так, в 2020г заболеваемость и смертность среди данных больных составили 11,54 и 18,03 на 100 тыс. населения, соответственно. Применение комбинаций современных противоопухолевых препаратов из групп фторпиримидинов и платины привело к увеличению пятилетней выживаемости пациентов с раком желудка на 5,5% за последние 3 года [5].

Таким образом, основной целью данного исследования явился поиск возможного параметра, характеризующего структурно-функциональные нарушения сосудистой стенки, который может быть использован в качестве прогностического маркера ускоренного развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с раком желудка. Подобный подход в будущем может существенно снижать уровень инвалидизации и смертности в данной группе больных.

Материал и методы

Проведено открытое нерандомизированное однокортное исследование на базе кардиологического отделения № 1 и онкологического хирургического отделения УКБ № 1 ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет). Включено 25 пациентов с впервые верифицированным раком желудка II-IV стадии. Основными критериями не включения/исключения

¹ WHO (World Health Organization). WHO methods and data sources for country-level causes of death 2000-2019 [Электронный ресурс]. ВОЗ, 2020. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/gho2019_cod_methods.pdf?sfvrsn=37bcfacc_5.

WHO (World Health Organization). WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2019 [Электронный ресурс]. ВОЗ, 2020. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/gho2019_daly-methods.pdf?sfvrsn=31b25009_7.

Таблица 1
Клиническая характеристика
включенных в исследование пациентов

Показатель	Основная группа (n=25)
Средний возраст, годы	63,6±13,4
Пол: М/Ж, n (%)	17/8 (68%/32%)
ИМТ, кг/м ²	25,87±3,52
Курение, n (%)	9 (36%)
Гиперхолестеринемия, n (%)	9 (36%)
Нарушения углеводного обмена, n (%)	3 (12%)
АГ, n (%)	12 (48%)
ИБС, n (%)	7 (28%)
ХСН, n (%)	3 (12%)
Имеют кардиопротективную терапию, n (%)	15 (60%)
иАПФ/АРА	13 (52%)
БАБ	9 (36%)
АМКР	2 (8%)
Диуретики	7 (28%)
Статины	6 (24%)
Антиагреганты	4 (16%)
Антикоагулянты	2 (8%)
Сахароснижающие	3 (12%)
Среднее ЧСС, уд./мин	72 (67; 83)
Среднее САД, мм рт.ст.	140 (130; 150)
Среднее ДАД, мм рт.ст.	90 (85; 95)

Примечание: данные в таблице указаны как Me [Q1-Q3] или как абсолютные и относительные значения; для возраста и ИМТ — как среднее значение ± стандартное отклонение.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II, БАБ — β-адреноблокаторы, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

больных в исследование являлись: наличие химио- и/или лучевой терапии в анамнезе, тяжелые поражения сердца и легких, печени и почек, вирусные и бактериальные инфекции, аутоиммунные заболевания, беременность. Основные клинико-функциональные характеристики пациентов на момент включения представлены в таблице 1.

Распределение сопутствующих ССЗ, которые имели место у большей части включенных пациентов, представлено следующим образом: АГ — у 12 больных; ишемическая болезнь сердца определялась у 7 пациентов (5 — стабильная стенокардия, 1 — безболевая ишемия, 1 — инфаркт миокарда в анамнезе); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II-III функционального класса по NYHA — у 3 больных. Современную рекомендованную терапию по поводу сердечно-сосудистой коморбидной патологии получали более половины всех больных (табл. 1). Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии 2022г и консенсу-

са Российских экспертов по кардиоонкологии 2021г препараты из групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов к ангиотензину II, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, статинов обладают доказанным кардиопротективным эффектом у онкологических пациентов, которым предстоит проведение ПХТ [1, 2].

Для оценки патологического влияния противоопухолевых препаратов на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки в ходе лечения, в т.ч. и для оценки вероятности вклада в развитие неблагоприятных отдаленных последствий, всем включенным лицам выполнялась лазерная пальцевая фотоплетизмография (аппарат Ангиоскан-01, "Ангиоскан", Россия) непосредственно до и после курсов специфической терапии, и также в конце периода отдаленного наблюдения (рис. 1). Пациенты с раком желудка были лечены программными курсами ПХТ (в среднем 5-6 курсов), включавшими кардиоваскулотоксические препараты (оксалиплатин/цисплатин, 5-фторурацил/капецитабин).

В ходе выполнения пальцевой лазерной фотоплетизмографии (ФПГ) проводился контурный анализ скорости распространения пульсовой волны на основе динамики нижеперечисленных параметров: частота пульса, индекс жесткости крупных проводящих артерий (aSI, stiffness index, м/с), индекс отражения мелких мышечных артерий (RI, reflection index, %). Функциональный резерв эндотелия оценивался по степени увеличения амплитуды пульсовых волн на плечевой артерии (IO, occlusion index) и по времени их запаздывания параметром "сдвиг фаз" (PS, phase shift, мс).

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и с принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие, одобренное локальным комитетом по этике Сеченовского Университета. Для статистической обработки результатов использовали непараметрические методы статистики RStudio, версия 2022.07.1. Для сравнения групп использовался знаково-ранговый тест Манна-Уитни, при необходимости — парный. Для оценки отношения шансов использовалась логистическая регрессия. Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Оценка влияния ПХТ на структурно-функциональное состояние сосудов после противоопухолевого лечения в раннем и отдаленном периодах

По данным ФПГ выявлено, что у онкопациентов еще до проведения курсов ПХТ имеются структурные и функциональные нарушения на уровне круп-

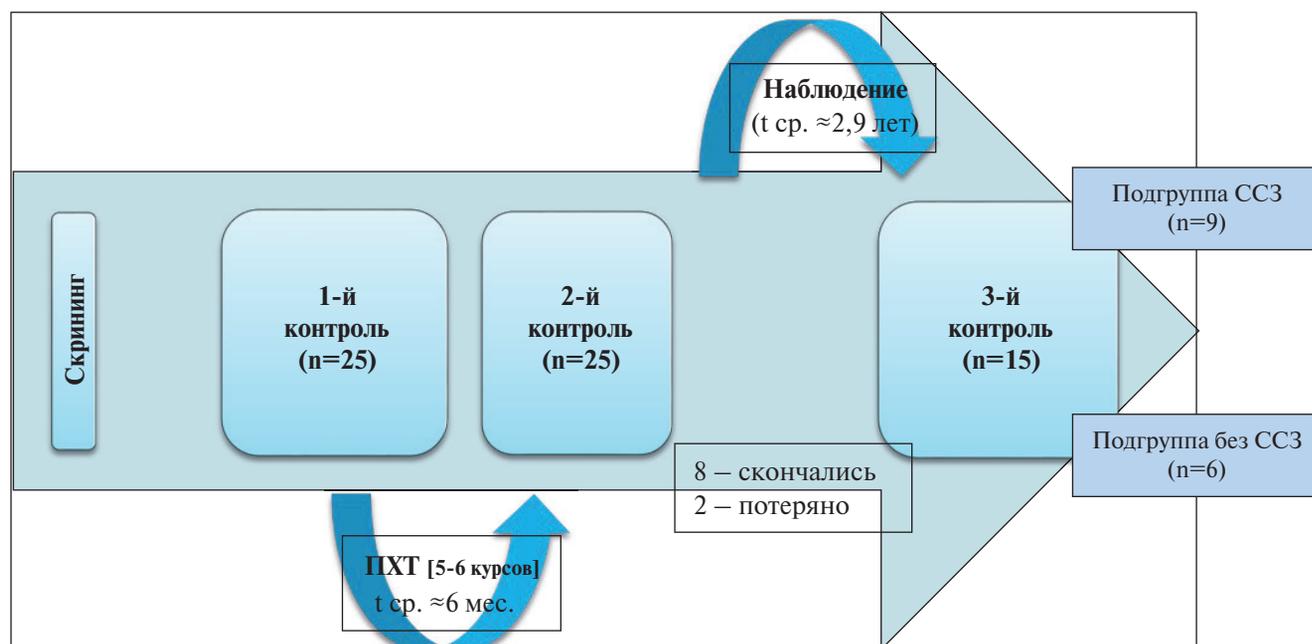


Рис. 1. Схема обследования группы больных.

Сокращения: ПХТ — полихимиотерапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 2

Параметры структурно-функционального состояния стенки сосудов до, после курсов ПХТ и в период отдаленного наблюдения

Показатель	1	2	3	p
	n=25		Отдаленный период (n=15)	
	До курсов ПХТ	После курсов ПХТ		
aSI, м/с (норма <8 м/с)	8,9 (7,7; 9,76)	10,3 (9,46; 11,18)	10,6 (8,35; 12,3)	p ₁₋₂ <0,0001 p ₂₋₃ <0,755
RI, % (норма <30%)	32,45 (27,48; 37,68)	40,15 (35,5; 43,58)	35 (33; 43)	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,252
PS, мс (норма >10 мс)	-6,75 (-11,23; -2,15)	-3,7 (-6,33; -2,28)	-4,7 (-10,6; 0)	p ₁₋₂ <0,259 p ₂₋₃ <0,66
Ю (норма >1,8)	1,7 (1,4; 1,9)	1,3 (1,2; 1,5)	1,1 (1; 1,45)	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,183

Примечание: данные представлены как Me [Q1-Q3]; p — парный знаково-ранговый тест Манна-Уитни (p<0,05).

Сокращения: ПХТ — полихимиотерапия, aSI (arterial stiffness index) — индекс жесткости артерий, Ю (occlusion index) — индекс окклюзии по амплитуде, RI (reflection index) — индекс отражения, PS (phase shift) — сдвиг фаз.

ных и мелких сосудов: повышенные значения индексов aSI, RI и снижение показателей PS, Ю относительно референсных значений (табл. 2). Сразу после курсов специфической противоопухолевой терапии все вышеуказанные параметры сосудистого ремоделирования достоверно ухудшились, о чем свидетельствует достоверное увеличение индексов aSI и RI на 15 и 23%, соответственно (p<0,001 для обоих параметров), и снижение Ю на 24% (p<0,0002) (табл. 2). Указанные изменения свидетельствуют о прогрессировании процессов ремоделирования на уровне крупных и мелких сосудов в процессе лечения, что

в будущем может способствовать инициированию сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и/или ухудшению ее течения. Обращает на себя внимание, что во время активной ПХТ ни у одного из исследуемых онкобольных сердечно-сосудистых событий отмечено не было.

Корреляционный анализ подтвердил наличие достоверных прямых связей возраста со структурно-функциональными изменениями сосудов (возраст и RI ($r_s=0,52$, p<0,05); возраст и PS ($r_s=0,4$, p<0,05)), что обосновывает значимость возраста как независимого маркера прогноза.

Таблица 3

Динамика показателей лазерной пальцевой ФПГ в обеих подгруппах пациентов в отдалённом периоде

Динамика показателей	Подгруппа без ССЗ (n=6)	Подгруппа ССЗ (n=9)	p
ΔaSI	1,80 (1,48; 2,05)	-2,10 (-2,90; -1,10)	0,016
ΔRI	-1 (-3; 4)	-4 (-12; -3)	0,181
ΔPS	1,1 (-0,2; 2,6)	-5,5 (-7,3; 2,9)	0,388
ΔIO	0,00 (-0,33; 0,33)	-0,20 (-0,40; 0,00)	0,261

Примечание: данные представлены как Me [Q1-Q3]; p — парный знаково-ранговый тест Манна-Уитни (p<0,05).

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, aSI (arterial stiffness index) — индекс жесткости артерий, IO (occlusion index) — индекс окклюзии по амплитуде, RI (reflection index) — индекс отражения, PS (phase shift) — сдвиг фаз.

Таблица 4

Многофакторная модель оценки отношения шансов для риска развития ССЗ

Фактор	Отношение шансов	Доверительный интервал 95%	p
aSI	1,17	0,63, 2,73	0,6
RI	1,20	1,01, 1,55	0,081
PS	1,11	0,75, 1,71	0,6
IO×10 [§]	1,87	0,98, 4,64	0,10

Примечание: § — анализ индекса был произведен, умножив его на 10. Данные представлены как Me [Q1-Q3]; p — парный знаково-ранговый тест Манна-Уитни (p<0,05).

Сокращения: aSI (arterial stiffness index) — индекс жесткости артерий, IO (occlusion index) — индекс окклюзии по амплитуде, RI (reflection index) — индекс отражения, PS (phase shift) — сдвиг фаз.

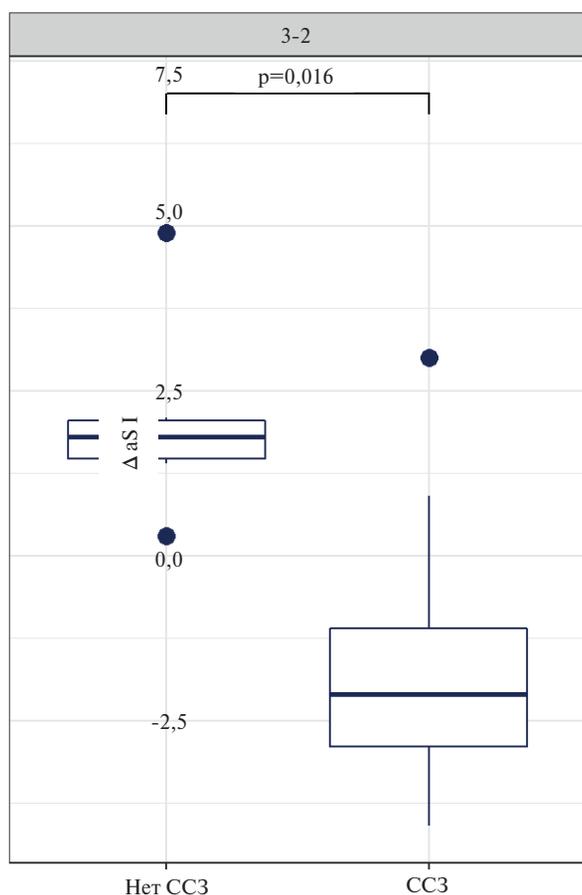


Рис. 2. Динамика показателя aSI в отдаленном периоде наблюдения в зависимости от наличия/отсутствия ССЗ.

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, aSI (arterial stiffness index) — индекс жесткости артерий.

Результаты отдаленного наблюдения за пациентами

Все пациенты, исходно включенные в исследование, спустя время были контактированы и приглашены для повторного обследования (сбор анамнеза, физикальный осмотр, выполнение лазерной пальцевой ФПГ с определением вышеперечисленных параметров). Медиана наблюдения составила 2,9 лет (2,3-3,7 лет).

Из когорты 25 больных к моменту контакта 8 пациентов скончалось (32%): прогрессирование основного заболевания — 3, осложнения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) — 2, острые сердечно-сосудистые события (острый инфаркт миокарда, острая тромбоэмболия легочной артерии) — 3; потеряны из наблюдения — 2. У 7 из 8 скончавшихся больных имел место отягощенный кардиальный анамнез: АГ — 6, ишемическая болезнь сердца — 5, ХСН — 3. Средний возраст на момент смерти составил 74,2±14,9 года, что еще раз подтверждает значимость возраста в реализации неблагоприятного прогноза.

Таким образом, доступными для анализа оказались данные 15 пациентов. Все больные за указанный период наблюдения хотя бы один раз обращались амбулаторно к терапевту/кардиологу: ухудшение течения исходного ССЗ (прогрессирование стенокардии, декомпенсация ХСН, дестабилизация цифр артериального давления) — 5, развитие кардиальной патологии *de novo* (у всех верифицирована АГ) — 4, плановый медицинский контроль — 6. Пациенты с впервые диагностированным ССЗ были моложе больных с известной сердечно-сосудистой

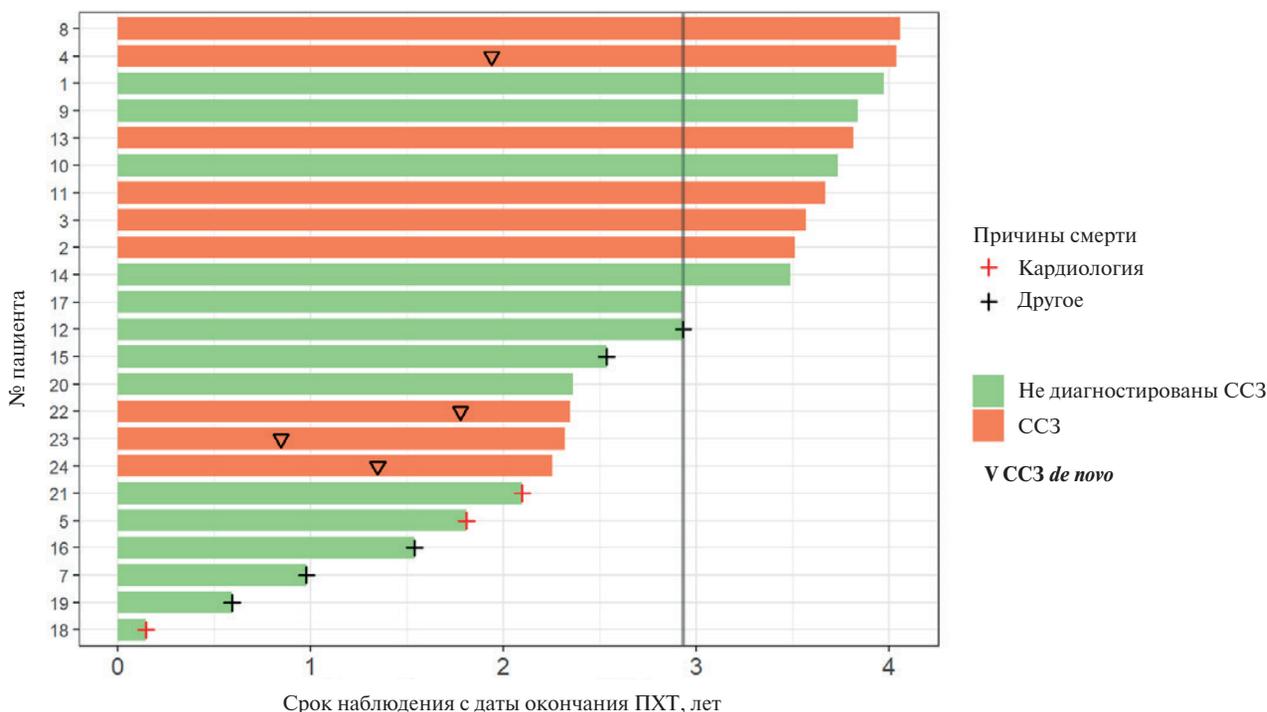


Рис. 3. Диаграмма, описывающая время наблюдения за пациентами, причины смерти, факт наличия ССЗ, время диагностирования ССЗ *de novo*.
 Сокращения: ПХТ — полихимиотерапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

патологией ($61,7 \pm 6,2$ vs $70,2 \pm 8,1$ лет) и имели доказанные сердечно-сосудистые факторы риска (курение, гиперхолестеринемия). К моменту контрольного осмотра 13 из 15 пациентов принимали рекомендованную медикаментозную кардиопротективную терапию. Ни один из больных за все время наблюдения не был госпитализирован по поводу декомпенсации/осложнения ССЗ.

У 10 больных выявлено прогрессирование онкопроцесса, в связи с чем им произведена смена линий ПХТ, которую они принимают по настоящий момент. Сочетание прогрессирования и кардиальной патологии, и рака желудка отмечено у 5 больных.

При оценке динамики параметров ФПГ в отдаленном периоде наблюдения в целом по группе, явных изменений в значении показателей структурно-функциональных нарушений крупных и мелких сосудов выявлено не было (табл. 2).

Для проведения дальнейшего статистического анализа и поиска возможного инструментального маркера неблагоприятного прогноза, развития и/или прогрессирования ССЗ все выжившие пациенты были разделены на 2 подгруппы: группа больных без известных/впервые развившихся/прогрессирующих ССЗ ($n=6$) и группа больных, обращавшихся к врачу по поводу ухудшения течения исходного ССЗ/развития заболевания *de novo* ($n=9$).

Проводилась оценка связи динамики показателей ФПГ и наличия/отсутствия ССЗ. Динамика рассчитывалась как разность (дельта) показателей

в двух точках: из позднего значения вычиталось раннее значение. Показано, что у пациентов подгруппы ССЗ индекс жесткости крупных проводящих артерий (aSI) достоверно снизился за период отдаленного наблюдения, в то время как у лиц без известных кардиальных проблем наоборот повысился ($-2,10$ vs $+1,80$, $p=0,016$) (табл. 3, рис. 2). Полученный результат можно объяснить положительным влиянием на структуру сосудов препаратов с доказанными кардиопротективными свойствами, принимаемых всеми больными подгруппы ССЗ.

При проведении корреляционного анализа были оценены как однофакторная, так и многофакторная логистическая регрессии. Указанные модели оценивают отношение шансов иметь ССЗ в будущем в зависимости от исходного значения какого-либо одного фактора (в данном случае параметры ФПГ во 2-й точке — непосредственно после ПХТ) (табл. 4). Полученные результаты свидетельствуют о том, что ни один из исследуемых показателей не является значимым по отношению к развитию ССЗ в будущем. Однако для параметра RI доверительный интервал весь располагается выше 1, т.е. выявлена тенденция, что повышение индекса RI повышает риск развития ССЗ. Следовательно, указанный параметр может быть рассмотрен в качестве возможного прогностического маркера возникновения будущих неблагоприятных событий.

На рисунке 3 изображена диаграмма, отражающая время наблюдения для каждого пациента кро-

ме тех, с кем была потеряна связь. Основная часть смертельных исходов, как от кардиологических осложнений, так и по другим причинам, произошли в первые несколько лет после окончания курсов химиотерапии. Схожая динамика прослеживается и для времени первого диагностирования сердечно-сосудистой патологии у онкологических пациентов. Следовательно, можно предположить, что указанное время после лечения препаратами платины и фторпиримидинами является наиболее неблагоприятным для онкобольных, что требует максимально пристального мониторинга в данном периоде, своевременной диагностики, адекватной кардиопротективной терапии с целью снижения риска развития ССО.

Обсуждение

В представленном исследовании впервые проведена комплексная оценка непосредственного и отдаленного воздействия противоопухолевых препаратов (фторпиримидины, препараты платины) на структурно-функциональное состояние сосудов различного калибра у больных раком желудка. Дополнительно произведен поиск возможного ФПГ-маркера неблагоприятного сердечного-сосудистого исхода. В современной литературе подобных работ, описывающих негативное влияние указанных химиотерапевтических агентов на функцию эндотелия и сосудистое ремоделирование у больных раком желудка, не найдено.

В настоящее время ДЭ рассматривается как первичный этап развития сердечно-сосудистой патологии в целом, первичный механизм поражения сосудистой стенки с последующим ее ремоделированием, в частности [6-8]. Следовательно, изучение функционального статуса эндотелия представляется важным компонентом, с одной стороны, позволяющим выявлять бессимптомных пациентов из групп высокого риска в отношении развития ССО, и с другой стороны, проводить стратификацию риска онкологических больных с известной кардиальной патологией. Одновременное использование как инструментального, так и лабораторного методов оценки ДЭ предполагает наилучшие результаты.

Кардиоваскулотоксические эффекты фторпиримидинов реализуются несколькими основными путями: прямое повреждающее действие на структуру кардиомиоцитов токсических продуктов метаболизма (фторацетат) и активных форм кислорода; подавление активности эндотелиальной синтазы оксида азота (NO) и активации эндотелий-независимой вазоконстрикции в сочетании с прямым повреждением клеток эндотелия, что приводит к избыточному высвобождению ET-1, VWF при низких уровнях синтеза NO [9-11]. Указанные механизмы вызывают повышение сократимости гладкомышечных клеток сосудов, спазм коронарных артерий, тромбозы [12-14].

В результате проведенного исследования установлено, что у онкобольных еще до начала курсов противоопухолевой терапии имеются признаки структурных аномалий стенки сосудов: высокие показатели индексов жесткости крупных проводящих (aSI) и резистентности мелких мышечных артерий (RI)), а также ДЭ на всех уровнях сосудистого русла (низкие значения PS и IO). В дополнение к этому, исходя из выявленных достоверных прямых корреляционных связей структурно-функциональных нарушений крупных и мелких сосудов (PS и RI) с возрастом больных, можно предполагать важность последнего как значимого самостоятельного маркера прогноза у онкологических пациентов. Все изучаемые параметры нарушения сосудистой стенки (aSI и PS, RI и IO) статистически значимо ухудшались на фоне ПХТ.

При анализе современной научной литературы найдены лишь единичные исследования, изучающие структурно-функциональное состояние сосудов у онкологических больных [15-18]. Например, Тоуа Т, et al. оценили функцию эндотелия и затем рассчитали вероятность развития злокачественных новообразований у когорты включенных (n=488, t ср. 6 лет, t макс. 12 лет). У 6,4% обследуемых лиц был верифицирован онкологический процесс. Диагноз "рак" достоверно чаще определялся у лиц с выявленной ДЭ, чем у пациентов без нее (9,5% vs 3,7%, соответственно, p=0,009). Дополнительно авторы отметили, что низкие значения индекса окклюзии (IO <2,0) были достоверно ассоциированы с более низкой частотой безрецидивной выживаемости пациентов (p=0,017) [15]. В другом исследовании японскими учеными было показано, что повышенные значения скорости распространения пульсовой волны и лодыжечно-плечевого индекса (современные маркеры жесткости сосудистой стенки наравне с индексом жесткости), достоверно ассоциировались с более частым диагностированием колоректальной аденомы и тяжелой дисплазии эпителия толстого кишечника у клинически бессимптомных обследуемых участников [16].

По результатам отдаленного наблюдения смертность от всех причин в исследуемой группе была на высоком уровне и составила 32%, в т.ч. от сердечно-сосудистых событий 12%. Практически все умершие пациенты (7 из 8) имели сопутствующий кардиологический анамнез и были из старшей возрастной группы. У большинства живых пациентов отмечено прогрессирование течения сердечно-сосудистой патологии (60%), онкологического заболевания (67%) или их сочетания (33%).

В результате корреляционного анализа достоверного ФПГ-параметра, связанного с повышенным риском развития и/или прогрессированием ССЗ в будущем, определить не удалось. Однако выявлена тенденция, свидетельствующая о том, что повы-

шение показателей индекса резистентности связано с более высокой вероятностью развития сердечно-сосудистой патологии. Следовательно, указанный фактор может быть рассмотрен в качестве потенциального прогностического маркера. Подобные результаты, вероятнее всего, связаны с небольшой выборкой пациентов, неоптимальными протоколами обследования. Необходимы дальнейшие крупные рандомизированные исследования на большем количестве участников с четко утвержденными протоколами обследований.

Представленное исследование демонстрирует интересные результаты относительно оценки времени смерти после окончания ПХТ и сроков первого обращения к врачу по причине развития ССЗ/ССО. Большая часть смертельных исходов (6 из 8) как от осложнений течения кардиальной патологии, так и по другим причинам (прогресс онкозаболевания, осложнения новой коронавирусной инфекции) произошли в первые 2 года после окончания активной химиотерапии препаратами платины и фторпиримидинами. Схожую динамику можно отследить и для времени нового диагностирования ССЗ у онкологических пациентов. У всех 4 больных прогресс патологии сердца и сосудов *de novo* произошел между 1-м и 2-м годами периода отдаленного наблюдения. Таким образом, можно сделать вывод, что первые 2 года после активной ПХТ препаратами платины и фторпиримидинами являются наиболее неблаго-

приятными для онкобольных. В дальнейшем отдаленном периоде, при наличии адекватной современной кардиопротективной терапии, риск развития ССО снижается.

Заключение

Посредством всестороннего изучения кардиоваскулотоксического влияния специфической противоопухолевой терапии показано отрицательное воздействие препаратов платины и фторпиримидинов в отношении прогрессирования сердечно-сосудистого ремоделирования у больных раком желудка. Повышенные значения параметров структурно-функциональных нарушений сосудов, такие как RI, определенные с помощью лазерной фотоплетизмографии, можно обсуждать в качестве потенциальных маркеров высокого риска развития и/или прогрессированием ССЗ в будущем. Представленное исследование может положить начало разработке индивидуальных программ профилактики как сердечно-сосудистой токсичности, так и раннего развития ССЗ в целом, раннего "сосудистого старения" для каждого онкологического больного, что имеет принципиальное значение для улучшения отдаленного прогноза кардиоонкологических пациентов.

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

Литература/References

- Lyon A, López-Fernández T, Couch S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal*. 2022;43(41):4229-4361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
- Vasyuk Yu, Gendlin G, Emelina E, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. (In Russ.) Васюк Ю., Гендлин Г., Емелина Е. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703.
- Soultati A, Mountziou G, Avgerinou C, et al. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: Preclinical evidence and clinical implications. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(5):473-83. doi:10.1016/j.ctrv.2011.09.002.
- Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254.
- Kaprin A, Starinsky V, Shahzadova A. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (incidence and mortality). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — branch of FSBI 'NMITS radiology' МН of Russia. 2021. 252 p. (In Russ.) Каприн А., Старинский В., Шахзадова А. Эпидемиология новообразований в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России. 2021. 252 с. ISBN 978-5-85502-268-1.
- Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(9):e108-14. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309813.
- Dashwood M. Editorial: Endothelium: A Target for Therapeutic Intervention. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;14(2):126-9. doi:10.2174/157016111402160208120152.
- Gimbrone M, Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620-36. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
- Chang H, Moudgil R, Scarabelli T, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2536-51. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1096.
- Kanduri J, More L, Godishala A, et al. Fluoropyrimidine-Associated Cardiotoxicity. *Cardiol Clin*. 2019;37(4):399-405. doi:10.1016/j.ccl.2019.07.004.
- Ederer A, Didier K, Reiter L, et al. Influence of Adjuvant Therapy in Cancer Survivors on Endothelial Function and Skeletal Muscle Deoxygenation. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147691. doi:10.1371/journal.pone.0147691.
- Ameri P, Canepa M, Anker M, et al. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):879-87. doi:10.1002/ehfj.1165.
- Knott K, Starling N, Rasheed S, et al. A case of Takotsubo syndrome following 5-fluorouracil chemotherapy. *Int J Cardiol*. 2014;177(2):e65-7. doi:10.1016/j.ijcard.2014.09.154.
- Campia U, Moslehi J, Kordestani L, et al. Cardio-Oncology: Vascular and Metabolic Perspectives: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(15):e579-602. doi:10.1161/CIR.0000000000000641.
- Toya T, Sara J, Corban M, et al. Assessment of peripheral endothelial function predicts future risk of solid-tumor cancer. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(6):608-18. doi:10.1177/2047487319884246.
- Yamaji Y, Mitsushima T, Koike K, et al. Pulse-wave velocity, the ankle-brachial index, and the visceral fat area are highly associated with colorectal adenoma. *Dig Liver Dis*. 2014;46(10):943-9. doi:10.1016/j.dld.2014.05.012.
- Fumet J, Bertaut A, Bengrine L, et al. Capillary density has no value as an early biomarker of bevacizumab efficacy in metastatic colorectal cancers: a prospective clinical trial. *Oncotarget*. 2018;9:12599-608. doi:10.18632/oncotarget.22822.
- Dalbeni A, Ciccarese C. Effects of Antiangiogenic Drugs on Microcirculation and Macrocirculation in Patients with Advanced-Stage Renal Cancer. 2018;11:30. doi:10.3390/cancers11010030.

Особенности ранней динамики эхокардиографических показателей у онкологических пациентов на фоне химиотерапии

Фашафша З.З. А., Чомахидзе П. Ш., Меситская Д. Ф., Суворов А. Ю., Секачева М. И., Поддубская Е. В., Тюканова Е. С., Санькова М. В., Озова М. А., Левина В. Д., Андреев Д. А., Копылов Ф. Ю.

Цель. Оценить раннее проявление кардиотоксичности после проведения первого курса полихимиотерапии (ПХТ) с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) с оценкой фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и глобальной продольной деформации миокарда (GLS)

Материал и методы. В исследование было включено 49 пациентов онкологического профиля с запланированной ПХТ.

Результаты. После первого введения терапевтической дозы химиопрепаратов продемонстрировано снижение ФВ ЛЖ ≥ 10 и GLS > 15 более чем у 6,1% пациентов, а также субклиническое снижение ФВ ЛЖ $\geq 5\%$ у 22,4% и снижение GLS $\geq 12\%$ у 24,5%.

Заключение. У онкологических пациентов после первого курса ПХТ следует оценивать динамику GLS при ЭхоКГ в качестве маркера миокардиальной дисфункции.

Ключевые слова: кардиотоксичность, миокардиальная дисфункция, фракция выброса левого желудочка, продольная деформация миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Мнздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Фашафша З.З. А.* — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, н.с. научно-исследовательского центра мирового уровня "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0001-5473-3101, Чомахидзе П. Ш. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, г.н.с. научно-исследовательского центра мирового уровня "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0003-1485-6072, Меситская Д. Ф. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-3541-6041, Суворов А. Ю. — к.м.н., главный статистик Центра анализа сложных систем Центра "Цифрового биодизайна и персонализированного здравоохранения", ORCID: 0000-0002-2224-0019, Секачева М. И. — д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор Института персонализированной онкологии Центра "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0003-0015-7094, Поддубская Е. В. — к.м.н., с.н.с. Научно-исследовательского отдела "Центр

персонализированной онкологии" Института персонализированной медицины Научно-технологического парка биомедицины, зам. директора Клинического центра по онкологии, ORCID: 0000-0001-6476-6337, Тюканова Е. С. — клинический ординатор по специальности онкология Академии постдипломного образования, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, ORCID: 0000-0002-6315-1290, Санькова М. В. — студентка 4 курса лечебного факультета, Международная школа "Медицина будущего", ORCID: 0000-0003-3164-9737, Озова М. А. — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-1710-5506, Левина В. Д. — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач-кардиолог клиничко-диагностического отделения ГКБ им. С. С. Юдина, ORCID: 0000-0002-5859-5583, Андреев Д. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0276-7374, Копылов Ф. Ю. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор Института персонализированной кардиологии научно-исследовательского центра мирового уровня "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0002-4535-8685.

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

ЛЖ — левый желудочек, ПХТ — полихимиотерапия, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, GLS — глобальная продольная деформация миокарда (global longitudinal strain).

Рукопись получена 02.06.2022

Рецензия получена 22.06.2022

Принята к публикации 12.07.2022



Для цитирования: Фашафша З.З. А., Чомахидзе П. Ш., Меситская Д. Ф., Суворов А. Ю., Секачева М. И., Поддубская Е. В., Тюканова Е. С., Санькова М. В., Озова М. А., Левина В. Д., Андреев Д. А., Копылов Ф. Ю. Особенности ранней динамики эхокардиографических показателей у онкологических пациентов на фоне химиотерапии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5093. doi:10.15829/1560-4071-2022-5093. EDN FSHYXE

Early echocardiographic alterations in cancer patients during chemotherapy

Fashafsha Z. Z. A., Chomakhidze P. Sh., Mesitskaya D. F., Suvorov A. Yu., Sekacheva M. I., Poddubskaya E. V., Tyukanova E. S., Sankova M. V., Ozova M. A., Levina V. D., Andreev D. A., Kopylov F. Yu.

Aim. To evaluate the early manifestation of cardiotoxicity after the first course of multiagent chemotherapy (MAC) using echocardiography with an assessment of the left ventricular ejection fraction (LVEF) and global longitudinal strain (GLS).

Material and methods. The study included 49 cancer patients with elective MAC.

Results. After the first administration of a therapeutic dose of chemotherapy, a decrease in LVEF ≥ 10 and GLS > 15 was demonstrated in more than 6,1% of patients, as well as a subclinical decrease in LVEF $\geq 5\%$ in 22,4% and a decrease in GLS $\geq 12\%$ in 24,5%.

Conclusion. In cancer patients, after the first course of chemotherapy, GLS dynamics should be assessed during echocardiography as a marker of myocardial dysfunction.

Keywords: cardiotoxicity, myocardial dysfunction, left ventricular ejection fraction, global longitudinal strain.

Relationships and Activities: none.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Fashafsha Z. Z. A.* ORCID: 0000-0001-5473-3101, Chomakhidze P. Sh. ORCID: 0000-0003-1485-6072, Mesitskaya D. F. ORCID: 0000-0003-3541-6041, Suvorov A. Yu. ORCID: 0000-0002-2224-0019, Sekacheva M. I. ORCID: 0000-0003-0015-7094, Poddubskaya E. V. ORCID: 0000-0001-6476-6337, Tyukanova E. S. ORCID: 0000-0002-6315-1290, Sankova M. V. ORCID: 0000-0003-3164-9737, Ozova M. A. ORCID: 0000-0003-1710-5506, Levina V. D. ORCID: 0000-0002-5859-5583, Andreev D. A. ORCID: 0000-0002-0276-7374, Kopylov F. Yu. ORCID: 0000-0002-4535-8685.

*Corresponding author:

fashafshazaki@gmail.com

Received: 02.06.2022 Revision Received: 22.06.2022 Accepted: 12.07.2022

For citation: Fashafsha Z. Z. A., Chomakhidze P. Sh., Mesitskaya D. F., Suvorov A. Yu., Sekacheva M. I., Poddubskaya E. V., Tyukanova E. S., Sankova M. V., Ozova M. A., Levina V. D., Andreev D. A., Kopylov F. Yu. Early echocardiographic alterations in cancer patients during chemotherapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5093. doi:10.15829/1560-4071-2022-5093. EDN FSHYXE

Использование современных методов лечения онкологических заболеваний привело к улучшению выживаемости, в частности, благодаря появлению новых классов химиопрепаратов. Однако применение многих из них связано с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений, так называемой кардиотоксичностью. Примером может служить использование нескольких различных химиотерапевтических агентов с потенциалом кардиотоксичности и/или комбинации химиотерапии и лучевой терапии [1, 2]. Высокие показатели заболеваемости и смертности, связанные с противоопухолевой лекарственной терапией рака, могут быть снижены при раннем выявлении кардиотоксичности.

Одним из методов раннего выявления кардиотоксичности является визуализация сердца, а именно трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), которая играет важную роль в базовой оценке и последовательном наблюдении за пациентами с сердечно-онкологическими заболеваниями. Наиболее часто используемым параметром для мониторинга функции левого желудочка (ЛЖ) с помощью ЭхоКГ является фракция выброса (ФВ) ЛЖ. Согласно совместным рекомендациям Американского общества эхокардиографии (The American Society of Echocardiography — ASE) и Европейской ассоциации эхокардиографии (European Association of Echocardiography — EAE), методом выбора для количественного определения объемов ЛЖ и расчета ФВ ЛЖ является модифицированная бипланетарная методика Симпсона по (2D) с использованием трехмерной (3D) техники. Значимое снижение этого параметра является констатацией необратимого токсического повреждения миокарда [3, 4].

Современным параметром мониторинга кардиотоксичности при ЭхоКГ является оценка глобальной продольной деформации миокарда (GLS) с помощью спекл-трекинг ЭхоКГ (speckle tracking echocardiography — STE), которая считается более чувствительным ЭхоКГ методом для выявления раннего повреждения миокарда [5, 6].

Согласно экспертному консенсусу Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоци-

ации сердечно-сосудистой визуализации (European Association of Cardiovascular Imaging — ASE/EACVI) для разработки мультимодальной визуализации сердца у пациентов с раком, кардиотоксичность определяется как снижение сократительной функции миокарда, характеризующаяся уменьшением ФВ ЛЖ более чем на 10% от исходного значения или в абсолютном выражении менее чем 53% у бессимптомных пациентов и снижение ФВ ЛЖ $\geq 5\%$ у симптомных пациентов, при исключении других причин, влияющих на сократительную функцию миокарда. Также оценивается относительное процентное снижение GLS; снижение $>15\%$ свидетельствует о субклинической дисфункции ЛЖ, в то время как относительное снижение GLS между 8% и 15% является "серой зоной" и требует дальнейшего контроля в динамике [7-9].

Согласно консенсусу Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology — ESMO), а также российскому обществу клинической онкологии (RUSSCO), относительное снижение GLS $>12\%$ у бессимптомных пациентов оценивается как проявление субклинической кардиотоксичности [1, 10].

Материал и методы

Наше исследование проводится в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, протокол № 34-20 от 09.12.2020г. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Данная работа является аналитической частью открытого проспективного интервенционного научного исследования 49 пациентов онкологического профиля с запланированным проведением полихимиотерапии (ПХТ) (табл. 1-3).

Критерии включения

- возраст 18 лет и старше;
- подписанное информированное согласие;
- запланированное проведение ПХТ.

Критерии не включения

- пациенты, получавшие лучевую терапию;
- пациенты с исходно тяжелыми нарушениями ритма;
- пациенты с сердечной недостаточностью с промежуточной или низкой ФВ ЛЖ;
- пациенты с тяжелой печеночной и/или почечной недостаточностью;
- пациенты с минимальной ожидаемой продолжительностью жизни <2 мес.;
- беременность.

Критерии исключения

- отказ от продолжения участия в исследовании;
- неудовлетворительное качество ЭхоКГ;
- непереносимость ПХТ по внесердечной причине.

Конечная точка исследования — регистрация признаков кардиотоксичности. Проявления кардиотоксичности в данном исследовании были оценены как:

- снижение ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ от исходного уровня или снижение ФВ ЛЖ $\geq 5\%$ с проявлением субклинической кардиотоксичности, включающее появление чувства нехватки воздуха (одышка) у пациентов при выполнении повседневной физической нагрузки и отеков нижних конечностей без явных функциональных и/или патологических причин (тромбоэмболическая болезнь нижних конечностей, метастатический лимфостаз, хроническая болезнь почек, токсическое проявление ПХТ, электролитный дисбаланс);
- снижение GLS ЛЖ $> 15\%$;
- снижение GLS ЛЖ $> 12\%$.

Проводилась оценка:

1. ФВ ЛЖ по методу Симпсона, с применением методики BIPLANE из 4- и 2-камерной апикальных позиций с записью кинопетли длительностью не < 3 сердечных циклов.

2. GLS по методу Speckle Tracking.

Также были исключены все стандартные параметры, в т.ч. значимые клапанные патологии, значимые органические и функциональные изменения сердца.

Статистическая обработка проведена с помощью языка программирования Python v3.8. Для количественных показателей определялся характер распределения (с помощью теста Шапиро-Уилка), среднее значение, стандартное отклонение, медиана, межквартильный интервал. Для категориальных и качественных признаков определялась доля и абсолютное количество значений.

Сравнительный анализ для нормально распределенных количественных признаков проводился на основании t-теста Уэлча (2 группы) или ANOVA (>2 групп) с последующим попарным сравнением групп; для ненормально распределенных количественных признаков — с помощью U-критерия Манна-Уитни (2 группы) или критерия Краскела-Уоллиса (>2 групп).

Сравнительный анализ категориальных и качественных признаков проведен с использованием точного теста Фишера.

Уровень значимости при проведении сравнительного анализа соответствует 0,05.

Дизайн исследования



Примечание: * — временной интервал между курсами определен стандартом лечения онкологического процесса, рекомендуемым онкологическими обществами, и меняется в зависимости от схемы противоопухолевой терапии и в нашем исследовании занимал от 14-21 дня; ** — ЭхоКГ проводилась на сканере General Electric Vivid 7, двумя врачами функциональной диагностики.
Сокращения: ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Результаты

Проведен анализ ЭхоКГ 49 пациентов с расчетом ФВ ЛЖ по Симпсону и GLS.

У 11 (22,4%) пациентов с субклиническим проявлением кардиотоксичности отмечалось снижение ФВ ЛЖ $\geq 5\%$ от $60,73 \pm 7,09$ до $54,82 \pm 6,71$ в периоде после ПХТ, где среднее снижение составило $> 8\%$ от исходной, $p < 0,017$ (табл. 4).

В данной группе пациентов снижение GLS составило $> 10\%$; от $19,46 \pm 1,25$ до $17,08 \pm 1,49$ в периоде после ПХТ, $p < 0,001$ (табл. 4). Обращает на себя внимание клинически значимое снижение ЭхоКГ у трех пациентов (27,3%) данной группы с раком пищевода, получавших трехкомпонентную схему TPF, $p < 0,05$ (табл. 4). Пациенты данной группы получали следующие препараты в процентных значениях; доцетаксел (11,1%), цисплатин (18,5%), 5-фторурацил (18,5%), иринотекан (7,4%), оксалиплатин (11,1%), капецитабин (3,7%), эпопозид (3,7%), гемцитабин (3,7%), доксорубин (11,1%), циклофосфамид (7,4%), ифосфамид (3,7%).

Снижение ФВ ЛЖ $> 10\%$ отмечалось у 3 (6,1%) пациентов, ФВ ЛЖ у этих пациентов составила после ПХТ $51,34 \pm 5,25$ при исходной $60,66 \pm 1,35$, $p < 0,05$. У этой группы пациентов также отмечалось досто-

Таблица 1

Общая характеристика пациентов до начала химиотерапии

Показатель	Значение, n (%)
Возраст, годы	62,0±10,8
Пол, М	23 (46,9)
Ж	26 (53,1)
Курение	21 (42,9)
Индекс массы тела, кг/м ²	
— нормальный вес (18,5-24,9)	14 (28,6)
— избыточный вес (25,0-29,9)	21 (42,9)
— I стадия ожирения (30,0-34,9)	14 (28,6)
Гипертоническая болезнь (в т.ч. медикаментозно-купируемая)	25 (51,0)
Хроническая сердечная недостаточность и/или заболевания сердца (ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз)	12 (24,5)
Сахарный диабет 2 типа, пациенты находились на регулярной сахароснижающей терапии, назначенной ранее эндокринологом	5 (10,2)
Прием препаратов по поводу сердечно-сосудистой патологии*	14 (28,6)
Уровень креатинина крови, мкмоль/л	82,9±21,2
Уровень глюкозы крови натощак, ммоль/л	5,8±0,7

Примечание: * — терапия, получаемая пациентами, соответствовала стандартам кардиологических сообществ, врач-исследователь в нашей работе не вносил изменения в исходную полученную терапию; группы препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы, БРАII, статины, антиагреганты, антикоагулянты) назначались в соответствии с клинической формой сердечно-сосудистой патологии пациентов.

Таблица 2

Локализация опухолевого процесса и схема проводимой ПХТ

Локализация опухоли	Количество пациентов, n	Процент встречаемости опухолевого процесса, %	Схема полихимиотерапии	Частота использования препарата в схемах, %
Легкие	3	6,1	EP ¹	6,1
Желудок	3	6,1	FLOT ²	6,1
Поджелудочная железа	4	8,2	FOLFIRINOX ³	8,2
Полость рта	2	4,1	PF ⁴	4,1
Пищевод	4	8,2	TPF ⁵	8,2
Кишечник (ректосигмоидный отдел)	15	30,6	XELOX ⁶ FOLFOX ⁷ FOLFIRI ⁸	16,2 8,2 6,2
Мочевой пузырь	2	4,1	GemCis ⁹	4,1
Молочная железа	12	24,4	AC ¹⁰	24,4
Саркома мягких тканей	3	6,1	AI ¹¹	6,1
Рак матки	1	2,1	PC ¹²	2,1

Примечание: ¹ — этопозид и цисплатин, ² — доцетаксел, оксалиплатин, лейковарин и 5-фторурацил, ³ — иринотекан, 5-фторурацил, оксалиплатин и лейковарин, ⁴ — цисплатин и 5-фторурацил, ⁵ — доцетаксел, цисплатин и 5-фторурацил, ⁶ — оксалиплатин и капецитабин, ⁷ — оксалиплатин и 5-фторурацил, ⁸ — ирино-текан и 5-фторурацил, ⁹ — гемцитабин и цисплатин, ¹⁰ — доксорубин и циклофосфамид, ¹¹ — доксорубин и ифосфамид, ¹² — паклитаксел и карбоплатин.

верное снижение GLS >15% (15,2±0,7) по сравнению с исходной (18,8±0,6), p<0,01. Пациенты данной группы получили следующие схемы терапии: TPF (33,3%), FOLFIRINOX (33,3%), XELOX (33,3%).

Снижение GLS >12% отмечалось у 12 пациентов до значений 17,68±2,13 в периоде после химиотерапии от исходной 20,67±2,05, p<0,05 (табл. 4). Однако снижение ФВ ЛЖ по Симпсону не показывало клинически достоверные значимые значения в периоде после ПХТ в данной группе; значение ФВ ЛЖ 59,08±7,91 после ПХТ, при исходных значениях 64,25±6,56, p=0,820 (табл. 4). Обращает на себя внимание клинически значимое снижение глобаль-

ной деформации у трех пациентов (25%) данной группы с раком пищевода, получавших трехкомпонентную схему TPF, p<0,05 (табл. 4). Пациенты данной группы получили следующие схемы терапии: TPF (25%), FOLFIRINOX (16,7%), XELOX (16,6%), FOLFIRI (8,3%), FOLFOX (8,3%), GemCis (8,3%), AC (16,7%).

Химиопрепараты, входящие в состав данных схем, в процентных значениях: доцетаксел (10,3%), цисплатин (13,8%), 5-фторурацил (24%), иринотекан (10,3%), оксалиплатин (17,2%), гемцитабин (3,4%), доксорубин (6,8%), циклофосфамид (6,8%), капецитабин (6,8%).

Снижение GLS >15% отмечалось у трех пациентов мужского пола со средним возрастом 60,0±2,94 до значений 15,7±1,1 в период после ПХТ по сравнению с исходной GLS 19,4±0,5, p<0,01. У этих па-

циентов снижение ФВ ЛЖ составило >16% до значений 50,67±5,2 при исходных значениях 60,67±1,25, p<0,05. Пациенты данной группы получили следующие схемы терапии: TPF (33,3%), FOLFIRINOX (33,3%), XELOX (33,3%). Химиопрепараты, входящие в состав данных схем, в процентных значениях: капецитабин (12,5%), оксалиплатин (25%), 5-фторурацил (25%), иринотекан (12,5%), цисплатин (12,5%), доцетаксел (12,5%).

Таблица 3

Процентное получение химиопрепаратов

Химиопрепараты	Частота приема, %
Доцетаксел	6,5
Иринотекан	6,5
Паклитаксел	1
Карбоплатин	1
Капецитабин	7,3
Этопозид	2,7
Оксалиплатин	17,3
Цисплатин	10
5-фторурацил	18,3
Гемцитабин	1,8
Доксорубин	13,8
Циклофосфамид	11
Ифосфамид	2,7

Исходные показатели наполнения ЛЖ были снижены у 4% пациентов. Этот критерий статистически не влиял на снижение систолической функции на фоне химиотерапии.

Обсуждение

В Российской и мировой литературе существуют многочисленные исследования, посвященные изучению кардиотоксичности, построенные на оценке параметров ЭхоКГ, однако эти исследования в основном изучают кардиотоксичность при проведении высокодозной химиотерапии, а также после окончания блока химиотерапии при достижении кумулятивной дозы.

Таблица 4

Результаты по снижению ФВ ЛЖ ≥5% по Симпсону и GLS >12% в периоде после ПХТ

	Снижение GLS >12% после ПХТ			Снижение ФВ ≥5% с субклинической кардиотоксичности после ПХТ		
	Группа пациентов без снижения	Группа со снижением GLS >12%	P	Группа пациентов без снижения	Группа со снижением ФВ ЛЖ ≥ 5%	P
Количество пациентов, n (%)	37 (75,5)	12 (24,5)		38 (77,6)	11 (22,4)	
Возраст, лет	60,76±10,9	66,36±8,8	0,109	60,76±10,9	66,36±8,8	0,109
Пол, М, n (%)	16 (43,2)	7 (58,3)	0,564	16 (42,1)	7 (63,6)	0,306
Ж, n (%)	21 (56,8)	5 (41,7)	0,564	22 (57,9)	4 (36,4)	0,306
Курение, n (%)	15 (40,5)	6 (50,0)	0,811	15 (39,5)	6 (54,5)	0,587
Гипертоническая болезнь, n (%)	18 (48,6)	7 (58,3)	0,911	19 (50,0)	6 (54,5)	0,069
Заболевания сердца, n (%)	9 (24,3)	3 (25,0)	0,911	7 (18,4)	5 (45,5)	0,069
Сахарный диабет, n (%)	4 (10,8)	1 (8,3)	0,574	5 (13,2)	0 (0,0)	0,574
ЧСС до ПХТ	73,15±8,08	73,92±7,9	0,795	72,92±7,91	74,9±9,24	0,544
ЧСС после ПХТ	83,32±11,2	84,67±10,0	0,710	82,46±11,8	83,3±12,9	0,915
ФВ до ПХТ	62,3±3,69	64,25±6,5	0,363	63,37±3,41	60,73±7,09	0,012
ФВ после ПХТ	59,69±3,65	59,08±7,9	0,820	60,95±3,37	54,82±6,71	0,017
GLS до ПХТ	20,46±2,06	20,67±2,1	0,771	20,82±2,15	19,46±1,25	0,016
GLS после ПХТ	19,13±2,1	17,68±2,1	0,052	19,27±2,13	17,08±1,49	0,001
Онкология, n (%)						
Рак пищевода	1 (2,7)	3 (25,0)	0,041	1 (2,6)	3 (27,3)	0,031
Рак поджелудочной железы	2 (5,4)	2 (16,7)	0,248	2 (5,3)	2 (18,2)	0,214
Рак кишечника	11 (29,7)	4 (33,3)	1,000	14 (36,8)	1 (9,1)	0,137
Рак легких	3 (8,1)	0 (0,0)	0,566	2 (5,3)	1 (9,1)	0,542
Рак мочевого	1 (2,7)	1 (8,3)	0,434	1 (2,6)	1 (9,1)	0,402
Рак молочной железы	10 (27)	2 (16,7)	0,703	10 (26,3)	2 (18,2)	0,708
Саркома мягких тканей	3 (8,1)	0 (0,0)	0,566	2 (5,3)	1 (9,1)	0,542
Рак желудка	3 (8,1)	0 (0,0)	0,566	3 (7,9)	0 (0,0)	1,000
Рак полости рта	2 (5,4)	0 (0,0)	1,000	2 (5,3)	0 (0,0)	1,000
Рак матки	1 (2,7)	0 (0,0)	1,000	1 (2,6)	0 (0,0)	1,000

Примечание: данные представлены в виде M±SD (M – среднее значение, SD – стандартное отклонение).

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ПХТ — полихимиотерапия, ЭхоКГ — эхокардиография, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, GLS — глобальная продольная деформация миокарда (global longitudinal strain).

На основе данных этих исследований были предложены экспертные кардиоонкологические рекомендации по оценке риска, выявлению и ведению пациентов с кардиотоксичностью [1, 2, 7]. В настоящее время активно изучается эффект вводимой дозы химиопрепаратов. Так, опубликованы результаты клинического исследования по оценке субклинической кардиотоксичности антрациклин-содержащей химиотерапии рака молочной железы в зависимости от кумулятивной дозы доксорубина и исходного уровня артериального давления [11]. В этом исследовании помимо оценки эффекта дозы химиопрепаратов на изменение уровня артериального давления были изучены параметры ЭхоКГ (ФВ ЛЖ и GLS), где было показано, что при использовании более высоких кумулятивных доз доксорубина риск развития субклинической кардиотоксичности оказался выше, чем у пациентов, получивших более низкую кумулятивную дозу доксорубина. Доксорубин был использован в составе трехкомпонентной схемы химиопрепаратов (доксорубин, цисплатин, паклитаксел).

В другом зарубежном исследовании представлены данные клинического исследования по оценке ранней субклинической кардиотоксичности с использованием параметров (2D) ЭхоКГ: ФВ ЛЖ и GLS. Параметры ЭхоКГ были получены до начала ПХТ, а также после первого курса ПХТ и в среднем в течение 2 мес. после достижения кумулятивной дозы 440 мг/м² доксорубина и 1560 мг/м² трастузумаба. По результатам данного исследования было выявлено, что даже после первого ведения ПХТ отмечается снижение параметров ФВ ЛЖ ≥ 10 у 20% пациентов [12].

Полученные нами результаты по оценке эффективности ЭхоКГ после первого введения терапевтической дозы химиопрепаратов продемонстрировали снижение ФВ ЛЖ ≥ 10 и GLS $> 15\%$ более чем у 6,1% пациентов, а также субклиническое снижение ФВ ЛЖ $\geq 5\%$ у 22,4% и снижение GLS $> 12\%$ у 24,5%, что соответствует результатам исследований в мировой литературе [2, 4, 13].

Тем не менее снижение ФВ ЛЖ $\geq 5\%$ с субклиническим проявлением кардиотоксичности коррелировало со снижением GLS $> 10\%$ в периоде после ПХТ. Эти данные подтверждают факт наличия относительного снижения GLS между 8% и 15% после ПХТ, так называемая "серая зона", требующая дальнейшего контроля в динамике согласно мировой литературе [4, 8].

Однако было отмечено, что у ряда пациентов с проявлениями кардиотоксичности параметр GLS снижался на $\geq 12\%$ при отсутствии значимого снижения ФВ $\geq 5\%$, что соответствует данным литературы о более высокой чувствительности и объективности параметров деформации миокарда при оценке миокардиальной дисфункции [14].

Снижение параметров систолической функции при ЭхоКГ достоверно чаще было выявлено у пациентов с раком пищевода, получивших трехкомпонентную дозу химиопрепаратов по схемам TPF (доцетаксел, цисплатин, 5-ФУ). Данные о высокой токсичности и высокой эффективности схемы химиотерапии TPF, содержащей препараты таксанового ряда, были продемонстрированы в исследовании Peng H, et al. (2021). В нем изучалась 10-летняя выживаемость при проведении индукционной химиотерапии по схеме TPF, при этом у пациентов, получивших схему терапии в режим TPF, развивался в 3-5 раз более высокий эффект токсичности в отношении системы крови по сравнению с двухкомпонентными схемами химиотерапии. Таким образом, была выдвинута теория, что добавление доцетаксела к схеме PF (цисплатин, 5-ФУ) приводит к большей токсичности [6, 15].

Ограничения исследования. В нашей выборке не оказалось пациентов с промежуточной и низкой ФВ ЛЖ, поскольку основной акцент был сделан на влияние комбинированной ПХТ в свете сохраненной ФВ ЛЖ с включением пациентов с минимальными сердечно-сосудистыми поражениями, что могло стать ограничением нашего исследования.

Заключение

После первого курса ПХТ следует оценивать GLS, т.к. показатель GLS $> 12\%$ оказался более объективным параметром оценки миокардиальной дисфункции при помощи ЭхоКГ. Проявления субклинической кардиотоксичности после первого курса ПХТ встречались достоверно чаще при раке пищевода у пациентов на терапии TPF. Другие клинические факторы не влияли на частоту развития кардиотоксичности.

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

Литература/References

- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31(2):171-90. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Muñozet DR, et al. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *European Heart Journal.* 2016;37:2768-801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
- Thakur A, Witteles RM. Cancer therapy-induced left ventricular dysfunction: interventions and prognosis. *J Card Fail.* 2014;20(3):155-8. doi:10.1016/j.cardfail.2013.12.018.
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(9):911-39. doi:10.1016/j.echo.2014.07.012.
- Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35:893-911. doi:10.1200/JCO.2016.70.5400.
- Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines,

- taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):596-603. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.973321.
7. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii155-66. doi:10.1093/annonc/mds293.
 8. Larsen CM, Mulvagh SL. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo Res Prof*. 2017;4(1):R33-R41. doi:10.1530/ERP-17-0013.
 9. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: Consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(2):183-93. doi:10.1016/j.echo.2014.11.003.
 10. Vicensya MV, Ageev FT, Gilyarov MY, et al. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of anticancer drug therapy. *Malignant Tumors*. 2019;9(3S2):609-27. (In Russ.) Виценя М. В., Агеев Ф. Т., Гиляров М. Ю. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(3S2):609-27. doi:10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-609-627. EDN VAVDJO.
 11. Avalyan AA, Oshchepkova EV, Saidova MA, et al. Evaluation of subclinical cardiotoxicity in patients with breast cancer and arterial hypertension in two regimens of anthracycline-containing chemotherapy. *Systemic Hypertension*. 2018;15(4):59-64. (In Russ.) Авалян А. А., Ощепкова Е. В., Саидова М. А. и др. Оценка субклинической кардиотоксичности антрациклинсодержащей химиотерапии рака молочной железы в зависимости от кумулятивной дозы доксорубина и исходного уровня артериального давления. *Системные гипертензии*. 2018;15(4):59-64. doi:10.26442/2075082X.2018.4.000021.
 12. Calle MC, Sandhu NP, Xia H, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts early subclinical cardiotoxicity associated with anthracycline-trastuzumab chemotherapy in patients with breast cancer. *BMC Cancer*. 2018;18:1037. doi:10.1186/s12885-018-4935-z.
 13. Vasyuk YA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. (In Russ.) Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703.
 14. Stanton T, Leano R, Marwick T. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(5):356-64. doi:10.1161/CIRCIMAGING.109.862334.
 15. Peng H, Chen B, He S, et al. Efficacy and Toxicity of Three Induction Chemotherapy Regimens in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Outcomes of 10-Year Follow-Up. *Front. Oncol*. 2021;11:765378. doi:10.3389/fonc.2021.765378.

Взаимосвязь степени повреждения миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием и лабораторных данных у пациентов с острым инфарктом миокарда

Мочула О. В., Сулейманова А. С., Сухарева А. Е., Рябов В. В., Завадовский К. В.

Цель. Оценить информативность комплекса клинических показателей и биохимических маркеров повреждения миокарда в прогнозировании развития трансмурального поражения миокарда (ТПМ) по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Материал и методы. В исследование были включены пациенты, поступившие в отделение неотложной кардиологии с острым коронарным синдромом. Всем пациентам была выполнена инвазивная коронарная ангиография, проведены лабораторно-диагностические исследования, динамическое определение кардиоспецифических ферментов. В интервале 6,1±4 дней от поступления в стационар пациентам была выполнена МРТ сердца с контрастированием. По паттерну отсроченного контрастирования пациенты были разделены на две группы: с ТПМ и субэндокардиальным (ЭПМ) паттерном поражения.

Результаты. Средний возраст пациентов 62,5±10,5 лет, 27 (71,1%) имели ОИМ с подъемом сегмента ST. Среди факторов риска ишемической болезни сердца наиболее часто имели место дислипидемия (89,5%), гипертоническая болезнь (68,4%), курение (57,9%). Значения креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ), высокочувствительного сывороточного сердечного тропонина I (сТnI) и С-реактивного белка (СРБ) через 24 ч были статистически значимо выше у пациентов с ТПМ. Была выявлена средней силы положительная взаимосвязь между глобальным размером повреждения миокарда левого желудочка (ЛЖ) по данным МРТ и уровнями КФК-МВ ч/з 24 ч и 4 дня, СРБ ч/з 24 ч, 4 и 7 дней; уровнем сТnI ч/з 24 ч и 4 дня. В группе пациентов с ТПМ глобальный размер повреждения миокарда ЛЖ был достоверно выше. Пациенты данной группы характеризовались более частой встречаемостью микроваскулярной обструкции. При однофакторном регрессионном анализе статистически значимыми предикторами развития ТПМ были: КФК-МВ ч/з 4 дня ($p=0,023$) и подъем сегмента ST ($p=0,029$). Многофакторный регрессионный анализ показал, что единственным независимым предиктором развития ТПМ было повышение КФК-МВ ч/з 4 дня ($p=0,023$).

Заключение. Независимым предиктором ТПМ ЛЖ при ОИМ был повышенный уровень КФК-МВ ч/з 4 дня, однако данный лабораторный маркер имел неудовлетворительную информационную полноту и прогностическое качество. В связи с этим проведение МРТ сердца у пациентов с ОИМ по сравнению со стандартной клинической оценкой можно считать предпочтительным для оценки глубины повреждения миокарда, стратификации риска и прогноза.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография сердца, трансмуральное повреждение, отсроченное контрастирование, острый инфаркт миокарда, биомаркер, креатинкиназа-МВ.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-75-00051, <https://rscf.ru/project/21-75-00051/>.

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

Мочула О. В.* — к.м.н., н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0002-7502-7502, Сулейманова А. С. — кардиолог отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-5171-7082, Сухарева А. Е. — к.м.н., м.н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0003-4807-3762, Рябов В. В. — д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-4358-7329, Завадовский К. В. — д.м.н., руководитель отдела лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

mochula.olga@gmail.com

ВИ — взвешенное изображение, иКАГ — инвазивная коронарная ангиография, ИМ — инфаркт миокарда, ИП — импульсная последовательность, КА — коронарная артерия, КФК-МВ — креатинфосфокиназа-МВ, ЛЖ — левый желудочек, МВО — микроваскулярная обструкция, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОК — отсроченное контрастирование, ПКА — правая коронарная артерия, СРБ — С-реактивный белок, ТЛТ — тромболитическая терапия, ТПМ — трансмуральное поражение миокарда, ч/з — через, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭПМ — субэндокардиальное поражение миокарда, сТnI — высокочувствительный сывороточный сердечный тропонин I, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 17.09.2022

Рецензия получена 20.10.2022

Принята к публикации 07.11.2022



Для цитирования: Мочула О. В., Сулейманова А. С., Сухарева А. Е., Рябов В. В., Завадовский К. В. Взаимосвязь степени повреждения миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием и лабораторных данных у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5226. doi:10.15829/1560-4071-2022-5226. EDN FJVPVAP

Relationship between the degree of myocardial damage according to contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging and laboratory data in patients with acute myocardial infarction

Mochula O. V., Suleimanova A. S., Sukhareva A. E., Ryabov V. V., Zavadovsky K. V.

Aim. To evaluate the information value of a complex of clinical and biochemical parameters of myocardial damage in predicting the development of transmural myocardial damage according to magnetic resonance imaging (MRI) in patients with acute myocardial infarction (AMI).

Material and methods. The study included patients admitted to the emergency cardiology department with acute coronary syndrome. All patients underwent invasive coronary angiography, laboratory tests, and dynamic determination of cardiac biomarkers. In the interval of 6,1±4 days from admission to the hospital,

patients underwent contrast-enhanced cardiac MRI. According to the pattern of delayed contrast enhancement, patients were divided into two groups: with a transmural and subendocardial pattern.

Results. The mean age of patients was 62,5±10,5 years, while 27 (71,1%) had ST-segment elevation AMI. Among the risk factors for coronary artery disease, dyslipidemia (89,5%), hypertension (68,4%), and smoking (57,9%) were the most common. Creatine phosphokinase-MB (CPK-MB), serum high-sensitivity cardiac troponin I (cTnI) and C-reactive protein (CRP) values after 24 h were

significantly higher in patients with transmural hyperenhancement. Moderate positive relationship was found between the global size of left ventricular (LV) damage according to MRI data and the levels of CPK-MB after 24 h and 4 days, as well as with CRP after 24 h, 4 and 7 days, and cTnl level after 24 h and 4 days. In the group of patients with transmural pattern, the global size of LV damage was significantly higher. Patients of this group were characterized by higher prevalence of microvascular obstruction.

In a univariate regression analysis, there were following significant predictors of transmural myocardial damage: CPK-MB after 4 days ($p=0,023$) and ST segment elevation ($p=0,029$). Multivariate regression analysis showed that the only independent predictor of transmural myocardial damage was an increase in CPK-MB after 4 days ($p=0,023$).

Conclusion. An independent predictor of LV transmural damage in AMI was an elevated level of CPK-MB after 4 days. However, this laboratory marker had unsatisfactory information completeness and predictive quality. In this regard, cardiac MRI in patients with AMI, compared with the standard clinical assessment, can be considered preferable for assessing the depth of myocardial damage, risk stratification, and prognosis.

Keywords: cardiac magnetic resonance imaging, transmural injury, delayed contrast enhancement, acute myocardial infarction, biomarker, creatine kinase-MB.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation (grant № 21-75-00051, <https://rscf.ru/project/21-75-00051/>).

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

Mochula O. V.* ORCID: 0000-0002-7502-7502, Suleimanova A. S. ORCID: 0000-0002-5171-7082, Sukhareva A. E. ORCID: 0000-0003-4807-3762, Ryabov V. V. ORCID: 0000-0002-4358-7329, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Corresponding author:
mochula.olga@gmail.com

Received: 17.09.2022 **Revision Received:** 20.10.2022 **Accepted:** 07.11.2022

For citation: Mochula O. V., Suleimanova A. S., Sukhareva A. E., Ryabov V. V., Zavadovsky K. V. Relationship between the degree of myocardial damage according to contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging and laboratory data in patients with acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5226. doi:10.15829/1560-4071-2022-5226. EDN FJVPAP

Ключевые моменты

- Независимым предиктором трансмурального повреждения миокарда левого желудочка при остром инфаркте миокарда является повышенный уровень КФК-МВ ч/з 4 дня.
- В исследовании впервые показано, что, несмотря на наличие ассоциации между степенью трансмуральности отсроченного контрастирования и КФК-МВ, информативность данного лабораторно маркера не позволяет с высокой точностью судить о глубине повреждения миокарда.
- МРТ сердца у пациентов с острым инфарктом миокарда, по сравнению со стандартной клинической оценкой, можно считать предпочтительным для оценки глубины повреждения миокарда, стратификации риска и прогноза.

Последние четыре десятилетия острый инфаркт миокарда (ОИМ) остается ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, несмотря на значительные успехи в лечении и заметном улучшении прогноза после острого события [1].

Хорошо известно, что магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением обладает высокой диагностической точностью выявления рубцовой ткани после ОИМ и позволяет идентифицировать даже небольшое субэндокардиальное повреждение [2]. Размер данных изменений на отсроченных контрастных (ОК) МРТ изображениях может варьировать от трансмурального, вплоть до его полного отсутствия [3, 4]. Определение трансмуральности ОК может предоставить клинически цен-

Key messages

- An independent predictor of transmural left ventricular injury in acute myocardial infarction is an elevated level of CPK-MB after 4 days.
- The study showed for the first time that, despite the association between the transmural hyperenhancement and CPK-MB, the information value of this laboratory marker does make it possible to define the depth of myocardial damage with high accuracy.
- Cardiac MRI in patients with acute myocardial infarction, compared with standard clinical assessment, can be considered preferable for assessing the depth of myocardial damage, risk stratification and prognosis.

ную информацию для дальнейшей тактики лечения, поскольку ревазуляризация является эффективной только для жизнеспособного миокарда [5, 6]. Кроме того, объем повреждения миокарда выступает определяющим фактором ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у лиц, перенесших ОИМ, а также является важным предиктором исхода [7, 8]. Определение факторов, предсказывающих размер инфаркта миокарда (ИМ), в т.ч. его трансмуральность, может способствовать ранней стратификации риска еще до выполнения кардиовизуализации.

Представленные по данному направлению научные работы преимущественно ориентированы на оценку взаимосвязи лабораторных показателей и размера ИМ и на прогнозирование развития микроваскулярного повреждения (микроваскулярная обструкция (МВО)) миокарда у пациентов с ОИМ [1, 9]. Немногочисленные исследования посвяще-

ны изучению вариативности степени повреждения миокарда и ее связи с лабораторными данными; в частности, показано, что повышение биомаркеров тесно связано с размером хронического рубца при нетрансмуральном ИМ и является сильным прогностическим фактором наличия отсроченного контрастного усиления [2, 10]. Однако в данных исследованиях не учитывался острый период ИМ, а также не анализировалась трансмуральность повреждения миокарда по результатам МРТ сердца с контрастированием.

Целью данного исследования была оценка информативности комплекса клинических показателей и биохимических маркеров повреждения миокарда в прогнозировании развития трансмурального поражения миокарда (ТПМ) по данным МРТ у пациентов с ОИМ.

Материал и методы

Пациенты и дизайн исследования. В исследование последовательно были включены пациенты обоего пола, поступившие в отделение неотложной кардиологии с острым коронарным синдромом в период с 2021 по 2022гг. Всем пациентам была выполнена инвазивная коронарная ангиография (иКАГ) в течение 24 ч при ОИМ с подъемом сегмента ST и 72 ч в случае ОИМ без подъема сегмента ST. Согласно стандартам оказания скорой медицинской помощи проведены лабораторно-диагностические исследования, динамическое определение кардиоспецифических ферментов. В интервале 10 дней от поступления в стационар была выполнена МРТ сердца с контрастированием (рис. 1). Другими критериями включения в исследование были возраст 18-80 лет, а также

наличие обструктивного поражения коронарных артерий (КА) (>50%) по данным иКАГ.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Противопоказания для проведения МРТ (кардиостимулятор, клаустрофобия, ферромагнитные/электронные имплантаты среднего уха и т.д.).
- Миокардит по данным МРТ.
- Субоптимальное качество магнитно-резонансного исследования.
- Необструктивное поражение КА.
- Нестабильная стенокардия.
- Нестабильная гемодинамика: отек легких, кардиогенный шок (Killip III, IV).
- Эндоваскулярная и/или хирургическая реваскуляризация миокарда в анамнезе.
- Острые психические расстройства (соматогенный делирий).
- Хроническая болезнь почек 4-5 стадии (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин).
- Тяжелая сопутствующая патология.
- Отказ пациента от участия в исследовании.

Инвазивная КАГ была выполнена на ангиографическом аппарате Axiom Artis (Siemens; Erlangen, Германия). Определение степени стенозирования КА было выполнено опытным врачом по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению.

В дальнейшем по МРТ паттерну ОК миокарда ЛЖ пациенты были подразделены на две группы: 1) с трансмуральным паттерном поражения миокарда (ТПМ) одного и более сегментов ЛЖ (>50% контрастирования толщины сегмента); 2) с субэндокардиальным паттерном поражения (ЭПМ) одного и более сегментов ЛЖ (<50% контрастирования толщины сегмента).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), соответствует принципам Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Лабораторный анализ. Миокардиальный изофермент креатинфосфокиназы (КФК-МВ), С-реактивный белок (СРБ) в сыворотке крови определяли четырехкратно (при поступлении, через 24 ч, 4 сут. и 7 сут. после поступления). Уровень КФК-МВ определяли с помощью автоматизированной системы для иммунологических и фотометрических тестов Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария). Лабораторный эталонный порог нормы для КФК-МВ (0,00-25,00) ед/л; для СРБ (0,00-10,00) мг/л. Высокочувствительный сывороточный сердечный тропонин I (сTnI) определяли четырехкратно в эти же сроки с помощью иммунохимического анализатора Immunoassay Systems Access (Brea, USA). Верхний предел нормы принимали за 99-й перцентиль



Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращение: МРТ — магнитно-резонансная томография.

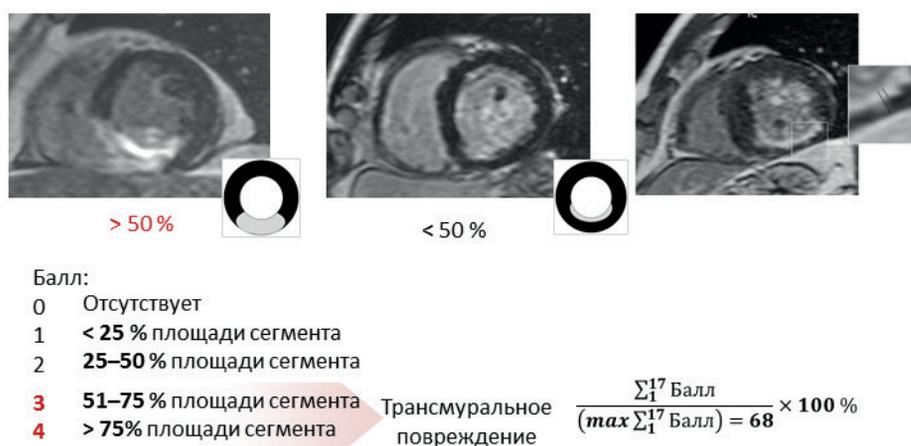


Рис. 2. Определение глобального размера контрастирования миокарда ЛЖ.

от верхнего референтного уровня (лабораторный эталонный порог нормы сТnI <0,04 нг/мл).

МРТ сердца. МРТ сердца с контрастным усилением была выполнена всем пациентам на томографе Vantage Titan (Toshiba, Япония) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл с использованием 8-канальной приемной катушки. Протокол включал стандартные импульсные последовательности (ИП): ИП TSE, взвешенные по T1 и T2 по короткой оси в двухкамерной проекции; кино-изображения (ИП GRE-SSFP) — по короткой и длинной осям в двух/четырёхкамерной проекциях; ИП TSE T1-взвешенных изображений (ВИ) в раннюю фазу контрастирования и ОК в ИП GRE режим "Inversion recovery" с подбором времени инверсии через 8-15 мин после внутривенного введения контрастного препарата по короткой оси в двухкамерной проекции, по длинной оси в двух/четырёх камерных проекциях. В качестве контрастного вещества был использован парамагнитный контрастный препарат гадобутрол (Гадовист, Bayer AG, Германия) из расчета 0,15-0,2 мл на 1 кг массы тела пациента.

Данные МРТ сердца были проанализированы независимо от результатов иКАГ в соответствии с 17-сегментарной моделью Американской ассоциации кардиологов. На T2-ВИ качественно оценивали наличие и локализацию отека миокарда, на T1-ВИ до и после контрастирования качественно оценивали наличие и локализацию гиперемии миокарда. На постконтрастных изображениях в IR-режиме качественно оценивали наличие, характер, степень некроза/рубца. Паттерн острого ишемического повреждения миокарда ЛЖ представлял собой усиление интенсивности сигнала на T2-ВИ, как признак отека, и ОК с ишемическим характером контрастирования — субэндокардиальным, трансмуральным в сегментах, соответствующих бассейнам кровоснабжения КА.

Для определения суммарного показателя ОК [11] каждому сегменту присваивали балл в зависимости от глубины ОК; затем все баллы суммировали и делили на максимально возможную сумму баллов для всего ЛЖ; полученный результат выражали в процентах (рис. 2). Обработку изображений выполнили с использованием научно-исследовательского оборудования "Медицинская геномика" на базе Центра коллективного пользования.

Непрерывные количественные данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение при нормальном распределении (тест Shapiro-Wilk) или как медиана и межквартильный размах для данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения. Категориальные данные представлены в виде частот и процентов от общего числа. Для сравнения групп с категориальными данными применяли точный двусторонний тест Fisher. Значимость различий в группах оценивали непараметрическим тестом Mann-Whitney. Силу взаимосвязи между признаками определяли с помощью корреляционного анализа по Spearman (ρ). Для оценки связи различных факторов использовали методы логистической регрессии. Переменные с $p < 0,05$ в однофакторном анализе были включены в пошаговую многомерную модель. Статистический анализ данных проводился с использованием STATISTICA (Stat Soft, Inc., v.10.01011.0), Jamovi 2.2.5. Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-75-00051, <https://rscf.ru/project/21-75-00051/>.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов

Согласно критериям включения и исключения, в исследование вошло 38 пациентов с ОИМ, которым была выполнена МРТ сердца с контрастирова-

Таблица 1

Клиническая и МРТ характеристика пациентов

Показатель	Все пациенты, n=38	Все пациенты, n=38		p
		ТПМ, n=23 (60,5%)	ЭПМ, n=15 (39,5%)	
Возраст, лет	62,3±10,5	63,6±10,9	60,8±6,1	0,11
Мужчин, n (%)	24 (62,12%)	16 (69,6%)	8 (53,3%)	0,7
Время от начала симптомов до ЧКВ	до 6 ч	до 6 ч	до 3 ч	0,92
ТЛТ на догоспитальном этапе, n (%)	13 (34%)	11 (48%)	2 (13%)	0,0394
Количество дней в стационаре, n (%)	10,6±3	9,8±2,5	11,6±3,9	0,19
Данные анамнеза и объективных исследований				
Курение, n (%)	22 (57,9%)	13 (56,5%)	9 (60%)	1,0
Подъем сегмента ST, n (%)	27 (71,1%)	19 (82,6%)	8 (53,3)	0,0733
ИМТ	29,3±4,9	28,2±3,9	30,9±6,1	0,17
САД при поступлении	137,8±29,6	140,8±29	133,1±31	0,47
ДАД при поступлении	82,2±14,3	85,6±14,5	76,9±12,7	0,13
Риск Grace, %	2 (2; 4)	2 (2; 4)	3 (1; 5)	0,95
Стенокардия в анамнезе, n (%)	19 (50%)	10 (43,5%)	9 (60%)	0,5077
Гипертоническая болезнь, n (%)	26 (68,4%)	14 (60,9%)	12 (80%)	0,95
Дислипидемия, n (%)	34 (89,5%)	20 (87%)	14 (93,3%)	1,0
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	8 (21,1%)	5 (21,7%)	3 (20%)	1,0
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	2 (5,3%)	0 (0%)	2 (13,3%)	0,15
Данные лабораторных исследований				
Скорость клубочковой фильтрации по EPI	76,6±17,4	76,9±16,7	76,1±19,0	0,66
КФК-МВ при поступлении, ед/л	34 (24,5; 83,2)	38,3 (25; 95)	34 (22; 57)	0,5
КФК-МВ ч/з 24 ч, ед/л	56,4 (24,7; 168,8)	111,3 (45,7; 245)	32,5 (18; 80)	0,013
КФК-МВ ч/з 4 дня, ед/л	24,5 (17,7; 37)	29,6 (19,3; 53)	20,1 (14; 24,5)	0,014
КФК-МВ ч/з 7 дней, ед/л	19,7 (17; 25,6)	21,2 (17,5; 31,7)	19 (17; 19,7)	0,23
сТпI при поступлении, нг/л	0,2 (0,054; 1,6)	0,13 (0,053; 1,2)	0,45 (0,06; 2,0)	0,49
сТпI ч/з 24 ч, нг/л	3,3 (0,8; 13)	3,03 (0,84; 11,2)	8,78 (0,6; 17)	0,35
сТпI ч/з 4 дня, нг/л	1,4 (0,6; 4,3)	1,45 (0,7; 3,72)	1,2 (0,6; 5,6)	0,7
сТпI ч/з 7 дней, нг/л	0,3 (0,1; 0,8)	0,3 (0,1; 0,8)	0,3 (0,09; 1,2)	0,9
СРБ ч/з 24 ч, мг/л	5,35 (3,6; 29)	19,5 (4,4; 38,7)	3,4 (2,3; 4,3)	0,003
СРБ ч/з 4 дня, мг/л	12,7 (3,6; 53,4)	19,6 (4,2; 53,4)	4,5 (3,3; 12,7)	0,28
СРБ ч/з 7 дней, мг/л	4,4 (3,3; 19,8)	7,9 (3,7; 23)	3,3 (3,1; 6,1)	0,16
Данные МРТ сердца с контрастированием				
День выполнения	6,1±4	5±3,4	7,7±4,3	0,06
Глобальный размер повреждения миокарда ЛЖ	20,6 (4,4; 29,4)	29,4 (23,5; 32,4)	2,94 (0; 8,8)	0,0001
МВО по данным отсроченного контрастирования, n (%)	16 (42,1%)	14 (61%)	2 (13,3%)	0,007

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, КФК-МВ — креатинкиназа-МВ, МВО — микроваскулярная обструкция, МРТ — магнитно-резонансная томография, САД — систолическое артериальное давление, СРБ — С-реактивный белок, сТпI — тропонин I высокочувствительный, ТЛТ — тромболитическая терапия, ТПМ — трансмуральное поражение миокарда, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭПМ — субэндокардиальное поражение миокарда.

нием в интервале 6,1±4 дней от поступления в стационар. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Средний возраст пациентов 62,5±10,5 лет, мужчины составили 62,1%, имели ОИМ с подъемом сегмента ST 27 (71,1%). Среди факторов риска ишемической болезни сердца наиболее часто имели место дислипидемия (89,5%), гипертоническая болезнь (68,4%), курение (57,9%). Всем пациентам была проведена реперфузионная терапия посредством первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) на инфаркт-связанной КА, со стентированием у 74% пациентов, 13 (34%) пациен-

тов на догоспитальном этапе получили тромболитическую терапию (ТЛТ). Частота проведения ТЛТ на догоспитальном этапе была выше в группе с ТПМ. Время проведения ЧКВ с момента начала симптомов составило не >6 ч.

Результаты и КАГ

Общая выборка пациентов характеризовалась преимущественно правым типом кровообращения (76%). В группе пациентов с ТПМ: в 39% случаев был выявлен тромбоз КА; стенозирующее атеросклеротическое поражение передней нисходящей артерии и правой КА (ПКА), 78% и 70%, соответственно,

Таблица 2

Данные иКАГ

	Все пациенты, n=38	ТПМ, n=23	ЭПМ, n=15	p
Тип кровообращения				
Сбалансированный	9 (23,7%)	5 (22%)	4 (27%)	1,0
Правый	29 (76,3%)	18 (78%)	11 (73%)	1,0
Левый	0	0	0	
Замедленный кровоток				
Тромбоз	3 (7,9%)	2 (9%)	1 (7%)	1,0
Тромбоз	11 (28,9%)	9 (39%)	2 (13%)	0,016
ИСА				
Ствол ЛКА	3 (7,9%)	2 (9%)	1 (7%)	1,0
ПНА	26 (68,4)	18 (78%)	8 (53%)	0,16
ОА	28 (73,7%)	11 (48%)	7 (47%)	1,0
ПКА	25 (65,8%)	16 (70%)	9 (60%)	0,73
Стентирование КА				
ПНА	11 (28,9%)	9 (39%)	2 (13%)	0,15
ОА	6 (15,8%)	3 (13%)	3 (20%)	0,66
ПКА	15 (39,5%)	10 (43%)	5 (33%)	0,74

Сокращения: ИСА — инфаркт-связанная коронарная артерия, КА — коронарная артерия, ЛКА — левая коронарная артерия, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ТПМ — трансмуральное поражение миокарда, ЭПМ — субэндокардиальное поражение миокарда, p — уровень значимости двустороннего теста Fisher.

Таблица 3

Данные корреляционного анализа глобального размера повреждения миокарда ЛЖ по данным МРТ сердца и биохимических маркеров

Показатель	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена, ρ и уровень значимости p
КФК-МВ ч/з 24 ч, ед/л	$\rho=0,56$, $p=0,0004$
КФК-МВ ч/з 4 дня, ед/л	$\rho=0,58$, $p=0,0011$
СРБ ч/з 24 ч, мг/л	$\rho=0,58$, $p=0,0032$
СРБ ч/з 4 дней, мг/л	$\rho=0,53$, $p=0,0185$
СРБ ч/з 7 дней, мг/л	$\rho=0,46$, $p=0,039$
сТnI ч/з 24 ч, нг/мл	$\rho=0,6$, $p=0,0032$
сТnI ч/з 4 дня, нг/мл	$\rho=0,4$, $p=0,0032$

Сокращения: КФК-МВ — креатинкиназа-МВ, СРБ — С-реактивный белок, сТnI — тропонин I высокочувствительный.

с установкой стентов в указанные КА, в 39% и 43% случаев, соответственно. У 17 (74%) пациентов было выявлено однососудистое поражение КА, 1 случай (4%) двух- и трехсосудистого поражения, у 4 (17%) пациентов стент не был установлен.

В группе пациентов с ЭПМ в бассейнах огибающей артерии, передней нисходящей артерии и ПКА было выявлено стенозирующее атеросклеротическое поражение (53%, 47% и 60%, соответственно), с преимущественной установкой стентов в ПКА (33%). Пациенты с ЭПМ характеризовались только однососудистым поражением КА — 9 (60%), у 6 (40%) пациентов стент не был установлен. Детальная характеристика результатов иКАГ представлена в таблице 2.

Клинико-лабораторные показатели и степень повреждения миокарда ЛЖ

Значения КФК-МВ, сТnI и СРБ через 24 ч были статистически значимо выше у пациентов с ТПМ по сравнению с группой ЭПМ (табл. 1). Повышение ак-

тивности КФК-МВ у лиц группы ТПМ, по сравнению с пациентами группы ЭПМ, сохранялось через 4 дня.

МРТ

В группе пациентов с ТПМ глобальный размер повреждения миокарда ЛЖ был достоверно выше. Пациенты данной группы также характеризовались более частой встречаемостью МВО.

Корреляционный анализ данных МРТ сердца и биохимических маркеров повреждения

При анализе всей выборки была выявлена средней силы положительная взаимосвязь между глобальным размером повреждения миокарда ЛЖ по данным МРТ и уровнями КФК-МВ ч/з 24 ч и 4 дня, СРБ ч/з 24 ч, 4 и 7 дней; уровнем сТnI ч/з 24 ч и 4 дня (табл. 3).

Ассоциация между клинико-лабораторными факторами и ТПМ ЛЖ

Для ряда клинически значимых факторов риска развития ТПМ были рассчитаны отношения шансов

Таблица 4

Результаты одно- и многофакторного анализа развития ТПМ ЛЖ

Фактор риска	Отношение шансов	95% ДИ	p
Однофакторный анализ			
КФК-МВ при поступлении	1,33	0,32-5,55	0,69
КФК-МВ ч/з 24 ч	2,5	0,54-11,65	0,24
КФК-МВ ч/з 4 дня	6,86	1,13-41,83	0,037
КФК-МВ ч/з 7 дней	5,0	0,47-52,96	0,18
СРБ ч/з 24 ч	7,86	0,75-82,13	0,08
СРБ ч/з 4 дня	3,2	0,42-24,4	0,26
СРБ ч/з 7 дней	5,14	0,48-55,64	0,18
сТпI при поступлении	2,14	0,34-13,4	0,4
сТпI ч/з 24 ч	7,3	0,67-80,22	0,1
сТпI ч/з 4 дня	3,2	0,42-24,4	0,26
сТпI ч/з 7 дней	5,2	0,48-55,65	0,18
Подъем сегмента ST	5,83	1,2-28,37	0,029
ТЛТ на догоспитальном этапе	3,67	0,81-16,54	0,09
Многофакторный анализ			
КФК-МВ ч/з 4 дня	6,86	0,13-41,83	0,023

Примечание: значения биохимических маркеров проанализированы как категориальные показатели по значениям превышения нормы.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КФК-МВ — креатинкиназа-МВ, ТЛТ — тромболитическая терапия, СРБ — С-реактивный белок, сТпI — тропонин I высокочувствительный, p — уровень значимости.

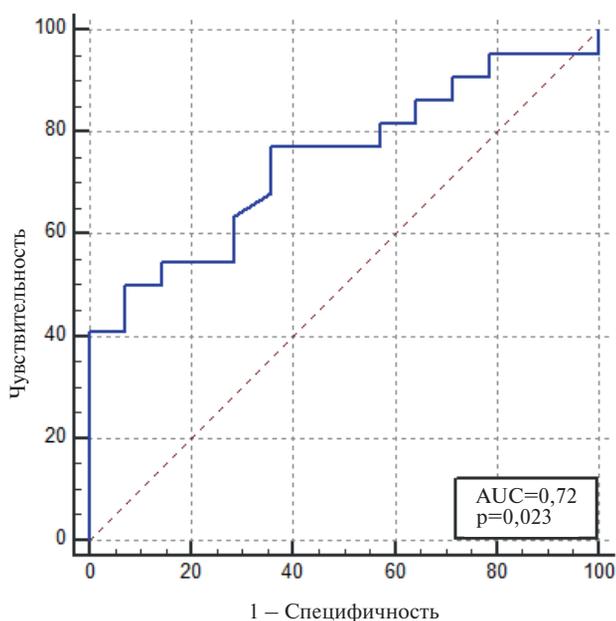


Рис. 3. ROC-кривая диагностической информативности КФК-МВ ч/з 4 дня в предикации наличия ТПМ.

и их доверительные интервалы (табл. 4). При однофакторном регрессионном анализе статистически значимыми предикторами развития ТПМ были: КФК-МВ ч/з 4 дня ($p=0,023$) и подъем сегмента ST ($p=0,029$).

Многофакторный регрессионный анализ показал (табл. 4), что единственным независимым предиктором развития ТПМ было повышение КФК-МВ ч/з 4 дня ($p=0,023$; коэффициент псевдо-рандомизации

Найджелкерка $R^2=0,225$; предсказательная эффективность $VIF=1$, $tolerance=1$). При выполнении ROC анализа было установлено, что данный показатель имеет площадь под кривой (AUC) = 0,72 и позволяет прогнозировать развитие ТПМ с чувствительностью 63%, специфичностью 80% и диагностической точностью 69% (рис. 3) и имеет следующие операционные характеристики: положительная прогностическая ценность — 85,7%, отрицательная прогностическая ценность — 53,3%; положительное отношение правдоподобия — 3,2; отрицательное отношение правдоподобия — 0,5.

Обсуждение

В ходе исследования было установлено, что наиболее значимым предиктором развития ТПМ ЛЖ при ОИМ является повышение уровня КФК-МВ ч/з 4 дня, обладающее необходимой предсказательной эффективностью, но имеющее неудовлетворительную информационную полноту и прогностическое качество.

Известно, что маркеры повреждения миокарда являются информативными предикторами клинического исхода у пациентов с ОИМ [12]. Кроме того, ранние исследования показали корреляцию между сердечными маркерами и размером ИМ [13]. При этом только в нескольких работах была изучена взаимосвязь между лабораторными показателями и размером инфаркта по данным МРТ. Примечательно, что большинство этих исследований было ориентировано на оценку роли биомаркеров в диагностике микрососудистого повреждения. В исследовании

Тереничевой М.А. и др. (2021) [1] были выявлены факторы, ассоциированные с увеличением размера инфаркта и ухудшением прогноза больных (МВО, гетерогенная зона). В качестве лабораторных показателей были использованы N-концевой промозговой натрийуретического пептид (NT-proBNP), КФК-МВ, СРБ. Было показано, что независимыми предикторами развития МВО являются сахарный диабет 2 типа, размер ИМ, повышение концентрации NT-proBNP и КФК-МВ, а рост уровней КФК-МВ и NT-proBNP ассоциируется с большим размером ИМ. Схожие данные получены в работе Русак Т.В. и др. (2021), где МВО была ассоциирована с более высокими концентрациями сТnI, NT-proBNP, СРБ и стимулирующего фактора роста в раннем постинфарктном периоде. В нашем исследовании впервые показано, что, несмотря на наличие ассоциации между степенью трансмуральности ОК и КФК-МВ, информативность данного лабораторно маркера не позволяет с высокой точностью судить о выраженности и глубине повреждения миокарда.

В научной литературе имеются немногочисленные работы, исследующие вариативность трансмуральности повреждения миокарда и ее связи с биомаркерами. В работе R yh nen P, et al. (2018) [10] изучалось пиковое значение КФК-МВ через 12-24 ч у пациентов с нетрансмуральным ИМ в период 1 и 10 мес. после госпитализации, причем лишь 19% пациентов с подъемом сегмента ST имели трансмуральный ИМ. Авторами показано, что значение КФК-МВ тесно связано с размером хронического рубца при нетрансмуральном ИМ и позволяет прогнозировать локальную и глобальную функцию ЛЖ. Другое исследование с участием 136 пациентов продемонстрировало, что значение КФК-МВ было сильным прогностическим фактором наличия отсроченного контрастного усиления [14]. Наши результаты, взятые в контексте этих исследований, расширяют полученные данные, поскольку повышение КФК-МВ, определенное через 4 дня после госпитализации, является значимым предиктором развития ТПМ.

Результаты нашего исследования согласуются с данными, полученными Rakowski T, et al. (2014) [2], согласно которым КФК-МВ является информативным предиктором размера ИМ. Однако авторы изучали уровень КФК-МВ в срок через 6, 12, 18, 24 и 48 ч после госпитализации, оценивали взаимосвязь с размером инфаркта по данным МРТ через 6 мес.

Результаты нашего исследования дополняют полученные результаты за счет анализа уровня КФК-МВ в срок через 4 и 7 дней с результатами МРТ в острый период.

В исследовании, в котором приняли участие 119 пациентов с ОИМ, сравнивали значения сТn, КФК-МВ и NT-proBNP с показателями ранней морфологической оценки миокарда с помощью МРТ через 4 ± 2 дня. Авторы показали, что корреляция сТn с размером инфаркта и фракцией выброса в долгосрочной перспективе (через 6 мес.) была сопоставима с ранней оценкой размера инфаркта и фракции выброса с помощью МРТ [15]. Аналогичные результаты были получены в работе Nguyen TL, et al. (2015) [16], где продемонстрировано, что пиковые уровни тропонина через 48 и 72 ч после ОИМ независимо предсказывают большой размер инфаркта. В свою очередь Klug G, et al. (2011) [17] описали корреляцию между сТn через 3-4 дня, уровнем КФК-МВ и размером инфаркта. Однако в нашем исследовании выявить ассоциацию высокочувствительного тропонина с наличием трансмуральности повреждения миокарда не удалось, что может быть связано с ограниченным объемом выборки.

Ограничения исследования. Основным ограничением настоящего исследования является относительно небольшое число включенных в него пациентов. Тем не менее на данном материале удалось выявить статистические различия в уровнях биомаркеров у пациентов с ТПМ и ЭПМ, а также оценить наличие корреляционной связи между лабораторными данными и размером ИМ.

Заключение

По результатам исследования независимым предиктором ТПМ ЛЖ при ОИМ был повышенный уровень КФК-МВ ч/з 4 дня, однако данный лабораторный маркер имел неудовлетворительную информационную полноту и прогностическое качество. В связи с этим проведение МРТ сердца у пациентов с ОИМ по сравнению со стандартной клинической оценкой можно считать предпочтительным для оценки глубины повреждения миокарда, стратификации риска и прогноза.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-75-00051, <https://rscf.ru/project/21-75-00051/>.

Литература/References

1. Terenicheva MA, Shakhnovich RM, Stukalova OV, et al. Correlations between clinical and laboratory findings and prognostically unfavorable CMR-based characteristics of acute ST-elevation myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2021;61(1):44-51. (In Russ.) Тереничева М.А., Шахнович Р.М., Стукалова О.В. и др. Взаимосвязь клинических и лабораторных показателей с развитием прогностически неблагоприятных характеристик инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием. *Кардиология*. 2021;61(1):44-51. doi:10.18087/cardio.2021.1.n1373.
2. Rakowski T, Dziewierz A, Legutko J, et al. Creatine kinase-MB assessed in patients with acute myocardial infarction correlates with cardiac magnetic resonance infarct size at 6-month follow up. *Hellenic J Cardiol*. 2014;55(1):4-8.
3. Ussov WYu, Vyshlov EV, Belichenko OI, et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging in early quantification of efficiency of coronary thrombolytic and intraarterial stent therapy of acute myocardial infarction. *Therapist*. 2018;(1-2):54-66. (In Russ.) Усов В.Ю., Вышлов Е.В., Беличенко О.И. и др. Магнитно-резонансная томография с парамагнитным контрастным усилением в раннем контроле состояния миокарда

- пациентов с острым инфарктом после тромболитической терапии и стентирования. *Терапевт.* 2018;(1-2):54-66.
4. Mochula OV, Vorobeva DA, Usov WYu, Zavadovsky KV. The prevalence of ischemic pattern of heart damage in patients with acute myocardial infarction depending on the presence of obstructive coronary artery disease: Magnetic resonance study. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;37(1):77-86. (In Russ.) Мочула О.В., Воробьева Д.А., Усов В.Ю., Завадовский К.В. Магнитно-резонансная оценка распространенности ишемического паттерна повреждения сердца у пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от наличия обструктивного поражения коронарных артерий. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022;37(1):77-86. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-4-77-86.
 5. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med.* 2000;343(20):1445-53. doi:10.1056/NEJM200011163432003.
 6. Usov WYu, Vyshlov EV, Mochula OV, et al. Contrast-enhanced MRI in time-structure analysis of myocardial damage in acute infarction and early prehospital thrombolytic therapy. *Medical Visualization.* 2018;22(2):56-69. (In Russ.) Усов В.Ю., Вышлов Е.В., Мочула О.В. и др. МРТ с парамагнитным контрастным усилением в структурно-временной оценке повреждения миокарда при остром инфаркте и догоспитальной тромболитической терапии. *Медицинская визуализация.* 2018;22(2):56-69. doi:10.24835/1607-0763-2018-2-56-69.
 7. Orn S, Manhenke C, Anand IS, et al. Effect of left ventricular scar size, location, and transmural extent on left ventricular remodeling with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2007;99(8):1109-14. doi:10.1016/j.amjcard.2006.11.059.
 8. Govorin AV, Ratsina EV, Fetisova NV, Sokolova NA. Blood Level of collagen biomarkers and sulfated glycosaminoglycans in acute transmural myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(3):75-9. (In Russ.) Говорин А.В., Ращина Е.В., Фетисова Н.В., Соколова Н.А. Содержание в крови биомаркеров коллагена и сульфатированных гликозаминогликанов у больных острым трансмуральным инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал.* 2016;(3):75-9. doi:10.15829/1560-4071-2016-3-75-79.
 9. Rusak TV, Gelis LG, Medvedeva EA, et al. Role of biomarkers of myocardial injury and inflammation in predicting ischemia-reperfusion injury in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing endovascular revascularization. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(11):4572. (In Russ.) Русак Т.В., Гелис Л.Г., Медведева Е.А. и др. Роль биомаркеров повреждения и воспаления миокарда в прогнозировании ишемически-реперфузионного повреждения у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST при эндоваскулярной реваскуляризации. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(11):4572. doi:10.15829/1560-4071-2021-4572.
 10. Pöyhönen P, Kylmä M, Vesterinen P, et al. Peak CK-MB has a strong association with chronic scar size and wall motion abnormalities after revascularized non-transmural myocardial infarction — a prospective CMR study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):27. doi:10.1186/s12872-018-0767-7.
 11. Kryukov NA, Ryzhkov AV, Sukhova IV, et al. Possibilities of magnetic resonance imaging in predicting the critical reduction of left ventricle contractile function in patients with coronary artery disease after direct myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(3):69-75. (In Russ.) Крюков Н.А., Рыжков А.В., Сухова И.В. и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в прогнозировании восстановления критического снижения сократительной функции левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца после прямой реваскуляризации миокарда. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(3):69-75. doi:10.15829/1560-4071-2019-3-69-75.
 12. Halkin A, Stone GW, Grines CL, et al. Prognostic implications of creatine kinase elevation after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(5):951-61. doi:10.1016/j.jacc.2005.12.003.
 13. Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ, et al. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation.* 2001;103(23):2780-3. doi:10.1161/hc2301.092121.
 14. Abanador-Kamper N, Kamper L, Vorpahl M, et al. Clinical predictors for the manifestation of late gadolinium enhancement after acute myocardial infarction. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(21):e7004. doi:10.1097/MD.0000000000007004.
 15. 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.
 16. Nguyen TL, Phan JA, Hee L, et al. High-sensitivity troponin T predicts infarct scar characteristics and adverse left ventricular function by cardiac magnetic resonance imaging early after reperfused acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2015;170(4):715-25.e2. doi:10.1016/j.ahj.2015.06.022.
 17. Klug G, Mayr A, Mair J, et al. Role of biomarkers in assessment of early infarct size after successful p-PCI for STEMI. *Clin Res Cardiol.* 2011;100(6):501-10. doi:10.1007/s00392-010-0273-0.

КУРС ЛЕКЦИЙ ПО ЭХОКАРДИОГРАФИИ

Подключайтесь и обновляйте клинические знания!



Курс лекций по эхокардиографии состоит из 11 вебинаров, проведенных компанией Philips в 2020-2022 гг., и охватывает широкий спектр тем от базовых до узкоспециализированных. Курс будет полезен для врачей функциональной и ультразвуковой диагностики, кардиологов, врачей смежных специальностей.

Спикер Курса — к.м.н., доцент кафедры терапии Института последипломного образования СамГМУ, заведующая отделением функциональной диагностики Клиник СамГМУ, главный внештатный специалист по функциональной диагностике Министерства здравоохранения Самарской области **Тершина Ольга Владимировна**.

В Курсе собраны записи вебинаров по тематикам:

- Стресс-эхокардиография - методологические основы
- Возможности стресс-эхокардиографии для диагностики ишемической болезни сердца
- Стресс-эхокардиография при некоронарогенной патологии
- Эхокардиографическая оценка перикардитов
- Эхокардиографическая оценка при диагностике и лечении кардиотоксического эффекта химиотерапии
- Изменения сердца при новой коронавирусной инфекции. Роль эхокардиографии
- Мнимая простота оценки функции левого желудочка. Как избежать ошибок в сложных клинических ситуациях
- «Тяжелое сердце». Дифференциальная диагностика кардиомиопатий
- Что дает эхокардиография при оценке левого предсердия помимо размеров?
- Насколько важна оценка правых камер сердца при рутинной эхокардиографии?
- Организация эхокардиографической лаборатории с использованием рабочей станции. Как увеличить количество исследований, повысить качество и разобраться со сложными случаями



Сканируйте QR-код или переходите по ссылке, изучайте сами и делитесь с коллегами!
www.philips.ru/education



Результаты тромбэктомии из артерий нижних конечностей у пациентов с COVID-19 и разной выраженностью дыхательной недостаточности

Полянская Е. А.¹, Сидорова К. В.², Оберина А. П.¹, Лидер Р. Ю.³, Коротких А. В.⁴, Бегларян Ж. Г.², Снигур А. А.², Мухторов О. Ш.⁵, Лебедев О. В.^{5,6}, Голохвастов С. В.³, Артюхов С. В.⁷, Агеев И. И.³, Рогова А. А.³, Каличкин И. А.³, Казанцев А. Н.¹

Цель. Анализ результатов тромбэктомии из артерий нижних конечностей у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на фоне разной выраженности дыхательной недостаточности.

Материал и методы. В настоящее ретроспективное когортное сравнительное исследование за период с 01.05.2020 по 01.03.2022 было включено 305 пациентов с острым тромбозом артерий нижних конечностей на фоне течения COVID-19. В зависимости от вида кислородной поддержки было сформировано 3 группы пациентов: 1 группа (n=168) — инсультация кислорода через носовые канюли; 2 группа (n=92) — неинвазивная искусственная вентиляция легких (НИВЛ); 3 группа (n=45) — искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Тромбэктомия реализовывалась по стандартной методике с применением катетеров Фогарти (3F-6F — в зависимости от размеров сосуда). После установки диагноза до начала оперативного лечения и после, всем пациентам применялась следующая терапия: 1. Нефракционированный гепарин в/в через инфузомат с начальной скоростью 1000 ЕД в час под контролем активированного частичного тромбопластинного времени (достижение показателей в 2-3 раза превышающих норму); 2. Ацетилсалициловая кислота 125 мг внутрь; 3. Анальгетики.

Результаты. Инфаркт миокарда и ишемический инсульт в общей выборке выявлены не были. Наибольшее количество летальных исходов (группа 1: 5,3%, n=9; группа 2: 72,8%, n=67; группа 3: 100%, n=45; p<0,0001), ретромбозов (группа 1: 18,4%, n=31; группа 2: 69,5%, n=64; группа 3: 91,1%, n=41; p<0,0001) и ампутаций конечности (группа 1: 9,5%, n=16; группа 2: 56,5%, n=52; группа 3: 91,1%, n=41; p<0,0001) было зафиксировано в 3 группе (ИВЛ) пациентов.

Заключение. У пациентов, зараженных COVID-19 и находящихся на ИВЛ, отмечается более агрессивное течение заболевания, выражающееся в нарастании лабораторных показателей (С-реактивный белок, ферритин, интерлейкин-6, Д-димер), степени пневмонии (КТ-4 в подавляющем количестве) и локализации тромбозов артерий нижних конечностей преимущественно в берцовых артериях. Среди пациентов, зараженных COVID-19 и находящихся на ИВЛ, отмечается наибольшее количество ретромбозов (91,1%), ампутаций конечности (91,1%), летальных исходов (100%), что позволяет предположить целесообразность отказа от открытой тромбэктомии в пользу антикоагулянтной/дезагрегантной терапии в этой когорте больных. Развитие артериального тромбоза у пациентов, зараженных COVID-19 и находящихся на ИВЛ, является индикатором высокого риска летального исхода. Открытая тромбэктомия в сочетании с антикоагулянтной/дезагрегантной терапией наиболее результативна у больных, находящихся на кислородной поддержке через носовые канюли или НИВЛ.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирус, новый коронавирус, новая коронавирусная инфекция, тромбоз, тромбоз артерий нижних конечностей, острая ишемия нижних конечностей, эндотелиит, коагулопатия, дыхательная недостаточность, искусственная вентиляция легких.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский го-

сударственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово; ⁴Клиника кардиохирургии ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России, Благовещенск; ⁵ОГБУЗ Костромская областная клиническая больница им. Е. И. Королева, Кострома; ⁶ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль; ⁷ГБУЗ Городская Александровская больница, Санкт-Петербург, Россия.

Полянская Е. А. — студент, ORCID: 0000-0003-2784-9760, Сидорова К. В. — студент, ORCID: 0000-0003-3413-8318, Оберина А. П. — студент, ORCID: 0000-0002-2844-4194, Лидер Р. Ю. — студент, ORCID: 0000-0002-3844-2715, Коротких А. В. — главный врач, ORCID: 0000-0002-9709-1097, Бегларян Ж. Г. — студент, ORCID: 0000-0002-2502-2084, Снигур А. А. — студент, ORCID: 0000-0002-8874-5511, Мухторов О. Ш. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-3650-7677, Лебедев О. В. — к.м.н., зам. главного врача по лечебной работе, ORCID: 0000-0002-2452-1631, Голохвастов С. В. — студент, ORCID: 0000-0001-8242-8518, Артюхов С. В. — к.м.н., зам. главного врача, зав. операционным блоком, ORCID: 0000-0001-8249-3790, Агеев И. И. — студент, ORCID: 0000-0003-2462-7775, Рогова А. А. — студент, ORCID: 0000-0002-2063-6351, Каличкин И. А. — студент, ORCID: 0000-0002-9335-8348, Казанцев А. Н.* — зав. отделением сосудистой хирургии, главный внештатный сердечно-сосудистый хирург Костромской области, ORCID: 0000-0002-1115-609X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
dr.antonio.kazantsev@mail.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДН — дыхательная недостаточность, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, КТ — компьютерная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция легких, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, SpO₂ — сатурация (насыщенность) крови кислородом.

Рукопись получена 16.10.2022
Рецензия получена 01.11.2022
Принята к публикации 07.11.2022



Для цитирования: Полянская Е. А., Сидорова К. В., Оберина А. П., Лидер Р. Ю., Коротких А. В., Бегларян Ж. Г., Снигур А. А., Мухторов О. Ш., Лебедев О. В., Голохвастов С. В., Артюхов С. В., Агеев И. И., Рогова А. А., Каличкин И. А., Казанцев А. Н. Результаты тромбэктомии из артерий нижних конечностей у пациентов с COVID-19 и разной выраженностью дыхательной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5260. doi:10.15829/1560-4071-2022-5260. EDN FULKEE

Results of thrombectomy in lower-extremity ischemia in patients with COVID-19 and respiratory failure of different severity

Polyanskaya E. A.¹, Sidorova K. V.², Oberina A. P.¹, Lider R. Yu.³, Korotkikh A. V.⁴, Beglaryan Zh. G.², Snigur A. A.², Mukhtorov O. Sh.⁵, Lebedev O. V.^{5,6}, Golokhvastov S. V.³, Artyukhov S. V.⁷, Ageev I. I.³, Rogova A. A.³, Kalichkin I. A.³, Kazantsev A. N.¹

Aim. To analyze the results of thrombectomy in lower-extremity ischemia in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and respiratory failure of different severity.

Material and methods. This retrospective, cohort, comparative study for the period from May 1, 2020 to March 1, 2022 included 305 patients with acute lower-extremity ischemia and COVID-19. Depending on the type of oxygen support, three groups of patients were formed: group 1 (n=168) — nasal oxygen insufflation; group 2 (n=92) — non-invasive ventilation (NIV); group 3 (n=45) — artificial ventilation (AV). Thrombectomy was carried out according to the standard technique using Fogarty catheters (3F-6F — depending on the vessel size). After the diagnosis was established before and after the start of surgical treatment, all patients received the following therapy: Unfractionated IV heparin infusion at an initial rate of 1000 U/r, adjusted to maintain the activated partial thromboplastin time at 2-3 times the normal value; 2. Oral acetylsalicylic acid 125 mg; 3. Analgesics.

Results. Myocardial infarction and ischemic stroke were not detected in the total sample. The highest number of deaths (group 1: 5,3%, n=9; group 2: 72,8%, n=67; group 3: 100%, n=45; p<0,0001), retrombosis (group 1 : 18,4%, n=31; group 2: 69,5%, n=64; group 3: 91,1%, n=41; p<0,0001) and limb amputations (group 1: 9,5%, n=16; group 2: 56,5%, n=52; group 3: 91,1%, n=41; p<0,0001) was recorded in group 3 patients.

Conclusion. In patients receiving mechanical ventilation, COVID-19 have more aggressive course, which is expressed in an increase in laboratory parameters (C-reactive protein, ferritin, interleukin-6, D-dimer), the severity of pneumonia and location of thrombosis in the tibial arteries. Among patients with COVID-19 receiving mechanical ventilation, the greatest number of rethromboses (91,1%), limb amputations (91,1%), and deaths (100%) are noted, which suggests the expediency of abandoning open thrombectomy in favor of anticoagulant/antiplatelet therapy in this cohort of patients. The development of arterial thrombosis in patients with COVID-19 receiving mechanical ventilation is an indicator of a high risk of death. Open thrombectomy in combination with anticoagulant/antiplatelet therapy is most effective in patients on nasal oxygen insufflation or NIV.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, novel coronavirus, novel coronavirus infection, thrombosis, lower limb artery thrombosis, acute lower limb ischemia, endothelitis, coagulopathy, respiratory failure, mechanical ventilation.

Relationships and Activities: none.

¹I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg; ²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg; ³Kemerovo State Medical University, Kemerovo; ⁴Amur State Medical Academy, Cardiac Surgery Clinic, Blagoveshchensk; ⁵Korolev E. I. Kostroma Regional Clinical Hospital, Kostroma; ⁶Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl; ⁷City Alexander Hospital, St. Petersburg, Russia.

Polyanskaya E. A. ORCID: 0000-0003-2784-9760, Sidorova K. V. ORCID: 0000-0003-3413-8318, Oberina A. P. ORCID: 0000-0002-2844-4194, Lider R. Yu. ORCID: 0000-0002-3844-2715, Korotkikh A. V. ORCID: 0000-0002-9709-1097, Beglaryan Zh. G. ORCID: 0000-0002-2502-2084, Snigur A. A. ORCID: 0000-0002-8874-5511, Mukhtorov O. Sh. ORCID: 0000-0002-3650-7677, Lebedev O. V. ORCID: 0000-0002-2452-1631, Golokhvastov S. V. ORCID: 0000-0001-8242-8518, Artyukhov S. V. ORCID: 0000-0001-8249-3790, Ageev I. I. ORCID: 0000-0003-2462-7775, Rogova A. A. ORCID: 0000-0002-2063-6351, Kalichkin I. A. ORCID: 0000-0002-9335-8348, Kazantsev A. N.* ORCID: 0000-0002-1115-609X.

*Corresponding author: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Received: 16.10.2022 **Revision Received:** 01.11.2022 **Accepted:** 07.11.2022

For citation: Polyanskaya E. A., Sidorova K. V., Oberina A. P., Lider R. Yu., Korotkikh A. V., Beglaryan Zh. G., Snigur A. A., Mukhtorov O. Sh., Lebedev O. V., Golokhvastov S. V., Artyukhov S. V., Ageev I. I., Rogova A. A., Kalichkin I. A., Kazantsev A. N. Results of thrombectomy in lower-extremity ischemia in patients with COVID-19 and respiratory failure of different severity. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5260. doi:10.15829/1560-4071-2022-5260. EDN FJLKEE

Ключевые моменты

- Тромбэктомия катетером Фогарти из артерий нижних конечностей неэффективна при тяжёлой дыхательной недостаточности.
- Наибольшее число ампутаций производится при тяжёлой степени дыхательной недостаточности.
- Пациенты с тяжёлой степенью дыхательной недостаточности на фоне COVID-19 подвержены повышенному риску летального исхода.

Известно, что новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная SARS-CoV-2, может сопровождаться артериальными и венозными тромбозами различной локализации [1-3]. Чаще всего данному осложнению подвержены пожилые пациенты с мультифокальным атеросклерозом [1-5]. Однако имеет-

Key messages

- Thrombectomy with a Fogarty catheter from lower limb arteries is not effective in severe respiratory failure.
- The greatest number of amputations is performed with a severe respiratory failure.
- Patients with severe respiratory failure due to COVID-19 are at increased risk of death.

ся информация о том, что тромботическая окклюзия может быть выявлена в "чистых" сосудах, без атерогенных изменений [6-8]. Тем не менее доля острых тромбозов артерий нижних конечностей от общей когорты этих больных достигает 70% [1-3, 8, 9]. Как правило, существующие методы реваскуляризации, наряду с консервативной антикоагулянтной/дезагрегантной терапией, характеризуются низкой эффек-

тивностью [10-13]. Поэтому более половины случаев потери просвета сосуда тромботического генеза на фоне COVID-19 даже после многочисленных попыток экстренной хирургической реваскуляризации заканчиваются ампутацией конечности [2]¹. В свою очередь дальнейшее течение инфекционного процесса, сопровождающееся системным воспалительным ответом, отягощается операционной травмой, что приводит к прогрессированию заболевания и летальному исходу [2, 12-15].

Несмотря на то, что пандемия COVID-19 на территории Российской Федерации существует более двух лет, исследований, посвященных изучению результатов тромбэктомии из артерий нижних конечностей среди больных, зараженных SARS-CoV-2, недостаточно [16]. В частности, по данным электронных библиотек www.elibrary.ru и www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov отсутствуют публикации, отражающие исходы экстренной реваскуляризации в этой когорте пациентов, в зависимости от выраженности дыхательной недостаточности (ДН). Последняя чаще всего отражает тяжесть пневмонии [16-18]. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) легких выделяют 4 степени (КТ) поражения легочной ткани: КТ-1 — процент поражения легочной ткани <25%; КТ-2 — процент поражения легочной ткани 25-49%; КТ-3 — процент поражения легочной ткани 50-74%; КТ-4 — процент поражения легочной ткани >75% [16, 19]. Как правило, чем больше степень, тем меньше сатурация (насыщенность) крови кислородом (SpO₂). В свою очередь снижение SpO₂ требует дополнительной дыхательной поддержки, осуществляемой одним из следующих методов: инсуффляция кислорода через носовые канюли, неинвазивная искусственная вентиляция легких (НИВЛ), искусственная вентиляция легких (ИВЛ) [16-19]. Таким образом, интерес могут представлять результаты тромбэктомии из артерий ниж-

них конечностей в зависимости от вида кислородной поддержки, что в т.ч. отражало бы тяжесть ДН и выраженность воспалительного процесса в легочной ткани. Выявление каких-либо закономерностей, возможно, позволило бы определить группу больных, характеризующихся высоким риском повторного ретромбоза и ампутации.

Целью настоящей статьи стал анализ результатов тромбэктомии из артерий нижних конечностей у пациентов с COVID-19 на фоне разной выраженности ДН.

Материал и методы

В настоящее ретроспективное когортное сравнительное исследование за период с 01.05.2020 по 01.03.2022 было включено 305 пациентов с острым тромбозом артерий нижних конечностей на фоне течения COVID-19. Во всех случаях данное состояние развилось через $2,5 \pm 1,0$ день после госпитализации.

В зависимости от вида кислородной поддержки было сформировано 3 группы пациентов:

- 1 группа (n=168) — инсуффляция кислорода через носовые канюли;
- 2 группа (n=92) — НИВЛ;
- 3 группа (n=45) — ИВЛ.

Критерии включения: 1. Положительный результат полимеразной цепной реакции на наличие SARS-CoV-2; 2. Наличие полисегментарной вирусной пневмонии, установленной по данным МСКТ; 3. Наличие ДН, требующей кислородной поддержки; 4. Наличие периферического коллатерального кровотока (на голени и/или стопе) по данным цветного дуплексного сканирования/МСКТ ангиографии.

Критерии исключения: 1. Наличие бактериально-вирусной пневмонии по данным МСКТ; 2. Отсутствие ДН; 3. Наличие патологии, заранее определяющей высокий риск летального исхода (терминальная стадия онкологического процесса) и т.д.; 4. Нестабильная гемодинамика с вазопрессорной поддержкой кровообращения; 5. Тяжелый неврологический дефицит с угнетением сознания до комы.

Острый тромбоз во всех случаях диагностировался дежурным сосудистым хирургом на основании жалоб и анамнеза пациента, результатов цветного дуплексного сканирования и МСКТ ангиографии артерий нижних конечностей. После установки диагноза до начала оперативного лечения всем пациентам применялась следующая терапия: 1. Нефракционированный гепарин в/в через инфузомат с начальной скоростью 1000 ЕД в час под контролем активированного частичного тромбопластинного времени (достижение показателей в 2-3 раза превышающих норму); 2. Ацетилсалициловая кислота 125 мг внутрь; 3. Анальгетики.

Выбор тактики лечения осуществлялся коллегиально (сосудистый хирург, эндоваскулярный хирург, кардиолог, терапевт). Среднее время от развития

¹ См. Артюхов С. В., Линец Ю. П., Казанцев А. Н., Зайцева Т. Е., Чикин А. Е. Тромбозы в структуре осложнений у пациентов с covid-19. В книге: Новое в хирургии: наука, практика, обучение. Сборник тезисов докладов Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию кафедры общей хирургии УО БГМУ. Минск, 2021:32-4; Нелипович Е. В., Климчук И. П., Хрыщанович В. Я. Результаты хирургического лечения covid-19-ассоциированного артериального тромбоза нижних конечностей. В книге: Новое в хирургии: наука, практика, обучение. Сборник тезисов докладов Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию кафедры общей хирургии УО БГМУ. Минск, 2021:195-6; Артюхов С. В., Казанцев А. Н., Чикин А. Е. Тромбозы как осложнение covid-19. В сборнике: Скорая медицинская помощь — 2021. Материалы 20-го Всероссийского конгресса (Всероссийской научно-практической конференции с международным участием). Санкт-Петербург, 2021:9; Иоскевич Н. Н., Василевский В. П., Труханов А. В., Рум Т. Т., Ждонец С. В., Обухович А. Р., Дайнович В. А., Ячник Е. Н. Хирургическое лечение тромбозов магистральных артерий верхних конечностей при covid-19. В сборнике: Актуальные проблемы медицины. сборник материалов итоговой научно-практической конференции. Гродно, 2021:374-7.

Таблица 1

Характеристика группы

Показатель	Кислородная поддержка (n=168)		НИВЛ (n=92)		ИВЛ (n=45)		p	ОШ	95% ДИ
	n	%	n	%	n	%			
Возраст, M±m, лет	65,8±6,3		66,1±7,0		64,8±5,9		0,43		
Мужской пол, n	137	81,55	79	85,87	36	80	p _{общ.} : 0,59 p ₁₋₂ : 0,37 p ₁₋₃ : 0,81 p ₂₋₃ : 0,37	0,72 1,10 0,37	0,35-1,47 0,48-2,53 0,59-3,87
СД, n	24	14,29	16	17,39	4	8,89	p _{общ.} : 0,41 p ₁₋₂ : 0,5 p ₁₋₃ : 0,34 p ₂₋₃ : 0,18	0,79 1,71 2,16	0,39-1,58 0,56-5,20 0,67-6,89
ХОБЛ, n	31	18,45	18	19,57	15	33,33	p _{общ.} : 0,08 p ₁₋₂ : 0,87 p ₁₋₃ : 0,03 p ₂₋₃ : 0,08	0,93 0,45 0,49	0,49-1,77 0,33-0,93 0,22-1,09
ХБП, n	8	4,76	3	3,26	5	11,11	p _{общ.} : 0,14 p ₁₋₂ : 0,56 p ₁₋₃ : 0,11 p ₂₋₃ : 0,07	1,48 0,4 0,27	0,38-5,74 0,12-1,29 0,06-1,18
ЧКВ в анамнезе, n	7	4,17	2	2,17	1	2,22	p _{общ.} : 0,63 p ₁₋₂ : 0,4 p ₁₋₃ : 0,54 p ₂₋₃ : 0,99	1,96 1,9 0,98	0,41-9,04 0,23-15,97 0,09-11,08
КШ в анамнезе, n	3	1,79	1	1,09	1	2,22	p _{общ.} : 0,86 p ₁₋₂ : 0,66 p ₁₋₃ : 0,85 p ₂₋₃ : 0,6	1,66 0,8 0,48	0,17-16,15 0,08-7,88 0,03-7,92
ПИКС, n	15	8,93	9	5,36	3	6,67	p _{общ.} : 0,83 p ₁₋₂ : 0,82 p ₁₋₃ : 0,63 p ₂₋₃ : 0,54	0,9 1,37 1,52	0,34-2,16 0,34-4,97 0,39-5,9
ОНМК/ТИА в анамнезе, n	9	5,36	7	7,61	6	13,33	p _{общ.} : 0,18 p ₁₋₂ : 0,47 p ₁₋₃ : 0,06 p ₂₋₃ : 0,28	0,69 0,37 0,54	0,25-1,91 0,12-1,09 0,17-1,7
КЭЭ в анамнезе, n	1	0,6	2	2,17	1	2,22	p _{общ.} : 0,48 p ₁₋₂ : 0,25 p ₁₋₃ : 0,31 p ₂₋₃ : 0,99	0,27 0,26 0,98	0,02-3,01 0,02-4,3 0,09-11,08
Ожирение, n	87	51,79	75	81,52	41	91,11	p _{общ.} : <0,0001 p ₁₋₂ : <0,0001 p ₁₋₃ : <0,0001 p ₂₋₃ : 0,14	0,24 0,1 0,43	0,13-0,45 0,04-0,31 0,14-1,37
Онкологическое заболевание, n	6	3,57	6	6,52	4	8,89	p _{общ.} : 0,29 p ₁₋₂ : 0,28 p ₁₋₃ : 0,13 p ₂₋₃ : 0,62	0,53 0,38 0,72	0,17-1,7 0,1-1,41 0,19-2,67

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, КШ — коронарное шунтирование, КЭЭ — каротидная эндакртерэктомия, НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция легких, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

данного состояния до установки диагноза составило 32,5±6,3 мин. Среднее время от установки диагноза до начала оперативного вмешательства — 37,9±4,8 мин. Тромбэктомия реализовывалась по стандартной методике с применением катетеров Фогарти (3F-6F — в зависимости от размеров сосуда). В послеопе-

рационном периоде продолжалась указанная выше схема терапевтического лечения.

Противовирусная терапия осуществлялась в зависимости от действующей временной версии рекомендаций [16]. Ввиду того, что на момент написания данной статьи было выпущено 15 вариантов

Таблица 2

Выраженность поражения дыхательной системы

Показатель	Кислородная поддержка (n=168)		НИВЛ (n=92)		ИВЛ (n=45)		p	ОШ	95% ДИ
	n	%	n	%	n	%			
SpO ₂ на атмосферном воздухе, %	93,5±1,0		87,3±1,4		71,1±2,5		p ₁₋₂ : 0,02 p ₁₋₃ : 0,001 p ₂₋₃ : 0,003		
Процент поражения легочной ткани <25%, n	23	13,69	0	0	0	0	p _{общ.} : <0,0001 p ₁₋₂ : 0,0002 p ₁₋₃ : 0,01 p ₂₋₃ : –	29,88 14,7 –	1,79-498,3 0,87-247,0 –
Процент поражения легочной ткани 25-49%, n	93	55,36	15	16,3	0	0	p _{общ.} : <0,0001 p ₁₋₂ : <0,0001 p ₁₋₃ : <0,0001 p ₂₋₃ : 0,004	6,37 112,7 18,2	3,39-11,97 6,83-1861 1,06-311,7
Процент поражения легочной ткани 50-74%, n	49	29,17	27	29,35	4	8,89	p _{общ.} : 0,02 p ₁₋₂ : 0,98 p ₁₋₃ : 0,005 p ₂₋₃ : 0,007	0,99 4,22 4,26	0,57-1,73 1,43-12,42 1,39-13,06
Процент поражения легочной ткани >75%, n	3	1,79	50	54,35	41	91,11	p _{общ.} : <0,0001 p ₁₋₂ : <0,0001 p ₁₋₃ : <0,0001 p ₂₋₃ : <0,0001	0,02 0,002 0,12	0,004-0,05 0,0004-0,008 0,04-0,35

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция легких, ОШ — отношение шансов, SpO₂ — сатурация (насыщенность) крови кислородом.

Таблица 3

Лабораторные показатели

Показатель	Кислородная поддержка (n=168)	НИВЛ (n=92)	ИВЛ (n=45)	p
	n	n	n	
Тромбоциты, M±m, 10E9/л	117,8±6,3	124,3±7,1	120,8±6,7	0,81
Ферритин, M±m, нг/мл	547,3±53,9	591,2±31,6	632,5±44,7	p ₁₋₃ : 0,05
D-димер, M±m, нг/мл	3161,4±128,2	3522,1±119,4	3615,4±123,5	0,33
C-реактивный белок, M±m, мг/л	305,3±12,5	348,0±14,8	423,5±14,1	p ₁₋₃ : 0,04
Интерлейкин 6, M±m, пг/мл	179,3±49,1	192,6±30,8	225,2±21,5	p ₁₋₃ : 0,05

Сокращения: ИВЛ — искусственная вентиляция легких, НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция легких.

данного документа, указывать изменения, имеющиеся в каждом из них, нецелесообразно [16]. В настоящий момент лечение осуществляется по схемам в зависимости от тяжести состояния больного с применением комбинаций следующих препаратов: Фавипиравир, Ремдесивир, иммуноглобулин человеческий, Тоцилизумаб, Канакинумаб, Сарилумаб, Левилимаб, Олоклизумаб, Анакинра, Дексаметазон, Метилпреднизолон, антипиретики, муколитики, антикоагулянты [16].

Конечными точками исследования стали: летальный исход, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, кровотечение, ретробоз, ампутация конечности.

Работа выполнялась в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской де-

кларации, не противоречила Федеральному закону Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016г № 200н "Об утверждении правил надлежащей клинической практики".

Статистический анализ. Определение типа распределения осуществлялось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение групп проводили с применением критерия хи-квадрат Пирсона и Манна-Уитни. Различия оценивались как значимые при p<0,05. Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Graph Pad Prism (www.graphpad.com).

Характеристики групп. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) чаще всего диагности-

Таблица 4

Артериальный сегмент, в котором локализовался тромбоз

Показатель	Кислородная поддержка (n=168)		НИВЛ (n=92)		ИВЛ (n=45)		p	ОШ	95% ДИ
	n	%	n	%	n	%			
ОБА	7	4,17	4	4,35	0	0	p _{общ.} : 0,37 p ₁₋₂ : 0,94 p ₁₋₃ : 0,16 p ₂₋₃ : 0,16	0,96 4,23 4,63	0,27-3,36 0,24-75,45 0,24-87,9
ПБА	47	27,98	1	1,09	0	0	p _{общ.} : <0,0001 p ₁₋₂ : <0,0001 p ₁₋₃ : <0,0001 p ₂₋₃ : 0,48	35,35 35,58 1,49	4,79-261,1 2,15-589,6 0,06-37,38
ПКА	58	34,52	1	1,09	3	6,67	p _{общ.} : <0,0001 p ₁₋₂ : <0,0001 p ₁₋₃ : 0,0002 p ₂₋₃ : 0,07	47,98 7,38 0,15	6,52-353,4 2,19-24,85 0,02-1,52
ОБА + ГБА	9	5,36	6	6,52	0	0	p _{общ.} : 0,23 p ₁₋₂ : 0,7 p ₁₋₃ : 0,11 p ₂₋₃ : 0,08	0,81 5,42 6,84	0,28-2,36 0,31-94,98 0,38-124,2
ПБА + ПКА	18	10,71	17	18,48	3	6,67	p _{общ.} : 0,09 p ₁₋₂ : 0,08 p ₁₋₃ : 0,42 p ₂₋₃ : 0,07	0,53 1,68 3,17	0,23-1,09 0,47-5,98 0,88-11,46
ОБА + ГБА + ПБА + ПКА	15	8,93	35	38,04	9	9,78	p _{общ.} : <0,0001 p ₁₋₂ : <0,0001 p ₁₋₃ : 0,04 p ₂₋₃ : 0,03	0,16 0,39 2,46	0,08-0,31 0,16-0,97 1,06-5,71
ПКА + ЗББА + ПББА	14	8,33	28	30,43	30	66,67	p _{общ.} : <0,0001 p ₁₋₂ : <0,0001 p ₁₋₃ : <0,0001 p ₂₋₃ : <0,0001	0,21 0,05 0,22	0,1-0,42 0,02-0,1 0,1-0,47

Сокращения: ГБА — глубокая бедренная артерия, ДИ — доверительный интервал, ЗББА — задняя большеберцовая артерия, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция легких, ОБА — общая бедренная артерия, ОШ — отношение шансов, ПБА — поверхностная бедренная артерия, ПББА — передняя большеберцовая артерия, ПКА — подколенная артерия.

рвалась у пациентов с ИВЛ. Среди них же наблюдалось преобладающее число больных с ожирением. По остальным характеристикам группы были сопоставимы (табл. 1).

Наименьшие показатели SpO₂ на атмосферном воздухе наблюдались среди больных, требующих ИВЛ. При этом у них же отмечался наибольший процент поражения легочной ткани по данным МСКТ (табл. 2).

Результаты

По данным лабораторных показателей уровень тромбоцитов в группах не различался. При этом концентрация маркеров воспаления (ферритин, С-реактивный белок, интерлейкин-6) и D-димера увеличивалась прямо пропорционально с ДН (табл. 3).

По результатам визуализационных методов обследования выявлена следующая закономерность. У пациентов 1 группы (кислородная поддержка через носовые канюли) чаще всего наблюдались тромбозы

более проксимально лежащих артерий (поверхностная бедренная артерия, подколенная артерия). С нарастанием тяжести ДН, преимущественно у больных 3 группы (ИВЛ) тромбоз локализовался в большеберцовых артериях (табл. 4).

В госпитальном послеоперационном периоде частота летальных исходов, ретромбозов и ампутаций конечности возрастала с нарастанием ДН и достигла максимальных значений среди больных, требующих ИВЛ. Инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения зафиксированы не были. Несмотря на наличие коагулопатии и агрессивную антикоагулянтную/дезагрегантную терапию, возрастания частоты геморрагических осложнений между группами и в общей выборке в целом не отмечалось (табл. 5).

Обсуждение

По данным мировой литературы, развитие тромбозов различной локализации на фоне COVID-19

Таблица 5

Осложнения

Показатель	Кислородная поддержка (n=168)		НИВЛ (n=92)		ИВЛ (n=45)		p	ОШ	95% ДИ
	n	%	n	%	n	%			
Летальный исход, n (%)	9	5,36	67	72,83	45	100	p _{общ.} : <0,0001 p ₁₋₂ : <0,0001 p ₁₋₃ : <0,0001 p ₂₋₃ : 0,0001	0,02 0,0006 0,03	0,009-0,05 3,74-0,01 0,002-0,49
ИМ, n (%)	0	0	0	0	0	0	–	–	–
ОНМК, n (%)	0	0	0	0	0	0	–	–	–
Кровотечение, n (%)	0	0	1	1,09	1	2,22	p _{общ.} : 0,22 p ₁₋₂ : 0,18 p ₁₋₃ : 0,05 p ₂₋₃ : 0,6	0,18 0,09 0,48	0,007-4,49 0,004-2,2 0,03-7,92
Ретромбоз, n (%)	31	18,45	64	69,57	41	91,11	p _{общ.} : <0,0001 p ₁₋₂ : <0,0001 p ₁₋₃ : <0,0001 p ₂₋₃ : 0,005	0,09 0,02 0,22	0,05-0,18 0,007-0,07 0,07-0,68
Ампутация, n (%)	16	9,52	52	56,52	41	91,11	p _{общ.} : <0,0001 p ₁₋₂ : <0,0001 p ₁₋₃ : <0,0001 p ₂₋₃ : <0,0001	0,08 0,01 0,13	0,04-0,16 0,003-0,03 0,04-0,38

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИМ — инфаркт миокарда, НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция легких, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов.

обусловлено тремя патологическими процессами. Во-первых, больные, страдающие COVID-19, в связи с ДН длительно находятся в положении пронации, что может приводить к стазу крови в дистальных отделах конечности (первый компонент триады Вирхова) [20-24]. Во-вторых, имея тропность к эндотелиоцитам, SARS-CoV-2 провоцирует воспаление в этих клетках с развитием эндотелиита [20-24]. В-третьих, с дальнейшим нарастанием коагулопатии, провоцируемой вирусными агентами, данный субстрат становится зоной пристеночного, а затем окклюзионного тромбоза, что вызывает острую ишемию [25-29]. В той ситуации, когда речь идет о пациентах с мультифокальным атеросклерозом, наличие атеросклеротической бляшки (АСБ) может ускорить процесс потери просвета сосуда. SARS-CoV-2 дестабилизирует ее "покрышку", что может приводить не только к разрыву АСБ с дистальной эмболией, но и к диссекции артерии [25-29].

Необходимо отметить, что в рамках нашего исследования ретромбоз у пациентов развивался в первые часы после операции. Затем выполнялась повторная тромбэктомия. При этом интраоперационно исключались технические погрешности первичного вмешательства в виде резидуального рестеноза зоны реконструкции, отслойки интимы или АСБ дистально. Такая закономерность говорит о том, что причиной ретромбоза становятся не ятрогенные факторы, а системные изменения, которые вызывает SARS-CoV-2 (коагулопатия, эндотелиит, воспаление) [30-34].

С нарастанием ДН ретромбэктомия все чаще приводила к неоптимальному результату. Так, в 1 группе ампутация конечности была выполнена практически в половине случаев, тогда как в 3 группе у всех больных. Возвращаясь к ангиографическим характеристикам поражения, нужно подчеркнуть, что именно у пациентов, которым требовалась ИВЛ, процесс чаще всего локализовался в артериях голени. Впоследствии после развития ретромбоза происходила дистализация тромбоза с вовлечением микроциркуляторного русла стопы, в результате чего повторное вмешательство оказывалось нерезультативным. Мы считаем, что такое агрессивное течение патологии можно объяснить более выраженным воспалительным синдромом (максимальные показатели С-реактивного белка, ферритина, интерлейкина-6 относительно других групп) и коагулопатией (максимальный уровень D-димера относительно других групп) среди больных с дыханием через ИВЛ относительно 1 и 2 групп.

Другая закономерность, которую мы отметили, заключалась в характеристике наиболее негативной по исходам лечения 3 группы пациентов. Среди них выявлялось максимальное количество больных с ожирением и ХОБЛ (табл. 1). Поэтому можно предположить, что данные факторы формируют портрет пациента с отрицательным прогнозом течения COVID-19, а именно риском развития тяжелой (КТ-4) степени пневмонии и артериального тромбоза с высокой вероятностью ампутации конечности.

Заключение

1. Пациенты, зараженные COVID-19 и находящиеся на ИВЛ, чаще всего страдают ожирением и ХОБЛ.

2. У пациентов, зараженных COVID-19 и находящихся на ИВЛ, отмечается более агрессивное течение заболевания, выражающееся в нарастании лабораторных показателей (С-реактивный белок, ферритин, интерлейкин-6, D-димер), степени пневмонии (КТ-4 в подавляющем количестве) и локализации тромбозов артерий нижних конечностей преимущественно в берцовых артериях.

3. Среди пациентов, зараженных COVID-19 и находящихся на ИВЛ, отмечается наибольшее количество ретромбозов (91,1%), ампутаций конечности (91,1%), летальных исходов (100%), что позволяет

предположить целесообразность отказа от открытой тромбэктомии в пользу антикоагулянтной/дезагрегантной терапии в этой когорте больных.

4. Развитие артериального тромбоза у пациентов, зараженных COVID-19 и находящихся на ИВЛ, является индикатором высокого риска летального исхода.

5. Открытая тромбэктомия в сочетании с антикоагулянтной/дезагрегантной терапией наиболее результативна у больных, находящихся на кислородной поддержке через носовые канюли или НИВЛ.

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

Литература/References

- Kazantsev AN, Karkayeva MR, Trittenko AP, et al. Carotid Endarterectomy for Thrombosis of the Internal Carotid Artery in Patients With COVID-19. *Curr Probl Cardiol*. 2022;101252. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101252.
- Linets YuP, Artyukhov SV, Kazantsev AN, et al. Thrombosis in the structure of surgical complications of COVID-19. *Emergency*. 2020;21(4):24-9. (In Russ.) Линец Ю.П., Артюхов С.В., Казанцев А.Н. и др. Тромбозы в структуре хирургических осложнений COVID-19. *Скорая медицинская помощь*. 2020;21(4):24-9. doi:10.24884/2072-6716-2020-21-4-24-29.
- Kazantsev AN. Thrombectomy vs conservative treatment in patients with COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2931. (In Russ.) Казанцев А.Н. Тромбэктомия vs консервативное лечение у больных с COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2931. doi:10.15829/1728-8800-2021-2931.
- Kazantsev AN, Artyukhov SV, Chernykh KP, et al. Emergency carotid endarterectomy for thrombosis of the internal carotid artery against the background of COVID-19. *Emergency medical care. Journal them. N.V. Sklifosovsky*. 2021;10(3):477-83. (In Russ.) Казанцев А.Н., Артюхов С.В., Черных К.П. и др. Экстренная каротидная эндартерэктомия при тромбозе внутренней сонной артерии на фоне COVID-19. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2021;10(3):477-83. doi:10.23934/2223-9022-2021-10-3-477-483.
- Kazantsev AN, Chernykh KP, Artyukhov SV, et al. Carotid endarterectomy in patients with thrombosis of the internal carotid artery in the acute period of ischemic stroke on the background of COVID-19. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10):25-31. (In Russ.) Казанцев А.Н., Черных К.П., Артюхов С.В. и др. Каротидная эндартерэктомия у пациентов с тромбозом внутренней сонной артерии в остром периоде ишемического инсульта на фоне COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):25-31. doi:10.17116/jnevro202112110125.
- Moiseeva AG, Serova NYu, Shaikhutdinova RA, et al. Thrombosis in unvaccinated and vaccinated patients with the Sputnik v vaccine (gam-covid-vac) infected with COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5091. (In Russ.) Моисеева А.Г., Серова Н.Ю., Шайхутдинова Р.А. и др. Тромбозы у невакцинированных и вакцинированных пациентов вакциной "спутник v" (гам-ковид-вак), инфицированных COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5091. doi:10.15829/1560-4071-2022-5091.
- Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Lila AM, Nasonov EL. Hemostasis disorders, thrombosis, antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *Consilium Medicum*. 2021;23(1):35-42. (In Russ.) Решетняк Т.М., Чельдиева Ф.А., Лиля А.М., Насонов Е.Л. Нарушения гемостаза, тромбозы, антифосфолипидные антитела у пациентов с COVID-19. *Consilium Medicum*. 2021;23(1):35-42. doi:10.26442/20751753.2021.1.200607.
- Kazantsev AN, Chernykh KP, Bagdavazde GSH, et al. Express isolation of the popliteal artery according to A.N. Kazantsev in acute thrombosis against the background of the course of COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4413. (In Russ.) Казанцев А.Н., Черных К.П., Багдавадзе Г.Ш. и др. Экспресс-выделение подколенной артерии по А.Н. Казанцеву при остром тромбозе на фоне течения COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4413. doi:10.15829/1560-4071-2021-4413.
- Chernyavsky MA, Susanin NV, Soloviev VA, Kazantsev AN. Hybrid revascularization in a patient with COVID-19, chronic ischemia of the lower limb IV degree. *Surgery*. 2022;5:126-34. (In Russ.) Чернявский М.А., Сусанин Н.В., Соловьев В.А., Казанцев А.Н. Гибридная реваскуляризация у пациента с COVID-19, хронической ишемией нижней конечности IV степени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022;5:126-34. doi:10.17116/hirurgia2022051126.
- Shpilyansky EM, Roitman EV, Morozov KM, Sukhareva TV. Experience in the treatment of patients with arterial and venous thrombosis in COVID-19: clinical observations. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2021;10(4):131-41. (In Russ.) Шпилянский Э.М., Ройтман Е.В., Морозов К.М., Сухарева Т.В. Опыт лечения пациентов с артериальными и венозными тромбозами при COVID-19: клинические наблюдения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021;10(4):131-41. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-4-131-141.
- Petrova OV, Tverdokhlebova DK, Shashin SA, et al. Thrombosis of the left iliac artery in COVID-19: a clinical observation. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2021;80(4):171-9. (In Russ.) Петрова О.В., Твердохлебова Д.К., Шашин С.А. и др. Тромбоз левой подвздошной артерии при COVID-19: клиническое наблюдение. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2021;80(4):171-9. doi:10.19163/1994-9480-2021-4(80)-171-179.
- Kazantsev AN, Chernykh KP, Khatsimov KA, Bagdavazde GSH. Accumulated experience in the treatment of COVID-19. Own observations and world data. *literature review. Medicine in Kuzbass*. 2021;20(2):20-8. (In Russ.) Казанцев А.Н., Черных К.П., Хацимов К.А., Багдавадзе Г.Ш. Накопленный опыт лечения COVID-19. Собственные наблюдения и мировые данные. обзор литературы. *Медицина в Кузбассе*. 2021;20(2):20-8. doi:10.24411/2687-0053-2021-10016.
- Kazantsev AN, Korotkikh AV, Chernykh KP, et al. The choice of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with COVID-19 after thrombectomy from the arteries of the lower extremities. *Thoracic and cardiovascular surgery*. 2021;63(6):557-64. (In Russ.) Казанцев А.Н., Коротких А.В., Черных К.П. и др. Выбор антикоагулянтной и дезагрегантной терапии у пациентов с COVID-19 после тромбэктомии из артерий нижних конечностей. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;63(6):557-64. doi:10.24022/0236-2791-2021-63-6-557-564.
- Linets YuP, Artyukhov SV, Kazantsev AN, et al. The course of COVID-19 in vaccinated patients. *Emergency medical care. Journal them. N.V. Sklifosovsky*. 2021;10(4):636-41. (In Russ.) Линец Ю.П., Артюхов С.В., Казанцев А.Н. и др. Течение COVID-19 у вакцинированных пациентов. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2021;10(4):636-41. doi:10.23934/2223-9022-2021-10-4-636-641.
- Nikolsky AV, Volkov DV, Fedorovtsev VA, et al. Treatment of acute arterial thrombosis in patients with a severe course of a new coronavirus infection. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2022;15(1):13-8. (In Russ.) Никольский А.В., Волков Д.В., Федоровцев В.А. и др. Лечение острых артериальных тромбозов у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2022;15(1):13-8. doi:10.17116/kardio2022150113.
- Abdullaev IA, Abasova SV, Danilchuk LB, et al. Comparative results of open thrombectomy and conservative therapy in patients with acute thrombosis of the arteries of the lower extremities against the background of a new coronavirus infection COVID-19 during the hospital observation period. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(8):3305. (In Russ.) Абдуллаев И.А., Абасова С.В., Данильчук Л.Б. и др. Сравнительные результаты открытой тромбэктомии и консервативной терапии у пациентов с острым тромбозом артерий нижних конечностей на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 в госпитальном периоде наблюдения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(8):3305. doi:10.15829/1728-8800-2022-3305.
- Surkova LK, Dyusmikeeva MI, Smolensky AZ, et al. New coronavirus infection COVID-19 with manifestation of pneumonia: clinical and morphological comparisons. *Healthcare (Minsk)*. 2021;893(8):5-13. (In Russ.) Суркова Л.К., Дюсмикеева М.И., Смоленский А.З. и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 с проявлением

- пневмонии: клиничко-морфологические сопоставления. *Здравоохранение (Минск)*. 2021;893(8):5-13.
18. Zdybko AS, Bogomolov AB. Evaluation of ventilation function disorders in patients with COVID-19 associated pneumonia at various periods after the disease. *Proceedings of the Russian Military Medical Academy*. 2022;41(S2):162-7. (In Russ.) Здыбко А.С., Богомолов А.Б. Оценка нарушений вентиляционной функции у пациентов, перенесших COVID-19 ассоциированную пневмонию в различные периоды после заболевания. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2022;41(S2):162-7.
 19. Kazantsev AN, Zharova AS, Chernykh KP, et al. Spontaneous hematoma of the right psoas major muscle, hemorrhagic vasculitis, multiple arterial thromboses due to COVID-19. *Emergency medical care. Journal them. N.V. Sklifosovsky*. 2022;11(1):191-8. (In Russ.) Казанцев А.Н., Жарова А.С., Черных К.П. и др. Спонтанная гематома правой большой поясничной мышцы, геморрагический васкулит, множественные артериальные тромбозы на фоне COVID-19. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2022;11(1):191-8. doi:10.23934/2223-9022-2022-11-1-191-198.
 20. Üzümcügil AO, Demirkiran ND, Öner SK, et al. Limb Ischemia Associated With COVID-19 and Its Treatment With Above-Knee Amputation. *Int J Low Extrem Wounds*. 2021;15347346211063257. doi:10.1177/15347346211063257.
 21. Kazantsev AN, Korotkikh AV, Lider RY, et al. Mathematical model for the choice of tactics of revascularization in case of combined lesions of the carotid and coronary arteries. *Curr Probl Cardiol*. 2022;101436. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101436.
 22. Sadeghi A, Moselmi M. Acute lower limb ischemia in an ICU admitted patient diagnosed with the COVID-19: A case report. *Clin Case Rep*. 2021;9(12):e05146. doi:10.1002/ccr.35146.
 23. Kazantsev AN, Zharova AS, Sokolova EV, Korotkikh AV. Stenting of the artery of Dr A.N. Kazantsev in the acute period of ischemic stroke. *Radiol Case Rep*. 2022;17(10):3699-708. doi:10.1016/j.radcr.2022.07.034.
 24. Belov YV, Kazantsev AN, Vinogradov RA, Korotkikh AV. Long-term outcomes of eversion and conventional carotid endarterectomy: A multicenter clinical trial. *Vascular*. 2022;17085381221084803. doi:10.1177/17085381221084803.
 25. Belov YV, Kazantsev AN, Kravchuk VN, et al. Features of Carotid Endarterectomy in Russia. How do we Resolve Issues? *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(9):101272. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101272.
 26. Kartikasari U, Djajalaksana S, Martini H. Acute limb ischemia in a patient with COVID-19 pneumonia: a case report. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(3):974-9. doi:10.1007/s11239-021-02434-2.
 27. Spreadbury M, Gubberud E, Halvorsen H, et al. Multiple arterial thromboemboli after COVID-19. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2021;141(11). English, Norwegian. doi:10.4045/tidsskr.210289.
 28. Korotkikh AV, Babunashvili AM, Kazantsev AN, et al. Distal Radial Artery Access in Noncoronary Procedures. *Curr Probl Cardiol*. 2022;101207. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101207.
 29. Madani MH, Leung ANC, Becker HC, et al. Aorto-iliac/right leg arterial thrombosis necessitating limb amputation, pulmonary arterial, intracardiac, and ilio-caval venous thrombosis in a 40-year-old with COVID-19. *Clin Imaging*. 2021;75:1-4. doi:10.1016/j.clinimag.2020.12.036.
 30. Ilonzo N, Judelson D, Al-Jundi W, et al. A review of acute limb ischemia in COVID-positive patients. *Semin Vasc Surg*. 2021;34(2):8-12. doi:10.1053/j.semvascsurg.2021.04.004.
 31. Makhoul K, Shukha Y, Hanna LA, et al. A case of rapidly progressive upper limb ischemic necrosis in a patient with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2021;106:401-4. doi:10.1016/j.ijid.2021.04.023.
 32. Bozzani A, Arici V, Tavazzi G, et al. Acute Thrombosis of Lower Limbs Arteries in the Acute Phase and After Recovery From COVID-19. *Ann Surg*. 2021;273(4):e159-e160. doi:10.1097/SLA.0000000000004700.
 33. Ilonzo N, Kumar S, Borazan N, et al. Endotheliitis in Coronavirus Disease 2019-Positive Patients After Extremity Amputation for Acute Thrombotic Events. *Ann Vasc Surg*. 2021;72:209-15. doi:10.1016/j.avsg.2020.12.004.
 34. Niang I, Thioub D, Ly M. Several cases of arterial thrombosis of the limbs revealing asymptomatic and paucisymptomatic COVID-19 infection. *Pan Afr Med J*. 2021;38:209. doi:10.11604/pamj.2021.38.209.28188.



Исследование факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших комплексное лечение по поводу краниальных и краниоспинальных опухолей в детстве

Новикова А. И.¹, Полтавская М. Г.¹, Павлова М. Г.¹, Чомахидзе П. Ш.¹, Сотников В. М.², Потемкина Н. А.¹, Быкова А. А.¹, Салпагарова З. К.¹, Фашафша З. З. А.¹, Соболева Т. В.¹, Андреева О. В.¹, Желудкова О. Г.³, Андреев Д. А.¹

Цель. Изучить традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), показатели эндотелиальной функции и толерантности к нагрузке у пациентов, перенесших в детстве комплексное лечение по поводу краниальных и краниоспинальных опухолей, включавшее лучевую терапию.

Материал и методы. Сопоставлены данные обследования 48 пациентов, перенесших в детстве лечение по поводу опухолей мозга с применением краниального и краниоспинального облучения (средний возраст 21,7±4,3 года, средний срок после окончания лечения 6,9±5,4 года), и 20 здоровых добровольцев. Методы обследования включали анализ липидного профиля, исследование жесткости сосудов и эндотелиальной функции с применением фотоплетизмографического метода и окклюзионной пробы, кардиопульмональный тест, а у пациентов, перенесших краниоспинальное облучение, — также эхокардиографию (ЭхоКГ) и ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов.

Результаты. У пациентов, перенесших лечение по поводу опухоли головного мозга, по сравнению со здоровыми лицами выявлены более низкое артериальное давление, более высокая частота сердечных сокращений (ЧСС), значительно более низкая физическая работоспособность (пиковое потребление кислорода 19,8±6,4 мл×мин⁻¹×кг vs 30,3±5,8 мл×мин⁻¹×кг, p<0,0001) и более высокая распространенность дислипидемии (56% vs 5%, p<0,0001), а также повышение индекса аугментации, свидетельствующего о большей жесткости крупных сосудов (-7,3±16,3 vs -20,3±7,9, p=0,001), и тенденция к снижению индекса окклюзии (p=0,051). При ЭхоКГ и ультразвуковом дуплексном сканировании сосудов радиоассоциированных изменений не выявлено.

Заключение. Определение механизмов и прогностической значимости выявленных факторов риска ССЗ (дислипидемия, снижение толерантности к физической нагрузке, повышение ЧСС и жесткости сосудистой стенки) у данной категории пациентов требует дальнейших исследований. Следует рекомендовать регулярный мониторинг факторов риска, в первую очередь, липидного профиля, и применение профилактических мер, рекомендуемых лицам с повышенным риском ССЗ.

Ключевые слова: опухоли головного мозга у детей, риск сердечно-сосудистых заболеваний, лучевая терапия, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, кардиопульмональное тестирование.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБУ Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России, Москва; ³ГБУЗ НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Москва, Россия.

Новикова А. И.* — ассистент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-2972-1795, Полтавская М. Г. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-4463-2897, Павлова М. Г. — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-6073-328X, Чомахидзе П. Ш. — д.м.н., профессор кафедры

кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, г.н.с. научно-исследовательского центра мирового уровня "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0003-1485-6072, Сотников В. М. — д.м.н., профессор, зав. отделом Методический аккредитационно-симуляционный центр по специальности "радиотерапия", ORCID: 0000-0003-0498-314X, Потемкина Н. А. — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-5296-9313, Быкова А. А. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-2035-2340, Салпагарова З. К. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-3279-7566, Фашафша З. З. А. — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, н.с. научно-исследовательского центра мирового уровня "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0001-5473-3101, Соболева Т. В. — студентка 5 курса лечебного факультета 84 группы, ORCID: 0000-0003-4509-1068, Андреева О. В. — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-3028-7124, Желудкова О. Г. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-8607-3635, Андреев Д. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0276-7374.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alena.ru89@inbox.ru

АД — артериальное давление, ЗНО — злокачественное новообразование, ЛТ — лучевая терапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХТ — химиотерапия, ЦНС — центральная нервная система, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭСМ — эргоspiromетрия, ЭхоКГ — эхокардиография, VO_{2peak} — пиковое потребление кислорода.

Рукопись получена 31.07.2022

Рецензия получена 24.09.2022

Принята к публикации 29.09.2022



Для цитирования: Новикова А. И., Полтавская М. Г., Павлова М. Г., Чомахидзе П. Ш., Сотников В. М., Потемкина Н. А., Быкова А. А., Салпагарова З. К., Фашафша З. З. А., Соболева Т. В., Андреева О. В., Желудкова О. Г., Андреев Д. А. Исследование факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших комплексное лечение по поводу краниальных и краниоспинальных опухолей в детстве. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5175. doi:10.15829/1560-4071-2022-5175. EDN FTMPUO

Risk factors for cardiovascular diseases in patients received complex treatment for cranial and craniospinal tumors in childhood

Novikova A. I.¹, Poltavskaya M. G.¹, Pavlova M. G.¹, Chomakhidze P. Sh.¹, Sotnikov V. M.², Potemkina N. A.¹, Bykova A. A.¹, Salpagarova Z. K.¹, Fashafsha Z. Z. A.¹, Soboleva T. V.¹, Andreeva O. V.¹, Zheludkova O. G.³, Andreev D. A.¹

Aim. To study the traditional risk factors for cardiovascular disease (CVD), indicators of endothelial function and exercise tolerance in patients received complex treatment for cranial and craniospinal tumors in childhood, including radiation therapy.

Material and methods. We compared examination data of 48 patients who underwent treatment for brain tumors using cranial and craniospinal irradiation in childhood (mean age, 21,7±4,3 years, mean period after the end of treatment, 6,9±5,4 years), and 20 healthy volunteers. Examination methods included assessment of lipid profile, vascular stiffness and endothelial function using the Photoplethysmography and occlusion test, cardiopulmonary test, and in patients who underwent craniospinal irradiation, also echocardiography and duplex ultrasound of extracranial arteries.

Results. Compared to healthy individuals, patients after a brain tumor were found to have lower blood pressure, higher heart rate (HR), significantly lower exercise performance (peak oxygen consumption, 19,8±6,4 ml×min⁻¹×kg vs 30,3±5,8 ml×min⁻¹×kg, p<0,0001) and a higher prevalence of dyslipidemia (56% vs 5%, p<0,0001), as well as an increase in the augmentation index, indicating higher stiffness of large vessels (-7,3±16,3 vs -20,3±7,9, p=0,001), and a trend towards a decrease in the occlusion index (p=0,051). Echocardiography and duplex ultrasound revealed no radiation-associated abnormalities.

Conclusion. Determining the mechanisms and prognostic significance of the identified risk factors for CVD (dyslipidemia, decreased exercise tolerance, increased heart rate and vascular stiffness) in this category of patients requires further research. Regular monitoring of risk factors, primarily the lipid profile, and the use of preventive measures for individuals with an increased risk of CVD should be recommended.

Keywords: brain tumors in children, risk of cardiovascular disease, radiation therapy, dyslipidemia, endothelial dysfunction, cardiopulmonary testing.

Relationships and Activities: none.

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ²Methodological accreditation and simulation center of the Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology, Moscow; ³Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia.

Novikova A. I.* ORCID: 0000-0003-2972-1795, Poltavskaya M. G. ORCID: 0000-0003-4463-2897, Pavlova M. G. ORCID: 0000-0001-6073-328X, Chomakhidze P. Sh. ORCID: 0000-0003-1485-6072, Sotnikov V. M. ORCID: 0000-0003-0498-314X, Potemkina N. A. ORCID: 0000-0001-5296-9313, Bykova A. A. ORCID: 0000-0002-2035-2340, Salpagarova Z. K. ORCID: 0000-0002-3279-7566, Fashafsha Z. Z. A. ORCID: 0000-0001-5473-3101, Soboleva T. V. ORCID: 0000-0003-4509-1068, Andreeva O. V. ORCID: 0000-0002-3028-7124, Zheludkova O. G. ORCID: 0000-0002-8607-3635, Andreev D. A. ORCID: 0000-0002-0276-7374.

*Corresponding author:
alena.ru89@inbox.ru

Received: 31.07.2022 **Revision Received:** 24.09.2022 **Accepted:** 29.09.2022

For citation: Novikova A. I., Poltavskaya M. G., Pavlova M. G., Chomakhidze P. Sh., Sotnikov V. M., Potemkina N. A., Bykova A. A., Salpagarova Z. K., Fashafsha Z. Z. A., Soboleva T. V., Andreeva O. V., Zheludkova O. G., Andreev D. A. Risk factors for cardiovascular diseases in patients received complex treatment for cranial and craniospinal tumors in childhood. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5175. doi:10.15829/1560-4071-2022-5175. EDN FTMPUO

У лиц, перенесших злокачественное новообразование (ЗНО) в детском и подростковом возрасте, повышен риск инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности, в первую очередь в связи с применением антрациклинов и лучевой терапии (ЛТ) на область грудной клетки и шеи [1]. Ионизирующая радиация вызывает повреждение и дисфункцию эндотелия, и риск сердечно-сосудистых осложнений зависит от дозы, полученной сердцем и сосудами. К другим факторам риска (ФР) относятся особенности самой опухоли, тип операции, количество курсов и вид химиотерапии (ХТ); пересадка стволовых клеток, сочетание нескольких видов лечения, Вероятность неблагоприятных эффектов со временем увеличивается¹. Для сердечно-сосудистого прогноза у больных, перенесших комплексное лечение в детстве, значение имеют традиционные ФР, включая дислипидемию и инсулинорезистентность [2]. Одним из неблагоприятных предикторов является снижение толерантности к физической нагрузке,

генез которого, вероятно, многофакторный и включает токсичность ЛТ и ХТ [3].

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) занимают одно из ведущих мест среди всех ЗНО у детей и подростков. Благодаря современному лечению, включающему оперативное удаление образования, ЛТ и ХТ, пятилетняя выживаемость пациентов в возрасте до 20 с краниальными и краниоспинальными опухолями составляет 74% [1]. Одновременно с улучшением онкологического прогноза возрастает актуальность проблемы поздних осложнений терапии, в т.ч. сердечно-сосудистых. Известно, что после перенесенной в детстве ЛТ на область головы и шеи пропорционально кумулятивной дозе облучения возрастает риск инсульта [1, 4], как в связи с ранним атеросклерозом магистральных артерий головы, так и за счет поражения микроциркуляторного русла [5].

Вопросы кардиоваскулярного прогноза, ФР и возможности профилактики у этой специфической группы пациентов изучены мало. В частности, неизвестно, повышает ли риск кардиальных осложнений краниоспинальная ЛТ, при которой сердце может получать некоторую дозу ионизирующей радиации.

¹ PDQ® Pediatric Treatment Editorial Board. PDQ Late Effects of Treatment for Childhood Cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/late-effects-pdq>.

Недостаточно изучено прогностическое значение характерных для пациентов гормональных нарушений. Отсутствуют данные о доклинических поражениях сосудов и их значимости, о толерантности к физической нагрузке и механизмах ее снижения, о ранних предикторах и возможности специфической первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Целью исследования было изучение ФР ССЗ, показателей эндотелиальной функции и толерантности к нагрузке у пациентов, перенесших комплексное лечение по поводу краниальных и краниоспинальных опухолей в детстве.

Материал и методы

Одномоментное сравнительное исследование проведено на базе кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, кафедры эндокринологии № 1, Университетских клинических больниц № 1 и № 2 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России. В исследование включено 68 человек: 48 пациентов, перенесших комплексное лечение по поводу краниальных и краниоспинальных опухолей в детстве (основная группа), и 20 здоровых лиц (контрольная группа).

Критериями включения в основную группу были: возраст от 16 до 40 лет, перенесенное краниальное и/или краниоспинальное облучение в детском или подростковом возрасте, завершение ЛТ ≥1 года до включения в исследование. Критерии включения в контрольную группу: здоровые добровольцы, сравнимые по полу и возрасту. Не включали беременных, пациентов с психическими заболеваниями, препятствовавшими проведению исследования.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол был одобрен Этическим комитетом Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Несовершеннолетние подписывали согласие в присутствии родителей.

Обследование включало сбор анамнеза, физикальное исследование, регистрацию электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях (аппарат CS-200 Office, Schiller, Швейцария), исследование липидного профиля (за дислипидемию принимали наличие хотя бы одного показателя, выходящего за пределы нормы), гормонального профиля, кардиопульмональный нагрузочный тест (эргоспирометрия, ЭСМ), исследование эндотелиальной функции и жесткости сосудов. У пациентов основной группы проведена также трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), а у пациентов, перенесших краниоспиналь-

Таблица 1

Характеристика пациентов, перенесших лечение по поводу краниальных и краниоспинальных опухолей в детстве

Параметр	Значение
Возраст на момент постановки диагноза, лет	13,6±4,3
Средний срок от постановки диагноза, лет	7,9±5,3
Средний срок после окончания лечения, лет	6,9±5,4
Гистологический диагноз, n (%):	
— медуллобластома	25 (52,1)
— астроцитомы	5 (10,4)
— герминомы	8 (16,7)
— примитивные опухоли	3 (6,2)
— другой тип опухолей	7 (14,5)
Гормональные изменения, n (%):	
— соматотропная недостаточность	32 (66,7)
— вторичный гипокортицизм	25 (52,1)
— вторичный гипотиреоз	28 (58,3)
— гипогонадизм	28 (58,3)
Перенесенные типы лечения, n (%):	
— химиотерапия	43 (89,6)
— лучевая терапия	48 (100)
— гамма-нож	1 (2,1)
— хирургическое вмешательство	40 (83,3)
Противоопухолевые препараты, n (%):	
— карбоплатин	3 (6,4)
— цисплатин	31 (64,6)
— этопозид	9 (18,7)
— ифосфамид	6 (12,6)
— циклофосфамид	4 (8,4)
— эндоксан	2 (4,2)
— темодал	9 (18,7)
— ломустин	28 (58,3)
— винкристин	29 (60,4)
— этограй	2 (4,2)
— цитозар	1 (2,1)
Среднее количество циклов химиотерапии, n	9,1±6,9
Средняя доза ЛТ в зависимости от региона облучения, Грей:	
КОД	32,9±9,9
КСОД	33,9±3,6
ЗДКЛТ-КСО	35,2
ЗДКЛТБ	60,0
ЗДКЛТМ	40,0
ЛООД	50,2±9,7
ЗЧЯОД	58,1±13,9
Доза на метастазы	36,4±18,0

Сокращения: КОД — общая краниальная доза, КСОД — общая краниоспинальная доза, ЛООД — общая доза на ложе опухоли, ЛТ — лучевая терапия, ЗЧЯОД — общая доза на область задней черепной ямки, ЗДКЛТ-КСО — 3D конформная лучевая терапия краниоспинальной области, ЗДКЛТБ — 3D конформная лучевая терапия буст, ЗДКЛТМ — 3D конформная лучевая терапия на метастазы.

ное облучение — дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов (Philips iU22, США).

ЭхоКГ выполнялась на сканере "Dimension/Vivid 7 PRO" (General Electric Medical System, Норвегия) с определением размеров камер, толщины стенок сердца, состояния магистральных сосудов, клапан-

Таблица 2

**Сравнительная характеристика пациентов,
перенесших онкологическое лечение в детстве, и здоровых лиц**

Параметр	Основная группа (n=48)	Контрольная группа (n=20)	Значение p
Возраст, лет	21,7±4,3	25,2± 2,4	0,0003
Мужчины, n (%)	20 (42)	7 (35)	0,6008
Рост, см	162,5±12,9	173,6±7,9	0,0007
Вес, кг	59,3±17,7	66,2±10,7	0,1082
Индекс массы тела, кг/м ²	22,0±4,2	21,9±2,7	0,9035
Курение, n (%)	1 (2,1)	8 (40)	0,0001
Среднее АД	75,8±8,8	82,1±8,3	0,011
Число сердечных сокращений	81,3±12,7	74,2±7,8	0,011
Показатели переносимости физической нагрузки			
VO ₂ реак, мл×мин ⁻¹ ×кг	19,8±6,4	30,3±5,8	<0,0001
VO ₂ реак, % от нормы	50,6±16,8	85,8±11,4	<0,0001
Анаэробный порог, мл×мин ⁻¹ ×кг	14,5±3,7	16,4±3,9	0,3147
Mets	7,1±2,6	8,9±1,5	0,0032
PetCO ₂ rest, мм рт.ст.	26,5±4,8	28,8±5,4	0,3005
PetCO ₂ peak, мм рт.ст.	36,3±5,2	40,6±4,0	0,0093
VE/VCO ₂ , %	29,9±5,1	23,6±3,6	0,0437
Данные липидного спектра			
Общий холестерин, ммоль/л	5,4±1,3	4,8±2,4	0,1275
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,2±1,0	2,8±0,9	0,2171
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,5±0,5	1,5±0,4	0,3877
ХС-ЛОНП, ммоль/л	0,6±0,5	0,3±0,1	0,0035
ТГ, ммоль/л	1,2±0,6	0,7±0,3	0,0044
Дислипидемия, n (%)	27 (56)	1 (5)	<0,0001
Показатели функции эндотелия и жесткости сосудов			
Сдвиг фазы, мсек	-11,5±10,6	-11,9±12,8	0,3280
Индекс окклюзии	2,0±0,7	2,4±0,7	0,0511
SPa, мм рт.ст.	93,7±10,1	100,3±6,6	0,0058
SI, мсек	7,7±0,7	7,3±0,7	0,7358
RI, %	37,5±17,8	29,3±8,2	0,0951
Alp75, %	-7,3±16,3	-20,3±7,9	0,001
Наличие эндотелиальной дисфункции, n (%)	23 (47)	9 (45)	0,7879

Сокращения: АД — артериальное давление, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности, Alp75 — индекс аугментации, нормализованный для частоты пульса 75 уд./мин, METS — метаболический эквивалент нагрузки, SI — индекс жесткости крупных артерий, SPa — систолическое давление в проксимальном отделе аорты, PetCO₂ rest — парциальное давление CO₂ в выдыхаемом воздухе в покое, PetCO₂ peak — парциальное давление CO₂ в выдыхаемом воздухе при нагрузке, RI — индекс отражения, VE/VCO₂ — вентиляторный эквивалент по CO₂, VO₂ реак — пиковое потребление кислорода, % VO₂ реак — пиковое потребление кислорода в % от нормы.

ного аппарата, легочной гипертензии; фракции выброса методом Симпсона, интеграла линейной скорости кровотока, диастолической функции.

ЭСМ выполняли с помощью системы Schiller CS-200 (Швейцария) в режиме анализа каждого дыхательного цикла с автоматическим усреднением данных каждые 30 сек до появления критериев остановки и/или жалоб выраженностью ≥7 баллов по 10-балльной шкале Борга. Применяли различные протоколы нагрузки — BRUCE, modified BRUCE, Naughton, в соответствии с физическим состоянием исследуемых. Оценивали переносимость и продолжительность нагрузки, основной

лимитирующий симптом, метаболический эквивалент потребления кислорода (METS), пиковое потребление кислорода (VO₂peak), потребление кислорода при достижении анаэробного порога, объем минутной вентиляции (VE), объем выделяемого CO₂, вентиляционный эквивалент CO₂ (VE/VCO₂). Пациентам с противопоказаниями к физической нагрузке, а также с выраженными ортопедическими и неврологическими нарушениями нагрузочный тест не проводился.

Импульсно-волновые характеристики сосудов измеряли с помощью пальцевого фотоплетизмографического устройства (Ангиоскан-01, "АнгиоСкан-

Электроникс", Россия). В основе метода — неинвазивная регистрация пульсовой волны объема оптическим сенсором, работающим в ближней инфракрасной области спектра. Исследовались показатели индекса жесткости крупных артерий, индекса аугментации (также свидетельствует о жесткости артерий), индекса отражения мелких резистивных артерий. Проводилась окклюзионная проба с реактивной гиперемией на плечевой артерии, индекс окклюзии <2 свидетельствовал об эндотелиальной дисфункции.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Prism 9.2.0. Значения количественных параметров представлены в виде среднего арифметического \pm среднеквадратичное отклонение (Mean \pm SD). Для проверки на нормальность распределения использовали тест Андерсона-Д'Арлинга. При сравнении двух групп для частотных переменных использовали точный тест Фишера, для количественных — критерий Манна-Уитни или t-критерий Стьюдента. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

В исследование включено 48 пациентов в возрасте от 16 до 40 лет. Данные их онкологического анамнеза и эндокринных нарушений представлены в таблице 1. Все пациенты находятся под наблюдением в клинике эндокринологии Университетской клинической больницы № 2 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова и получают при необходимости заместительную терапию. У одного пациента в анамнезе инсульт, еще у одного пациента при ЭхоКГ выявлен двустворчатый аортальный клапан. Других ССЗ, артериальной гипертензии и структурной патологии сердца не выявлено. Атеросклеротических бляшек или изменения толщины комплекса интима-медиа у пациентов не обнаружено.

Сравнительная характеристика лиц, перенесших онкологическое лечение, и здоровых представлена в таблице 2. Представители контрольной группы несколько старше по возрасту, хотя относятся к той же возрастной группе, что больные, среди них больше курящих. Пациенты основной группы ниже ростом, что связано, вероятнее всего, с дефицитом соматотропного гормона и облучением позвоночника. Кроме того, у них наблюдалось более низкое артериальное давление (АД) и более высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое.

При сопоставлении показателей липидного спектра концентрации липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов у пациентов, перенесших онкологическое лечение, были существенно выше, чем у здоровых. Дислипидемия выявлена у 56% пациентов, в то время как только 5% здоровых людей имели нарушения липидного обмена (табл. 2).

При исследовании функции эндотелия и жесткости сосудов у пациентов при более низком систолическом давлении в проксимальном отделе аорты оказался существенно выше индекс аугментации, нормализованный для ЧСС 75 уд./мин, отражающий жесткость крупных сосудов. Кроме того, у пациентов, перенесших онкологическое лечение, имелась тенденция к более низкому индексу окклюзии. Распространенность эндотелиальной дисфункции была достаточно высокой в обеих группах (табл. 2).

При ЭСМ данные физической работоспособности у пациентов, перенесших онкологическое лечение, были существенно ниже, чем у здоровых, отмечалось также снижение эффективности вентиляции (табл. 2).

Обсуждение

У лиц, перенесших в детстве ЛТ по поводу опухоли ЦНС, значительно повышен риск инсульта. По данным различных исследований распространенность нарушений мозгового кровообращения составляет от 1,1% через 10 лет до 14,2% через 30 лет после лечения и зависит от дозы облучения [1, 4].

Нами обследовано 48 пациентов в возрасте от 16 до 40 лет (в среднем $21,7 \pm 4,3$ года), перенесших в детском возрасте комбинированное лечение по поводу опухолей ЦНС (преимущественно медуллобластом), через год и более после окончания ЛТ (средний срок $6,9 \pm 5,4$ года) для оценки сердечно-сосудистых ФР, эндотелиальной дисфункции и других доклинических поражений сердца и сосудов. Все пациенты получали краниальное или краниоспинальное облучение в дозах, способствующих повышению риска инсульта и атеросклероза церебральных сосудов [1, 4]. 90% больных получали ХТ без антрациклинов, но с использованием потенциально вазотоксичных препаратов, в частности, цисплатина [6]. Более чем у половины пациентов имелись эндокринные нарушения (соматотропная недостаточность, гипогонадизм, вторичный гипокортицизм и вторичный гипотиреоз), по поводу которых проводилась заместительная терапия.

Среди обследованных больных курил 1 человек, не было лиц с артериальной гипертензией, ожирением и сахарным диабетом. При сравнении с контрольной группой, состоящей из здоровых лиц, отмечались более низкий уровень АД и более высокая ЧСС в покое, что нередко встречается после лечения по поводу ЗНО и может быть связано, в частности, с вегетативной дисфункцией [7]. Пациенты, перенесшие опухоль ЦНС, были ниже ростом, вероятнее всего, в связи с эндокринными нарушениями и облучением позвоночника в анамнезе.

По сравнению с контрольной группой пациентов отличала значительно более высокая частота дислипидемии (56% vs 1%, $p < 0,0001$) в основном за счет повышения уровня холестерина липопротеидов очень низ-

кой плотности и триглицеридов. В предшествующих исследованиях отмечена высокая распространенность дислипидемии и метаболического синдрома у лиц, перенесших ЗНО в детстве. Так, распространенность дислипидемии у лиц с острым лимфобластным лейкозом в анамнезе варьирует от 16 до 23,3% [3, 8]. В отдаленном периоде после лечения детских опухолей головного мозга Lin PY, et al. (2022) отмечали повышение уровней общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) по сравнению с контрольной группой [9]. Cacciotti C, et al. (2022) установили, что у 25% таких пациентов повышены уровни общего холестерина, ХС-ЛНП и АД. Была обнаружена связь краниально-го облучения с гиперхолестеринемией, повышением ХС-ЛНП и АД и метаболическим синдромом [10]. По данным Siviero-Miachon A, et al. (2011) у пациентов, перенесших в детстве лечение по поводу медуллобластомы, выявлялось абдоминальное ожирение и снижение ХС-ЛВП [11]. Дислипидемию, ожирение и метаболический синдром связывают прежде всего с применением глюкокортикоидов, имеет значение также недостаточность гормона роста и снижение физической активности [2, 3, 12].

Один из пациентов имел в анамнезе инсульт. Ни у него, ни у других пациентов, перенесших краниоспинальную ЛТ, не выявлено не только атеросклеротических бляшек, но и увеличения толщины комплекса интима-медиа в магистральных артериях головы. Толщина комплекса интима-медиа сонной артерии может быть увеличена уже через 1-2 года после ЛТ [7], однако это показано в основном у пациентов с лимфомой Ходжкина, у которых вероятность получить высокую дозу на крупные сосуды значительно выше, чем у пациентов с ЗНО головного мозга. По этой же причине (малая доза на область сердца) нами не выявлено радиоассоциированных изменений при ЭхоКГ. Вместе с тем признаки эндотелиальной дисфункции по данным окклюзионной пробы обнаружены у 47% пациентов, перенесших ЗНО. Это достаточно высокий показатель для молодых людей, однако у здоровых он был практически таким же (45%), что мы связали с высокой распространенностью курения в контрольной группе. Тем не менее у больных имелась тенденция к более низкому среднему значению индекса окклюзии ($p=0,051$), а также существенно более высокий индекс аугментации, соответствующий большей сосудистой жесткости. В популяции и у целого ряда категорий пациентов признаки эндотелиальной дисфункции и повышение сосудистой жесткости рассматриваются как предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Определение их прогностического значения после перенесенного лечения по поводу ЗНО требует дальнейших исследований.

У пациентов, перенесших онкологические заболевания, зачастую снижена физическая работоспособность, и это влияет на прогноз. В исследовании Ness K, et al. (2020) среднее $VO_2\text{peak}$ у 1041 пациента через 10 и более лет после перенесенного рака было значительно ниже, чем в группе сравнения, независимо от использования в анамнезе кардиотоксичной ХТ или ЛТ. Снижение толерантности к нагрузке было выявлено у 63,8% пациентов, получавших кардиотоксичное лечение, у 55,7% перенесших рак, но не подвергавшихся кардиотоксичной терапии, и у 26,3% "здоровых" и было ассоциировано с повышением смертности (отношение рисков =3,9; 95% доверительный интервал 1,09-14,14) [13]. В нашем исследовании у всех пациентов с опухолью головного мозга в анамнезе, которые выполнили кардиопульмональный нагрузочный тест, выявлено снижение $VO_2\text{peak}$, средний уровень этого показателя был значительно ниже, чем в группе сравнения. Кроме того, у онкологических пациентов более высокий уровень вентиляторного эквивалента и более низкое парциальное давление CO_2 при нагрузке свидетельствовали о меньшей эффективности вентиляции. Учитывая отсутствие существенных изменений при ЭхоКГ, снижение толерантности к нагрузке не было связано с сердечными причинами. Более вероятна роль эндокринной и вегетативной патологии, а также достаточно низкого уровня физической активности по сравнению со здоровыми.

Заключение

У пациентов молодого возраста, перенесших в детстве комплексное лечение по поводу опухолей ЦНС, которое включало краниальное или краниоспинальное облучение, по сравнению со здоровыми лицами выявлено повышение ЧСС, значительное увеличение распространенности дислипидемии, более высокие уровни триглицеридов, холестерина липопротеидов очень низкой плотности и показателя жесткости артериальной стенки. Кроме того, результаты ЭСМ свидетельствуют о существенном снижении толерантности к физической нагрузке, не связанном с кардиальной патологией. Уточнение механизмов и прогностического значения этих изменений, а также их возможной коррекции требует дальнейших исследований. Вместе с тем полученные результаты подтверждают необходимость регулярного мониторинга факторов сердечно-сосудистого риска, включая контроль липидного спектра, у данной категории пациентов и целесообразность применения профилактических мер, рекомендуемых лицам с повышенным риском ССЗ.

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

Литература/References

- Raghunathan D, Khilji MI, Hassan SA, et al. Radiation-Induced Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(5):22. doi:10.1007/s11883-017-0658-x.
- Nottage KA, Ness KK, Li C, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular risk among long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia — From the St. Jude Lifetime Cohort. *Br J Haematol.* 2014;165(3):364-74. doi:10.1111/bjh.12754.
- Warris LT, van den Akker EL, Bierings MB, et al. Acute Activation of Metabolic Syndrome Components in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Treated with Dexamethasone. *PLoS One.* 2016;11(6):e0158225. doi:10.1371/journal.pone.0158225.
- van Dijk IW, van der Pal HJ, van Os RM, et al. Risk of Symptomatic Stroke After Radiation Therapy for Childhood Cancer: A Long-Term Follow-Up Cohort Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96(3):597-605.
- Fullerton HJ, Stratton K, Mueller S, et al. Recurrent stroke in childhood cancer survivors. *Neurology.* 2015;85(12):1056-64.
- van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):467-75. doi:10.1200/JCO.2005.02.7193.
- Coumbe BGT, Groarke JD. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients with Cancer. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(8):69. doi:10.1007/s11886-018-1010-y.
- Bayram C, Yarali N, Fettah A, et al. Evaluation of Endocrine Late Complications in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors: A Report of a Single-Center Experience and Review of the Literature. *Turk J Haematol.* 2017;34(1):40-5. doi:10.4274/tjh.2015.0332.
- Lin PY, Cheng PC, Hsu WL, et al. Risk of CVD Following Radiotherapy for Head and Neck Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2022;12:820808. doi:10.3389/fonc.2022.820808.
- Cacciotti C, Chordas C, Valentino K, et al. Cardiac dysfunction in medulloblastoma survivors treated with photon irradiation. *Neurooncol Pract.* 2022;9(4):338-43. doi:10.1093/nop/npac030.
- Siviero-Miachon AA, Monteiro CM, Pires LV, et al. Early traits of metabolic syndrome in pediatric post-cancer survivors: outcomes in adolescents and young adults treated for childhood medulloblastoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(8):653-60. doi:10.1590/s0004-27302011000800022.
- Tselovalnikova TYu, Pavlova MG, Zilov AV, et al. Metabolic disorders in patients after complex treatment of medulloblastoma and acute lymphoblastic leukemia. Obesity and metabolism. 2015;12(3):3-9. (In Russ.) Целовальникова Т.Ю., Павлова М.Г., Зилов А.В. и др. Метаболические нарушения у пациентов после комплексного лечения медуллобластомы и острого лимфобластного лейкоза. Ожирение и метаболизм. 2015;12(3):3-9. doi:10.14341/omet201533.
- Ness KK, Plana JC, Joshi VM, et al. Exercise Intolerance, Mortality, and Organ System Impairment in Adult Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):29-42. doi:10.1200/JCO.19.01661.

Эффективность неона у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка. Субанализ исследования BYHEART

Терещенко С. Н.¹, Черемисина И. А.², Сафиуллина А. А.¹

Цель. Изучить эффективность терапии экзогенным фосфокреатином (ЭФ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной и умеренно-сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. В общероссийское проспективное наблюдательное исследование BYHEART было включено 842 пациента, которым был проведен курс лечения ЭФ. До курса терапии ЭФ и после проводились следующие исследования: анкетирование по Миннесотскому опроснику качества жизни больных с ХСН (MHFLQ) и шкала оценки клинического состояния (ШОКС), трансторакальная эхокардиография с оценкой ФВ ЛЖ, тест 6-минутной ходьбы, определение уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-проBNP). Все пациенты до курса ЭФ получали длительную оптимальную медикаментозную терапию ХСН.

Результаты. Анализ данных проводился для пациентов в группах с сердечной недостаточностью со сниженной ФВ (СНнФВ) и с умеренно сниженной ФВ (СНунФВ), внутри группы в зависимости от курса лечения ЭФ: подгруппа А — пациенты, получившие курс лечения ЭФ <20 г/курс, и подгруппа Б — пациенты, получившие курс лечения ЭФ ≥20 г/курс. Полученные результаты демонстрируют повышение качества жизни и толерантности к физическим нагрузкам, улучшение симптомов по шкале ШОКС, снижение концентрации NT-проBNP и улучшение систолической функции ЛЖ у пациентов как с СНнФВ, так и с СНунФВ на фоне курса внутривенной терапии ЭФ.

Заключение. Применение ЭФ является перспективным фармакологическим методом лечения в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии у пациентов с ХСН как со сниженной, так и сохраненной ФВ ЛЖ.

Ключевые слова: наблюдательное исследование, экзогенный фосфокреатин, хроническая сердечная недостаточность, качество жизни, консорциум КАРДИОНИС, цифровая платформа Энроллми.ру.

Отношения и деятельность. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании "Альфасигма Рус". Компания "Энроллми.ру" осуществляла сбор и обработку данных исследования. Представители компании "Альфасигма Рус" не оказывали какого-либо влияния на анализ и интерпретацию данных. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова, Москва; ²ООО "Альфасигма Рус", Москва, Россия.

Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Черемисина И. А. — к.м.н., руководитель медицинских проектов, ORCID: 0000-0003-1453-4591, Сафиуллина А. А.* — к.м.н., н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-3483-4698.

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

БАБ — бета-адреноблокаторы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КДР — конечно-диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, ЭФ — экзогенный фосфокреатин, 6МТХ — тест 6-минутной ходьбы, BNP — мозговой натрийуретический пептид, MHFLQ — Миннесотский опросник качества жизни больных, NT-проBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 21.10.2022

Рецензия получена 01.11.2022

Принята к публикации 07.11.2022



Для цитирования: Терещенко С. Н., Черемисина И. А., Сафиуллина А. А. Эффективность неона у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка. Субанализ исследования BYHEART. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5276. doi:10.15829/1560-4071-2022-5276. EDN FILQZM

Effectiveness of neoton in patients with chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction. Sub-analysis of the BYHEART study

Tereshchenko S. N.¹, Cheremisina I. A.², Safiullina A. A.¹

Aim. To study the effectiveness of exogenous phosphocreatine (EPCr) therapy in patients with heart failure (HF) with reduced and mildly reduce ejection fraction (EF).

Material and methods. The all-Russian prospective observational study BYHEART included 842 patients who underwent aEPCr therapy course. Before and after the course of EPCr therapy, the following studies were carried out: a questionnaire on the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) and the clinical assessment scale (CAS), transthoracic echocardiography with an assessment of the left ventricular EF, a 6-minute walk test, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP). All patients before the EPCr course received long-term optimal therapy for HF.

Results. Data analysis was carried out for patients in groups with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) within the group depending on the course of EPCr treatment: subgroup A — patients who received EPCr therapy less than 20 g/course and

subgroup B — patients who received EPCr therapy ≥20 g/course. The results obtained demonstrate an increase in the quality of life and exercise tolerance, an improvement according to the CAS, a decrease in NT-proBNP levels, and an improvement in left ventricular systolic function in patients with both HFrEF and HFmrEF during the course of intravenous EPCr therapy.

Conclusion. The use of EPCr is a promising tool in addition to optimal therapy in patients with HFrEF and HFmrEF.

Keywords: observational study, exogenous phosphocreatine, heart failure, quality of life, CARDIONIS consortium, Enrollmi.ru digital platform.

Relationships and Activities. The material was financially supported by Alfa-sigma Rus. The Enrollmi.ru company collected and processed the research data.

Representatives of Alfasigma Rus did not have any influence on the analysis and interpretation of the data. In preparing the article, the authors maintained their independence of opinion.

*Corresponding author:
a_safullina@mail.ru

¹E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, A. L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Moscow; ²ООО Alfasigma Rus, Moscow, Russia.

Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Cheremisina I. A. ORCID: 0000-0003-1453-4591, Safiullina A. A. * ORCID: 0000-0003-3483-4698.

Received: 21.10.2022 Revision Received: 01.11.2022 Accepted: 07.11.2022

For citation: Tereshchenko S. N., Cheremisina I. A., Safiullina A. A. Effectiveness of neoton in patients with chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction. Sub-analysis of the BYHEART study. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5276. doi:10.15829/1560-4071-2022-5276. EDN FILQZM

Ключевые моменты

- Назначение экзогенного фосфокреатина дополнительно к оптимальной медикаментозной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью существенно улучшает клинико-функциональный статус, качество жизни и обратное ремоделирование миокарда левого желудочка независимо от фракции выброса.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является финальной стадией сердечно-сосудистого континуума [1, 2]. По данным российского эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН наблюдается рост распространенности ХСН на 22% в течение 20-летнего наблюдения (от 6,7% до 8,2%) [3]. Применение современных фармакологических, хирургических и интервенционных методов лечения в кардиологии привело к увеличению выживаемости и уменьшению количества госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, но тем не менее прогноз при ХСН остается неблагоприятным и имеет тенденцию к росту [1-3]. В наше общероссийское проспективное наблюдательное исследование BYHEART были включены пациенты с ХСН со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), которые получали оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) согласно действующим в 2019г клиническим рекомендациям (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, бета-адреноблокаторы (БАБ), диуретики). С целью улучшения толерантности к физической нагрузке, улучшения качества жизни и облегчения симптомов сердечной недостаточности (СН) к ОМТ мы добавили препарат на основе экзогенного фосфокреатина (ЭФ). Лекарственные средства, включающие в состав ЭФ, в т.ч. препарат Неотон ("Альфасигма Рус", Италия), зарегистрированы в Российской Федерации и успешно применяются для лечения пациентов с ХСН. Ранее нами были опубликованы результаты исследования BYHEART, которые продемонстрировали положительное влияние курса терапии ЭФ у пациентов с ХСН на ка-

Key messages

- The appointment of exogenous phosphocreatine in addition to standard therapy for heart failure significantly improves the clinical and functional status, quality of life and left ventricular reverse, regardless of ejection fraction.

чество жизни, обратное ремоделирование ЛЖ, функциональный класс (ФК) ХСН, концентрацию N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), особенно, в группе больных, получивших 20 г или более препарата, а также его безопасность у такой сложной категории пациентов [4]. В настоящей статье мы представляем результаты субанализа эффективности терапии ЭФ у пациентов с ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ (СН со сниженной (СНнФВ) и умеренно сниженной ФВ (СНунФВ)) и дозы препарата в анализируемых подгруппах в исследовании BYHEART.

Материал и методы

В российское многоцентровое проспективное наблюдательное исследование BYHEART включено 842 пациента из 126 центров в 34 городах Российской Федерации. Данное исследование было проведено в соответствии с требованиями Good Clinical Practice (надлежащая клиническая практика) и на основании протокола, одобренного Независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований, и при консультативной поддержке научного консорциума "КАРДИОНИС", организованного ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России.

Уведомление об инициации настоящего исследования, критерии включения, подробная характеристика материалов и методов, промежуточные и основные результаты были опубликованы ранее [4-6].

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и соответствовали следующим критериям включения: мужчины или женщины старше 18 лет, диагностированная ХСН II-IV ФК (с подтверждением в ходе скрининга: ФВ ЛЖ по данным эхокардиографии <50%); показатели теста 6-минутной ходьбы (6МТХ) <425 м, ОМТ ХСН. В за-

Таблица 1

Сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	СНунФВ			p	СНнФВ			p	p
	А+Б	Группа А	Группа Б		А+Б	Группа А	Группа Б		
n	585	301	284		257	117	140		
Возраст, лет	62,8±11,6	64,0±11,9	61,6±11,1	0,012	65,5±11,5	65,8±11,9	65,2±11,2	0,703	0,002
Мужчины, n (%)	332 (56,8%)	165 (54,8%)	167 (58,8%)	0,330	178 (69,3%)	80 (68,4%)	98 (70,0%)	0,778	<0,001
Женщины, n (%)	253 (43,2%)	136 (45,2%)	117 (41,2%)		79 (30,7%)	37 (31,6%)	42 (30,0%)		
ИМТ, кг/м ²	29,2±4,3	28,9±4,1	29,4±4,6	0,211	28,7±4,2	29,4±4,5	28,1±3,9	0,019	0,129
6МТХ, м	295,8±83,4	301,8±81,0	289,4±85,5	0,071	231,3±83,1	215,7±79,6	244,2±84,0	0,005	<0,001
ШОКС, баллы	6,4±2,1	6,4±2,3	6,5±1,9	0,574	8,3±2,9	8,5±3,0	8,1±2,8	0,177	<0,001
MLHFQ, баллы	59,0±16,2	57,9±15,0	60,1±17,4	0,108	66,5±22,1	69,0±19,9	64,4±23,6	0,091	<0,001
n для ФК ХСН	585	301	284		257	117	140		
ФК ХСН (НУНА) II, n (%)	332 (56,8%)	178 (59,1%)	154 (54,2%)	0,199	56 (21,8%)	18 (15,4%)	38 (27,1%)	0,107	<0,001
ФК ХСН (НУНА) III, n (%)	244 (41,7%)	118 (39,2%)	126 (44,4%)		174 (67,7%)	87 (74,4%)	87 (62,1%)		
ФК ХСН (НУНА) IV, n (%)	9 (1,5%)	5 (1,7%)	4 (1,4%)		27 (10,5%)	12 (10,3%)	15 (10,7%)		
ФК ХСН В1	2,5±0,5	2,4±0,6	2,5±0,5	0,188	2,8±0,6	2,9±0,5	2,7±0,6	0,071	<0,001
ФК ХСН В2	2,3±0,6	2,3±0,5	2,3±0,7	0,978	2,5±0,6	2,5±0,5	2,4±0,6	0,279	0,001
ФК ХСН В3	2,1±0,8	2,0±0,8	2,1±0,8	0,418	2,2±0,8	2,2±1,0	2,2±0,7	0,913	0,107
ФК ХСН В4	1,9±0,8	1,8±0,8	2,0±0,8	0,051	2,1±0,8	2,1±1,0	2,1±0,7	0,759	0,027
n для NT-proBNP	198	102	96		100	46	54		
NT-proBNP, пг/мл	693 [312; 1170]	490 [255; 923]	862 [590; 1372]	0,026	1099 [673; 2170]	1096 [584; 1592]	1099 [696; 2500]	0,883	<0,001

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, 6МТХ — тест 6-минутной ходьбы, MLHFQ — Миннесотский опросник качества жизни больных, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

висимости от состояния пациента врач-исследователь назначал лечение ЭФ в соответствии с инструкцией по его медицинскому применению [4].

В исследовании предусматривалось 4 визита наблюдений — 1 визит включения (В1), 2 визит (В2) после завершения курса (2-6 нед. после В1 лечения), 3 визит через 3 мес. лечения (В3), 4 визит через 6 мес. после завершения курса терапии препаратом (В4). Всем пациентам во время проводимых визитов врач-исследователь регистрировал демографические данные, сведения о состоянии пациентов (симптомы ХСН по шкале оценки клинического состояния (ШОКС)), ФК ХСН (НУНА), качество жизни по Миннесотскому опроснику (MLHFQ), показатели 6МТХ, NT-proBNP и ФВ ЛЖ только на В1 и В2.

Статистическая обработка данных. Для сбора и обработки данных исследования применялась система управления клиническими и наблюдательными исследованиями SaaS-типа "Энроллми.ру"¹ (проект Сколково, Россия). Описательная статистика представлена в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала через дефис (95% доверительный интервал 5-95) и в виде медианы (Md) и значе-

ний 25% нижнего и 75% верхнего квартилей (Q 25-75). Аналитическая статистика выполнялась с использованием парного t-теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или критерия суммы рангов/знаков Вилкоксона для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Категориальные переменные сравнивались с помощью теста χ^2 (кси-квадрат) или точного теста Фишера. Числовое значение вероятности (p) <0,05 (двухсторонняя проверка значимости, все значения p округлены до трех знаков после запятой) демонстрировало статистическую значимость различий.

Результаты

Статистический анализ данных проводился для пациентов в группах СНнФВ и СНунФВ, внутри группы в зависимости от курса лечения фосфокреатином: подгруппа А — пациенты, получившие курс лечения фосфокреатином <20 г/курс, и подгруппа Б — пациенты, получившие курс лечения фосфокреатином ≥20 г/курс. Пациентам в группе СНунФВ доза >20 г/курс назначалась с более высоким NT-proBNP (p=0,026), при СНнФВ доза >20 г/курс назначалась чаще, чем <20 г/курс (p=0,000). Подробная сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

¹ LLC "Enrollme.ru". Clinical and observational research management system. Av. At: <https://enrollme.ru/>. Russian: ООО "Энроллми.Ру". Система управления клиническими и наблюдательными исследованиями. Доступно на: <https://enrollme.ru>.

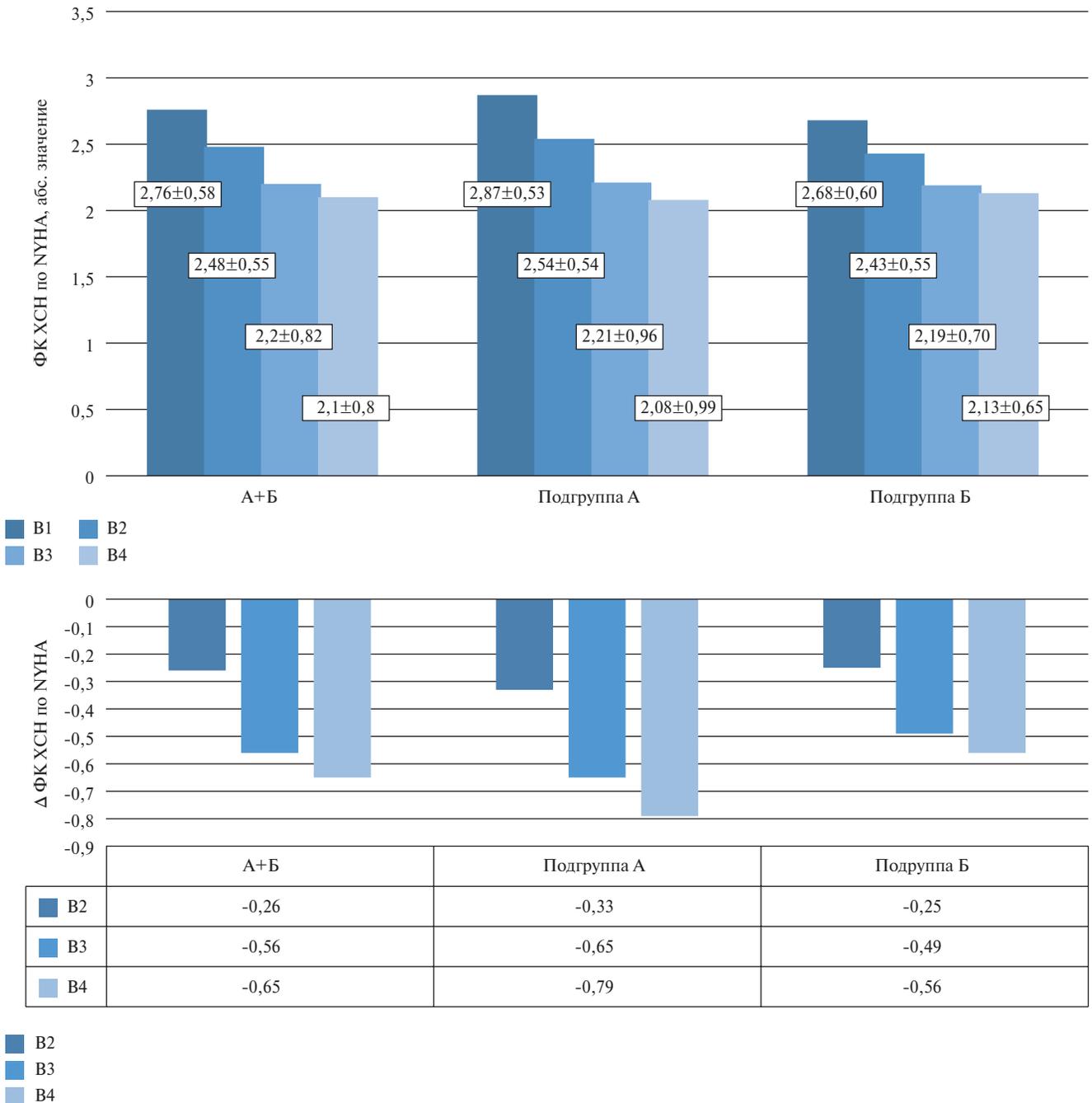


Рис. 1. Динамика ФК ХСН по NYHA у пациентов группы СНнФВ в общей когорте, подгруппах лечения фосфокреатином А и Б ($p < 0,05$ между визитами В1 и В3, В1 и В4, кроме $p > 0,05$ между В1 и В2 в общей группе и подгруппах А и Б).

Сокращения: ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Изменение показателей клинико-функционального статуса и качества жизни на фоне инфузии фосфокреатина

После проведения инфузии ЭФ у пациентов как в группе с СНнФВ (рис. 1), так и в группе СНунФВ (рис. 2) отмечалось статистически значимое снижение ФК ХСН по NYHA начиная с В3 (через 3 мес.) и сохранялась данная динамика на В4 (через 6 мес.)

по сравнению с исходным В1. Улучшение ФК ХСН наблюдалось независимо от суммарной дозы ЭФ в группах исследования.

Улучшение функционального статуса пациентов также было подтверждено увеличением дистанции, пройденной во время выполнения 6МТХ в наблюдаемых группах при контрольных визитах. На фоне проведенного лечения фосфокреатином наблюдалось



ОТДЕЛЕНИЕ



РЕАНИМАЦИЯ



ОПЕРАЦИОННАЯ

НЕОТОН

ТРИ УРОВНЯ ЗАЩИТЫ МИОКАРДА

- Достоверно уменьшает общую летальность по данным метаанализа¹
- Предупреждает развитие осложнений острого инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности²
- Входит в клинические рекомендации³



Информация о препарате НЕОТОН®. Регистрационный номер: П N014030/01. Международное непатентованное название (МНН): фосфокреатин. Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий. **Фармакокинетика:** после однократной внутривенной инфузии максимальная концентрация фосфокреатина в плазме крови определяется на 1–3 мин. Наибольшее количество фосфокреатина накапливается в скелетных мышцах, миокарде и головном мозге. **Показания к применению:** Неотон применяется в составе комбинированной терапии следующих заболеваний: острого инфаркта миокарда; хронической сердечной недостаточности; интраоперационной ишемии миокарда; интраоперационной ишемии нижних конечностей, а также в спортивной медицине для профилактики развития синдрома острого и хронического физического перенапряжения и улучшения адаптации спортсменов к экстремальным физическим нагрузкам. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к препарату; хроническая почечная недостаточность (при применении препарата в дозах 5–10 г/сут); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Способ применения и дозы:** ТОЛЬКО ВНУТРИВЕННО (капельно или в виде быстрой инфузии). **Побочное действие:** повышенная чувствительность к препарату, снижение артериального давления (при быстром внутривенном введении). **Передозировка:** в настоящее время о случаях передозировки препарата Неотон не сообщалось. **Условия хранения:** хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Производитель:** «Альфасигма С.п.А.», Виа Э. Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия, «Alfasigma S.p.A.», Via E. Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy.

¹ Более подробную информацию смотрите в инструкции по медицинскому применению препарата или обращайтесь в ООО «Альфасигма Рус», РФ, 115054, Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Замоскворечье, пл. Павелецкая д. 2, стр.2, этаж 10, +7(495) 150 01 23, www.alfasigma.ru.

² 1. Landoni Giovanni, Zangrillo Alberto, Lomivorotov Vladimir V., Likhvantsev Valery, Ma Jun, De Simone Francesco and Fominskiy Evgeny. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. 2016; 1-10. Advance Access published June 17, 2016. 2. Strumia E., Pelliccia F. & D'Ambrosio G. Creatine Phosphate: Pharmacological and Clinical Perspectives. Adv Therapy. 2012; 29: 99-3. Заболотских И.Б., Потиевская В.И., Баутин А.Е. и др. Периперационное ведение пациентов с ишемической болезнью сердца. Анестезиология и реаниматология. 2020; 3: 5-18. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200315>

ALFASIGMA
Фармацевтика как искусство

ООО «Альфасигма Рус»,
РФ, 115054, Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Замоскворечье,
пл. Павелецкая, д. 2, стр.2, этаж 10, +7(495) 150 01 23. www.alfasigma.ru

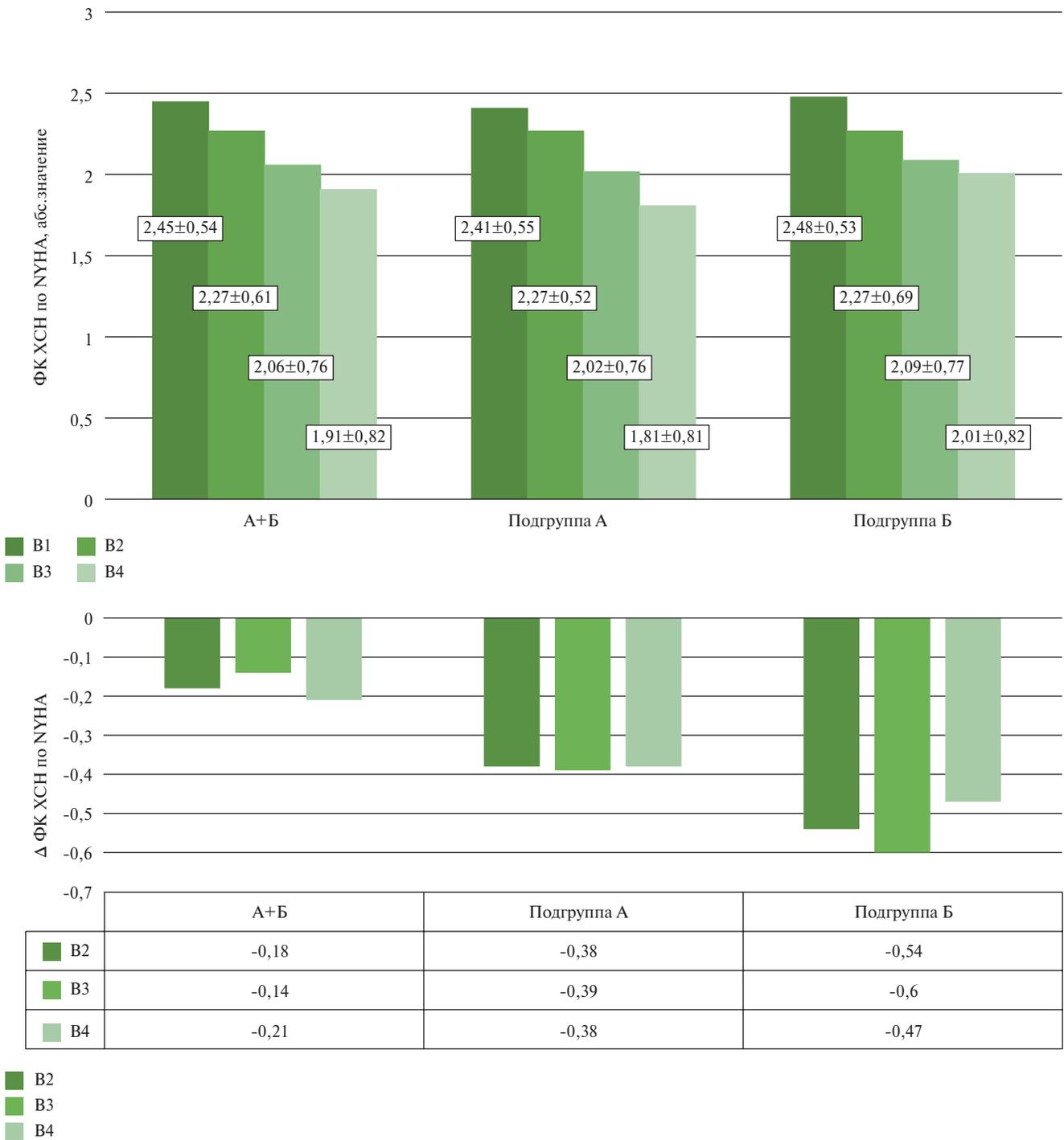


Рис. 2. Динамика ФК ХСН по NYHA у пациентов группы СНунФВ в общей когорте, подгруппах лечения фосфокреатином А и Б ($p < 0,05$ между визитами В1 и В3, В1 и В4, кроме $p > 0,05$ между В1 и В2 в общей группе и подгруппах А и Б).

Сокращения: ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

улучшение клинического состояния у пациентов как с СНнФВ, так и с СНунФВ. Всем пациентам до лечения, на В2, В3 и В4 проводился 6МТХ. На В2 пациенты с СНнФВ проходили в среднем 288 ± 83 м ($\Delta + 57$ м), а больные с СНунФВ — 353 ± 87 м ($\Delta + 58$ м), что было значимым по сравнению с исходными показателями

231 ± 83 и 296 ± 83 м, соответственно ($p < 0,05$). Через 3 (В3) и 6 (В4) мес. наблюдения в обеих группах отмечался значимый прирост пройденной дистанции на +95 и +110 м, соответственно, в группе СНнФВ, и на +68 и +84 м, соответственно, в группе СНунФВ ($p < 0,05$). При анализе пройденной дистанции при

Таблица 2

Динамика дистанции теста 6МТХ у пациентов с СНнФВ и СНнФВ в общей когорте и подгруппах А и Б

Визиты	СНунФВ			СНнФВ		
	А+Б	Подгруппа А	Подгруппа Б	А+Б	Подгруппа А	Подгруппа Б
	n=585	n=301	n=284	n=257	n=117	n=140
В1	296±83	301±81	289±85	231±83	216±80	244±84
В2	353±87	354±80	353±94	288±83	274±85	300±80
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Δ	+58	+52	+64	+57	+58	+56
В3	364±108	365±84	362±127	327±93	308±81	339±98
p*	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Δ*	+68	+63	+73	+95	+93	+94
В4	379±105	384±85	375±121	342±90	335±89	346±91
p**	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Δ**	+84	+82	+86	+110	+119	+102

Примечание: данные представлены в виде средней ± стандартного отклонения, p — сравнение В2 и В1; p* — сравнение В3 и В1; p** — сравнение В4 и В1. Парный t-критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони. Δ — изменение параметра между исходными значениями и значениями на В2; Δ* — изменение параметра между исходными значениями и значениями на В3; Δ** — изменение параметра между исходными значениями и значениями на В4.

Сокращения: СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса.

Таблица 3

Динамика суммарного индекса по MHFLQ у пациентов с СНнФВ и СНунФВ в общей когорте и подгруппах А и Б

Группы	MLHFQ, баллы	В1	В2	p	В3	p*	В4	p**
		СНнФВ	А+Б	66,49±22,12	49,93±21,76	<0,05	39,77±18,54	<0,05
	Подгруппа А	69,00±19,95	54,86±21,52	<0,05	45,06±17,00	<0,05	36,69±15,82	<0,05
	Подгруппа Б	64,39±23,65	45,80±21,17	<0,05	35,61±18,69	<0,05	32,00±19,91	<0,05
СНунФВ	А+Б	58,96±16,22	43,53±15,50	<0,05	35,52±16,36	<0,05	32,05±18,12	<0,05
	Подгруппа А	57,91±14,97	42,25±14,72	<0,05	34,87±14,68	<0,05	30,65±14,93	<0,05
	Подгруппа Б	60,01±17,41	44,88±16,20	<0,05	36,19±17,94	<0,05	33,46±20,77	<0,05

Примечание: данные представлены в виде средней ± стандартного отклонения, p — сравнение В2 и В1; p* — сравнение В3 и В1; p** — сравнение В4 и В1. Парный t-критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони. Суммарный индекс качества жизни отражает тяжесть ограничения жизнедеятельности из-за СН. Его уменьшение свидетельствует об улучшении качества жизни.

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, MHFLQ — Миннесотский опросник качества жизни больных.

6МТХ в зависимости от введенной суммарной дозы ЭФ подгруппах А и Б у пациентов как со сниженной, так и с умеренно-сниженной ФВ ЛЖ независимо от дозы препарата было статистически значимое увеличение данного параметра (табл. 2).

Изменение качества жизни пациентов, согласно MLHFQ, также оказалось статистически значимым у пациентов в группах наблюдения СНнФВ и СНунФВ с разными суммарными дозами введения ЭФ начиная с В2, и данная тенденция сохранялась на протяжении всего периода наблюдения (через 3 и 6 мес.) (табл. 3).

На рисунке 3 представлена динамика разницы суммарного индекса MLHFQ в наблюдаемых группах.

Согласно ШОКС у пациентов в обеих группах наблюдения с СНнФВ и СНунФВ после инфузии

ЭФ отмечалась статистически значимая динамика уменьшения баллов изучаемой шкалы, начиная с первого контрольного визита (В2), и сохранялась в течение всего периода наблюдения. Результаты представлены в таблице 4 и рисунке 4.

Изменение концентрации NT-проBNP на фоне инфузии фосфокреатина

У 298 пациентов исходно и после курса инфузии фосфокреатина на В2 определялась концентрация NT-проBNP сыворотки крови. При исследовании NT-проBNP в сыворотке крови как в группе СНнФВ, так и с СНунФВ исходно была получена высокая концентрация биомаркера. При сравнении групп по уровню NT-проBNP наблюдалось значимо более высокая концентрация показателя в группе СНнФВ по отношению к группе СНунФВ, что свидетельствует

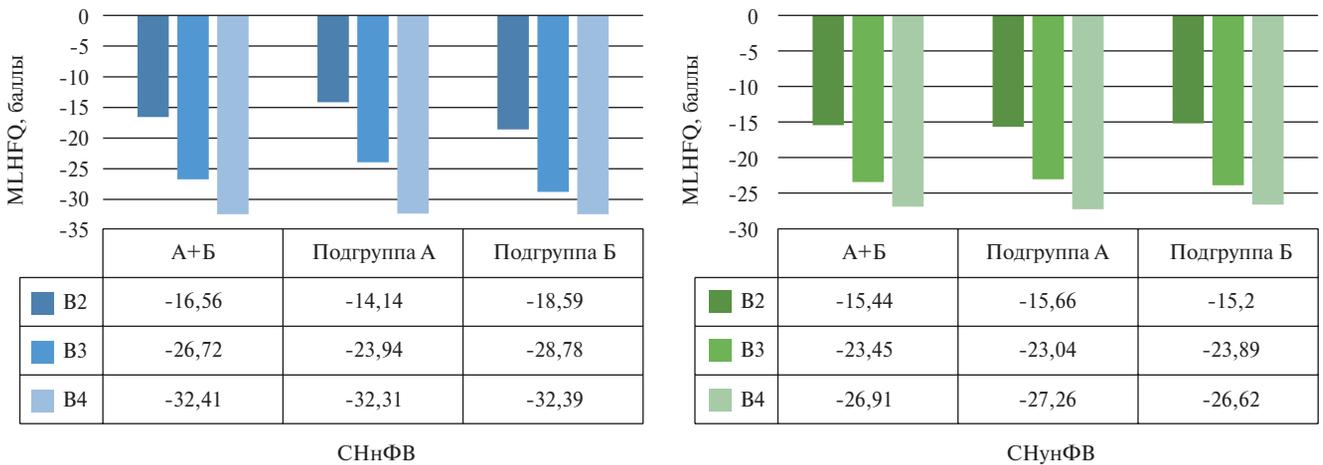


Рис. 3. Динамика разницы суммарного индекса качества жизни (MLHFQ) у пациентов в группах наблюдения на В2, В3 и В4 (Δ, баллы).

Сокращения: СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, MLHFQ — Миннесотский опросник качества жизни больных.

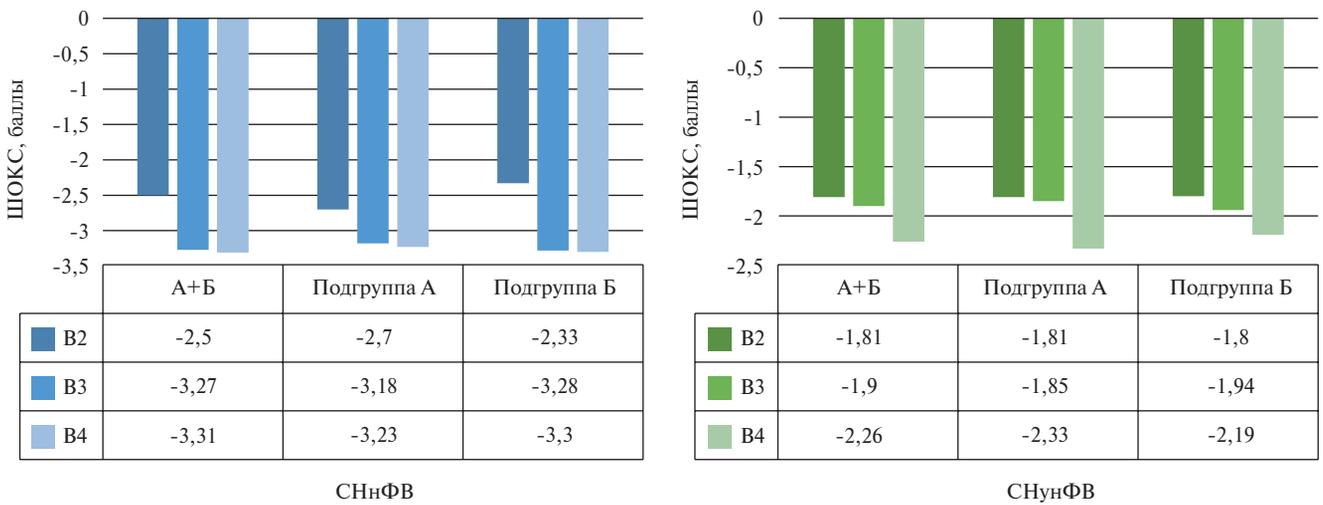


Рис. 4. Динамика разницы баллов ШОКС у пациентов в группах наблюдения на В2, В3 и В4 (Δ, баллы).

Сокращения: СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ШОКС — шкала оценки клинического состояния.

Таблица 4

Динамика баллов ШОКС у пациентов с СНнФВ и СНунФВ в общей когорте и подгруппах А и Б

Группы		ШОКС, баллы	V1	V2	p	V3	p*	V4	p**
СНнФВ	A+Б		8,28±2,88	5,78±2,16	<0,05	5,00±1,86	<0,05	4,97±2,04	<0,05
	Подгруппа А		8,54±2,96	5,84±2,13	<0,05	5,37±1,77	<0,05	5,32±2,23	<0,05
	Подгруппа Б		8,06±2,80	5,72±2,18	<0,05	4,77±1,89	<0,05	4,76±1,89	<0,05
СНунФВ	A+Б		6,40±2,14	4,59±1,83	<0,05	4,51±1,88	<0,05	4,15±1,87	<0,05
	Подгруппа А		6,35±2,31	4,55±1,90	<0,05	4,50±1,77	<0,05	4,02±1,72	<0,05
	Подгруппа Б		6,45±1,92	4,65±1,74	<0,05	4,51±1,98	<0,05	4,26±1,99	<0,05

Примечание: данные представлены в виде средней ± стандартного отклонения, p — сравнение В2 и В1; p* — сравнение В3 и В1; p** — сравнение В4 и В1. Парный t-критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони.

Сокращения: СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ШОКС — шкала оценки клинического состояния.

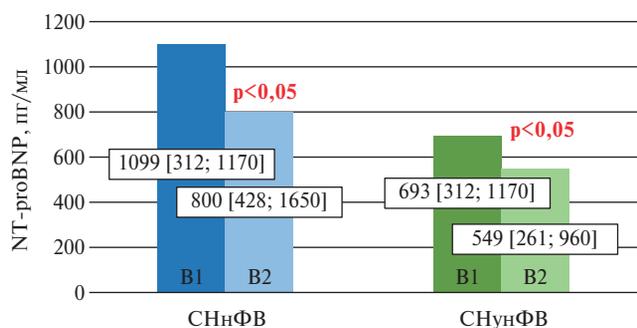


Рис. 5. Динамика концентрации NT-proBNP у пациентов с СНнФВ и СНунФВ после курса лечения фосфокреатином.

Примечание: данные представлены в виде Медианы и квартилей [25; 75]. p — сравнение В1 и В2, парный критерий Вилкоксона.

Сокращения: СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

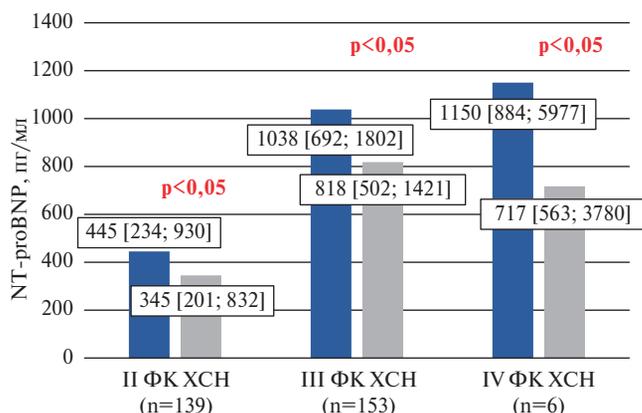
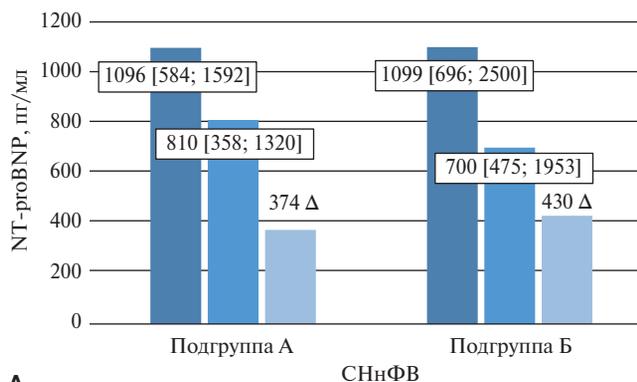


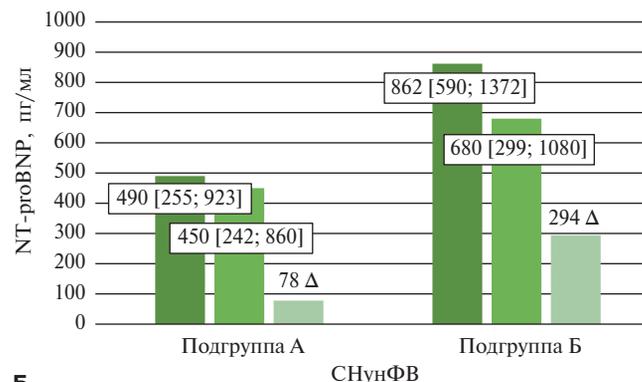
Рис. 7. Динамика концентрации NT-proBNP у пациентов в зависимости от ФК ХСН по NYHA после курса лечения фосфокреатином.

Примечание: темно-синий столбец — В1, светло-серый — В2. Данные представлены в виде Медианы и квартилей [25; 75]. p — сравнение В1 и В2, парный критерий Вилкоксона.

Сокращения: ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.



А
 ■ В1
 ■ В2
 ■ Разница



Б
 ■ В1
 ■ В2
 ■ Разница

Рис. 6. Динамика концентрации NT-proBNP у пациентов с СНнФВ (А) и СНунФВ (Б) в подгруппах А и Б после курса лечения фосфокреатином.

Примечание: данные представлены в виде Медианы и квартилей [25; 75]. p — сравнение В1 и В2, парный критерий Вилкоксона.

Сокращения: СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

о более тяжелом течении СН в этой группе. Таким образом, проведенный курс лечения фосфокреатином способствовал статистически значимому снижению данного показателя в обеих группах пациентов, несмотря на исходно более высокий уровень NT-proBNP в группе больных с ФВ ЛЖ <40% (данные представлены на рисунках 5, 6). Положительная динамика в виде снижения концентрации NT-proBNP свидетельствует об эффективности курса терапии фосфокреатина у пациентов с ХСН.

Дополнительно для оценки эффективности терапии фосфокреатином был проведен анализ динамики концентрации NT-proBNP в различных ФК ХСН по NYHA. Было выявлено, что у пациентов незави-

симо от ФК ХСН, а значит и тяжести течения, отмечалась значимая положительная динамика в виде снижения уровня NT-proBNP, но необходимо отметить, что в группе IV ФК было небольшое количество пациентов (рис. 7).

Оценка изменения систолической функции миокарда ЛЖ на фоне инфузии ЭФ

Средняя ФВ ЛЖ пациентов в группе СНнФВ исходно составляла $34,27 \pm 4,75\%$. При оценке ФВ ЛЖ на В2 отмечалась значимая положительная динамика в виде прироста ФВ ЛЖ — $36,85 \pm 5,33\%$; $\Delta = +2,58$; $p < 0,005$. В группе СНунФВ исходный показатель ФВ ЛЖ составил $45,63 \pm 2,87$, в дальнейшем на В2 наблюдалось также значимое повышение до

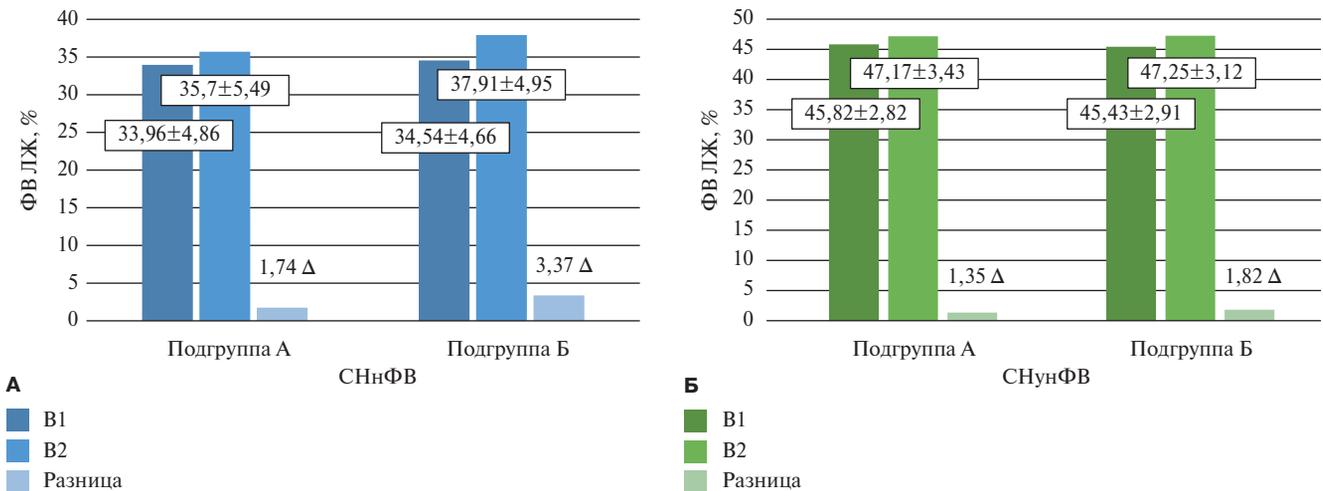


Рис. 8. Динамика ФВ ЛЖ и разницы в подгруппах А и Б у пациентов с СНнФВ (А) и СНунФВ (Б).

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса.

47,20±3,28, Δ=+1,58; p<0,005. У пациентов независимо от суммарной дозы ЭФ за курс лечения отмечалось повышение ФВ ЛЖ (p<0,05) в группах СНнФВ и СНунФВ. Динамический анализ ФВ ЛЖ в группах СНнФВ и СНунФВ в зависимости инфузии ЭФ в суммарной дозе <20 грамм или >20 грамм за курс терапии представлен на рисунке 8.

Обсуждение

Исследование VUNEART является одним из крупнейших проспективных исследований в мире, в котором изучена эффективность ЭФ у пациентов с ХСН. В нашей работе показано положительное влияние курса терапии фосфокреатином на клинико-функциональный статус пациентов с ХСН, снижение концентрации NT-proBNP и улучшение систолической функции миокарда ЛЖ. Наши данные согласуются с результатами ранее проведенных клинических исследований. Одним из первых крупных плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) (n=1174) была работа Grazioli I, et al. [7], в которой наблюдалось улучшение симптомов и ФК ХСН через 6 нед. терапии ЭФ, назначенной к стандартному лечению (дигоксин, диуретики, нитраты). В другом РКИ Андреев Н. и др. [8] выявили улучшение ФК ХСН, увеличение ФВ ЛЖ и уменьшение частоты желудочковых экстрасистол у пожилых пациентов с СН II-III классов по NYHA с ишемической этиологией (n=67). В российском РКИ доказано улучшение функционального статуса, систолической и диастолической функции ЛЖ у пациентов с ишемической ХСН (n=70) после курса внутривенной терапии ЭФ ("Неотон") [9]. Подобные результаты были получены в РКИ с участием пациентов, страдающих дилатационной кардиомио-

патией (n=79), у которых после курса терапии ЭФ отмечалось уменьшение конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ, прирост ФВ ЛЖ, улучшение клинического состояния по сравнению с группой контроля [10].

В работе Wang FR, et al. [11] пациенты с ишемической и неишемической СН были рандомизированы в 2 группы: 1 группа (n=32) получала стандартную терапию ХСН (дигоксин, иАПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, БАБ, нитраты), во 2 группе (n=32) к терапии ХСН был проведен курс внутривенных инфузий ЭФ в течение 2 нед. Авторы показали значимое снижение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) и улучшение систолической функции ЛЖ, ударного объема и сердечного выброса по сравнению с исходными после курса лечения. Схожие результаты получены в РКИ [12], в котором участвовали пожилые пациенты с ХСН (n=40), где в группе лечения после проведения курса внутривенной инфузии ЭФ в течение 8 нед. значимо снизился уровень BNP, сократился КДР и конечно-систолический размер и увеличилась ФВ ЛЖ, что сопровождалось улучшением клинического состояния. В крупном РКИ [13] (n=180) у пациентов с ХСН и сахарным диабетом после курса внутривенной инфузии ЭФ к ОМТ ХСН (иАПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II, БАБ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики) через 30 дней доказано значимое повышение ФВ ЛЖ, сокращение КДР и конечно-систолического размера, снижение концентрации BNP и улучшение качества жизни. В работе Симакова А. А. и др. [14] пациенты с СН и ишемической болезнью сердца (n=105) были рандомизированы в группу (n=50) внутривенной терапии ЭФ ("Неотон") и контрольную

группу (n=55). Через 1 мес. после терапии ЭФ было доказано статистически значимое снижение конечных систолического и диастолического объемов, а также увеличение ФВ ЛЖ, снижение NT-proBNP и повышение толерантности к физическим нагрузкам. В 2020г опубликованы результаты исследования [15], где изучалась эффективность применения сакубитрил/валсартан в сочетании с инфузией ЭФ у пациентов с ХСН (n=87). В группе лечения (n=43) по сравнению с контрольной группой (n=44) через 8 нед. было зарегистрировано значимое улучшение систолической функции ЛЖ, повышение толерантности к физическим нагрузкам и снижение уровней биомаркеров ХСН — NT-proBNP и N-FABP (белок, связывающий жирные кислоты сердечного типа). В исследовании [16], где изучалась эффективность ЭФ у пожилых пациентов с ХСН, доказано, что после курса терапии ЭФ снизилась значимо концентрация NT-proBNP, галектина-3, ST2, копептина и улучшился ФК ХСН по сравнению с контрольной группой. Резюмируя, важно отметить, что многочисленные клинические исследования, в т.ч. плацебоконтролируемые РКИ, доказали положительное влияние проведенного курса ЭФ в сочетании с ОМТ ХСН на клиническое состояние, биомаркеры СН и обратное ремоделирование миокарда. Исследование BYHEART продемонстрировало, что

независимо от ФВ ЛЖ — СНнФВ и СНунФВ, и тяжести клинического состояния, курс внутривенной инфузии ЭФ на фоне ОМТ СН приводит к повышению качества жизни, улучшению симптомов по шкале ШОКС, повышает толерантность к физическим нагрузкам, снижает концентрацию NT-proBNP, улучшает систолическую функцию ЛЖ, и эффект сохраняется как минимум 6 мес.

Заключение

Включение в комплексное лечение ЭФ у пациентов с ХСН, согласно результатам исследования BYHEART, позволит существенно улучшить клинико-функциональный статус, качество жизни и обратное ремоделирование миокарда ЛЖ у такой сложной когорты больных. Очевидно, что применение ЭФ требует дальнейших исследований для оценки его прогностического значения у пациентов с ХСН.

Отношения и деятельность. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании "Альфасигма Рус". Компания "Энролли.ру" осуществляла сбор и обработку данных исследования. Представители компании "Альфасигма Рус" не оказывали какого-либо влияния на анализ и интерпретацию данных. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Литература/References

1. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated with Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Failure*. 2018;6(8):678-85. doi:10.1016/j.jchf.2018.03.006.
2. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, et al. Heart Failure with Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(20):2476-86. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.074.
3. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
4. Tereshchenko SN, Cheremisina IA, Safiullina AA. The possibilities of improving the treatment of chronic heart failure according to the results of a multicenter observational study BYHEART. *Therapeutic Archive*. 2022;94(4):517-23. (In Russ.) Терещенко С. Н., Черемисина И. А., Сафиуллина А. А. Возможности улучшения терапии хронической сердечной недостаточности по результатам многоцентрового наблюдательного исследования BYHEART. *Терапевтический архив*. 2022;94(4):517-23. doi:10.26442/00403660.2022.04.201450.
5. Tereshchenko SN, Perepech NB, Cheremisina IA, et al. Interim Results of the BYHEART Observational Study: Exogenous Phosphocreatine Effect on the Quality of life of Patients with Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2021;61(7):22-7. (In Russ.) Терещенко С. Н., Перепеч Н. Б., Черемисина И. А. и др. Промежуточные результаты наблюдательного исследования BYHEART: влияние экзогенного фосфокреатина на качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2021;61(7):22-7. doi:10.18087/cardio.2021.7.n1649.
6. Tereshchenko SN, Perepech NB, Cheremisina IA. BYHEART observational trial of assessing exogenous phosphocreatine influence on the quality of life in patients with congestive heart failure. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020;13(2):168-70. (In Russ.) Терещенко С. Н., Перепеч Н. Б., Черемисина И. А. Наблюдательное исследование BYHEART по оценке влияния экзогенного фосфокреатина на качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(2):168-70. doi:10.17116/kardio202013021168.
7. Grazioli I, Melzi G, Strumia E. Multicenter controlled study of creatine phosphate in the treatment of heart failure. *Curr Therop Res*. 1992;52:271-80.
8. Andreev N, Andreeva T, Bichkov I. Effect of phosphocreatine in congestive heart failure. *Curr Ther Res*. 1992;51:649-60.
9. Mikhin VP, Nikolenko TA, Gromnatskiy NI. The Efficacy of Creatine Phosphate as Part of Complex Therapy in Patients with Chronic Heart Failure and History of ST-elevation Myocardial Infarction. *Lechebnoe delo*. 2020;(1):64-70. (In Russ.) Михин В. П., Николенко Т. А., Громнацкий Н. И. Эффективность креатинфосфата в составе комплексной терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. *Лечебное дело*. 2020;(1):64-70. doi:10.24411/2071-5315-2020-12194.
10. Carmenini G. Controlled multicentric clinical study with placebo in patients with dilatative myocardiopathy functional class II-III N.Y.H.A. treated with oral phosphocreatinine. *Cuore rivista di cardiocirurgia e cardiologia*. 1994;11(2):187-93.
11. Wang FR, Zheng X. Effects of phosphocreatine on plasma brain natriuretic peptide level and left ventricular function in patients with heart failure. *Liaoning: Affiliated Hospital, Chinese Medicine University*. Published at PJCCPVD. August 2008;16:29-31.
12. Du XH, Liang FY, Zhao XW. Effects of phosphocreatine on plasma brain natriuretic peptide level in elderly patients with chronic congestive heart failure. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2009;29(1):154-5, 159. Chinese.
13. Peng W. Clinical effect of sodium creatine phosphate in the treatment of chronic heart failure. *Chinese Medicine*. 2013;8(9). doi:10.3760/cma.j.issn.1673-4777.013.09.004.
14. Simakov AA, Poliaeva LV, Riazanova EI. Optimization of treatment of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2014;7(5):20-3. (In Russ.) Симаков А. А., Поляева Л. В., Рязанова Е. И. Пути оптимизации лечения больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014;7(5):20-3.
15. Jing Z. Efficacy of sacubitril valsartan combined with sodium creatine phosphate in the treatment of chronic heart failure. *Chinese Journal of Practical Medicine*. Sep. 2020;47(18). doi:10.3760/cma.j.cn115689-20200604-02804.
16. Li X H, Xing Y Q, Zhang X, et al. Clinical efficacy of exogenous phosphocreatine in the treatment of elderly patients with chronic heart failure and its impact on heart failure markers. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*. 2020;28(6):42-6.



Медикаментозная терапия артериальной гипертензии и дислипидемии: возможности препарата Липертанс (на примере клинического наблюдения)

Кашталап В. В.

В статье, проиллюстрированной клиническим наблюдением, представлены эпидемиологические данные о высокой распространенности коморбидности артериальной гипертензии и дислипидемии в общей популяции, показана ведущая роль этих ключевых факторов сердечно-сосудистого риска в развитии сердечно-сосудистых осложнений. При этом в рамках первичной профилактики приверженность пациентов к липидснижающему компоненту комплексной терапии остается низкой. Фиксированные комбинации медикаментозной терапии (Липертанс) на основе антигипертензивных (амлодипин, периндоприл) и липидснижающих препаратов (аторвастатин) могут значительно повысить эффективность терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дислипидемия, сердечно-сосудистый риск, коморбидность, фиксированные комбинации, политаблетки.

Отношения и деятельность: нет.

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

Кашталап В. В. — д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3729-616X.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеинов низкой плотности, РФ — Российская Федерация, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 01.11.2022

Рецензия получена 09.11.2022

Принята к публикации 14.11.2022



Для цитирования: Кашталап В. В. Медикаментозная терапия артериальной гипертензии и дислипидемии: возможности препарата Липертанс (на примере клинического наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5285. doi:10.15829/1560-4071-2022-5285. EDN DXSNGE

Therapy for hypertension and dyslipidemia: potential of Lipertans (on the example of a clinical observation)

Kashtalap V. V.

The article presents epidemiological data on the high prevalence of hypertension and dyslipidemia comorbidity in the general population, as well as shows the leading role of these key cardiovascular risk factors in the development of cardiovascular events. At the same time, within the primary prevention, the adherence of patients to the lipid-lowering therapy remains low. Fixed-dose combinations (Lipertans) based on antihypertensive (amlodipine, perindopril) and lipid-lowering drugs (atorvastatin) can significantly increase the effectiveness of therapy.

Keywords: hypertension, dyslipidemia, cardiovascular risk, comorbidity, fixed-dose combinations, polypills.

Relationships and Activities: none.

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

Kashtalap V.V. ORCID: 0000-0003-3729-616X.

Corresponding author: v_kash@mail.ru

Received: 01.11.2022 **Revision Received:** 09.11.2022 **Accepted:** 14.11.2022

For citation: Kashtalap V.V. Therapy for hypertension and dyslipidemia: potential of Lipertans (on the example of a clinical observation). *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5285. doi:10.15829/1560-4071-2022-5285. EDN DXSNGE

В современном мире артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемии являются глобальным вызовом для национальных систем здравоохранения развитых стран. Это ведущие по распространенности сильные и независимые факторы сердечно-сосудистого риска (ФР), приводящие к формированию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциированных с атеросклерозом (ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярной болезни, атеросклероза нижних конечностей) [1, 2]. Установлено, что повышенное артериальное давление (АД) также тесно ассоцииру-

ется с риском развития хронической болезни почек и "почечных" неблагоприятных исходов, включая постоянную потребность в гемодиализе [3].

Распространенность АГ выросла за последние четыре десятилетия, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода на душу населения [4]. При этом уровни информированности о заболевании, лечении и необходимости контроля АД неприемлемо низкие во всем мире, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода на душу населения. В развитых странах мира с неконтролируемыми

Ключевые моменты

- Распространенность артериальной гипертонии в России достигает 44%, дислипидемии — >50%.
- Наличие этих двух факторов сердечно-сосудистого риска приводит к развитию сердечно-сосудистых событий (инфарктов миокарда и инсультов) и формированию почечной дисфункции.
- Улучшения приверженности пациентов к медикаментозной терапии в рамках первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний можно добиться с помощью широкого использования фиксированных комбинаций антигипертензивных и липидснижающих препаратов. Примером такой высокоэффективной комбинации является липертанс.

Key messages

- The prevalence of hypertension in Russia reaches 44%, dyslipidemia — >50%.
- The presence of these two cardiovascular risk factors leads to cardiovascular events (myocardial infarctions and strokes) and renal dysfunction.
- Improving patient adherence to therapy in primary prevention of cardiovascular disease can be achieved through the widespread use of fixed-dose combinations of antihypertensive and lipid-lowering drugs. An example of such a highly effective combination is Lipertans.

высокими цифрами АД в популяции связано ежегодно более чем 7,6 млн смертей, в то же время снижение смертности от ИБС, достигнутое за последние годы, в значительной степени обусловлено улучшением контроля за параметрами АД на популяционном уровне [5].

По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ распространенность АГ в Российской Федерации (РФ) достигает 44%, при этом медикаментозный контроль уровня АД достигается не более чем у 23% пациентов (14,4% — у мужчин, 30,9% — у женщин) [6], при этом на первом месте по частоте назначения из всех медикаментозных антигипертензивных препаратов позиционированы ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). В 2017г в исследовании ЭССЕ-РФ-2 по распространенности АГ были получены схожие с 2013г результаты — 45,2% [7].

Исследование ЭССЕ-РФ также показало, что сердечно-сосудистая смертность в РФ определяется в наибольшей степени вкладом АГ (35%), при этом наибольший экономический ущерб от ФР также ассоциируется с АГ (869,9 млрд руб. — 1,01% валового внутреннего продукта) [8]. При этом наихудшие показатели по риску смерти имеют пациенты с АГ, принимающие лекарственную терапию, но не достигающие целевых значений АД [9], что постулирует необходимость тщательного контроля эффективности назначенной пациенту антигипертензивной терапии.

Дислипидемия традиционно понимается как заболевание и значимый атерогенный ФР, характеризующийся гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, сниженным уровнем липопротеинов высокой плотности, а также ненормальными значе-

ниями так называемых "новых" маркеров дислипидемии (например, липопротеид (а)). Повышенный уровень общего холестерина (≥ 5 ммоль/л) выявлен более чем у 50% взрослого населения обследованных в рамках исследования ЭССЕ-РФ, составив в среднем $57,6 \pm 0,4\%$, среди мужчин и женщин: $58,4 \pm 0,6\%$ и $56,3 \pm 0,5\%$, соответственно [10]. Распространенность повышенного уровня максимально атерогенной фракции холестерина — липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в общей популяции РФ составила 32,3% (95% доверительный интервал (ДИ) 29,3-34,0) с тенденцией к росту в зависимости от возраста, достигая максимальных значений в популяции пожилого возраста — 54,7% [11]. При этом, если брать пациентов с АГ, то распространенность любого типа дислипидемии у них составляет 40% (95% ДИ 37,6-42,5) [12].

Дислипидемия, наряду с АГ, является сильным предиктором кардиоваскулярной заболеваемости и смертности, приводя к дисфункции эндотелия, системному сосудистому воспалению и прогрессирующему росту атеросклеротических бляшек [13]. На коморбидность АГ и дислипидемии давно обратили внимание ведущие эксперты в области медицины, поскольку этот "дуэт" вносит определяющий вклад в сердечно-сосудистую смертность в развитых странах и при этом оба этих значимых ФР могут эффективно подвергаться медикаментозной коррекции в рамках как первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [14, 15]. В настоящее время принято различное наименование сочетания этих двух ФР — "дислипидемическая артериальная гипертония" [16] или "липиптензия" [13], что подтверждает патофизиологическую общность формирования осложнений при АГ и дислипидемии. Установлено, что сочетание АГ и выраженной дислипидемии в 11 раз повышает риск развития сердечно-сосудистой смерти, в 8 раз риск развития ишемического инсульта, по сравнению с пациента-

ми с нормотонией и значениями общего холестерина <5 ммоль/л [17, 18]. Ключевыми патофизиологическими механизмами, объединяющими АГ и дислипидемию, являются окислительный стресс, дисфункция эндотелия и активация тромбоцитов, что приводит к формированию и прогрессированию атеросклероза и развитию атеротромботических осложнений [19].

Доказано, что комбинированное снижение уровней холестерина ЛНП на 1 ммоль/л и систолического АД (САД) на 10 мм рт.ст. снижает риск развития ССЗ на 80%, смертность от этих заболеваний — на 67%, а общую смертность — на 30% [20].

Возможность эффективного контроля ФР при сочетании АГ и дислипидемии была показана результатами рандомизированного клинического исследования Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) [21]. В это исследование были рандомизированы 19342 пациента с АГ без анамнеза ИБС в возрасте 40-79 лет с двумя режимами приема антигипертензивной терапии: на основе амлодипина (с иАПФ — периндоприлом), либо на основе атенолола (с тиазидным диуретиком) в ответвлении исследования для контроля АД (ASCOT BPLA). Из первичной выборки 10305 пациентов с общим холестерином $\leq 6,5$ ммоль/л были дополнительно рандомизированы в группы приема аторвастатина 10 мг или плацебо в ветви исследования для контроля липидов (ASCOT LLA). Первичной конечной точкой исследования были: нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) + смерть от ИБС. Вторичная конечная точка включала: общую смертность, сердечно-сосудистую смертность, фатальный и нефатальный инсульт, фатальная и нефатальная сердечная недостаточность, новые случаи сахарного диабета. Ветвь исследования ASCOT BPLA была досрочно остановлена через 5,5 лет в связи со значительным снижением смертности в группе амлодипин/периндоприл по сравнению с группой атенолол/тиазидный диуретик, в связи с чем формально первичная конечная точка в этой ветви не была достигнута (было достигнуто снижение на 10% риска нефатального ИМ и смерти от ИБС без статистической значимости ($p=0,1052$)). В липидснижающей ветви ASCOT LLA было достигнуто снижение относительного риска первичной конечной точки на 36% в группе аторвастатина, при этом эта ветвь также была остановлена досрочно через 3,3 года в связи с явным преимуществом группы приема аторвастатина. Расчетное снижение риска развития ИБС (фатальных и нефатальных событий) от исходного уровня на фоне приема антигипертензивной терапии амлодипином + периндоприл и липидснижающей терапии аторвастатином 10 мг составило 79% на 1 тыс. человек в год.

Согласно действующим клиническим рекомендациям большинству пациентов с АГ необходимо на-

значение комбинированной антигипертензивной терапии, при этом предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям уже со старта лечения для повышения приверженности пациентов к лечению [22, 23]. Периндоприл, как представитель класса иАПФ, является одним из лидеров по назначению среди антигипертензивных препаратов, в т.ч. в составе фиксированных комбинаций, поскольку эффективно блокирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, снижает проявления поражения органов-мишеней на клеточном и молекулярном уровнях путем угнетения клеточного апоптоза эндотелия и профилактики развития дисфункции эндотелия [24]. Сочетание в одной таблетке эффектов периндоприла и амлодипина, также хорошо изученного и мощного антигипертензивного препарата [25], снижающего риск развития сосудистого ремоделирования [26], характеризуется значимым синергизмом в отношении воздействия на молекулярные мишени антигипертензивной терапии и влиянием на "жесткие" клинические конечные точки (сердечно-сосудистые события и смертность) [27].

Дополнительный анализ данных из исследования ASCOT BPLA для оценки вариабельности САД показал, что у пациентов с АГ, получавших лечение амлодипином/периндоприлом на протяжении 5 лет исследования, были меньше вариабельность САД от визита к визиту и максимальное САД (известно, что оба показателя — доказанные предикторы сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности) [28].

В индийском проспективном наблюдательном многоцентровом исследовании STRONG ($n=1250$) повседневной амбулаторной практики с оценкой фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла у взрослых пациентов с впервые диагностированной или нелеченой АГ 2 степени, либо с АГ, не контролируемой на фоне монотерапии, либо АГ с неоптимальным лечением на фоне другой комбинированной терапии, были выявлены благоприятные эффекты этой комбинации по снижению САД в среднем на 41,9 мм рт.ст. и диастолического АД в среднем на 23,2 мм рт.ст. к 60 дню лечения ($p<0,001$ в обоих случаях) [29].

Исследование реальной клинической практики с анализом случайной выборки из австралийской популяции пациентов с АГ, получающих фиксированную комбинацию амлодипина и периндоприла ($n=9340$) или свободную комбинацию амлодипина и периндоприла ($n=3093$) на протяжении почти 4 лет наблюдения, показало, что прием фиксированной комбинации за счет повышения приверженности ассоциируется с дополнительным снижением фактической смертности на 10%, по сравнению с приемом лекарственных препаратов в виде свободной комбинации [30]. Другие данные реальной клинической практики показывают, что приверженность лечению

фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла может составлять >98% за счет хорошей переносимости, улучшения качества жизни и незначительного числа побочных эффектов [31].

Практическая реализация концепции оптимизации приверженности пациентов лечению за счет использования трехкомпонентной фиксированной комбинации доказала свою эффективность у пожилых пациентов после ИМ в исследовании SECURE [32]. В нем 2499 пожилых пациентов после ИМ прошли рандомизацию и наблюдались в среднем 36 мес. Пациенты были рандомизированы в группу мультикомпонентной политаблетки (ацетилсалициловая кислота + иАПФ + аторвастатин), либо в группу стандартной терапии. Первичной комбинированной конечной точкой были: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ 1 типа, нефатальный ишемический инсульт или экстренная реваскуляризация. Первичная комбинированная конечная точка развилась у 118 из 1237 пациентов (9,5%) в группе политаблетки и у 156 из 1229 (12,7%) в группе обычной терапии (отношение рисков 0,76; 95% ДИ 0,60-0,96; $P=0,02$). Приверженность к лечению, о которой сообщили пациенты, была выше в группе политаблетки, чем в группе обычной терапии, при этом различий по достижению основных параметров, характеризующих эффекты терапии после ИМ, между группами не было.

В исследовании SECURE использовалась доза аторвастатина 20-40 мг, поскольку все пациенты подходили для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Неслучайным выглядит использование именно аторвастатина — он хорошо изучен как эффективный медикаментозный препарат для улучшения прогноза пациентов как в рамках первичной профилактики (ASCOT LLA), так и во вторичной профилактике [33, 34]. При этом максимальные позитивные эффекты в отношении увеличения продолжительности жизни после первичного сердечно-сосудистого события были достигнуты при назначении высокодозного режима статинов, аторвастатина 80 мг/сут., в частности [35].

Известно, что режим высокодозной статинотерапии ассоциируется также с увеличением риска побочных эффектов, таких как миалгии, миопатии (частота 9,1% [36]), новые случаи сахарного диабета 2 типа (увеличение риска на 10% [37]), что может приводить к отказу от приема статинов пациентами [38]. По результатам проведенного регистра DA VINCI выявлено, что даже у пациентов очень высокого риска статины в средних дозах применялись у 43,5% больных, а статины в высоких дозах — у 37,5% пациентов [39].

Сложности при назначении статинов в рамках первичной профилактики связаны с наличием времени у врача для беседы с пациентом и формирова-

нием у него устойчивой мотивации. В особенности это касается пациентов, которые еще не переносили сердечно-сосудистого события и которых необходимо убедить в необходимости неопределенно долгого приема лекарственных препаратов, эффекта которых он субъективно не может оценить. При развитии любых побочных эффектов терапии пациент будет склонен отменить "непонятный" для него лекарственный препарат. Все это также негативно ассоциируется с приверженностью больного приему именно статинов. Нередко практикующий врач, сталкиваясь с развитием побочных эффектов на фоне назначения статинов в высоких дозах, вынужден ограничиться назначением статина в низкой или средней дозе, а для достижения целевых уровней ЛНП назначать дополнительную липидснижающую терапию (эзетимиб, ингибиторы PCSK9, инклисиран). Тем более, что в исследовании ESTABLISH [40] стабилизация атеросклеротической бляшки и замедление их прогрессирования у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, были достигнуты при приеме аторвастатина в дозе 20 мг/сут. Таким образом, регулярный прием статина в низкой/средней дозе — лучше, чем отсутствие приема липидснижающей терапии. Следует отметить, что при гипотетической оценке риска с помощью недавно предложенной европейскими кардиологами шкалы SCORE-2 в популяции исследования ЭССЕ-РФ количество пациентов 40-64 лет без ССЗ, сахарного диабета и хронической болезни почек с показаниями к липидснижающей терапии для первичной профилактики увеличивается в 14 раз по сравнению с использованием традиционной шкалы SCORE [41], и эту проблему необходимо будет решать в ближайшее время, равно как и повышать эффективность антигипертензивной терапии в неорганизованной популяции высокого риска [42].

Одним из перспективных решений проблемы низкой приверженности пациентов к назначению статинов для длительной терапии при первичной профилактике является использование многоцелевых (с антигипертензивной и липидснижающей активностью) политаблеток. Такой политаблеткой является Липертанс, содержащий в одной таблетке амлодипин (5 мг для всех режимов доз других препаратов), аторвастатин (10 и 20 мг) и периндоприла аргинат (5 и 10 мг). В наблюдательном исследовании CORAL оценивалась эффективность фиксированной комбинации амлодипина, аторвастатина и периндоприла для лечения пациентов с АГ и дислипидемией ($n=5869$) в течение 3 мес. Было выявлено значимое снижение среднего офисного САД и диастолического АД на $26,3 \pm 16,6$ и на $11,6 \pm 9,9$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$), а также снижение уровня холестерина ЛНП с $3,41 \pm 1,01$ до $2,80 \pm 0,82$ ммоль/л и уровня триглицеридов с $2,26 \pm 1,17$ до $1,82 \pm 0,83$ ммоль/л ($p < 0,0001$) [43].

Таким образом, внедрение в клиническую практику фиксированной комбинации амлодипина, аторвастатина и периндоприла для лечения пациентов с АГ и дислипидемией — это возможность повысить эффективность контроля одновременно двух самых распространенных факторов сердечно-сосудистого риска для улучшения прогноза у большой когорты пациентов, при лечении которых у врачей традиционно появляются сложности с назначением липидснижающей терапии [44].

В завершение приводим собственное клиническое наблюдение для иллюстрации значимости использования поликомпонентных фиксированных комбинаций (политаблеток).

Пациент Б., пенсионер, 65 лет. Жалобы на периодическое повышение АД до 155/100 мм рт.ст. на фоне приема лекарственной терапии, что сопровождается головной болью, слабостью, одышкой. Пациент длительно (>15 лет) страдает АГ с максимальными цифрами повышения АД до 170/100 мм рт.ст., по поводу чего назначена свободная комбинация лекарственных препаратов: принимает периндоприла аргинин 10 мг утром (первоначально был назначен в дозе 5 мг/сут., в течение 2 мес. стабильно фиксировалось повышение АД >140/90 мм рт.ст. при измерении в вечернее время, поэтому доза препарата была увеличена до 10 мг/сут.), амлодипина бесилат 5 мг вечером. Пациент отмечает, что часто пропускает вечерний прием лекарственных препаратов из-за забывчивости. Утренний прием препаратов стабилен. По результатам ранее проведенных исследований у пациента имеется гипертрофия левого желудочка, утолщение комплекса интима-медиа внутренних сонных артерий — 1,3 мм. Гликемия в пределах нормы. Креатинин крови — 75 мкмоль/л, альбумин-креатининовое отношение в разовой порции мочи: 25 мг/г креатинина, мочевая кислота — 250 мкмоль/л. Наследственность по ССЗ отягощена (у брата в 49 лет ИМ и коронарное стентирование). Не курит. В течение 5 лет у пациента выявлена дислипидемия (общий холестерин — 4,6 ммоль/л; холестерин ЛНП — 3,2 ммоль/л). Пациенту рекомендован прием аторвастатина 10 мг/сут., однако пациент принимал препарат эпизодически, самостоятельно его отменяя. В настоящее время не принимает статины.

При осмотре: повышенного питания. Индекс массы тела — 32 кг/м² (ожирение I степени). Внешний осмотр не выявил признаков, говорящих в пользу проявлений семейной гиперхолестеринемии. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет, частота дыхания — 16 в мин. Границы сердца на 1,5 см расши-

рены влево от средне-ключичной линии. Тоны сердца ритмичные, частота сокращений сердца 67 в мин. Шумов в проекции сердца нет, акцент второго тона в точке Боткина. При измерении АД на обеих руках через 5 мин отдыха, сидя 158/99 мм рт.ст. Живот увеличен за счет подкожной клетчатки, печень выстоит из-под края реберной дуги на 1,5 см. Отеков нет. Физиологические отправления не нарушены.

При оценке риска на основании наличия АГ — риск высокий с учетом наличия поражения органа-мишени (гипертрофии левого желудочка), дислипидемии, расчетный риск по шкале SCORE — высокий (9%), что необходимо учитывать при оформлении диагноза, в т.ч. для определения целей липидснижающей терапии.

Диагноз: основное заболевание — гипертоническая болезнь II стадии (гипертрофия левого желудочка, дислипидемия), риск 3 (высокий). Неконтролируемая АГ. Целевой уровень АД <140/90 мм рт.ст. Ожирение I степени.

Целевым уровнем ЛНП для этого пациента необходимо считать значение <1,8 ммоль/л и снижение ЛНП на ≥50% от исходного уровня.

Пациенту рекомендована следующая медикаментозная терапия: амлодипин 5 мг в сут., аторвастатин 20 мг в сут. и периндоприл 10 мг в сут. С учетом исходно низкой приверженности пациента к приему как антигипертензивной, так и липидснижающей терапии в дальнейшем может быть принято решение воспользоваться возможностями многоцелевой фиксированной комбинации: амлодипина 5 мг + аторвастатина 20 мг + периндоприла 10 мг (Липертанс) однократно утром, что объективно будет способствовать достижению контроля АД и повысит приверженность к липидснижающему компоненту медикаментозной терапии.

Заключение

Многоцелевые фиксированные комбинации на основе антигипертензивных и липидснижающих лекарственных препаратов значительно расширяют возможность управления сердечно-сосудистым риском пациентов с сочетанием АГ и дислипидемии за счет значительного повышения приверженности к назначенной терапии в одной таблетке. Хорошим примером, иллюстрирующим возможности такой терапии, является применение Липертанса в представленном клиническом случае.

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

Литература/References

1. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
2. Vilkov VG, Shalnova SA. Thirty-year dynamics of the prevalence of cardiometabolic risk factors in populations of the Russian Federation and the United States of America. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(8):3304. (In Russ.) Вилков В.Г., Шальнова С.А. Тридцатилетняя динамика распространенности кардиометаболических факторов риска в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(8):3304. doi:10.15829/1728-8800-2022-3304.
3. Huang Y, Wang S, Cai X, et al. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. BMC Medicine. 2013;11:177. doi:10.1186/1741-7015-11-177.
4. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. Nat Rev Nephrol. 2020;16(4):223-37. doi:10.1038/s41581-019-0244-2.
5. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980-2000. The New England Journal of Medicine. 2007;356:237:2388-98.
6. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. on behalf of the ECCD-RF workgroup. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
7. Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
8. Kontsevaya AV, Shalnova SA, Drapkina OM. ESSAY-RF Study: Epidemiology and Public Health Promotion. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2987. (In Russ.) Концевая А.В., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2987. doi:10.15829/1728-8800-2021-2987.
9. Balanova YuA, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. on behalf of the participants in the ESSAY-RF study. Contribution of arterial hypertension and other risk factors to survival and mortality in the Russian population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3003. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Вклад артериальной гипертонии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3003. doi:10.15829/1728-8800-2021-3003.
10. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. on behalf of the ECVD-RF study. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
11. Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. ESSAY-RF study (Epidemiology cardiovascular diseases and their risk factors in the regions of the Russian Federation). Ten years later. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3007. (In Russ.) Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шлякhto Е.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007.
12. Grinshtein YU, Shabalin VV, Ruf RR, et al. Prevalence of a combination of arterial hypertension and dyslipidemia among adults in the major East Siberian region. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(4):2865. (In Russ.) Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Руф Р.Р. и др. Распространенность сочетания артериальной гипертонии и дислипидемии среди взрослого населения крупного Восточносибирского региона. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(4):2865. doi:10.15829/1728-8800-2021-2865.
13. Dalal JJ, Padmanabhan TN, Jain P, et al. LIPITENSION: Interplay between dyslipidemia and hypertension. Indian J Endocrinol Metab. 2012;16(2):240-5. doi:10.4103/2230-8210.93742.
14. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2016;387(10022):957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
15. Balanova YuA, Kontsevaya AV, Myrzamatova AO, et al. Economic Burden of Hypertension in the Russian Federation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(3):415-23. (In Russ.) Баланова Ю.А., Концевая А.В., Мырзаматова А.О. и др. Экономический ущерб от артериальной гипертонии, обусловленный ее вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020;16(3):415-23. doi:10.20996/1819-6446-2020-05-03.
16. Williams RR, Hunt SC, Hopkins PN, et al. Familial dyslipidemic hypertension. Evidence from 58 Utah families for a syndrome present in approximately 12% of patients with essential hypertension. JAMA. 1988;259(24):3579-86. doi:10.1001/jama.259.24.3579.
17. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. Circulation. 2005;112(22):3384-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537472.
18. Erhardt L, Moller R, Puig JG. Comprehensive cardiovascular risk management—what does it mean in practice? Vasc Health Risk Manag. 2007;3(5):587-603. Erratum in: Vasc Health Risk Manag. 2008;4(3):741.
19. Hurtubise J, McLellan K, Durr K, et al. The Different Facets of Dyslipidemia and Hypertension in Atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep. 2016;18(12):82. doi:10.1007/s11883-016-0632-z.
20. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, et al. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. JAMA. 2019;322(14):1381-91. doi:10.1001/jama.2019.14120.
21. Sever PS, Poulter NR, Mastroantonakis S, et al.; ASCOT Investigators. Coronary heart disease benefits from blood pressure and lipid-lowering. Int J Cardiol. 2009;135(2):218-22. doi:10.1016/j.ijcard.2009.01.036.
22. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
23. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
24. Dinicolantonio JJ, Lavie CJ, O'Keefe JH. Not all angiotensin-converting enzyme inhibitors are equal: focus on ramipril and perindopril. Postgrad Med. 2013;125(4):154-68. doi:10.3810/pgm.2013.07.2687.
25. Kes S, Caglar N, Canberk A, et al. Treatment of mild-to-moderate hypertension with calcium channel blockers: a multicentre comparison of once-daily nifedipine GITS with once-daily amlodipine. Curr Med Res Opin. 2003;19(3):226-37. doi:10.1185/030079903125001677.
26. Flack JM, Nasser SA. Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension. Vasc Health Risk Manag. 2011;7:777-87. doi:10.2147/VHRM.S17207.
27. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al.; EUROPA Investigators. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. Am Heart J. 2010;159(5):795-802. doi:10.1016/j.ahj.2009.12.042.
28. Watson S, Gupta A, Poulter NR. Visit-to-visit variability of systolic blood pressure in hypertensive patients treated exclusively with a combination treatment in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-BPLA. J Hypertens. 2014;32(e-suppl 1):e125.9C.06.
29. Bahl VK, Jadhav UM, Thacker HP. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice: results from the STRONG prospective, observational, multicenter study. Am J Cardiovasc Drugs. 2009;9(3):135-42. doi:10.1007/BF03256570.
30. Simons LA, Chung E, Ortiz M. Long-term persistence with single-pill, fixed-dose combination therapy versus two pills of amlodipine and perindopril for hypertension: Australian experience. Curr Med Res Opin. 2017;33(10):1783-7. doi:10.1080/03007995.2017.1367275.
31. Vlachopoulos C, Grammatikou V, Kallistratos M, Karagiannis A. Effectiveness of perindopril/amlodipine fixed dose combination in everyday clinical practice: results from the EMERALD study. Curr Med Res Opin. 2016;32(9):1605-10. doi:10.1080/03007995.2016.1193481.
32. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al.; SECURE Investigators. Poly-pill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. N Engl J Med. 2022;387(11):967-77. doi:10.1056/NEJMoa2208275.
33. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al.; TNT (Treating to New Targets) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. J Am Coll Cardiol. 2008;51(15):1448-54. doi:10.1016/j.jacc.2007.11.072.
34. Berwanger O, Santucci EV, de Barros E Silva PGM, et al.; SECURE-PCI Investigators. Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary

- Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome: The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(13):1331-40. doi:10.1001/jama.2018.2444.
35. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495-504. doi:10.1056/NEJMoa040583.
 36. Bytyci I, Penson PE, Mikhallidis DP, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2022;ehac015. doi:10.1093/eurheartj/ehac015.
 37. Galicia-Garcia U, Jebari S, Larrea-Sebal A, et al. Statin Treatment-Induced Development of Type 2 Diabetes: From Clinical Evidence to Mechanistic Insights. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13):4725. doi:10.3390/ijms21134725.
 38. Cai T, Abel L, Langford O, et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ*. 2021;374:n1537. doi:10.1136/bmj.n1537.
 39. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al.; DA VINCI study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(11):1279-89. doi:10.1093/eurjpc/zwaa047.
 40. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation*. 2004;110(9):1061-8. doi:10.1161/01.CIR.0000140261.58966.A.
 41. Erina AM, Usoltsev DA, Boyarinova MA, et al. Appointment of lipid-lowering therapy in the Russian population: comparison of SCORE and SCORE2 (according to the ESSE-RF study). *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(5):5006. (In Russ.) Ерина А. М., Усольцев Д. А., Бояринова М. А. и др. Потребность в назначении гиполипидемической терапии в российской популяции: сравнение шкал SCORE и SCORE2 (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(5):5006. doi:10.15829/1560-4071-2022-5006. EDN HBBGKQ.
 42. Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Trubacheva IA. Determinants of arterial hypertension control in the hypertensive population receiving medical therapy. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(1):26-35. (In Russ.) Кавешников В. С., Серебрякова В. Н., Трубачева И. А. Детерминанты контроля артериальной гипертензии в гипертензивной популяции, получающей медикаментозную терапию. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(1):26-35. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-1-26-35.
 43. Simon A, Dézsi CA. Treatment of Hypertensive and Hypercholesterolaemic Patients with the Triple Fixed Combination of Atorvastatin, Perindopril and Amlodipine: The Results of the CORAL Study. *Adv Ther*. 2019;36(8):2010-0. doi:10.1007/s12325-019-01002-8.
 44. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Existing problems and new possibilities in the treatment of dyslipidemia. Joint Conclusion Based on the Results of the Expert Council. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(1):169-72. (In Russ.) Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Существующие проблемы и новые возможности в лечении дислипидемий. Совместное заключение по итогам Экспертного совета. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(1):169-72. doi:10.20996/1819-6446-2021-02-02.



Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий

Чернявский М.А.¹, Иртюга О.Б.¹, Янишевский С.Н.¹, Алиева А.С.¹, Самочерных К.А.¹, Абрамов К.Б.¹, Вавилова Т.В.¹, Лукьянчиков В.А.², Курапеев Д.И.¹, Ванюркин А.Г.¹, Чернова Д.В.¹, Шелуханов Н.К.¹, Козленок А.В.¹, Кавтеладзе З.А.³, Малеванный М.В.⁴, Виноградов Р.А.⁵, Хафизов Т.Н.⁶, Иванова Г.Е.⁷, Жуковская Н.В.⁸, Фокин А.А.⁹, Игнатьев И.М.¹⁰, Карпенко А.А.¹¹, Игнатенко П.В.¹¹, Астапов Д.А.¹¹, Семенов В.Ю.¹², Порханов В.А.⁵, Крылов В.В.², Усачев Д.Ю.¹³, Светликов А.В.¹⁴, Алекян Б.Г.¹⁵, Акчурин Р.С.¹⁶, Чернявский А.М.¹¹, Конради А.О.¹, Шляхто Е.В.¹

Стеноз сонных артерий — мультидисциплинарная проблема, требующая вовлечения команды специалистов, включающей сердечно-сосудистых хирургов, нейрохирургов, рентгенэндоваскулярных хирургов, кардиологов, неврологов, терапевтов. В настоящем консенсусе группой экспертов рассмотрены основные этапы диагностики стеноза сонных артерий, обсуждены необходимые методы профилактики, особенности выбора оптимального метода лечения с учетом современных подходов. Цель настоящего документа (консенсуса) — представить краткую и структурированную информацию по ведению пациентов со стенозом сонных артерий. Данный документ разработан на основании обновленных клинических рекомендаций Европейского общества сосудистых хирургов и Американского общества сосудистых хирургов, с учетом согласованного мнения российских экспертов.

Ключевые слова: стеноз сонных артерий, атеросклероз, каротидная энтерэктомия, инсульт, дислипидемия, артериальная гипертензия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, Москва; ³ГБУЗ ГКБ им. М.Е. Жадкевича ДЗМ, Москва; ⁴ГБУ РО РОКБ, Ростов-на-Дону; ⁵ГБУЗ НИИ Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, Краснодар; ⁶Республиканский кардиологический диспансер, Уфа; ⁷ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России Москва; ⁸ГБУЗ ЛОКБ, Санкт-Петербург; ⁹ЧУЗ Клиническая больница "РЖД-Медицина", Челябинск; ¹⁰ГАУЗ Межрегиональный клиника-диагностический центр, Казань; ¹¹ФГБУ НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск; ¹²ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России, Москва; ¹³ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Москва; ¹⁴ФГБУ Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург; ¹⁵ФГБУ НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России, Москва; ¹⁶ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Чернявский М.А. — д.м.н., зав. НИО сосудистой и интервенционной хирургии, г.н.с., сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-1214-0150, Иртюга О.Б. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии ИМО, зав. НИЛ врожденных и приобретенных пороков сердца, ORCID: 0000-0002-8656-3191, Янишевский С.Н. — д.м.н., доцент кафедры нервных болезней, зав. НИЛ неврологии и нейрореабилитации, г.н.с. НИЛ технологий прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений, ORCID: 0000-0002-6484-286X, Алиева А.С. — врач-кардиолог, к.м.н., зав. НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза, руководитель Центра Атеросклероза и нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0002-9845-331X, Самочерных К.А. — д.м.н., директор РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, филиал, ORCID: 0000-0003-0350-0249, Абрамов К.Б. — к.м.н., зам. главного врача по лечебной работе РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, филиал, ORCID: 0000-0002-1290-3659, Вавилова Т.В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой лабораторной медицины и генетики, ORCID: 0000-0001-8537-3639, Лукьянчиков В.А. — д.м.н., нейрохирург, профессор кафедры нейрохирургии и нейрореабилитации, ORCID: 0000-0003-4518-9874, Курапеев Д.И. — к.м.н., зам. генерального директора по информационным технологиям, ORCID: 0000-0002-2190-1495, Ванюркин А.Г.* — м.н.с. НИО сосудистой и интервенционной хирургии, ORCID: 0000-0002-8209-9993, Чернова Д.В. — сердечно-сосудистый

хирург, врач ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0001-9470-2609, Шелуханов Н.К. — врач по лечебной физкультуре, врач физиотерапевт, зав. отделом восстановительного лечения и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0001-5616-2664, Козленок А.В. — к.м.н., зав. отделом функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0001-6259-6039, Кавтеладзе З.А. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по региональному сосудистому центру ГКБ им. М.Е. Жадкевича, ORCID: 0000-0003-0617-2332, Малеванный М.В. — к.м.н., врач эндоваскулярный хирург, зав. отделением, главный рентгенхирург Ростовской области, ORCID: 0000-0002-4312-6581, Виноградов Р.А. — д.м.н., зав. отделением сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-9421-586X, Хафизов Т.Н. — к.м.н., зав. отделением по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения № 2, доцент кафедры госпитальной хирургии, ORCID: 0000-0002-3293-4452, Иванова Г.Е. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской реабилитации, руководитель Научно-исследовательского центра медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0003-3180-5525, Жуковская Н.В. — к.м.н., зав. отделением неврологии с ОНМК, ORCID: 0000-0002-7434-3044, Фокин А.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0001-5411-6437, Игнатьев И.М. — д.м.н., профессор, член-корр. Академии наук Республики Татарстан, сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-7759-405X, Карпенко А.А. — д.м.н., профессор, руководитель центра сосудистой и гибридной хирургии, ORCID: 0000-0001-6914-334X, Игнатенко П.В. — зав. отделением, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения сосудистой патологии и гибридных технологий, ORCID: 0000-0001-8695-0848, Астапов Д.А. — д.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, зам. генерального директора по организационно-методической работе, ORCID: 0000-0003-1130-7772, Семенов В.Ю. — д.м.н., профессор, зам. директора, ORCID: 0000-0002-0278-5652, Порханов В.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0001-9401-4099, Крылов В.В. — академик РАН, зав. кафедрой нейрохирургии и нейрореабилитации, г.н.с. отделения неотложной нейрохирургии, ORCID: 0000-0003-4136-628X, Усачев Д.Ю. — академик РАН, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-9811-9442, Светликов А.В. — д.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии СПбГУ, зав. отделением сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-8652-8778, Алекян Б.Г. — академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель Центра рентгенэндоваскулярной хирургии, ORCID: 0000-0001-6509-566X, Акчурин Р.С. — академик РАН, профессор, зам. генерального директора по хирургии, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ Клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-2105-8258, Чернявский А.М. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0001-9818-8678, Конради А.О. — академик РАН, д.м.н., профессор, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Шляхто Е.В. — академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Президент Российского кардиологического общества, Заслуженный деятель науки РФ, главный кардиолог Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АСК — ацетилсалициловая кислота, ВСА — внутренняя сонная артерия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, КЭЭ — каротидная энтерэктомия, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, МРА — магнитно-резонансная ангиография, МСКТА — мультиспиральная компьютерная ангиография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное

альное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТИА — транзиторная ишемическая атака, УЗДС — ультразвуковое дуплексное сканирование, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 07.11.2022
Принята к публикации 10.11.2022



Для цитирования: Чернявский М. А., Иртыга О. Б., Янишевский С. Н., Алиева А. С., Самочерных К. А., Абрамов К. Б., Вавилова Т. В., Лукьянчиков В. А., Курапеев Д. И., Ванюркин А. Г., Чернова Д. В., Шелуханов Н. К., Козлыонок А. В., Кавтеладзе З. А., Малеванный М. В., Виноградов Р. А., Хафизов Т. Н., Иванова Г. Е., Жуковская Н. В., Фокин А. А., Игнатиев И. М., Карпенко А. А., Игнатенко П. В., Астапов Д. А., Семенов В. Ю., Порханов В. А., Крылов В. В., Усачев Д. Ю., Светликов А. В., Алеян Б. Г., Акчурин Р. С., Чернявский А. М., Конради А. О., Шляхто Е. В. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5284. doi:10.15829/1560-4071-2022-5284. EDN DUSVKS

Russian consensus statement on the diagnosis and treatment of patients with carotid stenosis

Chernyavsky M. A.¹, Irtyuga O. B.¹, Yanishevsky S. N.¹, Alieva A. S.¹, Samochnykh K. A.¹, Abramov K. B.¹, Vavilova T. V.¹, Lukyanchikov V. A.², Kurapeev D. I.¹, Vanyurkin A. G.¹, Chernova D. V.¹, Shelukhanov N. K.¹, Kozlyonok A. V.¹, Kavteladze Z. A.³, Malevanny M. V.⁴, Vinogradov R. A.⁵, Khafizov T. N.⁶, Ivanova G. E.⁷, Zhukovskaya N. V.⁸, Fokin A. A.⁹, Ignatiev I. M.¹⁰, Karpenko A. A.¹¹, Ignatenko P. V.¹¹, Astapov D. A.¹¹, Semenov V. Yu.¹², Porkhanov V. A.⁵, Krylov V. V.², Usachev D. Yu.¹³, Svetlikov A. V.¹⁴, Alekhan B. G.¹⁵, Akchurin R. S.¹⁶, Chernyavsky A. M.¹¹, Konradi A. O.¹, Shlyakhto E. V.¹

Carotid stenosis is a multidisciplinary problem that requires the involvement of a specialists' team, including cardiovascular surgeons, neurosurgeons, endovascular surgeons, cardiologists, neurologists, and internists. In this consensus statement, a group of experts considered the main stages of diagnosing carotid stenosis, as well as discussed, the necessary prevention methods and features of choosing the optimal treatment approach. The aim was to provide concise and structured information on the management of patients with carotid stenosis. This document was developed based on the updated clinical guidelines of the European Society for Vascular Surgery and the American Association for Vascular Surgery, taking into account the consensus opinion of Russian experts.

Keywords: carotid artery stenosis, atherosclerosis, carotid endarterectomy, stroke, dyslipidemia, hypertension.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow; ³M. E. Zhadkevich City Clinical Hospital, Moscow; ⁴Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don; ⁵Research Institute of S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar; ⁶Republican Cardiology Dispensary, Ufa; ⁷Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ⁸GBUZ LOKB, St. Petersburg; ⁹Clinical Hospital "RZD-Medicine", Chelyabinsk; ¹⁰Interregional Clinic and Diagnostic Center, Kazan; ¹¹Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk; ¹²Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow; ¹³Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow; ¹⁴L. G. Sokolov North-Western regional scientific-clinical Center FMBA of Russia, Moscow; ¹⁵A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow; ¹⁶E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Chernyavsky M. A. ORCID: 0000-0003-1214-0150, Irtyuga O. B. ORCID: 0000-0002-8656-3191, Yanishevsky S. N. ORCID: 0000-0002-6484-286X, Alieva A. S. ORCID: 0000-0002-9845-331X, Samochnykh K. A. ORCID: 0000-

0003-0350-0249, Abramov K. B. ORCID: 0000-0002-1290-3659, Vavilova T. V. ORCID: 0000-0001-8537-3639, Lukyanchikov V. A. ORCID: 0000-0003-4518-9874, Kurapeev D. I. ORCID: 0000-0002-2190-1495, Vanyurkin A. G. ORCID: 0000-0002-8209-9993, Chernova D. V. ORCID: 0000-0001-9470-2609, Shelukhanov N. K. ORCID: 0000-0001-5616-2664, Kozlyonok A. V. ORCID: 0000-0001-6259-6039, Kavteladze Z. A. ORCID: 0000-0003-0617-2332, Malevanny M. V. ORCID: 0000-0002-4312-6581, Vinogradov R. A. ORCID: 0000-0001-9421-586X, Khafizov T. N. ORCID: 0000-0002-3293-4452, Ivanova G. E. ORCID: 0000-0003-3180-5525, Zhukovskaya N. V. ORCID: 0000-0002-7434-3044, Fokin A. A. ORCID: 0000-0001-5411-6437, Ignatiev I. M. ORCID: 0000-0002-7759-405X, Karpenko A. A. ORCID: 0000-0001-6914-334X, Ignatenko P. V. ORCID: 0000-0001-8695-0848, Astapov D. A. ORCID: 0000-0003-1130-7772, Semenov V. Yu. ORCID: 0000-0002-0278-5652, Porkhanov V. A. ORCID: 0000-0001-9401-4099, Krylov V. V. ORCID: 0000-0003-4136-628X, Usachev D. Yu. ORCID: 0000-0002-9811-9442, Svetlikov A. V. ORCID: 0000-0001-8652-8778, Alekhan B. G. ORCID: 0000-0001-6509-566X, Akchurin R. S. ORCID: 0000-0002-2105-8258, Chernyavsky A. M. ORCID: 0000-0001-9818-8678, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author:
almaz.vanyurkin@mail.ru

Received: 07.11.2022 **Accepted:** 10.11.2022

For citation: Chernyavsky M. A., Irtyuga O. B., Yanishevsky S. N., Alieva A. S., Samochnykh K. A., Abramov K. B., Vavilova T. V., Lukyanchikov V. A., Kurapeev D. I., Vanyurkin A. G., Chernova D. V., Shelukhanov N. K., Kozlyonok A. V., Kavteladze Z. A., Malevanny M. V., Vinogradov R. A., Khafizov T. N., Ivanova G. E., Zhukovskaya N. V., Fokin A. A., Ignatiev I. M., Karpenko A. A., Ignatenko P. V., Astapov D. A., Semenov V. Yu., Porkhanov V. A., Krylov V. V., Usachev D. Yu., Svetlikov A. V., Alekhan B. G., Akchurin R. S., Chernyavsky A. M., Konradi A. O., Shlyakhto E. V. Russian consensus statement on the diagnosis and treatment of patients with carotid stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5284. doi:10.15829/1560-4071-2022-5284. EDN DUSVKS

Стеноз сонных артерий — нозология, вызывающая интерес многих специалистов: сердечно-сосудистых хирургов, нейрохирургов, рентгенэндоваскулярных хирургов, кардиологов, неврологов и даже терапевтов. На сегодняшний день опубликованы многочисленные руководства и рекомендации по диагностике и лечению данного заболевания. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахио-

цефальных артерий 2013г; Рекомендации "Закупорка и стеноз сонной артерии" Министерства здравоохранения Российской Федерации 2016г — официальные руководства, на которые может ссылаться практикующий специалист при лечении пациентов. Помимо этого, в 2017г Европейское общество сосудистых хирургов опубликовало документ "Лечение атеросклеротических заболеваний сонных и позвоночных

артерий: клинические рекомендации Европейского общества сосудистой хирургии 2017 года". Также, в январе 2022г Американское общество сосудистых хирургов издало руководство "Клинические рекомендации общества сосудистой хирургии по лечению экстракраниальных цереброваскулярных заболеваний". Представленные рекомендации отражают разные аспекты этой междисциплинарной проблемы и не всегда согласуются между собой, учитывая временные промежутки в т.ч. Также стоит отметить, что с 1 января 2022г вступили в силу изменения в Федеральный закон от 21 ноября 2011г № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", касающиеся обязательного применения медицинскими организациями клинических рекомендаций, утвержденных Министерством здравоохранения, при оказании медицинской помощи. Обновленные отечественные клинические рекомендации по лечению пациентов с заболеваниями периферических артерий готовятся профессиональным сообществом, но еще не опубликованы, что лишь подтверждает сложность формирования единых подходов к определению данной патологии, унифицированному описанию факторов ее развития, диагностики и лечения. Поскольку в лечении стеноза сонных артерий и его проявлений доступно несколько методов лечения, при современном мультидисциплинарном подходе выбор оптимальной тактики ведения пациента может вызвать трудности ввиду возможных разногласий у врачей смежных специальностей.

С учетом вышеизложенного, группа экспертов выступила с инициативой создания согласительного документа (консенсуса), целью которого является обобщение и консолидация мнений отечественных специалистов (хирургов, кардиологов, неврологов) по актуальным вопросам оценки группы сердечно-сосудистого риска (ССР), диагностики и лечения пациентов с атеросклерозом сонной артерии. Эксперты и члены рабочей группы подготовили литературные справки, изучили соответствующие вопросы в зарубежных согласительных документах, оценили доказательную базу, на основании которой сформулированы актуальные клинические рекомендации и положения.

Определение и этиология

Стеноз сонной артерии — это состояние, связанное с сужением просвета артерии, вызванное в первую очередь атеросклеротической бляшкой. Стеноз сонной артерии является следствием системного атеросклеротического заболевания. Таким образом, любой фактор риска (ФР), предрасполагающий к прогрессированию атеросклероза, потенциально может проявляться в виде стеноза сонной артерии с последующим развитием ишемического инсульта (ИИ) или транзиторной ишемической атаки (ТИА).

ИИ — клинический синдром, вызванный фокальным инфарктом головного мозга, возникающим в результате внезапного нарушения кровоснабжения [1].

ТИА — транзиторный эпизод неврологической дисфункции вследствие фокальной ишемии головного мозга без формирования очага инфаркта. Критерии ТИА: кратковременный эпизод неврологического дефицита, вызванный очаговой ишемией головного мозга с клиническими симптомами, длившимся ≤ 24 ч без формирования морфологических признаков острого инфаркта головного мозга по данным нейровизуализации (в т.ч. магнитно-резонансной томографической последовательности диффузионно-взвешенного изображения) [1].

Атеросклеротическое поражение экстракраниального отдела сонных артерий является одной из основных причин ИИ и ТИА, на долю которых приходится до 20% случаев [2, 3]. По данным ряда авторов, стеноз сонной артерии $>50\%$ был связан с вероятностью развития ИИ до 36%. Пациенты со стенозом сонной артерии $<50\%$ также требуют дополнительной диагностики с целью определения морфологических характеристик атеросклеротической бляшки по данным визуализации, т.к. эмбологенная атеросклеротическая бляшка в сонной артерии является потенциальной причиной эмболического инсульта из неустановленного источника [2].

Факторы риска

При обследовании и лечении пациентов с атеросклерозом сонных артерий рекомендовано выявлять наличие наследственных заболеваний и обращать внимание на следующие ФР, способные повлиять на тактику лечения:

- Сведения о ранее перенесенном остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) или ТИА;
- Поражение других сосудистых бассейнов (ишемическая болезнь сердца (ИБС), атеросклероз артерий нижних конечностей, аневризма аорты и др.);
- Наследственная гиперхолестеринемия (≥ 6 баллов по шкале Голландских липидных клиник) [3];
- Сопутствующий сахарный диабет (СД);
- Вредные привычки: курение (>5 сигарет в день), злоупотребление спиртными напитками (>10 у.е. в нед. для мужчин и >5 у.е. для женщин);
- Артериальная гипертензия (АГ);
- Хроническая почечная недостаточность.

Оценка ССР не только у относительно здоровых, но и у пожилых пациентов с подтвержденными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) или СД является основой для персонализированного вмешательства на индивидуальном уровне. Для оценки ССР рекомендовано использовать шкалы SCORE2 и SCORE2-OP. Алгоритм SCORE2-OP оценивает 5-летние и 10-летние фатальные и нефатальные

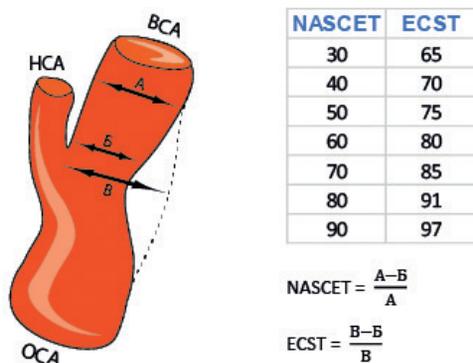


Рис. 1. Методы оценки стеноза сонной артерии по NASCET и ECST.
Примечание: адаптировано из Common Carotid Method. Lancet 1998; 351;1372. NASCET: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial; ECST: European Carotid Surgery Trial.
Сокращения: BCA — внутренняя сонная артерия, HCA — наружная сонная артерия, OCA — общая сонная артерия.

сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт) с поправкой на конкурирующие риски у практически здоровых людей в возрасте >70 лет. Данные шкалы откалиброваны для четырех кластеров стран (низкий, средний, высокий и очень высокий ССР), в котором Россия относится к кластеру с очень высоким ССР. Алгоритм SCORE2 может быть рассчитан в приложении ESC CVD Risk (в бесплатном доступе в AppStore) и в таблице по оценке риска (табл. 1).

Диагностика и методы визуализации

При осмотре пациентов со стенозом сонной артерии рекомендуется обращать внимание на дефицит неврологического статуса, который может характеризоваться следующими признаками: присутствие гемипареза, гемигипестезии, эпизодов транзиторных нарушений памяти, нарушение ориентировки во времени и пространстве, нарушение речи, походки и другие неврологические симптомы, свидетельствующие о ранее перенесенном нарушении мозгового кровообращения.

Аускультация артерий шеи с целью выявления систолического шума является стандартной частью врачебного осмотра взрослых, но обнаружение шума более тесно коррелирует с системным атеросклерозом, чем со значимым стенозом сонных артерий. В самом крупном исследовании, сообщающем о скрининге среди бессимптомных больных, распространенность стеноза сонных артерий >35% у пациентов без систолического шума над бифуркацией общей сонной артерии составила 6,6%, а распространенность 75% стеноза сонных артерий у этой же категории пациентов составила 1,2% [4, 5]. Несмотря на то, что чувствительность обнаружения шума на сонных артериях и положительная прогностическая ценность для гемодинамически значимого стеноза сонных артерий являются относительно низкими, выполнение в последующем ультра-

звукового дуплексного сканирования (УЗДС) сонных артерий может быть оправданным в некоторых группах бессимптомных пациентов с высоким ССР, независимо от результатов, полученных при аускультации [6].

У бессимптомных пациентов высокого ССР с подозрением на наличие стеноза сонных артерий требуется выполнение УЗДС (в качестве визуализации первого ряда) [7-9]. Магнитно-резонансная ангиография (МРА) и/или мультиспиральная компьютерная ангиография (МСКТА) рекомендуются для оценки протяженности поражения и степени тяжести экстракраниального каротидного стеноза по любой из шкал (NASCET и/или ECST) (рис. 1).

Выполнение УЗДС брахиоцефальных артерий рекомендуется асимптомным пациентам старше 50 лет, у которых имеются ≥2 ФР:

- АГ;
- Дислипидемия;
- Курение;
- Семейный анамнез среди ближайших родственников со случаями проявления атеросклероза в возрасте до 60 лет или случаев ИИ в семейном анамнезе.

УЗДС брахиоцефальных артерий не рекомендуется для рутинного скрининга стенозирующих и окклюзирующих заболеваний сонных артерий при первичной профилактике инсульта у бессимптомных пациентов.

В случае получения противоречивых заключений по данным неинвазивных исследований (УЗДС, МРА или МСКТА) или неудовлетворительной визуализации артерий рекомендуется выполнение рентгенконтрастной ангиографии. Основным недостатком прямой рентгенконтрастной ангиографии являются риски, связанные с выполнением инвазивной процедуры. Инсульт — самое опасное осложнение этого метода, частота которого <1%, когда исследование выполняется опытным специалистом. По данным ACAS71, в нескольких центрах с необычно частыми осложнениями отмечались существенно более высокие показатели инсульта (1,2%) при диагностической ангиографии. Частота осложнений в других исследованиях была существенно ниже, и большинство авторов считают уровень инсульта >1% неприемлемым при диагностической ангиографии [9].

В случае планирования стентирования сонной артерии, после каждого УЗДС рекомендуется проведение либо МРА, либо МСКТА для визуализации как дуги аорты, так и экстра- и интракраниального кровообращения для оценки риска интраоперационной эмболии при попытках катетеризации сонной артерии.

Коррекция дислипидемии

Нарушения липидного обмена являются ключевым драйвером прогрессии атеросклероза, одним из клинических проявлений которого является инсульт.

Таблица 2

Шкала глобальной оценки 10-летнего ССР

Очень высокий	<ul style="list-style-type: none"> — Документированное атеросклеротическое ССЗ, клинически или по результатам обследования, включая острый коронарный синдром, ишемическую болезнь сердца, чрескожные коронарные вмешательства, коронарное шунтирование или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, поражения периферических артерий — Гемодинамически значимый атеросклероз некоронарных артерий (стеноз >50%) — СД + поражение органов-мишеней, ≥3 ФР, а также раннее начало СД с длительностью >20 лет — ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² — СГХС в сочетании с ФР — SCORE2 ≥7,5% (<50 лет), ≥10% (50-69 лет), ≥15% (≥70 лет)
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> — Значимо выраженный ФР — общий ХС >8 ммоль/л и/или ХС ЛНП ≥4,9 ммоль/л и/или АД ≥180/110 мм рт.ст. — СГХС без ФР — СД без поражения органов-мишеней, СД ≥10 лет или с ФР — ХБП с СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м² — Гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стеноз(-ы) >25-49%) — SCORE2 2,5-7,5% (<50 лет), 5-10% (50-69 лет), 7,5-15% (≥70 лет)
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> — Молодые пациенты (СД 1 типа моложе 35 лет, СД 2 типа моложе 50 лет) с длительностью СД <10 лет без поражения органов-мишеней и ФР — SCORE2 <2,5% (<50 лет), <5% (50-69 лет), <7,5% (≥70 лет)
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> — SCORE2 <2,5% (<50 лет), <5% (50-69 лет), <7,5% (≥70 лет)

Сокращения: АД — артериальное давление, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС — холестерин.

Таблица 3

Рекомендуемые целевые уровни холестерина ЛНП в зависимости от категории риска

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов экстремального риска целевой уровень ХС ЛНП <1,0 и очень высокого риска целевой уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л и снижение по меньшей мере на 50% от исходного	I	B
У пациентов высокого риска целевой уровень ХС ЛНП <1,8 ммоль/л и его снижение по меньшей мере на 50% от исходного	I	B
У пациентов умеренного риска целевой уровень ХС ЛНП <2,6 ммоль/л	Ila	A
У пациентов низкого риска целевой уровень ХС ЛНП <3 ммоль/л	Ilb	A

Сокращение: ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Существуют убедительные доказательства того, что назначение оптимальной гиполипидемической терапии является высокоэффективным способом снижения риска инсульта у пациентов с атеросклерозом сонных артерий. Длительная терапия статинами в адекватных дозах ассоциирована с улучшением прогноза, выживаемости, стабилизацией атеросклеротической бляшки и снижением риска рестеноза после стентирования сонной артерии. Лечение статинами рекомендовано для всех пациентов с атеросклеротическим поражением экстракраниальных артерий, которые перенесли ИИ [10-12]. Для диагностики дислипидемии рекомендуется провести анализ на содержание общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности (ЛНП), липопротеида (а), повышение триглицеридов. Также рекомендовано провести анализ на наличие нарушений свертываемости крови. В качестве скрининга — активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение при приеме антагонистов витамина К, протромбиновый индекс по Квику, фибриноген для

определения риска кровотечений при выполнении инвазивных процедур и оценки эффективности терапии антикоагулянтами (если они принимаются).

Пациенты со стенозом сонных артерий >50% должны быть стратифицированы как лица очень высокого ССР без оценки 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений с целевым уровнем ЛНП <1,4 ммоль/л [13] (табл. 2).

Для коррекции дислипидемии показана высокоинтенсивная терапия статинами в максимально переносимых дозах. Если на фоне максимально переносимых доз статинов целевой уровень ЛНП не достигнут, показано добавление эзетимиба. В зоне вторичной профилактики, а также у пациентов очень высокого ССР в зоне первичной профилактики, при недостижении целевых значений на фоне максимально переносимой дозы статинов (+/- эзетимиб) показано добавление ингибиторов PCSK9 [13].

У пациентов с подтвержденным атеросклеротическим ССЗ, перенесших повторное сосудистое событие в течение 2 лет (не обязательно в том же сосудистом бассейне), несмотря на прием максимально

Таблица 4

Целевые значения АД, измеренного в медицинском учреждении, в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний

Возраст	Целевое значение САД (мм рт.ст.)					Целевое значение ДАД, измеренного в медицинском учреждении (мм рт.ст.)
	АГ	+СД	+ХБП	+ИБС	+Инсульт/ТИА	
18-64 лет	<130 при переносимости Не <120	<130 при переносимости Не <120	<140 до 130 при переносимости	<130 при переносимости Не <120	<130 при переносимости Не <120	70-79
65-79 лет	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	70-79
≥80 лет	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	70-79
Целевое значение ДАД, измеренного в медицинском учреждении (мм рт.ст.)	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек.

переносимой дозы статинов, рекомендован целевой уровень холестерина ЛНП <1,0 ммоль/л (табл. 3).

Артериальная гипертензия

АГ является общепризнанным ФР развития атеросклеротических ССЗ, включая поражение сонных артерий и инсульт. Метаанализ 4 рандомизированных клинических исследований (RESPECT, PAST-VP, SPS3, PODCAST) выявил достоверное снижение риска повторного инсульта при использовании более строгих целевых показателей артериального давления (АД) <130 и 80 мм рт.ст. Следует отметить, что у пациентов с атеросклерозом крупных внутричерепных артерий (50-99%) рекомендовано достижение АД <140 и 90 мм рт.ст. Каждое повышение АД на 10 мм рт.ст. связано с повышением риска инсульта на 30-45%, а снижение АД на каждые 10 мм рт.ст. у пациентов с АГ снижает риск инсульта на 33% [14]. Антигипертензивная терапия рекомендуется пациентам с АГ и асимптомным атеросклеротическим поражением экстракраниальных артерий с достижением целевых цифр АД, согласно клиническим рекомендациям, одобренным научно-практическим советом Министерства здравоохранения Российской Федерации "Артериальная гипертензия у взрослых" [15]. Целевые значения АД представлены в таблице 4.

В последней версии Европейских рекомендаций по кардиоваскулярной профилактике от 2021г пересмотрены позиции достижения целевого систолического АД (САД) 120-130 мм рт.ст. в сторону увеличения верхней границы возраста с 65 до 69 лет, при этом у пациентов старше 70 лет обозначено целевое

значение САД <140 мм рт.ст. со снижением до 130 мм рт.ст. при хорошей переносимости. В связи с тем, что переносимость снижения АД у пациентов со стенозами сонных артерий может отличаться от таковой в общей популяции больных АГ, в настоящее время целевые уровни АД у всех пациентов, а особенно в возрастной категории >65 лет должны рассматриваться лечащим врачом индивидуально у каждого пациента с учетом индивидуальной переносимости. Однако с точки зрения прогноза целесообразно достигать снижения АД 130 и 80 мм рт.ст. и ниже у всех категорий пациентов [16].

В остром периоде ИИ пациентам с АГ и симптомным атеросклеротическим поражением экстракраниальных артерий рекомендуется гипотензивная терапия, согласно клиническим рекомендациям, одобренным НПС Минздрава России "Артериальная гипертензия у взрослых" и "Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых". С целью сокращения риска повторного ОНМК назначение антигипертензивной терапии рекомендовано сразу после ТИА и через несколько дней после ИИ с учетом рисков усиления церебральной ишемии при чрезмерном снижении АД. Пациентам, которым планируется проведение внутривенной тромболитической терапии, АД рекомендуется осторожно снизить и поддерживать на <180/105 мм рт.ст. в течение как минимум 24 ч после тромболиза в связи с доказанными преимуществами в отношении прогноза неврологического восстановления. Пациентам с САД ≥220 и/или диастолического АД ≥120 мм рт.ст., которым не проводился тромболизис,

рекомендуется назначение лекарственной терапии с целью снижения АД на 15% и в течение первых суток после инсульта решение принимается на основании оценки клинической ситуации. Рекомендовано снижать АД до цифр 180/100-105 мм рт.ст. у пациентов с гипертонической болезнью в анамнезе, а в остальных случаях — до уровня 160-180/90-100 мм рт.ст. Целесообразно продолжение гипотензивной терапии, начатой до дебюта ОНМК [1].

Антитромботическая терапия

Кардиоэмболический генез ИИ, возникающий в основном при фибрилляции предсердий, требует назначения антикоагулянтной терапии. Пациентам с атеросклерозом экстракраниальных артерий, которым показана антикоагулянтная терапия в связи с наличием механического протеза митрального или аортального клапана, рекомендовано назначение антагонистов витамина К (как, например, варфарин, со средним значением международного нормализованного отношения 2,5 (от 2,0 до 3,0)) для профилактики тромбоэмболических ишемических явлений. При наличии у пациента фибрилляции предсердий, без механического протеза, рекомендовано назначение непрямых оральных антикоагулянтов, что более эффективно и безопасно, чем антагонисты витамина К. При выполнении стентирования сонных артерий у пациентов, принимающих по показаниям варфарин, показан подбор антиагрегантной терапии (двойной или монотерапии) по данным лабораторного контроля коагулограммы, т.к. монотерапии антикоагулянтом недостаточно для предотвращения тромбоза стента [17].

Атеротромботический генез ИИ требует назначения антиагрегантной терапии [18]. Наиболее изученной в этой группе является ацетилсалициловая кислота (АСК). Назначение АСК в дозе от 100 мг ежедневно снижает риск повторного ИИ и серьезных сосудистых осложнений и рекомендуется всем пациентам со стенозом сонных артерий >50% [19].

Клопидогрел в дозировке 75 мг или сочетание ривароксабана 2,5 мг 2 раза/сут. с АСК 100 мг рекомендуется следующим группам пациентов при низком риске кровотечений:

- Пациентам с бессимптомным стенозом сонных артерий ($\geq 60\%$) в сочетании с ИБС или другими формами атеросклероза;
- Пациентам с нелакунарным некардиоэмболическим ИИ или ТИА в сочетании с ИБС или другими формами атеросклероза, через 1 мес. после перенесенного события для снижения риска повторного инсульта/ТИА и сердечно-сосудистой смерти;
- Пациентам с ИБС или другими формами атеросклероза, после открытых и эндоваскулярных реконструктивных операций на сонных артериях [19, 20].

Назначение антиагрегантной терапии у пациентов после ТИА или ИИ проводится согласно клиническим рекомендациям, одобренным научно-практическим советом Минздрава России "Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака": двойная антиагрегантная терапия рекомендуется пациентам с малым (балл по NIHSS ≤ 3) некардиоэмболическим ИИ или ТИА высокого риска (>3 баллов по шкале ABCD₂), ранняя (начало через 12-24 ч с момента появления симптомов (возможно позже, но не позже чем через 7 сут. с момента появления симптомов)) двойная антиагрегантная терапия (АСК и клопидогрел) продолжительностью не <21 сут. (но не >90 сут.) с последующим переходом на монотерапию антиагрегантным препаратом для снижения риска повторного ИИ [1].

Пациентам со стенозами <60% и не имеющим других показаний для антитромботической терапии назначать антиагреганты нецелесообразно, т.к. для больных данной группы не доказано преимущество такой терапии для профилактики инсульта в сравнении с риском геморрагических осложнений.

Хирургическое лечение

Целью лечения пациентов с каротидным стенозом является снижение риска возникновения инсульта. Основными детерминантами клинического течения у пациентов со стенозом каротидной бифуркации является наличие или отсутствие неврологической симптоматики и тяжесть стеноза. Лечение выбирают на основе оценки риска, связанного с вмешательством, и вероятности того, что конкретное вмешательство благоприятно изменит течение заболевания. Угроза инсульта у бессимптомных пациентов со стенозом внутренней сонной артерии (ВСА) <60% и у симптомных пациентов со стенозом <50% считается незначительной и не требует хирургического вмешательства. Результаты исследований ECST и NASCET продемонстрировали, что каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) не приводит к значительному снижению частоты последующих неврологических событий у пациентов с неврологическими симптомами и стенозом бифуркации с уменьшением диаметра менее чем на 50%, и это фактически связано с увеличением заболеваемости по сравнению с медикаментозным лечением [21, 22].

У пациентов с асимптомным стенозом >60% рекомендовано хирургическое лечение с целью профилактики инсульта. Оперативное лечение должно проводиться в учреждениях с частотой госпитальных осложнений (инсульт, смертельный исход) <2%. У пациентов с симптомным стенозом ВСА 50-99% (ТИА или ИИ) рекомендовано хирургическое лечение с целью профилактики повторного инсульта. Оперативное лечение должно проводиться в учреждениях с частотой госпитальных осложнений (инсульт, смертельный исход) <4% [23].

Предпочтительным методом лечения гемодинамически значимого стеноза сонной артерии является КЭЭ. Помимо симптоматического статуса пациента, существуют определенные анатомические и физиологические состояния, которые могут увеличить риск применения определенной методики реваскуляризации сонной артерии. Например, высокое расположение бифуркации сонной артерии или ранее перенесенное облучение шеи может увеличивать риск КЭЭ [23, 24], а извитость брахиоцефальных артерий или морфологическая нестабильность атеросклеротической бляшки могут увеличить риск трансформально-стентирования каротидных артерий [25, 26].

При выборе техники КЭЭ (с пластикой заплатой или эверсионная) следует обращать внимание на характер поражения ВСА (длина атеросклеротической бляшки, степень выраженности кальциноза, диаметр ВСА) и анатомические взаимоотношения в операционной ране (уровень бифуркации общей сонной артерии, взаимоотношение с подъязычным нервом, ветвями лицевого нерва и др.). При выполнении КЭЭ через продольную артериотомию (классическая, открытая методика) рекомендуется пластика артериотомического дефекта заплатой. Использование первичного шва в такой ситуации повышает частоту рестенозов и окклюзий оперированной ВСА и связанную с ними частоту инсультов и летальности от инсультов в отдаленном периоде [27, 28]. Рекомендовано применение как аутовенозных заплат, так и заплат из синтетических материалов (PTFE или дакрон), биологических материалов (ксеноперикард, консервированная твердая мозговая оболочка) или аутоартериальной заплаты из верхней щитовидной артерии.

Для пациентов с симптомными стенозами от 50% до 99%, которым требуется как КЭЭ, так и аортокоронарное шунтирование, рекомендовано выполнение КЭЭ до или одновременно с аортокоронарным шунтированием, что позволяет потенциально снизить риск инсульта или смерти. Последовательность вмешательства зависит от клинической картины и институционального опыта [29-35].

КЭЭ должна быть отложена у пациентов со стенозом ВСА 50-99% и острым инсультом, если уровень неврологического дефицита составляет ≥ 3 баллов по Шкале Рэнкина, имеется угнетение уровня бодрствования (любого), признаки ишемии головного мозга ($>1/3$ территории кровоснабжения средней мозговой артерии), в связи с высоким риском послеоперационных осложнений. Хирургическое лечение возможно после стабилизации инсульта через 48 ч от ишемического эпизода [1].

Рекомендовано рассмотреть необходимость использования интраоперационного введения протамина сульфата для инактивации гепарина после выполнения КЭЭ с целью уменьшения количества

шейных гематом, требующих проведения повторных вмешательств [36].

При симптоматическом стенозе ВСА $>50\%$ и наличии у пациента трахеостомы или при перенесенном ранее облучении шеи, предпочтительно выполнять стентирование сонной артерии [37]. Также выполнение стентирования рекомендовано при рестенозе после ранее выполненной КЭЭ, контралатерального пареза черепно-мозговых нервов, предыдущего хирургического вмешательства на органах шеи, при распространении атеросклеротического поражения на внутричерепные отделы ВСА и в случае отсутствия должного опыта хирурга и технической возможности выполнения КЭЭ из-за анатомических особенностей расположения бифуркации сонной артерии.

Диспансерное наблюдение

После выполненной КЭЭ рекомендовано избегать интенсивных физических нагрузок в течение 2-3 нед. после операции. Всем пациентам, перенесшим открытые или эндоваскулярные операции по поводу стенозов ВСА, рекомендовано динамическое наблюдение кардиолога, с выполнением УЗДС брахиоцефальных артерий через 3 мес. после операции, далее — 1 раз в 6 мес., далее — 1 раз в год пожизненно.

Согласно Приказу Минздрава России от 15.03.2022 № 168Н "Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми", пациентам со стенозом ВСА от 40% при сочетании с ИБС и симптомным атеросклеротическим поражением периферических артерий или артерий другого сосудистого русла рекомендовано пожизненное диспансерное наблюдение врачом-кардиологом. Минимальная периодичность диспансерных приемов при закупорке и стенозе сонной артерии составляет не реже 2 раз в год.

Контролируемые показатели состояния здоровья в рамках проведения диспансерного наблюдения кардиологом:

- Вес (индекс массы тела);
- Окружность талии;
- АД, частота сердечных сокращений;
- Общепатетический биохимический анализ крови (с расчетом скорости клубочковой фильтрации), не реже 1 раза в год;
- Клинический анализ крови (не реже 1 раза в год);
- Холестерин ЛНП (не реже 2 раз в год);
- Электрокардиография (не реже 1 раз в год);
- УЗДС брахиоцефальных артерий (не реже 1 раза в год).

Пациентам со стенозом ВСА от 40% (за исключением сочетания с ИБС и симптомным атеросклеротическим поражением периферических артерий или артерий другого сосудистого русла) рекомендовано пожизненное диспансерное наблюдение врачом-терапевтом. Минимальная периодичность диспансер-

ных приемов при закупорке и стенозе сонной артерии составляет не реже 2 раз в год.

Контролируемые показатели состояния здоровья в рамках проведения диспансерного наблюдения:

- Вес (индекс массы тела);
- Окружность талии;
- Статус курения;
- АД, частота сердечных сокращений;
- Холестерин ЛНП (не реже 2 раз в год);
- Уровень стеноза сонных артерий по данным ультразвукового доплеровского исследования сонных артерий (не реже 1 раза в год).

Пациентам с АГ 2-3 степени с поражением органов-мишеней, но без ССЗ, цереброваскулярной болезни и хронической болезни почек рекомендовано выполнение УЗДС сонных артерий у мужчин >40 лет, женщин >50 лет при индексе массы тела >30 кг/м² и общем холестерине >5 ммоль/л при взятии под диспансерное наблюдение, далее по показаниям, но не реже 1 раза в 2 года с целью определения толщины интима медиа и наличия атеросклеротических бляшек [15].

Пациентам, перенесшим ИИ или ТИА, рекомендовано диспансерное наблюдение невролога в течение 2 лет [1].

Литература/References

1. Akzhigitov RG, Alekyan BG, Alferova VV, et al. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults: Clinical recommendations. 2021. 181 p. (In Russ.) Ажигитов Р.Г., Алякян Б.Г., Алферова В.В. и др. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: Клинические рекомендации. 2021. 181 с. EDN DJFPJB.
2. Bulwa Z, Gupta A. Embolic stroke of undetermined source: The role of the nonstenotic carotid plaque. *J Neurol Sci.* 2017;382:49-52. doi:10.1016/j.jns.2017.09.027.
3. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *European heart journal.* 2013;34(45):3478-90.
4. Blackham KA, Ansari SA, Hetts SW, et al. American College of Radiology. Standard for the performance of diagnostic cervicocerebral angiography in adults. Mance of diagnostic cervicocerebral angiography in adults. American College of Radiology Standards 2000-2001. Res-American College of Radiology Standards 2000-2001. Reston, Va: American College of Radiology; 2000: 415ton, Va: American College of Radiology. 2000:415-26.26.
5. Abugov SA, Alekyan BG, Arakelyan VS, et al. Blockage and stenosis of the carotid artery: Clinical recommendations. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2016. (In Russ.) Аbugov С.А., Алякян Б.Г., Аракелян В.С. и др. Закупорка и стеноз сонной артерии: Клинические рекомендации. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2016.
6. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, et al. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006; p. 1-182.
7. Naylor AR, Adair W. Cerebrovascular Disease: Diagnostic Evaluation. In: Sidawy A.N., Perler B.A., editors. *Rutherford's textbook of vascular surgery and endovascular therapy.* 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 1149-65.
8. Pomortsev AV, Shevelev VI, Bagdasaryan KA. Ultrasound diagnostics of carotid artery pathologies. *Russian Electronic Journal of Radiation Diagnostics.* 2020;10(2):195-204. (In Russ.) Поморцев А.В., Шевелев В.И., Багдасарян К.А. Ультразвуковая диагностика патологий сонных артерий. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2020;10(2):195-204. doi:10.21569/2222-7415-2020-10-2-195-204. EDN UNBYFX.
9. Walker MD, Marler JR, Goldstein M, et al. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA.* 1995;273:1421-8.
10. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2020;382(1):9. doi:10.1056/NEJMoa1910355.
11. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670-81.
12. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: metaanalysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015;385:1397-405.
13. Kukharchuk VV, Yezhov MV, Sergienko IV, et al. Clinical recommendations of the Eurasian Association of Cardiologists (EOC)/National Society for the Study of Atherosclerosis (NOA, Russia) on the diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). *Eurasian Journal of Cardiology.* 2020;(2):6-29. (In Russ.) Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). *Евразийский Кардиологический Журнал.* 2020;(2):6-29. doi:10.38109/2225-1685-2020-2-6-29.
14. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, et al. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke.* 2004;35:1024.
15. Kobalava JD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical Guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
16. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), *European Heart Journal.* 2021;42(34):3227-37. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
17. ESC/ESCS Recommendations for the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases 2017. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(8):164-221. (In Russ.) Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(8):164-221. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-164-221.
18. Fokin AA, Trager GA. New possibilities of antithrombotic therapy, improving the prognosis in patients with stenosing atherosclerosis of the carotid arteries. *Angiology and vascular surgery.* 2020;26(2):16-22. (In Russ.) Фокан А.А., Трейгер Г.А. Новые возможности антитромботической терапии, улучшающие прогноз у пациентов со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2020;26(2):16-22. doi:10.33529/ANGIO2020215. EDN EFCUFZ.
19. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med.* 2020;382:1994-2004.
20. Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, et al. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation.* 2019;139(9):1134-45. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864.

Диета и физическая активность

Диета, физические упражнения и сахароснижающие препараты рекомендованы для пациентов с СД и атеросклерозом экстракраниальных артерий.

Диета (содержащая овощи, свежие фрукты, молочные продукты с низким содержанием жиров, цельнозерновые продукты, рыбу и ненасыщенные жирные кислоты, с ограничением употребления мяса и насыщенных жирных кислот) [38].

Физические упражнения (как минимум 30 мин умеренных динамических аэробных физических нагрузок (ходьба, бег, езда на велосипеде или плавание) 5-7 дней/нед. Выполнение физических упражнений 2-3 раза/нед. также может быть рекомендовано. Для дополнительного эффекта здоровым лицам рекомендуется постепенное увеличение аэробных физических нагрузок средней интенсивности до 300 мин/нед. или высокой интенсивности — до 150 мин, или эквивалентная комбинация различных вариантов нагрузок [39].

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

21. Psychogios M, Brehm A, López-Cancio E, et al. European Stroke Organisation guidelines on treatment of patients with intracranial atherosclerotic disease. *Eur Stroke J*. 2022;7(3):III-IV. doi:10.1177/23969873221099715.
22. Warlow Ch. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group*. *Lancet*. 1991;337:1235-43.
23. Bonati LH, Kakkos S, Berkefeld J, et al. European Stroke Organisation guideline on endarterectomy and stenting for carotid artery stenosis. *European Stroke Journal*. 2021;6(2):I-XLVII. doi:10.1177/23969873211012121.
24. Simonian GT, Pappas PJ, Padberg FT, et al. Mandibular subluxation for distal internal carotid exposure: technical considerations. *J Vasc Surg*. 1999;30:1116-20.
25. Alekyan BG, Bokeria LA, Golukhova EZ, et al. Immediate and long-term results of stenting and carotid endarterectomy in patients with atherosclerotic lesions of the internal carotid artery. *Endovascular surgery*. 2021;8(1):27-36. (In Russ.) Алесян Б.Г., Бокерия Л.А., Голухова Е.З. и др. Непосредственные и отдаленные результаты стентирования и каротидной эндартерэктомии у пациентов с атеросклеротическим поражением внутренней сонной артерии. *Эндоваскулярная хирургия*. 2021;8(1):27-36. doi:10.24183/2409-40802021-8-1-27-36. EDN LRFABX.
26. Faggioli G, Ferri M, Gargiulo M, et al. Measurement and impact of proximal and distal tortuosity in carotid stenting procedures. *J Vasc Surg*. 2007;46:1119-24.
27. Dyuzhikov AA, Khripun AV, Malevanny MV, et al. Immediate and long-term results of carotid endarterectomy and stenting of internal carotid arteries. *Angiology and vascular surgery*. 2013;19(2):93-110. (In Russ.) Дюжиков А.А., Хрипун А.В., Малеванный М.В. и др. Ближайшие и отдаленные результаты применения каротидной эндартерэктомии и стентирования внутренних сонных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013;19(2):93-110. EDN QAHСJZ.
28. Bond R, Rerkasem K, AbuRahma AF, et al. Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;Cd000160.
29. Ren S, Li X, Wen J, et al. Systematic review of randomized controlled trials of different types of patch materials during carotid endarterectomy. *PLoS One*. 2013;8:e55050.
30. Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM. Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: a critical review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;23:283-94.
31. Schoof J, Lubahn W, Baeumer M, et al. Impaired cerebral autoregulation distal to carotid stenosis/occlusion is associated with increased risk of stroke at cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134:690-6.
32. Alekyan BG, Pokrovsky AV, Zotikov AE, et al. Results of various treatment strategies for patients with combined lesions of the internal carotid and coronary arteries. *Endovascular surgery*. 2021;8(2):144-53. (In Russ.) Алесян Б.Г., Покровский А.В., Зотиков А.Е. и др. Результаты различных стратегий лечения пациентов с сочетанным поражением внутренних сонных и коронарных артерий. *Эндоваскулярная хирургия*. 2021;8(2):144-53. doi:10.24183/2409-4080-2021-8-2-144-153. EDN ZOOOVM.
33. Alekyan BG, Karapetyan NG, Meleshenko NN, Revishvili ASH. Results of myocardial revascularization in patients with coronary artery disease with borderline coronary artery disease under the control of instant blood flow reserve. *Endovascular surgery*. 2021;8(1):20-6. (In Russ.) Алесян Б.Г., Карапетян Н.Г., Мелешенко Н.Н., Ревишвили А.Ш. Результаты реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с пограничным поражением коронарных артерий под контролем моментального резерва кровотока. *Эндоваскулярная хирургия*. 2021;8(1):20-6. doi:10.24183/2409-4080-2021-8-1-20-26. EDN KFSSNF.
34. Stamou SC, Hill PC, Dangas G, et al. Stroke after coronary artery bypass: incidence, predictors, and clinical outcome. *Stroke*. 2001;32:1508-13.
35. Naylor AR. Delay may reduce procedural risk, but at what price to the patient? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35:383-91.
36. Newhall KA, Saunders EC, Larson RJ, et al. Use of protamine for anticoagulation during carotid endarterectomy: a meta-analysis. *JAMA Surg*. 2016;151:247-55.
37. Bonati LH, Fraedrich G. Age modifies the relative risk of stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis — a pooled analysis of EVA-3S, SPACE and ICSS. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41:153-8.
38. Drapkina OM, Karamnova NS, Kontsevaya AV, et al. Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases (ROPNIZ). Alimentary-dependent risk factors for chronic non-communicable diseases and eating habits: dietary correction in the framework of preventive counseling. *Methodological recommendations. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2952. (In Russ.) Драпкина О.М., Карамнова Н.С., Концевая А.В. и др. Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования. *Методические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2952. doi:10.15829/1728-8800-2021-2952.
39. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021;42(1):17-96. doi:10.1093/eurheartj/ehaa605. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(5):548-9.

Клинический случай фибрилляции предсердий у пациентки с раком легкого

Шупенина Е. Ю.¹, Выжигин Д. А.¹, Гаганов Л. Е.², Новосел Е. О.¹

Введение. Онкологические заболевания остаются одной из наиболее распространенных причин смертности в мире, уступая первенство лишь заболеваниям сердечно-сосудистой системы. Применение новых химио- и таргетных препаратов позволило значительно улучшить прогноз данной группы пациентов. Однако при этом значительно возросло количество кардиотоксических осложнений противоопухолевой терапии, в т.ч. нарушений ритма и проводимости, в частности, фибрилляции предсердий (ФП), негативно влияющей на прогноз.

Краткое описание. Цель данной статьи — описание клинического случая 64-летней женщины с центральным раком нижней доли правого легкого. При поступлении в химиотерапевтическое отделение у пациентки впервые выявлен пароксизм ФП. После медикаментозной кардиоверсии был проведен первый курс полихимиотерапии (ПХТ) по схеме: паклитаксел 280 мг и карбоплатин 450 мг, который осложнился развитием повторного пароксизма ФП. При дообследовании по данным компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастным усилением и двухмерной эхокардиографии обнаружены признаки инвазии опухоли в левое предсердие. При проведении последующих курсов ПХТ регулярно возникали эпизоды перебоев в работе сердца. Во время очередного пароксизма ФП пациентка была госпитализирована в ГБУЗ "ГКБ № 51 ДЗМ", где несмотря на интенсивную терапию скончалась. При проведении патологоанатомического исследования инвазия опухоли в левое предсердие была исключена.

Дискуссия. Для развития ФП у пациентки имелись структурно-функциональные предпосылки в виде существенно ремоделированного миокарда левого предсердия. Использовавшиеся в качестве противоопухолевой терапии химиопрепараты характеризуются частым развитием кардиотоксичности, в т.ч. возникновением разнообразных аритмий. Появление пароксизмов ФП совпало с проведением курсов ПХТ, что позволило предположить кардиотоксические проявления. Результаты патологоанатомического вскрытия подтвердили высокую вероятность связи пароксизмов ФП с проведением ПХТ.

Заключение. Представленный клинический случай иллюстрирует затруднения, возникающие у онкологов и кардиологов при определении генеза и коррекции сложных нарушений ритма у онкологических больных.

Ключевые слова: кардиоонкология, кардиотоксичность, химиотерапия, фибрилляция предсердий.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ Городская клиническая больница № 51 ДЗМ, Москва, Россия.

Шупенина Е. Ю. — профессор, кафедра госпитальной терапии № 1, ORCID: 0000-0001-6188-4610, Выжигин Д. А.* — аспирант второго года обучения, кафедра госпитальной терапии № 1, ORCID: 0000-0003-1195-2974, Гаганов Л. Е. — зав. отделением, ORCID: 0000-0002-5073-2774, Новосел Е. О. — аспирант третьего года обучения, кафедра госпитальной терапии № 1, ORCID: 0000-0002-9873-8665.

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

АД — артериальное давление, КТ — компьютерная томография, МКБ-10 — международная классификация болезней 10-го пересмотра, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПХТ — полихимиотерапия, СД — сахарный диабет, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, ICD-O — международная классификация онкологических заболеваний.

Рукопись получена 03.10.2022

Рецензия получена 24.10.2022

Принята к публикации 07.11.2022



Для цитирования: Шупенина Е. Ю., Выжигин Д. А., Гаганов Л. Е., Новосел Е. О. Клинический случай фибрилляции предсердий у пациентки с раком легкого. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5244. doi:10.15829/1560-4071-2022-5244. EDN FPYPZJ

Atrial fibrillation in a patient with lung cancer: a case report

Shupenina E. Yu.¹, Vyzhigin D. A.¹, Gaganov L. E.², Novosel E. O.¹

Introduction. Cancer remains one of the most common causes of death in the world, second only to cardiovascular diseases. The use of novel chemotherapeutic and targeted agents has significantly improved the prognosis of this group of patients. However, this significantly increased the number of cardiotoxic complications of anticancer therapy, including arrhythmias, in particular atrial fibrillation (AF), which negatively affects the prognosis.

Brief description. The purpose of this article was to describe the case of a 64-year-old woman with central right lung lower lobe cancer. Upon admission to the chemotherapy department, the patient was first diagnosed with paroxysmal AF. After chemical cardioversion, the first course of multiagent chemotherapy (MAC) was performed as follows: paclitaxel 280 mg and carboplatin 450 mg, which was complicated by the development of recurrent AF episode. During subsequent MAC courses, arrhythmia episodes regularly occurred. During the next AF episode, the patient was hospitalized at the City Clinical Hospital № 51, where she died despite intensive therapy. Postmortem examination ruled out tumor invasion into the left atrium.

Discussion. For the AF development, the patient had prerequisites in the form of a significantly remodeled left atrial myocardium. Chemotherapy agents used as antitumor therapy are characterized by the common development of cardio-

toxicity, including variety of arrhythmias. The occurrence of AF episodes coincided with the course of MAC, which suggested its cardiotoxic manifestations. Postmortem examination confirmed the high probability of an association between AF episodes and MAC.

Conclusion. The presented case illustrates the difficulties encountered by oncologists and cardiologists in determining the genesis and treatment of complex arrhythmias in cancer patients.

Keywords: cardio-oncology, cardiotoxicity, chemotherapy, atrial fibrillation.

Relationships and Activities: none.

¹A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow; ²City Clinical Hospital № 51, Moscow, Russia.

Shupenina E. Yu. ORCID: 0000-0001-6188-4610, Vyzhigin D. A.* ORCID: 0000-0003-1195-2974, Gaganov L. E. ORCID: 0000-0002-5073-2774, Novosel E. O. ORCID: 0000-0002-9873-8665.

*Corresponding author: dr.vyzhigin@gmail.com

For citation: Shupenina E. Yu., Vyzhigin D. A., Gaganov L. E., Novosel E. O. Atrial fibrillation in a patient with lung cancer: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5244. doi:10.15829/1560-4071-2022-5244. EDN FPPYPZ

Received: 03.10.2022 **Revision Received:** 24.10.2022 **Accepted:** 07.11.2022

Ключевые моменты

- Ведущей причиной развития фибрилляции предсердий у пациентки с раком легкого считалось механическое поражение миокарда левого предсердия, связанное с прорастанием в него опухоли в сочетании с кардиотоксическим воздействием химиотерапии.
- Результаты патологоанатомического вскрытия сфокусировали внимание на воздействии химиотерапии на проводящую систему и ремоделированный миокард увеличенного левого предсердия.
- Химиотерапевтические препараты характеризуются частым развитием кардиотоксичности, в т.ч. в виде аритмий.

Key messages

- The leading cause of atrial fibrillation in a patient with lung cancer was considered to be mechanical damage to the left atrial myocardium associated with tumor invasion into it in combination with the cardiotoxic effects of chemotherapy.
- Postmortem examination focused on the effects of chemotherapy on the conduction system and remodeled enlarged left atrial myocardium.
- Chemotherapeutic drugs are characterized by the frequent development of cardiotoxicity, including in the form of arrhythmias.

Онкологические заболевания остаются одной из наиболее распространенных причин смертности в мире, уступая первенство только заболеваниям сердечно-сосудистой системы¹. Однако применение новых химио- и таргетных препаратов позволило значительно улучшить прогноз данной группы пациентов [1]. При этом увеличение продолжительности жизни онкологических больных характеризуется возрастанием частоты кардиотоксических осложнений полихимиотерапии (ПХТ) рака [2].

Кардиотоксичность у онкологических пациентов может проявляться в виде нарушений сердечного ритма, в т.ч. фибрилляции предсердий (ФП), что представляет собой дополнительный прогностически неблагоприятный фактор [3]. В литературе описаны разные виды аритмий, возникающие у онкологических пациентов: так Asteggiano R, et al. [4] предложили классификацию, в которой выделены 3 группы причин (табл. 1).

Клинический случай

Анамнез заболевания. Пациентка П., 64 лет, в декабре 2020г после контакта с больным COVID-19 отметила повышение температуры до субфебрильных цифр. Была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, обнаружена опухоль нижней доли правого легкого с ателектазом нижней доли. 1 марта 2021г проведена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ: подтверждено наличие объемного образования правого легкого

в конгломерате с бронхопьюмональными лимфоузлами. 4 марта 2021г при выполнении бронхоскопии обнаружен инфильтративный процесс слизистой правого главного бронха, взята биопсия. По данным патологоанатомического и иммуногистохимического исследований выявлен плоскоклеточный умеренно дифференцированный рак легкого (G2, cT4N1M0, код по ICD-O — 8071/3, по МКБ-10 — C34.3).

26 марта 2021г пациентка поступила в химиотерапевтическое отделение ГБУЗ "ГКБ № 40 ДЗМ".

Таблица 1

Виды аритмий у онкологических пациентов (адаптировано по [4])

№	Аритмии	Описание
1.	Associated with cancer/ связанные с раком	Новообразования сердца или метастазы опухолей в сердце, вызывающие повреждение проводящей системы.
2.	Due to cancer treatment/ вызванные лечением рака	Прямое поражение миокарда при использовании многих химиотерапевтических препаратов: модификация ионных каналов и изменения, другие регуляторные механизмы, связанные с мембранным потенциалом действия. Радиотерапевтические поражения проводящей системы (которые в настоящее время встречаются редко, но все же возможны).
3.	Due to cancer/вызванные раком	• Амилоидоз сердца с прямым повреждением проводящей системы. • Опосредованное влияние новообразования, вызывающее нарушение электролитного баланса и гиперпродукцию провоспалительных факторов, что приводит к нарушениям потенциала действия.

¹ World health statistics 2020: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2020.

Таблица 2

Анамнез жизни пациентки П.

Заболевание	Принимаемые препараты	Режим приема
Артериальная гипертензия	Азилсартан 40 мг + Хлорталидон 12,5 мг	1 раз/сут., утром
	Амлодипин 10 мг	1 раз/сут., вечером
	Метформин 1000 мг	2 раза/сут.
Сахарный диабет 2 типа	Метформин 1000 мг	2 раза/сут.
Первичный гипотиреоз	L-тироксин 100 мкг	1 раз/сут., утром

28 марта впервые отмечен пароксизм ФП. Больная переведена в реанимационное отделение, где была выполнена медикаментозная кардиоверсия (амиодарон 450 мг внутривенно, капельно), восстановлен синусовый ритм. 30 марта 2021г проведен первый курс ПХТ по схеме: паклитаксел 280 мг внутривенно капельно и карбоплатин 425 мг внутривенно капельно, который осложнился развитием повторного пароксизма ФП. Консультирована кардиологом, рекомендовано проведение пульсурежающей терапии бета-адреноблокаторами и дальнейшее лечение сартанами в сочетании тиазидоподобными диуретиками в условиях терапевтического отделения.

Анамнез жизни. Длительное время страдает артериальной гипертензией, адаптирована к артериальному давлению (АД) 130/70 мм рт.ст. В 2019г выявлен сахарный диабет (СД) 2 типа (уровень гликемии 6-7 ммоль/л), первичный гипотиреоз (содержание тиреотропного гормона 2,28 мкМЕ/мл). Постоянно принимает ряд лекарственных препаратов (табл. 2).

Жалобы: на общую слабость, учащенное сердцебиение, одышку с затрудненным вдохом при минимальной физической нагрузке, усиливающуюся в горизонтальном положении.

При осмотре. Состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные. Частота дыхательных движений 19 в мин, насыщение кислородом (SpO₂) 94% на атмосферном воздухе. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ослабление дыхания в нижних отделах правого легкого. АД 130/80 мм рт.ст., частота желудочковых сокращений 102 в мин.

Согласно европейским [5, 6] и отечественным [7] клиническим рекомендациям, артериальная гипертензия является одним из ведущих ассоциированных клинических состояний, опосредованно связанных с развитием ФП. Предварительный (этапный) клинический диагноз при поступлении:

Основное заболевание: Гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4.

Сочетанное заболевание: СД 2 типа. Хроническая болезнь почек 3а, скорость клубочковой фильтрации СКД-ЕРІ 59 мл/мин/1,73 м².

Осложнения основного и коморбидного заболеваний: пароксизмальная форма ФП. Шкала CHA₂DS₂-VASc — 4 балла, высокий риск развития

Таблица 3

Динамика изменения показателей ЭхоКГ

Показатель	ЭхоКГ март 2021	ЭхоКГ август 2021
Просвет ЛП (см)	3,0	4,0
Объем ЛП (мл)	65,5	100
иКСО ЛП (мл/м ²)	40,2	62,5
КДО ЛЖ (мл)	79,2	129,0
КСО ЛЖ (мл)	30,0	87,0
МЖП (см)	1,14	1,2
иММЛЖ (г/м ²)	88	164
ИОТ	0,43	0,4
Индекс объема ПП (мл/м ²)	25,2	37,5
СДЛА (мм рт.ст.)	23,7	43

Сокращения: иКСО — индекс конечно-систолического объема, иММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТ — индекс объема тела, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ЭхоКГ — эхокардиография.

тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Шкала HAS-BLED — 1 балл, низкий риск развития кровотечений. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ), III функционального класса по NYHA, недостаточность кровообращения IIВ.

Сопутствующие заболевания: Центральный рак нижней доли правого легкого (плоскоклеточный умеренно дифференцированный рак (G2, код по ICD-O — 8071/3, по МКБ-10 — C34.3)) с ателектазом нижней доли, метастазы в лимфоузлы корня, сT4N1M0, 1 курс ПХТ от 30.03.21г. Первичный гипотиреоз.

Временная шкала

Декабрь 2020г	Выполнение КТ ОГК, обнаружено центральное образование нижней доли правого легкого
Начало марта 2021г	Выполнение ПЭТ КТ, бронхоскопии, патогистологическое и иммуногистохимическое исследование для верификации диагноза: немелкоклеточный рак легкого
28 марта 2021г	Перед началом ПХТ впервые выявлен пароксизм ФП
29 марта 2021г	Медикаментозная кардиоверсия: амиодарон 450 мг в/в кап.
30 марта 2021г	Первый курс ПХТ по схеме: Паклитаксел 280 мг (таксаны) + Карбоплатин 425 мг (соединения платины), осложнившийся развитием повторного пароксизма ФП
Апрель 2021г — июль 2021г	Второй — пятый курсы ПХТ
26 августа 2021г	Госпитализация в ГКБ 51 с пароксизмом ФП
27 августа 2021г	Смерть пациентки

Сокращения: КТ — компьютерная томография, ОГК — органы грудной клетки, ПХТ — полихимиотерапия, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ФП — фибрилляция предсердий.

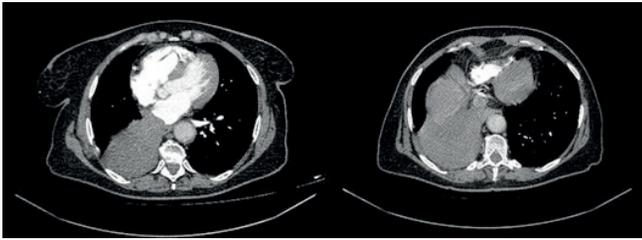


Рис. 1. КТ органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) (табл. 3): дилатация левого предсердия (ЛП). Концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ. В левом предсердии визуализируется тромб неоднородной эхогенности 2,6×1,3 см, плотно прилежащий к свободному краю предсердия, в месте входа легочных вен.

КТ органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием: КТ-картина центрального образования правого легкого с коллабированием нижней доли соответствовала инвазии опухоли в сосуды нижней доли правого легкого и ЛП (рис. 1).

12-ти канальное суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) (рис. 2): основной ритм — ФП, среднесуточная частота сердечных сокращений (ЧСС) 143 уд./мин, зарегистрировано 9 эпизодов депрессии сегментов ST в отведениях II, III, aVF, V₅-V₆, мах до 2,1 мм, общей продолжительностью 25 мин, преимущественно в ночные часы.

Дифференциальный диагноз. В клинических рекомендациях Российского кардиологического общества [7] отмечается, что дисфункция щитовидной железы может вносить вклад в развитие ФП. Однако содержание тиреотропного гормона в плазме крови оказалось в пределах референтных значений.

Учитывая данные анамнеза и инструментальных исследований, был изменен **клинический диагноз**:

Основное заболевание: Центральный рак нижней доли правого легкого (плоскоклеточный умеренно

дифференцированный рак (G2, код по ICD-O — 8071/3, по МКБ-10 — C34.3) с ателектазом нижней доли, метастазы в лимфоузлы корня, сT4N1M0, 1 курс ПХТ от 30.03.21г.

Сочетанные заболевания: 1. Гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4.

2. СД 2 типа. Хроническая болезнь почек 3а, скорость клубочковой фильтрации СКД-ЕР1 59 мл/мин/1,73 м².

Осложнения основного и коморбидных заболеваний: пароксизмальная форма ФП. Шкала CHA₂DS₂-VASc — 4 балла, высокий риск развития ТЭО. Шкала HAS-BLED — 1 балл, низкий риск развития кровотечений. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса ЛЖ, III функционального класса по NYHA, недостаточность кровообращения IIВ.

Сопутствующие заболевания: Хроническая ишемия головного мозга.

Медицинские вмешательства

К терапии, получаемой пациенткой, был добавлен β-адреноблокатор метопролола сукцинат в дозировке 50 мг 2 раза/сут.; для профилактики ТЭО назначен пероральный антикоагулянт ривароксабан в дозировке 20 мг 1 раз/сут.

Перед проведением 2 курса ПХТ было проведено повторное 12-канальное суточное мониторирование ЭКГ: основной ритм — синусовый, среднесуточная ЧСС 68 уд./мин. Пациентка отмечала существенное улучшение самочувствия, отсутствие жалоб на учащенное сердцебиение, уменьшение одышки.

Через несколько дней после завершения 2 курса ПХТ у пациентки развился повторный пароксизм ФП. Была проведена коррекция медикаментозной терапии: метопролола сукцинат 100 мг 2 раза/сут. Однако при проведении последующих курсов химиотерапевтического лечения в срок от нескольких часов до нескольких суток после завершения введения химиопрепаратов возникали повторные пароксизмы ФП.

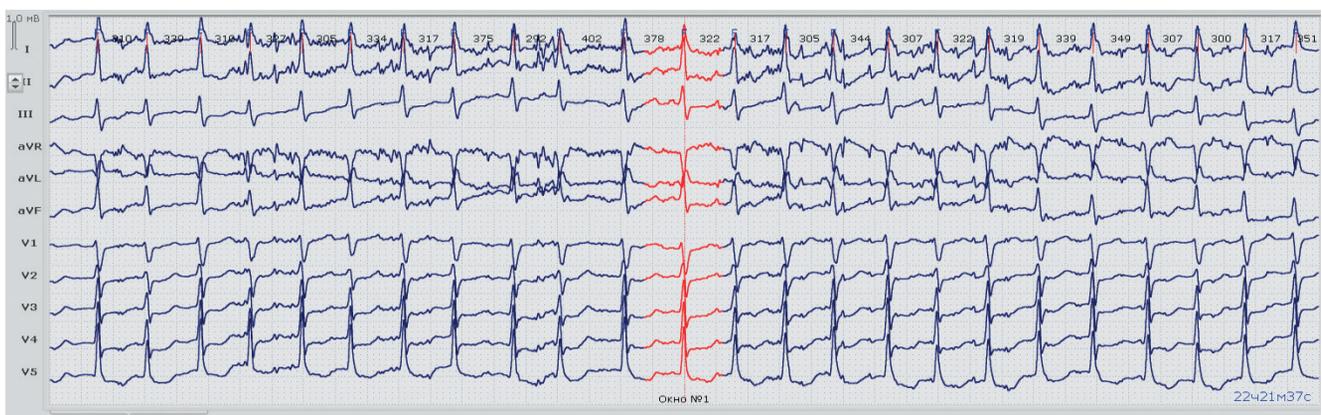


Рис. 2. Повторный пароксизм ФП.

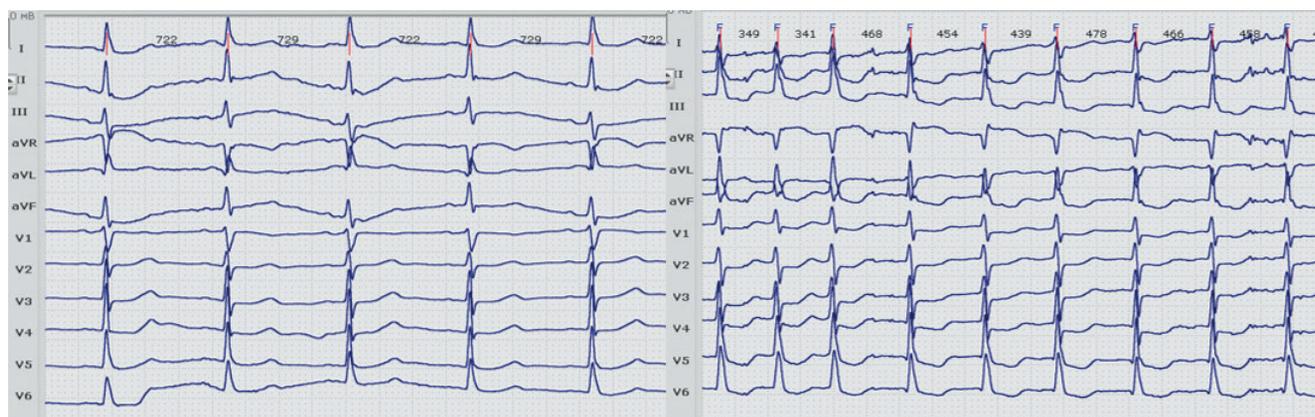


Рис. 3. Эпизоды синусового ритма и ФП.

При 12-канальном суточном мониторингировании ЭКГ после проведения 4 курса ПХТ (рис. 3): основной ритм синусовый. Среднесуточная ЧСС 87 уд./мин. Зафиксировано 6 эпизодов ФП, средняя частота желудочковых сокращений 125 уд./мин, общей длительностью 116 мин, также отмечен 1 эпизод депрессии сегмента ST в отведениях II, III, aVF, V₁-V₄ общей продолжительностью 6 мин.

Всего было проведено 5 курсов ПХТ, завершившихся в июле 2021г, после чего пациентка была направлена под наблюдение районного онколога для продолжения лечения. 26 августа 2021г пациентка была госпитализирована в ГБУЗ "ГКБ № 51 ДЗМ" по поводу очередного пароксизма ФП.

В день поступления выполнено ЭхоКГ исследование (табл. 3): значительное расширение полости ЛП, небольшое — полости правого предсердия, нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ, ЭхоКГ признаки тромбоза в области верхушки ЛЖ 10×12 мм, значительная систолическая дисфункция миокарда ЛЖ, признаки легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии 43 мм рт.ст.), небольшое количество жидкости в полости перикарда.

По данным лабораторных исследований отмечается повышение содержания тропонина I в динамике от 2,51 до 53 нг/мл. 27 августа пациентка скончалась, при патологоанатомическом вскрытии признаков инвазии опухоли в ЛП обнаружено не было.

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание: Центральный рак нижней доли правого легкого (плоскоклеточный умеренно дифференцированный рак, G2, код по ICD-O — 8071/3, по МКБ-10 — C34.3) с ателектазом и инвазией опухоли в сосуды нижней доли. Метастазы рака в лимфатические узлы корня правого легкого; ПВ стадия (pT2bpN1pM0). 5 курсов ПХТ в 2021г.

Сочетанное заболевание: Крупноочаговый (постинфарктный) кардиосклероз (код по МКБ-10 — I25.8)

задней стенки ЛЖ (1,5×1,1×1 см). Организованный пристеночный тромб на эндокарде ЛЖ в области постинфарктного рубца. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (3 степень, IV стадия, стеноз 50-75%).

Фоновое заболевание: СД 2 типа (глюкоза крови — 8,52-11,11 ммоль/л); атрофия и липоматоз поджелудочной железы. Диабетическая макро- и микроангиопатия: атеросклероз аорты (3 степень, IV стадия) и ее ветвей (3 степень, IV стадия, стеноз 50-75%). Хронический пиелонефрит в стадии ремиссии. Выраженный нефросклероз (масса обеих почек — 250 г, хроническая болезнь почек 3а (клинически). Почечная артериальная гипертензия: эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (масса сердца — 380 г, толщина ЛЖ — 1,6 см, правого — 0,2 см). Дилатация полости ЛП. Пароксизмальная форма ФП (клинически).

Осложнения основного и коморбидных заболеваний: Двусторонняя полисегментарная бронхопневмония. Острая легочно-сердечная недостаточность. Хроническое общее венозное полнокровие: мускатная печень, цианотическая индурация селезенки. Двусторонний гидроторакс (справа — 150 мл; слева — 350 мл). Отек легких и головного мозга.

Сопутствующие заболевания: Хроническая ишемия головного мозга.

Обсуждение

Предполагалось, что ФП возникла в результате инвазии опухоли в миокард ЛП. Однако результаты секционного исследования не подтвердили эту гипотезу. Развитию ФП у пациентки способствовало ремоделирование миокарда ЛП со значительным его увеличением, что подтверждается данными ЭхоКГ.

Химиотерапевтические препараты, использовавшиеся для лечения пациентки, характеризуются частым развитием кардиотоксичности, в т.ч. в виде

аритмий, наиболее часто встречающейся из которых является ФП [2]. Можно предположить, что кардиотоксическое воздействие ПХТ выступало в роли триггера, провоцировавшего развитие эпизодов аритмичного сердцебиения. Аналогичные случаи возникновения пароксизмов ФП в процессе химиотерапии паклитакселом и карбоплатином описаны в литературе как при раке легких [8], так и при опухолях иной локализации [9].

Проводимая антиаритмическая терапия не привела к стойкому восстановлению синусового ритма. Тем не менее субъективное состояние пациентки улучшилось, что позволило провести ПХТ и замедлить прогрессирование заболевания.

При госпитализации пациентки в ГБУЗ "ГКБ № 51 ДЗМ" по данным ЭхоКГ обнаружены клинко-инструментальные признаки декомпенсации сердца, по-

видимому, токсического генеза. Увеличение уровня содержания маркеров повреждения миокарда (тропонин I) также подтверждало это предположение.

Заключение

Представленный клинический случай иллюстрирует затруднения, возникающие у онкологов и кардиологов при определении генеза и лечении сложных нарушений ритма у онкологических больных.

Информированное согласие. От пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию результатов обследования и лечения (дата подписания 01.04.2021).

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

Литература/References

- Santucci C, Carioli G, Bertuccio P, et al. Progress in cancer mortality, incidence, and survival: a global overview. *European Journal of Cancer Prevention*. 2020;29(5):367-81. doi:10.1097/cej.0000000000000594.
- Vasyuk YuA, Yushchuk EN, Nesvetov VV. Cardiooncology: a new challenge of our time. Cardiovascular complications of antitumor treatment. Moscow: KlinmedConsulting; 2019:100. (In Russ.) Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В. Кардиоонкология: новый вызов нашего времени: сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения: монография. Москва: КлинМед Консалтинг, 2019.
- Vasyuk YuA, Shupenina EYu, Vyzhigin DA, et al. Atrial fibrillation in cancer patients: who is at risk? *Ration Pharmacother Cardiol*. 2021;17(6):900-7. (In Russ.) Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Выжигин Д.А. и др. Фибрилляция предсердий у онкологических пациентов: кто под угрозой? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(6):900-7. doi:10.20996/1819-6446-2021-12-03.
- Asteggiano R, Norbiato C, Marengo S, et al. Cancer and arrhythmias. *e-Journal of Cardiology Practic*. 2021;19:2020-1.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- López-Fernández T, Martín-García A, Roldán Rabadán I, et al. Atrial fibrillation in active cancer patients: expert position paper and recommendations. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2019;72(9):749-59. doi:10.1016/j.rec.2019.03.019.
- Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
- Illiano A, Barletta E, De Marino V, et al. New triplet chemotherapy combination with carboplatin, paclitaxel and gemcitabine plus amifostine support in advanced non small cell lung cancer: a phase II study. *Anticancer Res*. 2000;20(5C):3999-4003.
- Lombardi D, Crivellari D, Scuderi C, et al. Long-term, weekly one-hour infusion of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: a phase II monoinstitutional study. *Tumori*. 2004;90(3):285-8. doi:10.1177/030089160409000304.



Новые возможности снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности: сравнительные характеристики PCSK9-таргетной терапии

Зырянов С. К.^{1,2}, Бутранова О. И.¹

Распространение сердечно-сосудистых заболеваний носит характер эпидемии, в основе которой лежат нарушения липидного профиля, проявляющиеся гиперхолестеринемией. Многочисленные традиционные фармакологические инструменты снижения содержания холестерина, связанного с липопротеидами низкой плотности, не обеспечивают достижения целевых значений у многих категорий пациентов. Ингибирование пропротеинконвертазы субтилизина/кексина типа 9 (PCSK9) является перспективным направлением в ведении пациентов с атеросклеротическими заболеваниями и включает два основных инструмента — моноклональные антитела (алирокумаб и эволокумаб) и препарат, работающий по технологии малых интерферирующих РНК, инклизирин. Представленный обзор посвящен сравнительному анализу эффективности и безопасности препаратов указанных групп.

Ключевые слова: инклизирин, алирокумаб, эволокумаб, PCSK9-таргетная терапия, гиперхолестеринемия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва; ²ГБУ города Москвы Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

Зырянов С. К. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии, зам. главного врача, ORCID: 0000-0002-6348-6867, Бутранова О. И.* — к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института, ORCID: 0000-0001-7729-2169.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): butranova-oi@rudn.ru

АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ДИ — доверительный интервал, МАТ — моноклональные антитела, ми-РНК — малые интерферирующие РНК, НЯ — нежелательные явления, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизина/кексина типа 9, RR — относительный риск, UI — интервал неопределенности.

Рукопись получена 17.10.2022

Рецензия получена 02.11.2022

Принята к публикации 14.11.2022



Для цитирования: Зырянов С. К., Бутранова О. И. Новые возможности снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности: сравнительные характеристики PCSK9-таргетной терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5271. doi:10.15829/1560-4071-2022-5271. EDN FVVRGZ

New opportunities for lowering low-density lipoprotein cholesterol: comparative characteristics of PCSK9-targeted therapy

Zyryanov S. K.^{1,2}, Butranova O. I.¹

The spread of cardiovascular diseases has the nature of an epidemic, which is enhanced by lipid profile disorders, manifested by hypercholesterolemia. Numerous conventional pharmacological tools for lowering cholesterol associated with low density lipoproteins do not make it possible to achieve target values in various categories of patients. Inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) is a promising target in the management of patients with atherosclerotic diseases and includes two main tools — monoclonal antibodies (Alirocumab and Evolocumab) and a small interfering RNA drug (Inclisiran). The presented review is devoted to a comparative analysis of the efficacy and safety of drugs from these groups.

Keywords: Inclisiran, Alirocumab, Evolocumab, PCSK9-targeted therapy, hypercholesterolemia.

Relationships and Activities: none.

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ²Moscow City Clinical Hospital № 24, Moscow, Russia.

Zyryanov S. K. ORCID: 0000-0002-6348-6867, Butranova O. I.* ORCID: 0000-0001-7729-2169.

*Corresponding author: butranova-oi@rudn.ru

Received: 17.10.2022 **Revision Received:** 02.11.2022 **Accepted:** 14.11.2022

For citation: Zyryanov S. K., Butranova O. I. New opportunities for lowering low-density lipoprotein cholesterol: comparative characteristics of PCSK9-targeted therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5271. doi:10.15829/1560-4071-2022-5271. EDN FVVRGZ

Современная медицина использует большое количество инструментов, направленных на своевременную диагностику, лечение и профилактику сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Тем не менее, несмотря на интенсивные усилия, ССЗ остаются ли-

дирующей причиной смертности и заболеваемости во всем мире. Согласно отчету о глобальном бремени заболеваний в мире (Global Burden of Disease), динамически обновляющемуся многонациональному проекту, отмечено, что распространенность общего

числа случаев ССЗ почти удвоилась в период с 1990 по 2019гг: с 271 млн (95% интервал неопределенности (UI): 257-285 млн) до 523 млн (95% UI: 497-550 млн); число смертей от ССЗ выросло с 12,1 млн (95% UI: 11,4-12,6 млн) в 1990г до 18,6 млн (95% UI: 17,1-19,7 млн) в 2019г [1]. В основе роста распространенности ССЗ лежат низкие показатели здоровья сердечно-сосудистой системы: по данным американской национальной программы "Национальное обследование здоровья и питания" (National Health and Nutrition Examination Survey) до 70% основных сердечно-сосудистых событий связаны именно с его низким уровнем [2]. Значимый вклад в снижение данных параметров вносят такие показатели, как общий холестерин и холестерин, связанный с липопротеидами низкой плотности (ХС-ЛНП), при этом высокий уровень ХС-ЛНП входит в топ-20 факторов риска смертности в США [2]. Среди пациентов с высокими значениями ХС-ЛНП отдельного внимания заслуживают пациенты с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), в чьем случае показатели могут составлять >5 ммоль/л (190 мг/дл). В исследовании Perak AM, et al. (2016) была обнаружена связь СГХС со значительно повышенным 30-летним риском заболеваний коронарных сосудов (отношение рисков (ОР) — 5,0; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,1-21,7), а также с общим риском атеросклеротических ССЗ (АССЗ) (ОР: 4,1; 95% ДИ: 1,2-13,4) [3].

Современные клинические рекомендации заявляют ХС-ЛНП в качестве основной мишени фармакотерапии, эффективное воздействие на которую может реально снижать риск АССЗ [4, 5]. Опубликованы данные, свидетельствующие об эффективности и безопасности интенсивного снижения уровня ХС-ЛНП ниже заявленных в клинических рекомендациях значений, в частности, было отмечено последовательное снижение относительного риска (RR) крупных сосудистых событий при снижении медианного значения ХС-ЛНП в популяции с 1,6 ммоль/л (63 мг/дл) до 0,5 ммоль/л (21 мг/дл) [6].

Стандартным инструментом фармакотерапии, направленным на снижение ХС-ЛНП, являются статины. Согласно Virani SS, et al. (2018) [7] анализ данных 49447 пациентов с ХС-ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л (190 мг/дл), зарегистрированных в регистре кардиологических практик ACC NCDR PINNACLE (2013-2016гг), обнаружил, что 58,5% из них получали статины, 31,9% — высокоинтенсивную терапию статинами, 34,6% — любую гиполипидемическую терапию, нацеленную на снижение уровня ХС-ЛНП на $\geq 50\%$, 8,5% — эзетимиб, еще 8,5% — ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизина/кексина типа 9 (PCSK9). Несмотря на доминирование статинов среди назначений гиполипидемической терапии, их назначение сопряжено с рядом проблем. Так, по данным исследования PALM (n=5693) жен-

щины реже мужчин получали должные режимы терапии статинами (36,7% vs 45,2%; $p < 0,001$); также женщины с большей вероятностью никогда не получали лечение статинами, несмотря на наличие к ним показаний [8]. Стратегией гиполипидемической терапии является достижение целевых уровней ХС-ЛНП в соответствии с категорией сердечно-сосудистого риска (ССР), что является проблемой в условиях исходно высокого ХС-ЛНП у пациентов с высоким и очень высоким ССР. В США достижение целевых значений ХС-ЛНП в популяции взрослых пациентов с повышенным риском сахарного диабета (СД) типа 2 отмечается лишь в 49,3% случаев (ХС-ЛНП <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) у лиц без АССЗ и ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) у лиц с АССЗ) [2]. Согласно российским данным, полученным в исследовании DYSIS, достижение целевых значений ХС-ЛНП у пациентов с очень высоким ССР отмечается лишь у 12% больных [9]. Результаты отечественного исследования ЭССЕ-РФ свидетельствуют о том, что повышенный уровень ХС-ЛНП (>4,9 ммоль/л) отмечается у 7,7% взрослого населения [10]. Потенциально неполный охват пациентов терапией статинами или ее недостаточная интенсивность являются не единственным фактором недостижения целевых значений ХС-ЛНП. Так, по данным Мультинационального исследования атеросклероза, несмотря на прием статинов, показатели АССЗ на 1 тыс. человеко-лет для мужчин и женщин составили, соответственно, 19,1 и 14,2 для группы высокого риска, 35,6 и 26,7 для группы очень высокого риска, что по сути ставит вопрос о поиске качественно иных молекул, влияющих на альтернативные ГМК-КоА-редуктазе мишени [11].

Сохраняющаяся актуальность проблемы эффективной борьбы с высоким уровнем ХС-ЛНП привела к созданию новых групп гиполипидемических препаратов [12], механизмы действия которых можно свести к следующим:

- блокирование синтеза PCSK9,
- связывание циркулирующей фракции PCSK9,
- ингибирование синтеза аполипопротеина В,
- ингибирование микросомального белка-переносчика триглицеридов для блокирования образования атерогенных липопротеинов,
- ингибирование аденозинтрифосфатцитратлиазы,
- ингибирование синтеза липопротеина (а),
- ингибирование аполипопротеина С-III,
- ингибирование белка-переносчика эфира холестерина.

PCSK9 — важный регулятор метаболизма холестерина, повышение активности которого ведет к росту ХС-ЛНП; определенные мутации PCSK9 вызывают аутосомно-доминантную форму СГХС, сопровождающуюся чрезвычайно высокими уров-

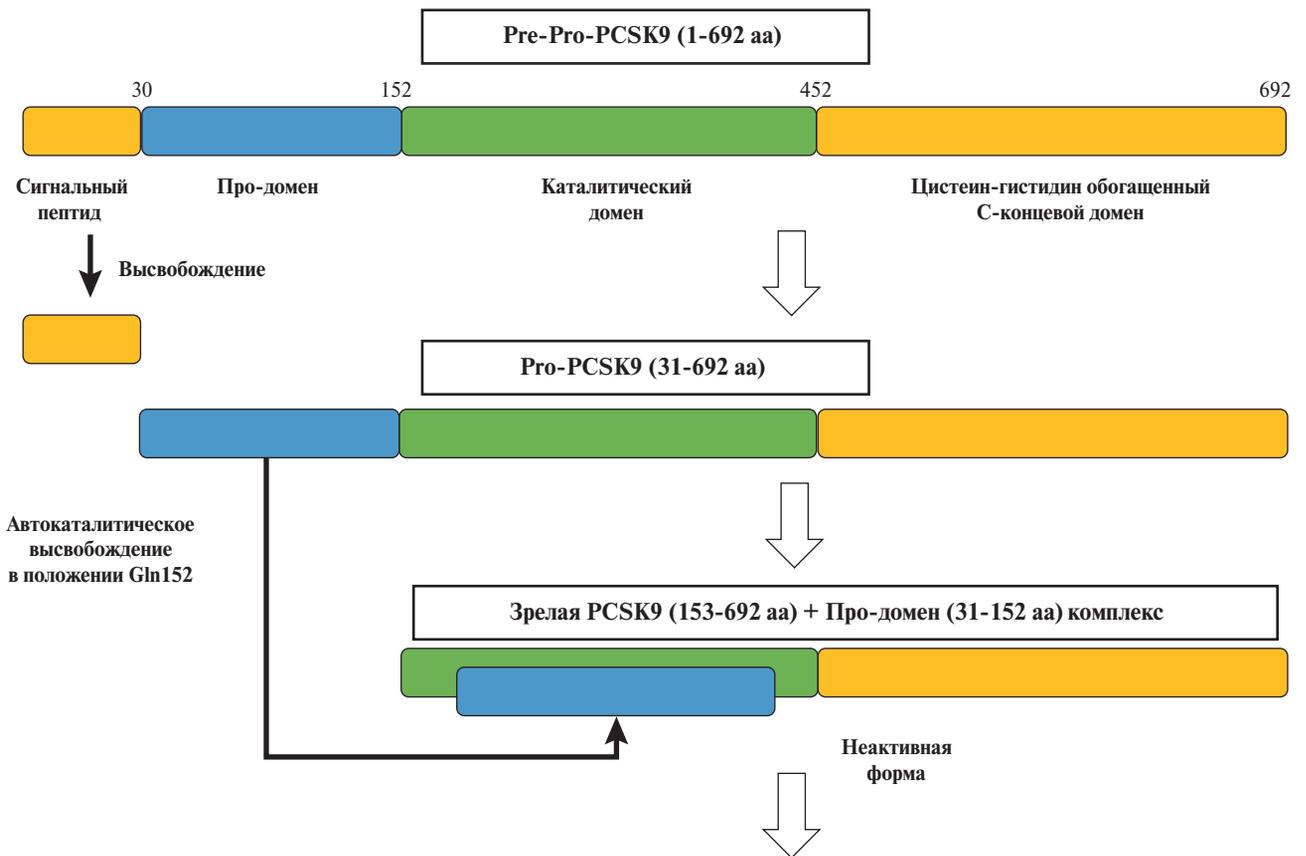


Рис. 1. Синтез белка PCSK9 в эндоплазматическом ретикулуме [24].

Сокращение: PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизина/кексина типа 9.

ниями холестерина. Статины не могут ингибировать эффекты PCSK9, более того, было обнаружено, что для них характерна способность индуцировать экспрессию PCSK9, что, вероятно, может опосредовать рост показателей ХС-ЛНП на фоне терапии статинами [13]. Проведенные исследования показали, что ингибирование PCSK9 приводит к эффективному снижению уровня ХС-ЛНП и ССР [14]. Новый подход к ингибированию активности PCSK9 — использование технологий малых интерферирующих РНК (ми-РНК), одного из наиболее перспективных высокотехнологичных направлений современной медицины. Действие препаратов, основанных на ми-РНК, заключается в блокаде экспрессии определенных генов путем взаимодействия с мРНК перед ее трансляцией. Препараты ми-РНК обладают исключительным потенциалом, позволяющим обеспечить максимальный уровень эффективности и безопасности фармакотерапии. Среди современных гиполлипидемических препаратов в данном ряду можно отметить инклисиран, зарегистрированный в государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации в апреле 2022г¹. Настоящий

обзор посвящен анализу эффективности и безопасности инклисирана у пациентов с высокими значениями ХС-ЛНП.

Роль PCSK9 в повышении уровня ХС-ЛНП и пути ингибирования PCSK9

Стартом изучения роли PCSK9 в генезе гиперхолестеринемии послужили работы, в которых сообщалось о мутациях в гене *PCSK9*, приводящих к повышению функциональной активности данной пропротеинконвертазы и являющихся одной из причин аутосомно-доминантной гиперхолестеринемии — значимого фактора риска ССЗ [15, 16]. Напротив, мутации, выключая функции PCSK9, сопровождаются низким уровнем ХС-ЛНП (14 мг/дл) и оказывают защитное действие в отношении развития АССЗ [17-19].

PCSK9 представляет собой белок, включающий домены, обнаруживаемые в семействе пропротеинконвертазы сериновых протеаз (N-концевой сигнальный пептид и продомен, за которым следуют каталитический домен и C-концевой домен, богатый цистеином). Инициаторами экспрессии гена *PCSK9* являются фактор транскрипции белка 2, связывающего стерол-регулирующие элементы (SREBP-2), и ядерный фактор 1 альфа гепатоцитов (HNF1A); транскрипция и последующий сплайсинг приводят к образованию мРНК PCSK9 [20]. В результате

¹ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7c1c7058-9bb7-42e4-88fc-a9063efc5190&t=.

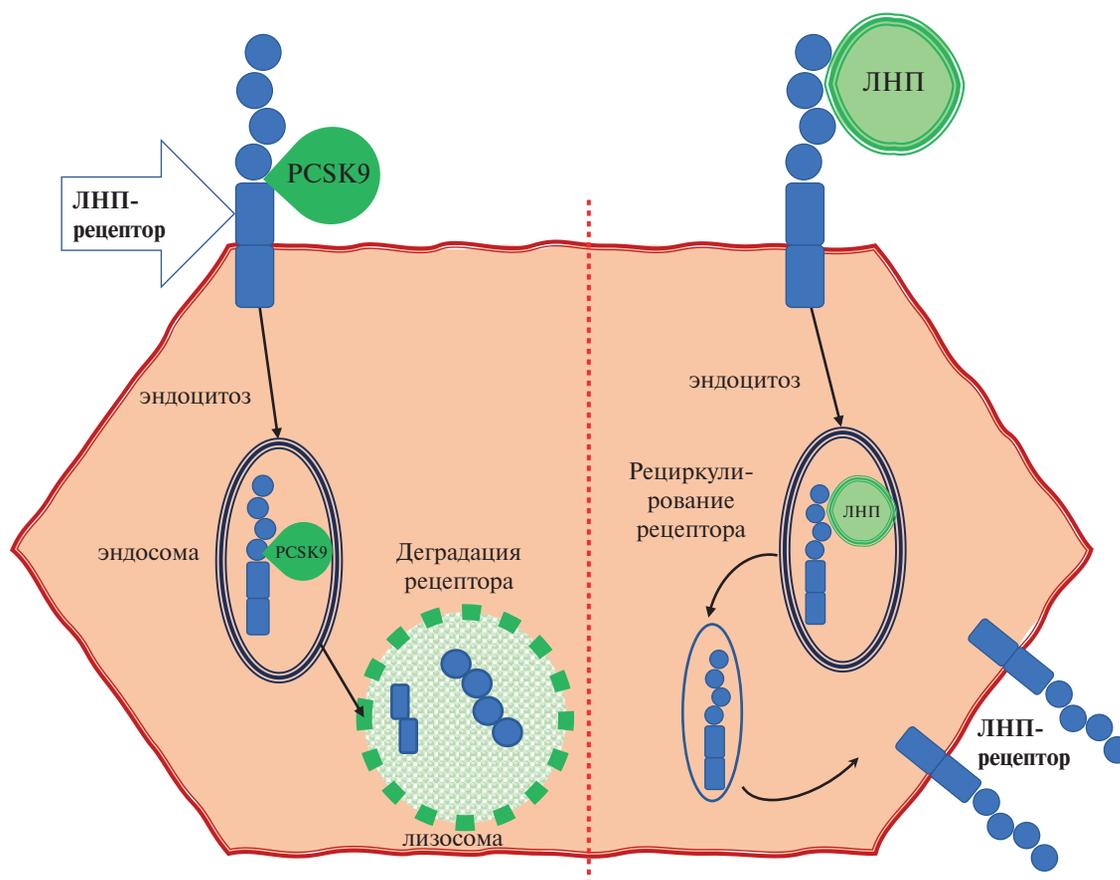


Рис. 2. Механизм действия PCSK9.

Сокращения: ЛНП — липопротеиды низкой плотности, PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизина/кесина типа 9.

трансляции образуется ранний предшественник, pro-PCSK9, далее в эндоплазматическом ретикулуме образуется более зрелый предшественник, pro-PCSK9, поступающий в аппарат Гольджи, где путем гликозилирования и удаления продомена PCSK9 образуется окончательная зрелая форма (рис. 1) [21-23].

PCSK9 включает один пептид (аминокислоты 1-30), продомен (аминокислоты 31-152), каталитический домен (аминокислоты 153-452) и С-концевой домен, богатый цистеином-гистидином (аминокислоты 453-692). В эндоплазматическом ретикулуме происходит автокаталитическое расщепление proPCSK9 с отщеплением продомена и выходом зрелой PCSK9.

PCSK9 повышает уровень циркулирующего ХС-ЛНП путем снижения числа рецепторов к ЛНП в гепатоцитах (рис. 2). Связывание PCSK9 и рецептора ЛНП происходит благодаря взаимодействию с доменом подобного эпидермальному фактору роста повтора А (EGF-A), что ведет к последующей интернализации и деградации рецептора. Аффинитет PCSK9 по отношению к рецептору ЛНП определяет длительность и выраженность повышения уровней ХС-ЛНП в сыворотке крови [25].

В таблице 1 представлены различные пути ингибирования эффектов PCSK9. Среди фармакологических инструментов, прошедших клинические испытания у пациентов с гиперхолестеринемией и зарегистрированных для применения у пациентов с высокими уровнями ХС-ЛНП, необходимо отметить достаточно долго присутствующую на фармацевтическом рынке группу препаратов полностью человеческих моноклональных антител (МАТ) (эволокумаб и алирокумаб) и абсолютно новый препарат, основанный на технологии ми-РНК — инклизиран.

Фармакологические характеристики ингибиторов PCSK9

МАТ

В мировой клинической практике используется два препарата — эволокумаб и алирокумаб — полностью человеческие МАТ. Особенности строения выгодно их отличают от ранее изучавшегося бокоцизумаба (химерного антитела с 3% мышиных последовательностей), от которого производители отказались на поздней стадии разработки из-за частых случаев образования антител против самого препарата [43].

МАТ связываются исключительно с циркулирующей фракцией PCSK9, выключая способность

Таблица 1

Пути ингибирования PCSK9

Механизм	Группа препаратов	Представители
Сайленсинг (молчание) генов, отвечающих за образование PCSK9	Малые интерферирующие РНК	Инклизирин — одобрен FDA в 2021г, зарегистрирован в РФ в 2022г.
	Микро-РНК	Исследования <i>in vitro, in vivo</i> на животных моделях: — miR-552-3p [26], — miR-337-3p [27], — miR-483-5p [28].
	Антисмысловые олигонуклеотиды	BMS-84442, SPC5001, SPC4061 — исследования прекращены, данных клинических исследований 2-3-4 фазы нет [29]. AZD8233 — исследования у здоровых добровольцев [30, 31].
Предотвращение связывания PCSK9 с рецепторами ЛНП	Направленные на PCSK9:	
	Моноклональные антитела	Алирокумаб — одобрен FDA в 2015г, зарегистрирован в РФ в 2016г. Эволокумаб — одобрен FDA в 2015г, зарегистрирован в РФ в 2016г.
	Направленные на рецептор ЛНП:	
	Пептидные препараты (синтетические аналоги подобного эпидермального фактору роста домена А рецептора ЛНП (EGF-A))	TEX-S2_03 — доклинические исследования [32-34].
	Аднектины	BMS-962476 — доклинические исследования [35, 36].
Редактирование генома	Технологии CRISPR (сгруппированные регулярно расположенные короткие палиндромные повторы)	Система CRISPR/Cas — доклинические исследования [37].
	Мегануклеазы	Мегануклеаза, доставляемая аденоассоциированным вирусом — доклинические исследования [38, 39].
	Берберин (ингибитор транскрипции генов PCSK9)	Берберин — данные рандомизированных клинических исследований, включавших пациентов с метаболическими заболеваниями [40].
Запуск образования IgG, обращенных против PCSK9	Нанопилосомная вакцина	L-IFPTA+ — экспериментальные исследования на животных моделях [41, 42].

Сокращения: ЛНП — липопропротеиды низкой плотности, РНК — рибонуклеиновая кислота, РФ — Российская Федерация, CRISPR — clustered regularly interspaced short palindromic repeats — короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами, EGF-A — эпидермальный фактор роста домена А, FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США, IgG — иммуноглобулин G, PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизина/кексина типа 9.

последней к взаимодействию с рецептором ЛНП. В итоге в гепатоците не происходит PCSK9-опосредованной деградации рецептора ЛНП; после стадии погружения в эндосому он выходит обратно на поверхность клетки, сохраняя активность и обеспечивая эффективный захват ЛНП из крови, что в итоге приводит к снижению уровня холестерина. Тем не менее синтез PCSK9 не останавливается, и для эффективного снижения ХС-ЛНП требуется поддерживать постоянный уровень концентрации МАТ в системном кровотоке.

Эволокумаб — человеческий моноклональный иммуноглобулин G, IgG2 [44], алирокумаб — IgG1 [45]. После однократного подкожного введения максимальное ингибирование свободного циркулирующего PCSK9 достигается за 4-8 ч в случае алирокумаба (доза 75 мг или 150 мг, ответ дозозависимый) [46] и за 4 ч в случае эволокумаба [47].

Рекомендованный режим дозирования алирокумаба: начальная доза 75 мг 1 раз в 2 нед. подкожно, далее в зависимости от ответа возможно повышение

до 150 мг 1 раз в 2 нед. (по данным исследований повышение дозы необходимо 43,4% пациентов) [46].

Эволокумаб оказывает равно эффективный эффект при следующих режимах: 140 мг подкожно 1 раз в 2 нед. или 420 мг подкожно 1 раз в мес. [47].

Эффективность МАТ на фоне патологии почек, как было показано в исследованиях, включавших в т.ч. и пациентов, находившихся на гемодиализе, не снижалась [48-50]. Гепатотоксичность не характерна для МАТ, т.к. они не образуют потенциально опасных метаболитов^{2,3}.

Инклизирин

Принципиальным отличием инклизирана от МАТ является его способность выключать синтез PCSK9

² LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Evolocumab. [Updated 2018 Feb 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548469/>.

³ LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Alirocumab. [Updated 2018 Feb 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548190/>.

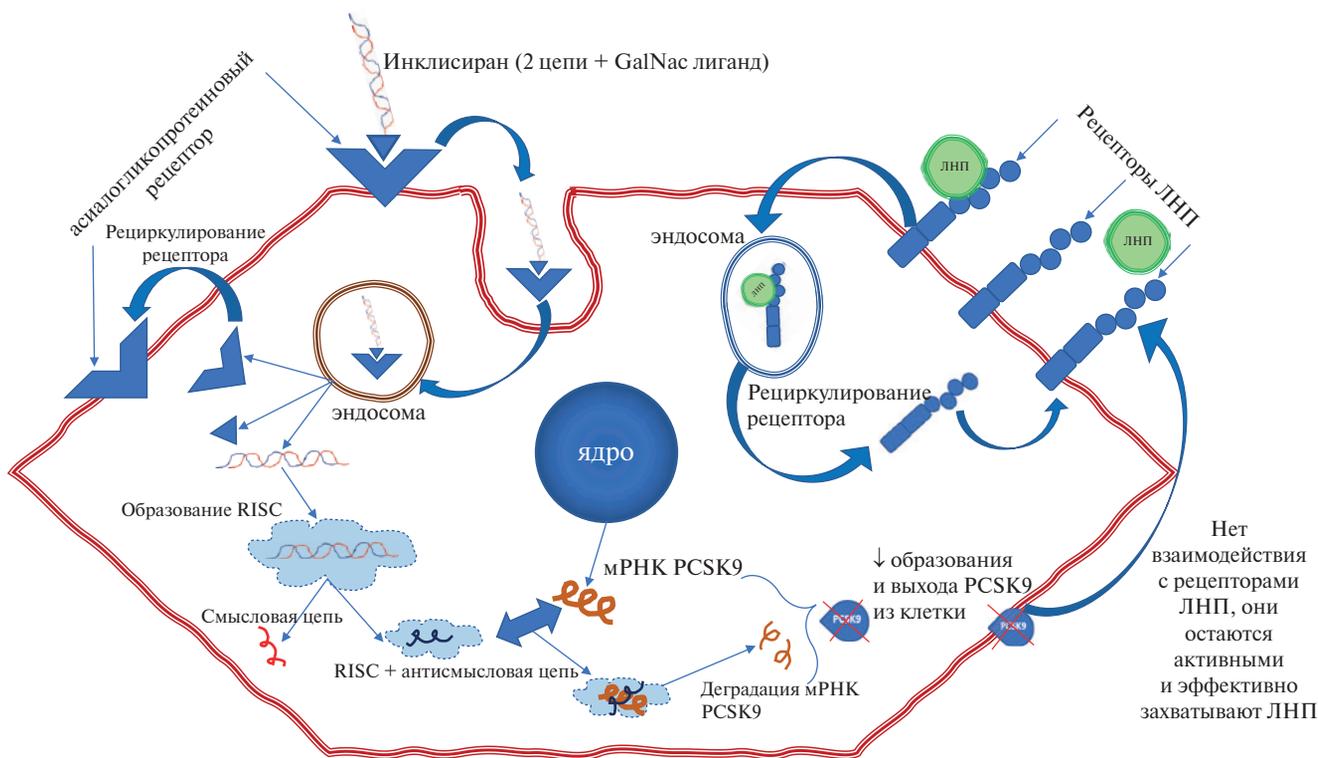


Рис. 3. Механизм действия инклисирана.

Сокращения: ЛНП — липопротеиды низкой плотности, PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизина/кексина типа 9.

в гепатоцитах, что обеспечивает непосредственное устранение основной причины развития гиперхолестеринемии. Как было отмечено в таблице 1, инклисиран представляет собой препарат, действие которого основано на технологии малых интерферирующих РНК и направлено на сайленсинг генов, отвечающих за образование PCSK9. Сайленсинг генов — отрицательная регуляция их экспрессии — включает процессы, ингибирующие транскрипцию генов (метилирование ДНК), а также посттранскрипционные процессы (деградация мРНК с помощью РНК интерференции) [51].

Инклисиран представляет собой синтетическую, химически модифицированную короткоцепочечную ми-РНК длительного действия, специфически связывающуюся с мРНК-предшественником белка PCSK9 и вызывающую его последующую деградацию. Молекула инклисирана состоит из двух комплементарных цепей рибонуклеиновой кислоты: направляющей и сопровождающей цепей. Сопровождающая цепь конъюгирована с трехантенным N-ацетилгалактозаминным (GalNAc) лигандом, служащим для специфического связывания с асиалогликопротеиновым рецептором (ASGPR) гепатоцитов; сродство с гепатоцитами оказывается настолько велико, что через 24 ч после внутривенного введения препарата в сыворотке крови его не обнаруживается [52]. После проникновения в гепатоцит

инклисиран поступает внутрь эндосом, где формируется депо препарата, из эндосом он медленно высвобождается обратно в цитоплазму, где его направляющая цепь связывается с РНК-индуцируемого комплекса выключения гена (RISC — рибонуклеопротеиновый комплекс, служащий матрицей для распознавания комплементарной мРНК-мишени, активации РНКазы и расщепления мРНК-мишени) [53]. Гибридизация с комплементарной мРНК для PCSK9 вызывает ее деградацию, итоговое ограничение трансляции приводит к подавлению синтеза и секреции PCSK9 (рис. 3). Интересно, что RISC остается активным даже после деградации мРНК, что вносит вклад в долгосрочные эффекты инклисирана, заключающиеся в эффективном снижении и внутриклеточной, и внеклеточной фракции PCSK9, повышении активности рецепторов ЛНП и снижении ХС-ЛНП [54-56].

Важно отметить, что инклисиран обеспечивает именно локальное выключение образования PCSK9 в клетках печени и не влияет на его синтез во внепеченочных тканях [57], что определяет как эффективность, так и высокий профиль безопасности данного препарата [58]. В животных моделях было продемонстрировано, что PCSK9 может влиять на секрецию инсулина [59], дефицит PCSK9 на уровне кардиомиоцитов вносил вклад в развитие сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса [60].

Таблица 2

Основные клинические исследования инклисирана

Исследование	Фаза	Первичная конечная точка, опубликованный результат	Популяция	Год завершения исследования
ORION-1 [68]	II	Снижение ХС-ЛНП (среднее): — на 30 день после введения — от 44,5 до 50,5% — на 180 день — от 27,9 до 41,9% (после 1 дозы); от 35,5 до 52,6% (после 2 доз) — на 240 день — от 28,2 до 36,6%	Пациенты с АССЗ, эквивалентами риска АССЗ (диабет 2 типа, СГХС или ФШР >20%) или гиперхолестеринемией, получавшие максимальные дозы статинов/ezetимиба, n=501	2017
ORION-2 [69]	II	Снижение ХС-ЛНП (данные 3 пациентов): — на 90 день — от 11,7% до 33,1% — на 180 день — от 17,5% до 37,0%	Пациенты с ГоСГ, получавшие максимальные дозы статинов/ezetимиба, n=4	2018
ORION-3 ⁵ [70]	II	Снижение ХС-ЛНП на 210 день (среднее) — 51%	АССЗ, эквиваленты риска АССЗ (диабет 2 типа, СГХС или ФШР >20%) или гиперхолестеринемией, n=490	2018 — первичный результат; 2022 — все результаты и анализ безопасности
ORION-4 ⁶	III	Исходы ССЗ	АССЗ, эквиваленты риска АССЗ, n=15000	2024 — первичный результат; 2049 — все результаты и анализ безопасности
ORION-5 ⁷	III	Снижение ХС-ЛНП На 180 день среднее значение наименьших квадратов для группы инклисирана 0,70 (-14,03 до 15,44), для плацебо — 2,39 (-19,98 до 24,75)	ГоСГ (n=53 — 1 часть, 180 дней; n=47 — вторая часть)	2021
ORION-8 ⁸	III (расширение ORION-9, ORION-10, ORION-11)	Снижение ХС-ЛНП	АССЗ, эквиваленты риска АССЗ или ГеСГ, n=3700	2023
ORION-9 [71]	III	Снижение ХС-ЛНП на 510 день — на 39,7%	ГеСГ, n=482	2019
ORION-10 ⁹	III	Снижение ХС-ЛНП на 510 день на 52,3%	АССЗ, n=1561	2019
ORION-11 [72]	III	Снижение ХС-ЛНП на 510 день на 49,9%	АССЗ, эквиваленты риска АССЗ, n=1617	2019
ORION-13 ¹⁰	III	% изменение ХС-ЛНП от исходного уровня до дня 330	Дети от 12 до 17 лет с ГоСГ, n=12	2023 2024
ORION-16 ¹¹	III	% изменение ХС-ЛНП от исходного уровня до дня 330	Дети от 12 до 17 лет с ГеСГ, n=150	2023 2024

Сокращения: АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ГеСГ — гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, ГоСГ — гомозиготная семейная гиперхолестеринемия, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФШР — Фрамингемская шкала риска, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

⁵ <https://www.healio.com/news/cardiology/20190518/orion3-inclisiran-safely-reduces-ldl-by-more-than-50>

⁶ A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease (ORION-4). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03705234. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234>

⁷ https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03851705?V_12&embedded=true

⁸ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03814187>

⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03399370>.

¹⁰ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04659863>.

¹¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04652726>.

Таргетное выключение секреции PCSK9 в гепатоцитах отличает механизм действия инклисирана от механизма действия МАТ, полностью связывающих всю циркулирующую фракцию PCSK9 [61, 62]. Неизбирательное действие МАТ рассматривается некоторыми авторами как потенциально вызывающее вопросы в отношении возможности развития эффектов, не связанных с контролем уровня ХС-ЛНП [57].

Установленный период полувыведения инклисирана составляет 9 ч, что меньше показателей МАТ. Короткий период полувыведения отражает быстрое снижение концентраций препарата в крови за счет его быстрого проникновения внутрь гепатоцитов. Собственно длительность действия инклисирана значительно превосходит таковую для МАТ и среди доступных PCSK9-таргетных препаратов является

максимальной. В связи с длительно персистирующими эффектами инклисирана рекомендован следующий режим дозирования: 284 мг вводится подкожно исходно, затем через 3 мес., после чего переходят на введение 284 мг каждые 6 мес. [63]. После однократного введения инклисирана в течение 6 мес. наблюдается стабильное выраженное снижение PCSK9, более того, исследование продемонстрировало, что снижение сохраняется и далее. По данным Wright RS, et al. (2021) на 510 день снижение PCSK9 составляло 80,9% (95% ДИ: 83,8-78,0%; $p < 0,001$) [64]. Указанное снижение PCSK9 коррелирует со стабильным снижением ХС-ЛНП и приводит к выраженному клиническому ответу.

Оценка фармакокинетических и фармакодинамических параметров инклисирана у пациентов с патологией печени обнаружила, что несмотря на повышение концентрации препарата на фоне печеночной недостаточности легкой и средней степени тяжести, отсутствует необходимость в коррекции режима дозирования, параметры эффективности и безопасности препарата не меняются [65]. В случае почечной недостаточности легкой, средней и тяжелой степени аккумуляции препарата не наблюдалось, эффективность и безопасность препарата не имели отличий от таковых у пациентов с нормальной функцией почек, что позволяет его применять у больных, находящихся на гемодиализе [66].

Инклисиран разрушается под действием эндонуклеаз и не является ни субстратом, ни индуктором, ни ингибитором ферментов системы цитохрома P450, что является основой отсутствия рисков лекарственных взаимодействий в случае комбинированной терапии.

Инновационный механизм действия инклисирана привлекает внимание к вопросам безопасности его применения. Обширные данные, полученные как в доклинических, так и в клинических исследованиях, свидетельствуют об отсутствии любых иных изменений со стороны клеток и генетического материала за исключением целевого выключения синтеза PCSK9 в гепатоцитах. Не было отмечено и изменений лабораторных показателей (анализировались данные печеночных проб, креатинфосфокиназы, С-реактивного белка, гематологические показатели), а также изменений концентраций и фракций различных цитокинов (интерферонов α и γ , интерлейкинов 6 и 12, фактора некроза опухоли α и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора) [67].

Эффективность и безопасность PCSK9-таргетной терапии: данные клинических исследований

Инклисиран появился на фармацевтическом рынке позже, чем МАТ, его исследования I/II фазы проводились в 2014-2018гг, III фазы — в 2017-2019гг, в 2020г препарат был разрешен к применению в США и Европе, в 2021г — в США, в 2022г — в России.

Информация об основных клинических исследованиях представлена в таблице 2.

Завершенные исследования, реализованные в программе ORION, свидетельствуют о высоком уровне эффективности инклисирана в отношении снижения ХС-ЛНП и подавления синтеза PCSK9. Важно отметить, что выраженный эффект в отношении ХС-ЛНП сохраняется спустя длительный промежуток времени, на что указывают значения, продемонстрированные в исследованиях на 240 и 510 дни. Объединенный анализ исследований ORION-9, 10 и 11 (всего 3660 пациентов ($n=482$, $n=1561$ и $n=1617$, соответственно, для каждого из исследований) показал, что на 510 день после приема инклисирана скорректированное на плацебо снижение ХС-ЛНП составило 50,7% (95% ДИ: 52,9-48,4%; $p < 0,0001$), аналогичный показатель для периода с 90 по 540 день составил 50,5% (95% ДИ: 52,1-48,9%; $p < 0,0001$). При этом анализ нежелательных явлений (НЯ) обнаружил высокий уровень безопасности; единственными НЯ, достоверно чаще возникавшими при применении инклисирана в сравнении с плацебо, были местные, преимущественно легкие, реакции в месте инъекции (5,0% vs 0,7%) [64]. По данным ORION-10 снижение уровня аполипопротеина В (АпоВ) составило 43,1%, триглицеридов — 12,6%, липопротеина (а) — 25,6%, при этом повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности составило 5,1% по сравнению с плацебо [72]. В исследовании ORION-11 снижение соответствующих параметров составило 38,9%, 7,0% и 18,6%, при этом повышение холестерина липопротеидов высокой плотности было равно 6,1% [72].

Метаанализ 3 рандомизированных клинических исследований (РКИ) продемонстрировал, что инклисиран по сравнению с плацебо снижал уровень ХС-ЛНП на 51% ($p < 0,001$), уровень триглицеридов — на 37%, аполипопротеина В — на 41% ($p < 0,001$). Также было установлено, что инклисиран ассоциировался со снижением на 24% частоты серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий. Профиль безопасности в итоге был охарактеризован как высокий: различия в НЯ, нарушениях показателей функции печени или уровнях креатинкиназы между группами инклисирана и плацебо отсутствовали, единственными НЯ, характерными для препарата, были легкие местные НЯ, возникавшие в месте инъекции [73].

В настоящее время доступны результаты обзоров и метаанализов, сравнивающих эффективность инклисирана, МАТ и других гиполипидемических препаратов. Так, систематический обзор и сетевой метаанализ Huang YT, et al. (2022) включал 22 исследования ($n=42786$), посвященных эффективности применения ингибиторов PCSK9 у пациентов с гиперхолестеринемией на фоне терапии статинами [74].

Таблица 3

RR смертности от всех причин и серьезных НЯ при приеме МАТ и инклисирана [78]

Препарат	Смертность от всех причин (RR, 95% ДИ)	Серьезные НЯ (RR, 95% ДИ)
В сравнении с плацебо		
Алирокумаб	0,84 (0,73-0,97)	0,94 (0,90-0,99)
Эволокумаб	1,04 (0,91-1,18)	1,00 (0,96-1,04)
Инклисиран	1,00 (0,58-1,72)	0,92 (0,81-1,04)
В сравнении с алирокумабом		
Эволокумаб	1,24 (1,02-1,50)	1,06 (1,00-1,13)
Инклисиран	1,18 (0,67-2,08)	0,98 (0,85-1,12)
В сравнении с эволокумабом		
Инклисиран	0,96 (0,55-1,68)	0,92 (0,80-1,05)

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, НЯ — нежелательные явления, RR — относительный риск.

Таблица 4

Показания к применению инклисирана

EMA, 2020г ¹²	NICE, 2021г ¹³	FDA, 2021г ¹⁴
Первичная гиперхолестеринемия или смешанная у взрослых пациентов: • комбинация со статинами при недостижении целевых значений ХС-ЛНП на фоне максимальных доз статинов или других гиполипидемических препаратов; • монотерапия или комбинация с другими гиполипидемическими препаратами кроме статинов при непереносимости последних/при противопоказаниях к статинам.	Первичная гиперхолестеринемия или смешанная у взрослых пациентов при условии: Анамнез следующих сердечно-сосудистых событий: • Острый коронарный синдром • Операции по реваскуляризации • Ишемическая болезнь сердца • Ишемический инсульт • Заболевания периферических артерий И • ХС-ЛНП постоянно $\geq 2,6$ ммоль/л, несмотря на максимальные дозы гиполипидемических препаратов, включая статины.	Взрослые с ГеСГ или клиникой АССЗ, требующие дополнительного снижения ХС-ЛНП: • Дополнение к диете и максимальным дозам статинов.

Сокращения: АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ГеСГ — гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

¹² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqvio>.

¹³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta733>.

¹⁴ <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-add-therapy-lower-cholesterol-among-certain-high-risk-adults>.

Результаты продемонстрировали выраженную эффективность и инклисирана, и МАТ в снижении ХС-ЛНП, уровня аполипопротеина В и липопротеина (а) в сравнении с эзетимибом или плацебо. Интересны результаты еще одного систематического обзора и сетевого метаанализа 2022г, оценивавшего эффективность добавления ингибиторов PCSK9 к максимально переносимым дозам статинов (48 РКИ длительностью ≥ 12 нед.) [75]. Его результаты обнаружили превосходство инклисирана и МАТ в отношении снижения ХС-ЛНП по сравнению с различными дозами бемпедоевой кислоты и эзетимибом.

Аналогичные тенденции были продемонстрированы в сетевом метаанализе Burnett H, et al. (2022), обнаружившем, что инклисиран, эволокумаб и алирокумаб значительно превосходили плацебо, бемпедоевую кислоту и эзетимиб в снижении уровня ХС-ЛНП. При этом эффективность инклисирана

была сопоставима с алирокумабом (средняя разница: 0,78%; 95% ДИ: -8,35-9,88). Средняя разница эффективности между эволокумабом и инклисираном составила 8,16% (95% ДИ: -1,82-18,49) [76].

По данным метаанализа Talasaz AH, et al. (2021) эффективность инклисирана и МАТ в снижении ХС-ЛНП у пациентов с ССЗ была установлена на уровне 51% (95% ДИ: 61-41%) [77]. Также было установлено, что все указанные ингибиторы PCSK9 способствовали снижению рисков комбинированных исходов инфаркта миокарда, инсульта и смерти от ССЗ (ОР: 0,80; 95% ДИ: 0,73-0,87).

Помимо изучения количественных изменений параметров липидного профиля с участием МАТ и инклисирана были выполнены и исследования, позволяющие оценить отдаленные исходы у пациентов с гиперхолестеринемией и ССЗ. Инклисиран подтвердил свою эффективность в метаанализе

Таблица 5

Характеристики МАТ и инклизирана

Параметр	Алирокумаб ^{15,16}	Эволокумаб ^{17,18}	Инклизиран ^{19,20}
Показания	Первичная и смешанная гиперхолестеринемия АССЗ	Первичная и смешанная гиперхолестеринемия ГоСГ АССЗ	Первичная и смешанная гиперхолестеринемия АССЗ ²¹
Доступные дозы	75 мг 150 мг 300 мг	140 мг 420 мг	284 мг
Режим дозирования	75 мг п/к 1 раз в 2 нед. При необходимости снизить ХС-ЛНП >60%: 150 мг п/к 1 раз в 2 нед. или 300 мг 1 раз в 4 нед.	140 мг п/к 1 раз в 2 нед. 420 мг п/к 1 раз в мес. При ГоСГ: старт с 420 мг п/к 1 раз в мес., при недостаточном ответе через 12 нед. — 420 мг п/к 1 раз в 2 нед.	284 мг п/к в первый день, затем 284 мг п/к через 3 мес., далее по 284 мг каждые 6 мес. Важно: инклизиран можно вводить сразу после введения последней дозы МАТ, рекомендовано введение не позже, чем через 2 нед. после последней дозы МАТ
Противопоказания	Гиперчувствительность (частота — 8,1%)	Гиперчувствительность (частота — 5,1%) ²²	Нет Исследования не обнаружили проявлений системной гиперчувствительности
Частота образования антител к препарату	5,1% [95]	0,3%	1,7%

Сокращения: АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ГоСГ — гомозиготная семейная гиперхолестеринемия, МАТ — моноклональные антитела, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

¹⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praluent-epar-product-information_en.pdf.

¹⁶ Общая характеристика лекарственного препарата Пралуэнт. ЛП-000321-160522 (РГ-РУ).

¹⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/repatha-epar-product-information_en.pdf.

¹⁸ Инструкция по медицинскому применению препарата Пената. ЛП-003574-031121.

¹⁹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/leqvio-epar-public-assessment-report_en.pdf.

²⁰ Общая характеристика лекарственного препарата Сибрава. РУ ЛП-№(000689)-(РГ-РУ).

²¹ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214012lbl.pdf.

²² <https://www.repathahcp.com/about-repatha>.

Khan SA, et al. (2020) РКИ ORION-9, 10, 11, где было установлено снижение конечной точки MACE, которая включала в себя кардиальную смерть и любые симптомы остановки сердца, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт на 24% [73]. Влияние препаратов на возможное снижение смертности от всех причин было продемонстрировано в метаанализе Wang X, et al. (2022) [78], включавшем 9 исследований и 54311 пациентов (5 исследований — алирокумаб vs контроля, 2 исследования — эволокумаб vs контроля, 2 — инклизиран vs контроля). Анализ продемонстрировал следующие значения RR смертности от всех причин по сравнению с контролем: алирокумаб — 0,83 (95% ДИ: 0,72-0,95), инклизиран — 1,00 (95% ДИ: 0,58-1,73), эволокумаб — 1,04 (95% ДИ: 0,91-1,18). Для повышения достоверности результатов авторами были проведены расчеты после исключения из анализа данных пациентов с гетерозиготной СГХС (ODYSSEY LONG TERM). Полученные результаты ОР смертности от всех причин продемонстрировали значения, близкие с теми, что были получены в общем анализе. ОР возникновения серьезных НЯ обнаружил минимальное значение в случае инклизирана (табл. 3).

Место МАТ и инклизирана в клинической практике

Необходимость в дополнительных инструментах гиполипидемической терапии привела к достаточно быстрому включению МАТ и инклизирана в существующие режимы ведения пациентов с первичной гиперхолестеринемией, смешанной гиперхолестеринемией, а также у пациентов с АССЗ. Важным условием начала применения указанных препаратов является недостижение пациентами целевых значений ХС-ЛНП при приеме максимально переносимых доз статинов. Также одним из показаний может быть непереносимость статинов или возникновение на фоне их приема НЯ, требующих отмены препарата. В таблице 4 представлены рекомендации Европейского медицинского агентства, ЕМА, Национального института здравоохранения и передового опыта, NICE (Великобритания) и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), отражающие место инклизирана в клинической практике.

Сравнительные показания, противопоказания и режимы дозирования МАТ и инклизирана представлены в таблице 5.

В отношении противопоказаний для применения инклизирана и МАТ существует единственное — гиперчувствительность. Имеющиеся данные указывают на несколько большую частоту аллергических реакций при применении алирокумаба. Следующим важным параметром безопасности, имеющим в свою очередь влияние на эффективность, является возможность образования антител против лекарственного препарата, максимально выраженная в случае алирокумаба (5,1%) [79]. Образование подобных антител может иметь потенциал для снижения эффективности препарата или возникновения специфических иммунологических НЯ при его длительном регулярном и относительно частом использовании (инъекции 1 в 2 нед. или 1 в мес., в случае МАТ) [80].

Обсуждение

Ингибирование PCSK9 предоставляет дополнительные возможности эффективного снижения ХС-ЛНП. "Золотой стандарт" гиполлипидемической терапии — статины — не всегда позволяют достичь целевых значений параметров липидного спектра, даже при условии применения в максимально переносимых дозах. В то же время максимальные дозы статинов несут определенный риск возникновения ряда НЯ, в т.ч. серьезных. Согласно данным метаанализа 62 РКИ (n=120456, период наблюдения в среднем 3,9 лет) прием статинов ассоциировался с повышенным риском мышечных симптомов (21 исследование, отношение шансов (ОШ): 1,06; 95% ДИ: 1,01-1,13), нарушений функций печени (21 исследование, ОШ: 1,33; 95% ДИ: 1,12-1,58), почечной недостаточности (8 исследований, ОШ: 1,14; 95% ДИ: 1,01-1,28), глазными симптомами (6 исследований, ОШ: 1,23; 95% ДИ: 1,04-1,47) [81]. В метаанализе 84 РКИ (n=246706) было выполнено сравнение параметров безопасности статинов, эзетимиба и ингибиторов PCSK9, результаты обнаружили повышение рисков НЯ именно при приеме статинов: значительное увеличение уровней аланинаминотрансферазы (ОШ: 1,89; 95% ДИ: 1,42-2,51) и креатинкиназы (ОШ: 1,45; 95% ДИ: 1,09-1,93). Также данный метаанализ выявил возрастание риска развития СД при приеме статинов (ОШ: 1,13; 95% ДИ: 1,02-1,26) [82]. Установлено, что профиль безопасности ингибиторов PCSK9 значительно превосходит таковой для статинов; наиболее распространенными НЯ являются местные, связанные с подкожным введением препаратов. Их частота при применении алирокумаба по разным данным составляет от 3,8% [49] до 16% согласно данным реальной клинической практики [82]; для эволокумаба — от 2,2% [83] до 12% [82]; для инклизирана — от 3% [56] до 8,2% [82].

Эффективность МАТ в снижении ХС-ЛНП, выраженная в средней разнице между исходным значением и конечным, для алирокумаба составляет

51,29%, для эволокумаба — 53,99% [84]. Эти данные были получены в метаанализе 45 РКИ длительностью от 8 до 134 нед. В работах, посвященных инклизирану, стоит отметить объединенный анализ исследований ORION-9, 10 и 11, каждое из которых оценивало разницу между исходным ХС-ЛНП и его значением на 510 день. Степень гомогенности объединенной выборки в данном случае была большей, чем в работах, посвященных МАТ, а результаты продемонстрировали снижение ХС-ЛНП, равное 50,7% (95% ДИ: 52,9-48,4%; p<0,0001) [65]. Согласно объединенному анализу результатов исследований ORION-10 и 11 доля пациентов, у которых снижение ХС-ЛНП составило >50%, в случае инклизирана была равна 86,6% [65], в случае применения МАТ результаты переменны, так, в работе Raal F (2012) снижение ХС-ЛНП ≥50% отмечалось лишь у 52% пациентов, принимавших эволокумаб [85], по данным же исследования FOURIER данный показатель составлял ~90% [86].

Важно отметить, что как МАТ, так и инклизиран в большинстве случаев рекомендуют использовать в комбинации с максимально переносимыми дозами статинов. В случае назначения двух и более препаратов врач всегда должен оценивать возможный риск возникновения лекарственных взаимодействий. Ни МАТ, ни инклизиран не являются ни субстратами, ни индукторами, ни ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 или транспортных белков (MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OCT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2k и BSEP), соответственно, риск фармакокинетических взаимодействий является практически близким к нулю. Но с точки зрения фармакодинамических лекарственных взаимодействий стоит отметить возможное снижение эффективности МАТ в случае их применения вместе со статинами. Объяснением является способность статинов индуцировать экспрессию PCSK9, вследствие чего возможно снижение системного воздействия МАТ, вводимых в терапевтических дозах. Так, по сравнению с монотерапией алирокумабом его применение в комбинации со статинами приводило к снижению системного воздействия на 40%, в комбинации с фибратами — на 35%⁴. Определенный повод для беспокойства представляет опубликованный в 2022г случай снижения эффективности эволокумаба после введения второй дозы мРНК вакцины от новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [87].

В отношении отдаленных исходов, таких как смертность от всех причин и смертность от ССЗ, ингибиторы PCSK9 продемонстрировали положительное воздействие. Согласно последним данным, среди от-

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praluent-epar-product-information_en.pdf.

даленных исходов в популяции пациентов, принимающих гиполипидемические препараты, необходимо учитывать риск развития СД. В работе Mansi I, et al. (2015) сравнивался риск развития СД у пациентов, использовавших статины для первичной профилактики, и у не принимавших эти препараты, период оценки — с 2005г по 2012г [88]. Результаты обнаружили более высокий риск возникновения СД (ОШ: 1,87; 95% ДИ: 1,67-2,01), СД с осложнениями (ОШ: 2,50; 95% ДИ: 1,88-3,32), а также ожирения на фоне приема статинов (ОШ 1,14; 95% ДИ: 1,04-1,25). Позднее выполненный систематический обзор, включивший данные почти 2 млн пациентов, получавших аторвастатин, также предположил наличие связи между приемом данного статина и возникновением СД [89]. Сетевой анализ 10 баз данных реальной клинической практики (2022г) обнаружил, что больший риск возникновения СД был связан с приемом аторвастатина, либо розувастатина, меньший — с приемом питавастатина [90]. В метаанализе 23 РКИ (n=65957), посвященных оценке рисков развития СД при приеме МАТ, существенных отличий по отношению к контролю продемонстрировано не было [91]. В случае инклизирана опубликованные данные не обнаружили риска развития СД; более полная информация по отдаленным исходам ожидается после публикации результатов исследования ORION-4. Тем не менее полученные за 18 мес. непрерывного использования препарата сведения (ORION-11) свидетельствуют о его безопасности в отношении рисков развития СД: в группе инклизирана СД развился в 10,9% случаев, в группе плацебо — в 11,7% (ОР: 0,9; 95% ДИ: 0,7-1,2) [92].

Важным параметром, определяющим эффективность терапии, является приверженность пациента выполнению врачебных назначений. Среди гиполипидемических препаратов наименьшая приверженность терапии характерна для статинов: около половины всех пациентов не придерживаются необходимого режима назначений, либо вообще прекращают прием препаратов в течение 1 года [93]. Режим вве-

дения МАТ — введение 1 раз в 2 нед. подкожно — является достаточно удобным, но, как показывает клиническая практика, приверженность пациентов в данном случае все равно остается достаточно серьезной проблемой: по данным Hines DM, et al. 42,6% пациентов прекращают прием алирокумаба или эволокумаба в течение 180 дней после начала терапии [94]. Режим введения инклизирана в долгосрочной перспективе — 1 раз в 6 мес. — может стать ключом к достижению практически 100% приверженности пациента гиполипидемической терапии; в данном случае возможно обеспечить более качественный контроль за выполнением врачебных назначений, совмещая регулярные визиты к лечащему врачу и выполнение подкожной инъекции [95].

Заключение

Подавление синтеза PCSK9 в гепатоцитах, осуществляемое инклизираном, представляет дополнительные возможности достижения целевых значений ХС-ЛНП, улучшая прогнозы пациентов с гиперхолестеринемией. Инклизиран позволяет обеспечить стойкое снижение ХС-ЛНП на $\geq 50\%$ к достигнутому ранее эффекту на статинах у абсолютного большинства пациентов, приближая значения параметров липидного профиля к целевым. Сравнительный анализ МАТ и инклизирана позволяет предположить большую степень безопасности последнего. Режим дозирования инклизирана 1 раз в 6 мес. может способствовать достижению максимально высоких значений приверженности пациентов гиполипидемической терапии. Таким образом, инклизиран может быть рекомендован к широкому применению у пациентов, не достигающих целевых значений ХС-ЛНП на фоне применения стандартной гиполипидемической терапии.

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

Литература/References

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- Tsao CW, Aday AW, Almarazoo ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2022;145(8):e153-e639. doi:10.1161/CIR.0000000000001052.
- Perak AM, Ning H, de Ferranti SD, et al. Long-Term Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in US Adults With the Familial Hypercholesterolemia Phenotype. *Circulation.* 2016;134(1):9-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022335.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(24):3168-209. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.002.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140(11):e596-e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678.
- Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, et al. Efficacy and Safety of Further Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients Starting With Very Low Levels: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2018;3(9):823-8. doi:10.1001/jamacardio.2018.2258.
- Virani SS, Kennedy KF, Akeroyd JM, et al. Variation in lipid-lowering therapy use in patients with low-density lipoprotein cholesterol ≥ 190 mg/dL: insights from the National Cardiovascular Data Registry-Practice Innovation and Clinical Excellence Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2018;11:e004652. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004652.
- Nanna MG, Wang TY, Xiang Q, et al. Sex Differences in the Use of Statins in Community Practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019;12(8):e005562. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005562.
- Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2012;11(4):70-8. (In Russ.) Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике

- в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(4):70-8. doi:10.15829/1728-8800-2012-4-70-78.
10. Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):62-7. (In Russ.) Мешков А. Н., Ершова А. И., Деев А. И. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):62-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
 11. Wong ND, Zhao Y, Quek RGW, et al. Residual atherosclerotic cardiovascular disease risk in statin-treated adults: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Clin Lipidol*. 2017;11(5):1223-33. doi:10.1016/j.jacl.2017.06.015.
 12. Barter PJ, Rye KA. New Era of Lipid-Lowering Drugs. *Pharmacol Rev*. 2016;68(2):458-75. doi:10.1124/pr.115.012203.
 13. Dong B, Wu M, Li H, et al. Strong induction of PCSK9 gene expression through HNF1alpha and SREBP2: mechanism for the resistance to LDL-cholesterol lowering effect of statins in dyslipidemic hamsters. *J Lipid Res*. 2010;51(6):1486-95. doi:10.1194/jlr.M003566.
 14. Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, et al. Systematic review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139:e1144-e1161. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.004.
 15. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):154-6. doi:10.1038/ng1161.
 16. Poirier S, Mayer G, Benjannet S, et al. The proprotein convertase PCSK9 induces the degradation of low density lipoprotein receptor (LDLR) and its closest family members VLDLR and ApoER2. *J Biol Chem*. 2008;283(4):2363-72. doi:10.1074/jbc.M708098200.
 17. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet*. 2006;79(3):514-23. doi:10.1086/507488.
 18. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet*. 2005;37(2):161-5. doi:10.1038/ng1509.
 19. Berge KE, Ose L, Leren TP. Missense mutations in the PCSK9 gene are associated with hypocholesterolemia and possibly increased response to statin therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(5):1094-100. doi:10.1161/01.ATV.0000204337.81286.1c.
 20. Kuzmich N, Andresyuk E, Porozov Y, et al. PCSK9 as a Target for Development of a New Generation of Hypolipidemic Drugs. *Molecules*. 2022;27(2):434. doi:10.3390/molecules27020434.
 21. Strom TB, Tveten K, Leren TP. PCSK9 acts as a chaperone for the LDL receptor in the endoplasmic reticulum. *Biochem. J*. 2014;457:99-105. doi:10.1042/BJ20130930.
 22. Norata GD, Tavori H, Pirillo A, et al. Biology of proprotein convertase subtilisin kexin 9: Beyond low-density lipoprotein cholesterol lowering. *Cardiovasc. Res*. 2016;112:429-42. doi:10.1093/cvr/cwv194.
 23. Han B, Eacho PI, Knierman MD, et al. Isolation and characterization of the circulating truncated form of PCSK9. *J Lipid Res*. 2014;55:1505-14. doi:10.1194/jlr.M049346.
 24. Nishikido T, Ray KK. Non-antibody Approaches to Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 Inhibition: siRNA, Antisense Oligonucleotides, Adnectins, Vaccination, and New Attempts at Small-Molecule Inhibitors Based on New Discoveries. *Front Cardiovasc Med*. 2019;5:199. doi:10.3389/fcvm.2018.01099.
 25. Pandit S, Wisniewski D, Santoro JC, et al. Functional analysis of sites within PCSK9 responsible for hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 2008;49(6):1333-43. doi:10.1194/jlr.M800049-JLR200.
 26. Ma N, Fan L, Dong Y, et al. New PCSK9 inhibitor miR-552-3p reduces LDL-C via enhancing LDLR in high fat diet-fed mice. *Pharmacol Res*. 2021;167:105562. doi:10.1016/j.phrs.2021.105562.
 27. Xu X, Dong Y, Ma N, et al. miR-337-3p lowers serum LDL-C level through targeting PCSK9 in hyperlipidemic mice. *Metabolism*. 2021;119:154768. doi:10.1016/j.metabol.2021.154768.
 28. Dong J, He M, Li J, et al. microRNA-483 ameliorates hypercholesterolemia by inhibiting PCSK9 production. *JCI Insight*. 2020;5(23):e143812. doi:10.1172/jci.insight.143812.
 29. Chaudhary R, Garg J, Shah N, et al. PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy. *World J Cardiol*. 2017;9(2):76-91. doi:10.4330/wjc.v9.i2.76.
 30. Rekić D, Azarov I, Knöchel J, et al. AZD8233 antisense oligonucleotide targeting PCSK9 does not prolong QT interval. *Br J Clin Pharmacol*. 2022. doi:10.1111/bcp.15425.
 31. Gennemark P, Walter K, Clemmensen N, et al. An oral antisense oligonucleotide for PCSK9 inhibition. *Sci Transl Med*. 2021;13(593). doi:10.1126/scitranslmed.abe9117.
 32. Tomblin BJ, Lammi C, Lawrence N, et al. Engineered EGF-A Peptides with Improved Affinity for Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9). *ACS Chem Biol*. 2021;16(2):429-39. doi:10.1021/acscchembio.0c00991.
 33. Cariou B, Dijk W. EGF-A peptides: A promising strategy for PCSK9 inhibition. *Atherosclerosis*. 2020;292:204-6. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.1.010.
 34. Valenti V, Noto D, Giammanco A, et al. PCSK9-D374Y mediated LDL-R degradation can be functionally inhibited by EGF-A and truncated EGF-A peptides: An in vitro study. *Atherosclerosis*. 2020;292:209-14. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.009.
 35. Mitchell T, Chao G, Sitkoff D, et al. Pharmacologic profile of the Adnectin BMS-962476, a small protein biologic alternative to PCSK9 antibodies for low-density lipoprotein lowering. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;350(2):412-24. doi:10.1124/jpet.114.214221.
 36. Stein EA, Kasichayanula S, Turner T, et al. LDL cholesterol reduction with BMS-962476, an adnectin inhibitor of PCSK9: results of a single ascending dose study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:A1372. doi:10.1016/S0735-1097(14)61372-3.
 37. Katzmann JL, Cupido AJ, Laufs U. Gene Therapy Targeting PCSK9. *Metabolites*. 2022;12(1):70. doi:10.3390/metabo12010070.
 38. Wang L, Smith J, Breton C, et al. Meganuclease targeting of PCSK9 in macaque liver leads to stable reduction in serum cholesterol. *Nat Biotechnol*. 2018;36(8):717-25. doi:10.1038/nbt.4182.
 39. Wang L, Breton C, Warzecha CC, et al. Long-term stable reduction of low-density lipoprotein in nonhuman primates following in vivo genome editing of PCSK9. *Mol Ther*. 2021;29(6):2019-29. doi:10.1016/j.ymthe.2021.02.020.
 40. Ye Y, Liu X, Wu N, et al. Efficacy and Safety of Berberine Alone for Several Metabolic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Front Pharmacol*. 2021;12:653887. doi:10.3389/fphar.2021.653887.
 41. Momtazi-Borojeni AA, Jaafari MR, Badiee A, et al. Therapeutic effect of nanoliposomal PCSK9 vaccine in a mouse model of atherosclerosis. *BMC Med*. 2019;17(1):223. doi:10.1186/s12916-019-1457-8.
 42. Momtazi-Borojeni AA, Jaafari MR, Banach M, et al. Pre-Clinical Evaluation of the Nanoliposomal antiPCSK9 Vaccine in Healthy Non-Human Primates. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(7):749. doi:10.3390/vaccines9070749.
 43. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al. SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;376:1527-39. doi:10.1056/NEJMoa1701488.
 44. Kasichayanula S, Grover A, Emery MG, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Evolocumab, a PCSK9 Inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(7):769-79. doi:10.1007/s40262-017-0620-7.
 45. Manniello M, Pisano M. Alirocumab (Praluent): First in the New Class of PCSK9 Inhibitors. *P T*. 2016;41(1):28-53.
 46. Langslet G, Hovingh GK, Guyton JR, et al. Regional Variations in Alirocumab Dosing Patterns in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia During an Open-Label Extension Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020;34(4):515-23. doi:10.1007/s10557-020-06984-0.
 47. Wasserman SM, Sabatine MS, Koren MJ, et al. Comparison of LDL-C Reduction Using Different Evolocumab Doses and Intervals: Biological Insights and Treatment Implications. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018;23(5):423-32. doi:10.1177/1074248418774043.
 48. East C, Bass K, Mehta A, et al. Alirocumab and Lipid Levels, Inflammatory Biomarkers, Metabolomics, and Safety in Patients Receiving Maintenance Dialysis: The ALIROCUMAB in DIALYSIS Study (A Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Biweekly Alirocumab in Patients on a Stable Dialysis Regimen). *Kidney Med*. 2022;4(7):100483. doi:10.1016/j.xkme.2022.100483.
 49. Tuñón J, Steg PG, Bhatt DL, et al. ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2020;41(42):4114-23. doi:10.1093/eurheartj/ehaa498.
 50. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(23):2961-70. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.513. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(8):1162-6.
 51. Weinberg MS, Morris KV. Transcriptional gene silencing in humans. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(14):6505-17. doi:10.1093/nar/gkw139.
 52. Nishikido T, Ray KK. Inclisiran for the treatment of dyslipidemia. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2018;27:287-94. doi:10.1080/13543784.2018.1442435.
 53. Pratt AJ, MacRae IJ. The RNA-induced silencing complex: a versatile gene-silencing machine. *J Biol Chem*. 2009;284(27):17897-901. doi:10.1074/jbc.R900012200.
 54. Dyrbuš K, Gašior M, Penson P, et al. Inclisiran-New hope in the management of lipid disorders? *J Clin Lipidol*. 2020;14(1):16-27. doi:10.1016/j.jacl.2019.1.001.
 55. Brandts J, Ray KK. Small interfering RNA to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9: transforming LDL-cholesterol-lowering strategies. *Curr Opin Lipidol*. 2020;31(4):182-6. doi:10.1097/MOL.0000000000000691.
 56. Merčep I, Frišić N, Strikić D, et al. Advantages and Disadvantages of Inclisiran: A Small Interfering Ribonucleic Acid Molecule Targeting PCSK9-A Narrative Review. *Cardiovasc Ther*. 2022;2022:8129513. doi:10.1155/2022/8129513.
 57. Sundararaman SS, Döring Y, van der Vorst EPC. PCSK9: A Multi-Faceted Protein That Is Involved in Cardiovascular Biology. *Biomedicines*. 2021;9(7):793. doi:10.3390/biomedicines9070793.
 58. Pirillo A, Catapano AL. Inclisiran: How Widely and When Should We Use It? *Curr Atheroscler Rep*. 2022;24(10):803-11. doi:10.1007/s11883-022-01056-0.
 59. Da Dalt L, Ruscica M, Bonacina F, et al. PCSK9 deficiency reduces insulin secretion and promotes glucose intolerance: the role of the low-density lipoprotein receptor. *Eur Heart J*. 2019;40(4):357-68. doi:10.1093/eurheartj/ehy357.
 60. Da Dalt L, Castiglioni L, Baragetti A, et al. PCSK9 deficiency rewires heart metabolism and drives heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2021;42(32):3078-90. doi:10.1093/eurheartj/ehab431.

61. Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, et al. The Evolving Future of PCSK9 Inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(3):314-29. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.054.
62. Warden BA, Fazio S, Shapiro MD. The PCSK9 revolution: Current status, controversies, and future directions. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(3):179-85. doi:10.1016/j.tcm.2019.05.007.
63. Tomlinson B, Chow E, Chan P, et al. An evaluation of the pharmacokinetics of inclisiran in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2021;17(12):1353-61. doi:10.1080/17425255.2021.2029402.
64. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al. ORION Phase III Investigators. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(9):1182-93. doi:10.1016/j.jacc.2020.12.058.
65. Kallend D, Stoekenbroek R, He Y, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inclisiran, a small interfering RNA therapy, in patients with hepatic impairment. *J Clin Lipidol.* 2022;16(2):208-19. doi:10.1016/j.jacl.2022.01.001.
66. Wright RS, Collins MG, Stoekenbroek RM, et al. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: An Analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(1):77-89. doi:10.1016/j.mayocp.2019.08.021.
67. Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, et al. Effect of an RNA Interference Drug on the Synthesis of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) and the Concentration of Serum LDL Cholesterol in Healthy Volunteers: A Randomised, Single-Blind, Placebo-Controlled, Phase 1 Trial. *Lancet.* 2014;383:60-8. doi:10.1016/S0140-6736(13)61914-5.
68. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1430-40. doi:10.1056/NEJMoa1615758.
69. Hovingh GK, Lepor NE, Kallend D, et al. Inclisiran Durably Lowers Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Expression in Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ORION-2 Pilot Study. *Circulation.* 2020;141(22):1829-31. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044431.
70. Kosmas CE, Muñoz Estrella A, Skavdis A, et al. Inclisiran for the Treatment of Cardiovascular Disease: A Short Review on the Emerging Data and Therapeutic Potential. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:1031-7. doi:10.2147/TCRM.S230592.
71. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520-30. doi:10.1056/NEJMoa1913805.
72. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-19. doi:10.1056/NEJMoa1912387.
73. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2020;134:69-73. doi:10.1016/j.amjcard.2020.08.018.
74. Huang YT, Ho LT, Hsu HY, et al. Efficacy and Safety of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors as Adjuvant Treatments for Patients with Hypercholesterolemia Treated with Statin: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:832614. doi:10.3389/fphar.2022.832614.
75. Toth PP, Bray S, Villa G, et al. Network Meta-Analysis of Randomized Trials Evaluating the Comparative Efficacy of Lipid-Lowering Therapies Added to Maximally Tolerated Statins for the Reduction of Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(18):e025551. doi:10.1161/JAHA.122.025551.
76. Burnett H, Fahrback K, Cichewicz A, et al. Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: a network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2022;38(5):777-84. doi:10.1080/03007995.2022.2049164.
77. Talasz AH, Ho AJ, Bhatti F, et al. Meta-analysis of clinical outcomes of PCSK9 modulators in patients with established ASCVD. *Pharmacotherapy.* 2021;41(12):1009-23. doi:10.1002/phar.2635.
78. Wang X, Wen D, Chen Y, et al. PCSK9 inhibitors for secondary prevention in patients with cardiovascular diseases: a bayesian network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):107. doi:10.1186/s12933-022-01542-4.
79. Roth EM, Goldberg AC, Catapano AL, et al. Antidrug Antibodies in Patients Treated with Alirocumab. *N Engl J Med.* 2017;376(16):1589-90. doi:10.1056/NEJMc1616623.
80. Cai T, Abel L, Langford O, et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ.* 2021;374:n1537. doi:10.1136/bmj.n1537.
81. Zhao Z, Du S, Shen S, et al. Comparative efficacy and safety of lipid-lowering agents in patients with hypercholesterolemia: A frequentist network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(6):e14400. doi:10.1097/MD.00000000000014400.
82. Gürgöze MT, Muller-Hansma AHG, Schreuder MM, et al. Adverse Events Associated With PCSK9 Inhibitors: A Real-World Experience. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(2):496-504. doi:10.1002/cpt.1193.
83. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, FOURIER Steering Committee and Investigators, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1113-22.
84. Geng Q, Li X, Sun Q, Wang Z. Efficacy and safety of PCSK9 inhibition in cardiovascular disease: a meta-analysis of 45 randomized controlled trials. *Cardiol J.* 2022;29(4):574-81. doi:10.5603/CJ.a2021.0110.
85. Raal F, Scott R, Somaratne R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation.* 2012;126(20):2408-17. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.144055.
86. Qamar A, Giugliano RP, Keech AC, et al. Interindividual Variation in Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level Reduction With Evolocumab: An Analysis of FOURIER Trial Data. *JAMA cardiology.* 2019;4(1):59-63. doi:10.1001/jamacardio.2018.4178.
87. Park BJ, Makaryus JN, Hirsh B, Boutis LS. Evolocumab treatment failure following COVID-19 mRNA vaccination. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(9):2390. doi:10.1016/S0735-1097(22)03381-2.
88. Mansi I, Frei CR, Wang CP, Mortensen EM. Statins and New-Onset Diabetes Mellitus and Diabetic Complications: A Retrospective Cohort Study of US Healthy Adults. *J Gen Intern Med.* 2015;30(11):1599-610. doi:10.1007/s11606-015-3335-1.
89. Angelidi AM, Stambolliu E, Adamopoulou KI, Kousoulis AA. Is Atorvastatin Associated with New Onset Diabetes or Deterioration of Glycemic Control? Systematic Review Using Data from 1.9 Million Patients. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:8380192. doi:10.1155/2018/8380192.
90. Seo WW, Seo SI, Kim Y, et al. Impact of pitavastatin on new-onset diabetes mellitus compared to atorvastatin and rosuvastatin: a distributed network analysis of 10 real-world databases. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):82. doi:10.1186/s12933-022-01524-6.
91. Chen Q, Wu G, Li C, et al. Safety of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Monoclonal Antibodies in Regard to Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020;20(4):343-53. doi:10.1007/s40256-019-00386-w.
92. Lappin J, Llano A. Inclisiran. *Practical diabetes.* 2021;38(2):41-3. doi:10.1002/pdi.2333.
93. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings. *Ann Intern Med.* 2013;158(7):526. doi:10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004.
94. Hines DM, Rane P, Patel J, et al. Treatment patterns and patient characteristics among early initiators of PCSK9 inhibitors. *Vasc Health Risk Manag.* 2018;14:409-18. doi:10.2147/VHRM.S180496.
95. Cupido AJ, Kastelein JJP. Inclisiran for the treatment of hypercholesterolaemia: implications and unanswered questions from the ORION trials. *Cardiovasc Res.* 2020;116(11):e136-e139. doi:10.1093/cvr/cvaa212.

Боль в груди: обзор современных принципов и подходов к оказанию первой помощи

Биркун А. А.^{1,2}, Дежурный Л. И.^{3,4}

Боль в груди является типичным проявлением острой ишемии миокарда. Вероятность летального исхода при инфаркте миокарда значительно возрастает по мере увеличения времени от появления боли в груди до начала лечения, поэтому своевременное распознавание этого симптома как возможного проявления ишемии, вызов скорой медицинской помощи (СМП) и оказание первой помощи (ПП) до прибытия специалистов СМП могут играть определяющую роль в сохранении жизни. Представлен обзор современных принципов и правил оказания ПП пострадавшим с болью в груди нетравматического происхождения, основанный на анализе международных и национальных рекомендаций по ПП; продемонстрирована необходимость и определены направления усовершенствования организации оказания ПП при этом состоянии в России; проанализированы подходы к дистанционному опросу и предоставлению инструкций по ПП при боли в груди диспетчерами СМП по телефону; на основании результатов структурированного сравнительного анализа диспетчерских рекомендаций и протоколов и международных рекомендаций по ПП при боли в груди разработан проект универсального русскоязычного диспетчерского алгоритма для дистанционного сопровождения оказания помощи при боли в груди, который предлагается для обсуждения и дальнейшей апробации как потенциальный компонент единой отечественной программы диспетчерского сопровождения ПП.

Ключевые слова: первая помощь, скорая медицинская помощь, диспетчер, алгоритм, инфаркт миокарда, боль в сердце.

Отношения и деятельность: нет.

¹Институт Медицинская академия им. С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, Симферополь; ²ГБУЗ Республики Крым Крымский республиканский центр медицины катастроф и скорой медицинской помощи, Симферополь; ³ФГБУ Центральный научно-

исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, Москва; ⁴ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия.

Биркун А. А.* — д.м.н., доцент; доцент кафедры общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0002-2789-9760, Дежурный Л. И. — д.м.н., доцент; г.н.с., главный внештатный специалист по первой помощи Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2932-1724.

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

АНД — автоматический наружный дефибриллятор, АСК — ацетилсалициловая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ПП — первая помощь, СЛР — сердечно-легочная реанимация, СМП — скорая медицинская помощь.

Рукопись получена 23.08.2022

Рецензия получена 07.09.2022

Принята к публикации 08.09.2022



Для цитирования: Биркун А. А., Дежурный Л. И. Боль в груди: обзор современных принципов и подходов к оказанию первой помощи. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5200. doi:10.15829/1560-4071-2022-5200. EDN DXTEGC

Chest pain: a review of current principles and approaches to first aid

Birkun A. A.^{1,2}, Dezhurny L. I.^{3,4}

Chest pain is a typical manifestation of acute myocardial ischemia. The likelihood of death in myocardial infarction increases significantly as the pain to hospital times increase. Therefore, timely recognition of this symptom as a possible manifestation of ischemia, calling an ambulance and first aid before the arrival of ambulance team can play a vital role in saving lives. A review of modern principles and rules for first aid to patients with chest pain is presented, based on an analysis of international and national guidelines. We demonstrated the need and identified directions for improving the organization of first aid in this condition in Russia, as well as analyzed approaches to remote questioning and provision of instructions on first aid for chest pain by ambulance dispatchers by phone. Based on the comparative analysis of dispatcher guidelines and protocols and international guidelines on first aid for chest pain, a universal Russian-language dispatcher algorithm for remote care for chest pain has been developed, which is proposed for discussion and further testing as a potential component of a unified domestic dispatcher support program for first aid.

Keywords: first aid, emergency medical service, dispatcher, algorithm, myocardial infarction, heart pain.

Relationships and Activities: none.

¹S. I. Georgievsky Medical Academy, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol; ²Republican Center for Disaster Medicine and Emergency Medical Services, Simferopol; ³Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow; ⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Birkun A. A.* ORCID: 0000-0002-2789-9760, Dezhurny L. I. ORCID: 0000-0003-2932-1724.

*Corresponding author: birkunalexei@gmail.com

Received: 23.08.2022 **Revision Received:** 07.09.2022 **Accepted:** 08.09.2022

For citation: Birkun A. A., Dezhurny L. I. Chest pain: a review of current principles and approaches to first aid. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5200. doi:10.15829/1560-4071-2022-5200. EDN DXTEGC

Ключевые моменты

- Вероятность летального исхода при инфаркте миокарда существенно возрастает по мере увеличения времени от появления боли в груди до начала лечения, поэтому раннее распознавание проблемы и оказание первой помощи имеют важнейшее значение для сохранения жизни.
- Выполнен сравнительный анализ современных рекомендаций по оказанию первой помощи при боли в груди.
- Разработан проект русскоязычного алгоритма для дистанционного консультирования лиц, вызывающих скорую медицинскую помощь, диспетчерами по вопросам оказания помощи при боли в груди.

Key messages

- Risk of death due to myocardial infarction increases substantially as the pain to hospital times increases, so early establishment of the disease and first aid are critical to saving lives.
- Comparative analysis of modern guidelines for first aid for chest pain was performed.
- A Russian-language algorithm has been developed for remote consultation of ambulance callers with dispatchers on assistance with chest pain.

Боль в груди — одна из самых частых причин обращения за медицинской помощью [1-3]. При широком спектре возможных нарушений здоровья, вызывающих этот симптом (включая патологию легких, заболевания пищеварительной системы, скелетно-мышечные расстройства [4]), у взрослых людей боль в груди часто является проявлением угрожающего жизни осложнения ишемической болезни сердца (ИБС) — острого коронарного синдрома (ОКС) и его разновидности — инфаркта миокарда (ИМ). Частота выявления ОКС у пациентов с болью в груди в отделениях скорой медицинской помощи (СМП) варьирует от 12 до 32% [2, 4, 5], причем до 19% могут приходиться на ИМ [4].

Приблизительно 23% людей с ИМ умирают вне больницы, еще 13% — в стационаре [6]. Вероятность летального исхода при ИМ существенно возрастает по мере увеличения промежутка времени от появления боли в груди до начала лечения [7], поэтому раннее распознавание боли в груди как возможного симптома ишемии миокарда, своевременный вызов СМП и правильное оказание первой помощи (ПП) имеют важнейшее значение для сохранения жизни [8-10].

В структуре смертности населения России болезни системы кровообращения сохраняют лидирующую позицию со значительным отрывом от других причин смерти¹. В 2021г 54% всех случаев смерти от болезней системы кровообращения были вызва-

ны ИБС². ИБС и ее осложнения, включая ИМ, обуславливают значительный социальный ущерб и экономические потери государства вследствие преждевременной смертности населения и сокращения трудового потенциала страны [11-13]. Снижение смертности населения от этой патологии составляет приоритетную задачу отечественного здравоохранения, решение которой, наряду с усилением первичной и вторичной профилактики, предполагает повышение эффективности оказания догоспитальной помощи, включая ПП [9]. Учитывая, что текущая пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) сопровождается существенным увеличением времени от появления симптомов до обращения за медицинской помощью, ростом частоты серьезных осложнений ОКС, таких как кардиогенный шок и остановка сердца, и уровня летальности при ИМ [14], вопрос совершенствования организации оказания ПП пострадавшим с болью в груди приобретает особую актуальность.

Вместе с тем ОКС и его проявления, включая боль в груди, не входят в утвержденный в Российской Федерации перечень состояний, при которых оказывается ПП³, что снижает вероятность преподавания соответствующих принципов и правил оказания ПП в рамках учебных курсов по ПП и уменьшает шансы на то, что ПП будет правильно оказана в случае необходимости. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи [15] подчеркивают важность сокращения времени между появлением боли за грудиной и первым контактом с врачом как меры профилактики внезапной смерти при ОКС на

¹ Федеральная служба государственной статистики. Публикации. Каталог публикаций. Статистические издания. Здравоохранение в России 2021. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>. (Дата обращения 13.08.2022).

² Федеральная служба государственной статистики. Официальная статистика. Население. Демография. Естественное движение населения. Число умерших по причинам смерти. https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/demo24-2_2021.xlsx. (Дата обращения 13.08.2022).

³ Приказ Минздрава России от 04.05.2012 № 477н "Об утверждении перечня состояний, при которых оказывается первая помощь, и перечня мероприятий по оказанию первой помощи". <https://base.garant.ru/70178292/>. (Дата обращения 13.08.2022).

догоспитальном этапе, но не рассматривают меры ПП при боли в груди, которые могут быть предприняты самими пострадавшими или свидетелями до обращения за медицинской помощью. Кроме того, отечественные исследования в целом подтверждают крайне редкое участие очевидцев в оказании ПП в России, что, главным образом, обусловлено недостатком соответствующих знаний и навыков у населения [16-21].

Цель настоящей работы состояла в изучении современных принципов и подходов к оказанию ПП пострадавшим с болью в груди нетравматического происхождения на основании анализа международного научного опыта, а также в определении направлений усовершенствования организации оказания ПП пострадавшим с болью в груди в России.

Материал и методы

В июле 2022г выполнен поиск научных публикаций, международных и национальных рекомендаций по ПП (без ограничения по сроку давности опубликования), рассматривающих вопросы оказания ПП при боли в груди нетравматического происхождения. Стратегия поиска представлена в таблице 1.

Дополнительно проведен веб-поиск в системе Google комплектов практических рекомендаций (протоколов) для диспетчеров СМП на английском языке, содержащих инструкции по ПП при боли в груди, предназначенные для предоставления пострадавшим или очевидцам по телефону (сочетания ключевых слов: (EMS) AND (dispatch OR dispatcher OR telecommunicator) AND (instructions OR guidance)).

Выполнен структурированный сравнительный анализ соответствующих рекомендаций и инструкций по ПП.

Результаты

Рекомендации по оказанию ПП при боли в груди

Были найдены и включены в анализ 17 национальных и международных рекомендаций, затрагивающих вопросы оказания ПП при боли в груди. Таблица, представляющая результаты сравнительного анализа рекомендаций, опубликована в онлайн-репозитории Mendeley Data [22]. Ниже представлен обзор основных положений из рекомендаций, характеризующих современные принципы и приемы оказания ПП.

Важное значение для корректного и своевременного оказания помощи имеет распознавание боли в груди как потенциального проявления ишемии миокарда. Появление впервые, усиление или увеличение продолжительности боли в груди, которая обычно описывается пострадавшими как давящая, сжимающая или пекущая, или чувства дискомфорта (тяжести или стеснения) в груди должно вызывать

настороженность относительно возможного ИМ [23, 24]⁴. Боль ишемического происхождения может распространяться за пределы грудной клетки и ощущаться в плече и руке (обычно слева), шее, спине, верхней части живота или челюсти и зачастую бывает связана с физической нагрузкой или психоэмоциональным напряжением. Боли и дискомфорта в груди при ишемии миокарда могут сопутствовать одышка, сердцебиение, потливость, головокружение, спутанность сознания, предобморочное состояние или обморок, тошнота, рвота. Эти симптомы чаще наблюдаются у женщин, людей пожилого и более старшего возраста и больных сахарным диабетом [24]. Наличие ИБС в анамнезе должно укреплять подозрение на ИМ. При любых сомнениях в происхождении боли в груди следует предполагать, что она вызвана ИМ [23]⁴.

Человек, оказывающий ПП, должен успокоить (подбодрить, обнадёжить) пострадавшего и помочь ему принять удобное положение (сидя или лёжа) [25]⁴. Физическую активность пострадавшего необходимо исключить. Если пострадавшему врачом назначено медикаментозное лечение стенокардии, человек, оказывающий помощь, должен помочь пострадавшему принять назначенный препарат^{4,5}.

Если боль в груди не уменьшилась спустя несколько минут после приёма антиангинального препарата и/или пребывания пострадавшего в покое, а также при интенсивной боли в груди или если боль сопровождается такими проявлениями, как чувство нехватки воздуха, бледность кожи, потливость, синюшное окрашивание губ, ушей, пальцев рук и ног, сердцебиение, необходимо немедленно вызвать СМП⁴. При обращении в СМП следует акцентировать внимание диспетчера на том, что у пострадавшего возможен ИМ.

Не рекомендуется предпринимать попытки самостоятельно транспортировать пострадавшего с болью в груди в больницу, поскольку это может приводить к задержке оказания необходимой медицинской помощи и сопряжено с риском развития угрожающих жизни осложнений [23, 24, 26]. Так, по данным Becker L, et al. (1996) [27] у 1 из 300 пострадавших с болью в груди во время транспортировки в больницу частным транспортом развивается остановка сердца.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) является быстродействующим средством, которое за счет по-

⁴ International First Aid Resuscitation and Education Guidelines 2020. International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies. Red Cross Red Crescent Networks. https://www.globalfirstaidcentre.org/wp-content/uploads/2021/02/EN_GFARC_GUIDELINES_2020.pdf. (Дата обращения 13.08.2022).

⁵ ANZCOR Guideline 9.2.1 — Recognition and First Aid Management of Suspected Heart Attack. The Australian and New Zealand Committee on Resuscitation. https://resus.org.au/download/9_2_medical/anzcor-guideline-9-2-1-suspected-heart-attack-apr-2021.pdf. (Дата обращения 13.08.2022).

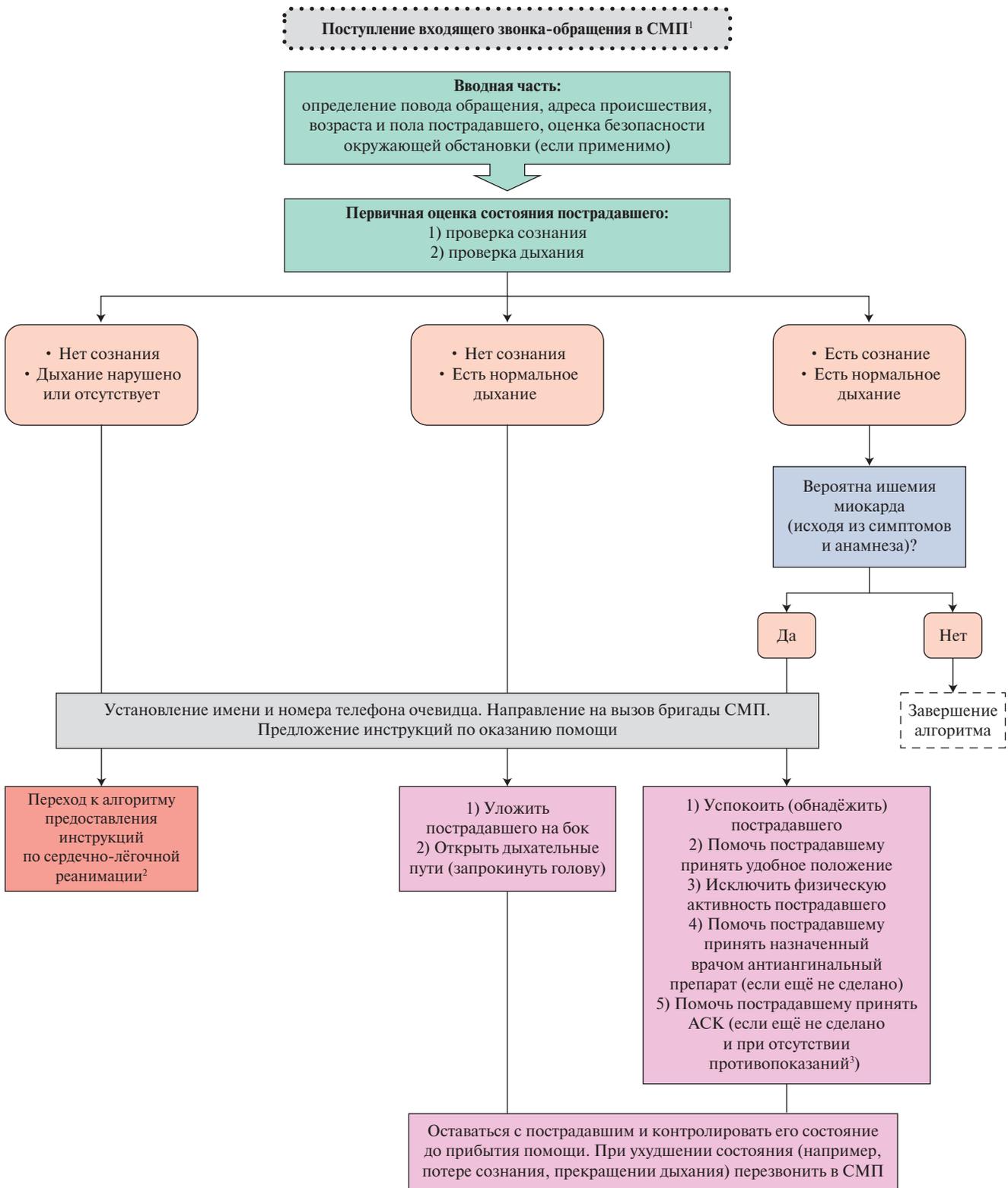


Рис. 1. Алгоритм диспетчерского сопровождения оказания помощи при боли (дискомфорте) в груди.

Примечания: ¹ — согласно методическим рекомендациям Минздрава России, определяющим принципы приёма обращений от населения диспетчерами СМП, при поступлении входящего обращения диспетчер должен назвать свою фамилию или персональный номер и место приёма обращения (наименование отделения или станции СМП); ² — общие принципы дистанционного сопровождения ПП при остановке сердца и соответствующий русскоязычный диспетчерский алгоритм, включающий инструкции по СЛР для предоставления по телефону очевидцам происшествия, представлены в предшествующих работах [45-47]; ³ — включая аллергию на АСК и нарушения гемостаза (кровотечение).

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ПП — первая помощь, СЛР — сердечно-легочная реанимация, СМП — скорая медицинская помощь.

Таблица 1

Стратегия поиска литературы по теме исследования

Язык	Средства поиска	Комбинации ключевых слов
Английский	1. Научометрические базы данных Google Scholar, PubMed, Scopus 2. Система веб-поиска Google	(chest pain OR chest discomfort OR heart attack OR myocardial infarction) AND (first aid)
Русский	1. Научометрические базы данных Google Scholar, eLibrary.ru 2. Система веб-поиска Google	(боль в груди ИЛИ боль в сердце ИЛИ инфаркт миокарда ИЛИ сердечный приступ) И (первая помощь)

давления агрегации и адгезии тромбоцитов препятствует тромбообразованию и может способствовать ранней коронарной реперфузии при ИМ [28]. Препараты АСК — сравнительно недорогие и доступные лекарственные средства. Ранний (в течение двух часов после появления боли в груди) приём АСК более чем в 2 раза снижает летальность при ИМ [28, 29]. В связи с этим в рамках оказания помощи взрослым, пребывающим в сознании людям с болью в груди нетравматического происхождения рекомендовано раннее (до прибытия СМП) применение АСК [26, 30–32]⁴. Международная Федерация обществ Красного Креста и Красного Полумесяца, Канадский Красный Крест и Европейский совет по реанимации рекомендуют пероральный приём АСК в дозе 150–300 мг [25]^{4,6}, Американское кардиологическое общество и Американский Красный Крест — в дозе 162–324 мг [31], Комитет по реанимации Австралии и Новой Зеландии и Совет по реанимации и первой помощи Сингапура — в дозе 300 мг [33]⁵. Так как некоторые препараты АСК покрыты кишечнорастворимой оболочкой, для того, чтобы обеспечить максимальную скорость абсорбции, пострадавший должен разжевать таблетку(-и) перед проглатыванием⁷. Применение АСК противопоказано в случаях аллергии на это лекарственное вещество, при нарушениях гемостаза, в других случаях, когда врач рекомендовал не принимать АСК, а также если пострадавший недавно принял рекомендованную врачом дозу АСК [25, 26, 31]⁴. Приём АСК при боли в груди не должен приводить к задержке вызова СМП [34, 35].

Следует отметить, что на сегодняшний день использование каких-либо лекарственных препаратов в рамках оказания ПП не регламентировано в России на нормативно-правовом уровне. Принимая во внимание важность раннего применения АСК и антиангинальных препаратов для предупреждения потенциально смер-

тельных осложнений ИБС, представляется целесообразным инициировать дискуссию профессионального сообщества по вопросу соответствующего расширения официального перечня состояний, при которых оказывается ПП, и перечня мероприятий по оказанию ПП³.

Человеку, оказывающему ПП, следует оставаться рядом с пострадавшим до прибытия СМП, внимательно наблюдая за сознанием (реагированием) и дыханием пострадавшего⁴. Учитывая риск развития остановки сердца, к пострадавшему может быть заблаговременно доставлен автоматический наружный дефибриллятор (АНД)^{4,5}. Потеря сознания и прекращение нормального дыхания являются признаками наступившей остановки сердца. В таком случае требуется немедленный переход к базовой сердечно-легочной реанимации (СЛР) и применение АНД [36]^{4,5}. Использование АНД при оказании ПП также пока не предусмотрено отечественной нормативно-правовой базой, однако соответствующий законопроект рассматривается Государственной Думой в третьем чтении⁸.

Инсуффляция кислорода в рамках оказания ПП пострадавшим с болью в груди в настоящее время не рекомендована [34, 37, 38].

Диспетчерское сопровождение ПП при боли в груди

Диспетчер СМП, как правило, является первым и, зачастую, решающим звеном в последовательности оказания помощи пострадавшим с угрожающими жизни состояниями. Своевременное распознавание диспетчером критического состояния на основании информации, предоставляемой по телефону пострадавшим или очевидцем, и дистанционное предоставление инструкций по оказанию помощи могут способствовать существенному повышению частоты, быстроты и правильности оказания ПП и снижению внегоспитальной летальности [39–42].

В России единый подход к диспетчерскому сопровождению ПП ещё не выработан. Становление отечественной программы дистанционного консуль-

⁶ First Aid, Resuscitation, and Education Guidelines: 2020. Clinical and Education Updates for Canada. Canadian Red Cross. https://www.redcross.ca/crc/documents/Training-and-Certification/First-Aid-Tips-and-Resources/CRC_FA_Guidelines_E_EN_20201130.pdf. (Дата обращения 13.08.2022).

⁷ International First Aid and Resuscitation Guidelines 2016. International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies. https://www.globalfirstaidcentre.org/wp-content/uploads/2020/11/First-Aid-2016-Guidelines_EN.pdf. (Дата обращения 13.08.2022).

⁸ Законопроект № 466977-7 О внесении изменения в статью 31 Федерального закона "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (в части оказания первой помощи с использованием автоматических наружных дефибрилляторов). https://sozd.duma.gov.ru/bill/466977-7#bh_histras. (Дата обращения 13.08.2022).

тирования лиц, вызывающих СМП, диспетчерами по вопросам оказания ПП при различных опасных для жизни состояниях, включая боль в груди, вызванную острой ишемией миокарда, предполагает разработку соответствующих диспетчерских алгоритмов с учетом существующего международного опыта.

С целью создания универсального алгоритма диспетчерского сопровождения ПП при боли в груди нами предпринят анализ доступных в сети Интернет англоязычных комплектов диспетчерских рекомендаций/протоколов, содержащих инструкции по ПП, предназначенные для предоставления очевидцам происшествия по телефону^{9,10,11,12,13}. Результаты анализа представлены в онлайн-репозитории [22]. Анализ показал, что подходы к дистанционному сопровождению ПП при боли в груди в целом сходны. Предусмотрены следующие последовательные этапы устного взаимодействия диспетчера с человеком, вызывающим СМП:

1) первичный опрос лица, вызывающего СМП, с целью определения повода обращения за помощью, адреса места происшествия, возраста, пола пострадавшего;

2) оперативная оценка сознания и дыхания пострадавшего;

3) если пострадавший в сознании, дополнительный опрос лица, вызывающего СМП, направленный на уточнение клинической картины (включая оценку локализации боли, продолжительности болевого приступа, изменений характера и интенсивности боли при перемене положения тела и дыхании, распознавание дополнительных симптомов, таких как обильное потоотделение, тошнота, рвота, слабость, головокружение, спутанность сознания, быстрое сердцебиение в сочетании с болью в груди), выявление патологии сердца в анамнезе, установление факта регулярного приёма пострадавшим по назначению врача и недавнего приёма антиангинального препарата и/или АСК;

4) установление номера телефона и имени лица, вызывающего СМП, и отправка на вызов бригады СМП;

5) предложение лицу, вызывающему СМП, инструкций по оказанию ПП, и, в случае согласия выполнять инструкции, их предоставление. Если пострадавший самостоятельно обращается в СМП, то инструкции могут быть предоставлены самому пострадавшему.

Объём и содержание предоставляемых диспетчером инструкций по ПП зависят от состояния пострадавшего. При бессознательном состоянии пострадавшего с сохранённым нормальным дыханием инструкции предусматривают придание пострадавшему устойчивого бокового положения (с целью снижения риска обструкции дыхательных путей мягкими тканями и аспирации содержимого желудка в случае регургитации) и постоянное наблюдение за дыханием до прибытия СМП на место событий [25, 36]. Отсутствие сознания и нормального дыхания диспетчер должен интерпретировать как остановку сердца и сразу же переходить к алгоритму предоставления инструкций по СЛР [43, 44]. Принципы дистанционного сопровождения ПП при остановке сердца, включая соответствующий русскоязычный диспетчерский алгоритм, изложены в предшествующих публикациях [45-47].

Представленные в изученных комплектах диспетчерских рекомендаций/протоколов инструкции по оказанию ПП пострадавшим с болью в груди с сохранённым сознанием различаются между собой по содержанию и не во всём соответствуют современным международным рекомендациям по ПП. Такие рекомендуемые мировым научным сообществом меры по оказанию помощи при боли в груди, как исключение физической активности пострадавшего и обеспечение приёма пострадавшим АСК, входят только в 1 из 5 комплектов диспетчерских рекомендаций/протоколов. Три из 5 комплектов включают инструкцию расстегнуть (ослабить) стесняющую одежду пострадавшего, что не имеет научного обоснования и противоречит современным рекомендациям по ПП. Большинство комплектов диспетчерских рекомендаций/протоколов включает инструкции успокоить пострадавшего (инструкция входит в 3 из 5 комплектов), помочь пострадавшему принять назначенный врачом антиангинальный препарат, если это ещё не сделано (4/5), в случае ухудшения состояния пострадавшего перезвонить в СМП (4/5). Во всех комплектах содержится инструкция помочь пострадавшему принять удобное для него положение.

На основании результатов анализа диспетчерских рекомендаций/протоколов и международных рекомендаций по ПП при боли в груди, с учётом методических рекомендаций Минздрава России, опре-

⁹ Criteria Based Dispatch. Emergency Medical Dispatch Guidelines. Sixth Edition. King County Emergency Medical Services Division. <https://vdocument.in/criteria-based-dispatch-ems-2019-06-11-revised-0710-cbd-introduction-introduction.html?page=1>. (Дата обращения 13.08.2022).

¹⁰ Dispatch Prearrival Instructions. Department of Health Services County of Los Angeles. http://file.lacounty.gov/SDSInter/dhs/1031386_227.1EMSDispatchGuidelines.pdf. (Дата обращения 13.08.2022).

¹¹ Emergency Medical Dispatch Guide Cards. Draft Version 0.26.2. Flip Card Format. The Open ISES Project. <https://silo.tips/downloadFile/emergency-medical-dispatch-guide-cards>. (Дата обращения 13.08.2022).

¹² Milwaukee County EMS Dispatch Guidelines and Pre-Arrival Instructions For a Lights & Sirens-Tiered Response. Milwaukee County EMS. https://county.milwaukee.gov/ImageLibrary/User/jspitzer/EMSOperationalPolicies/Dispatch_lights_and_sirens_tiered_July_23_2008.pdf. (Дата обращения 13.08.2022).

¹³ State of New Jersey Emergency Medical Dispatch Guidecards. State of New Jersey Department of Health. Office of Emergency Medical Services. <https://www.nj.gov/911/home/highlights/EMD%20Guidecards%202020%20Final.pdf>. (Дата обращения 13.08.2022).

деляющих общие принципы приёма обращений от населения диспетчерами СМП¹⁴, разработан проект универсального русскоязычного диспетчерского алгоритма для сопровождения оказания помощи при боли (дискомфорте) в груди, который предлагается для обсуждения и дальнейшей экспериментальной и клинической апробации (рис. 1).

Заключение

Боль в груди является частым проявлением потенциально смертельного и широко распространённого в России осложнения ИБС — ИМ. Отчётливая зависимость шансов на выживание при ИМ от скорости оказания помощи определяет потребность в создании условий для эффективного оказания пострадавшим с болью в груди ПП, предваряющей СМП. Наряду с усовершенствованием нормативной базы в части включения боли в груди в перечень со-

стояний, требующих оказания ПП, и дополнения официального перечня мероприятий по оказанию ПП такими мерами, как применение антиангинальных препаратов и АСК и использование АНД очевидцами происшествия, важной задачей представляется разработка отечественных рекомендаций по оказанию ПП при боли в груди как компонента всероссийских рекомендаций по ПП, соответствующее обновление учебных пособий и обучающих программ по ПП, а также широкое обучение населения принципам и правилам оказания ПП пострадавшим с болью в груди, включая целенаправленное обучение людей, страдающих ИБС, членов их семей и лиц, ухаживающих за ними. Внедрение в стране практики алгоритмизированного дистанционного сопровождения ПП диспетчерами СМП должно обеспечить дополнительное увеличение частоты, оперативности и правильности оказания ПП пострадавшим с болью в груди и способствовать снижению летальности при острой ишемии миокарда.

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

¹⁴ Багненко С. Ф., Плавунов Н. Ф., Миннуллин И. П. и др. Общие принципы приема обращений от населения, поступающих на станции (отделения) скорой медицинской помощи, и определения повода для вызова скорой медицинской помощи. Методические рекомендации. Санкт-Петербург, 2018. 21 с. <https://bagnenko.spb.ru/media/docs/139279593.pdf>. (Дата обращения 13.08.2022).

Литература/References

- Pitts SR, Niska RW, Xu J, et al. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2006 emergency department summary. *Natl Health Stat Report*. 2008;7:1-38.
- Bjornsen LP, Naess-Pleym LE, Dale J, et al. Description of chest pain patients in a Norwegian emergency department. *Scand Cardiovasc J*. 2019;53(1):28-34. doi:10.1080/14017431.2019.1583362.
- Westwood M, Ramaekers B, Grimm S, et al. High-sensitivity troponin assays for early rule-out of acute myocardial infarction in people with acute chest pain: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2021;25(33):1-276. doi:10.3310/hta25330.
- Knockaert DC, Buntinx F, Stoens N, et al. Chest pain in the emergency department: the broad spectrum of causes. *Eur J Emerg Med*. 2002;9(1):25-30. doi:10.1097/00063110-200203000-00007.
- George T, Ashover S, Cullen L, et al. Introduction of an accelerated diagnostic protocol in the assessment of emergency department patients with possible acute coronary syndrome: the Nambour Short Low-Intermediate Chest pain project. *Emerg Med Australas*. 2013;25(4):340-4. doi:10.1111/1742-6723.12091.
- Law MR, Watt HC, Wald NJ. The underlying risk of death after myocardial infarction in the absence of treatment. *Arch Intern Med*. 2002;162(21):2405-10. doi:10.1001/archinte.162.21.2405.
- Hanifi N, Rezaee E, Rohani M. Time-to-Treatment and Its Association With Complications and Mortality Rate in Patients With Acute Myocardial Infarction: A Prospective Cohort Study. *J Emerg Nurs*. 2021;47(2):288-98.e4. doi:10.1016/j.jen.2020.05.013.
- Erhardt L, Herlitz J, Bossaert L, et al. Task force on the management of chest pain. *Eur Heart J*. 2002;23(15):1153-76. doi:10.1053/euhj.2002.3194.
- Boyrtov SA, Ipatov PV, Krotov AV. Pre-hospital management role in cardiovascular mortality and lethality reduction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6(4):86-95. (In Russ.) Бойцов С.А., Ипатов П.В., Кротов А.В. Смертность и летальность от болезней системы кровообращения, актуальность развития первой помощи для их снижения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(4):86-95. EDN IJWEEN.
- Perkins GD, Handley AJ, Koster RW, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation. *Resuscitation*. 2015;95:81-99. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.07.015.
- Kontsevaya AV, Balanova YuA, Imaeva AE, et al. Economic burden of hypercholesterolemia in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(3):393-401. (In Russ.) Концевая А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э. и др. Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(3):393-401. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401.
- Kontsevaya AV, Drapkina OM, Balanova YuA, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(2):156-66. (In Russ.) Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А. и др. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(2):156-66. doi:10.20996/1819-6446-201814-2-156-166.
- Samorodskaya EV, Semenov VYu. Years of potential life lost from cardiovascular diseases of the economically active Russian population in 2013-2019. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4161. (In Russ.) Самородская И.В., Семёнов В.Ю. Потерянные годы потенциальной жизни от болезней системы кровообращения экономически активного населения Российской Федерации в 2013-2019 годах. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4161. doi:10.15829/1560-4071-2021-4161.
- Primessnig U, Pieske BM, Sherif M. Increased mortality and worse cardiac outcome of acute myocardial infarction during the early COVID-19 pandemic. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):333-43. doi:10.1002/ehf2.13075.
- Revishvili AS, Neminsushchiy NM, Batalov RE, et al. All-Russian clinical guidelines for managing the risk of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death, prevention and first aid. *Vestnik aritmiologii*. 2017;(89):2-104. (In Russ.) Ревিশвили А.Ш., Неминуший Н.М., Баталов Р.Е. и др. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. Вестник аритмологии. 2017;(89):2-104.
- Kucherenko V, Garkavi A, Kavalersky M. First aid readiness in the population at a road traffic accident. *Vrach*. 2009;12:82. (In Russ.) Кучеренко В., Гаркави А., Кавалерский М. Готовность населения к оказанию первой помощи при ДТП. Вrach. 2009;12:82.
- Dezhurny LI, Lysenko KI, Baturin DI. The role of unprofessional emergency aid to a victim in avoiding untimely death in Russia. *Social aspects of population health*. 2011;18(2):21. (In Russ.) Дежурный Л.И., Лысенко К.И., Батулин Д.И. Роль оказания первой помощи пострадавшим в предотвращении преждевременной смертности в России. Социальные аспекты здоровья населения. 2011;18(2):21.
- Birkun AA, Kosova YA. Public opinion on community basic cardiopulmonary resuscitation training: a survey of inhabitants of the crimean peninsula. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2018;7(4):311-8. (In Russ.) Биркун А.А., Косова Е.А. Общественное мнение по вопросам обучения населения основам сердечно-легочной реанимации: опрос жителей Крымского полуострова. Журнал им. Н.В. Склифосовского "Неотложная медицинская помощь". 2018;7(4):311-8. doi:10.23934/2223-9022-2018-7-4-311-318.
- Birkun AA, Frolova LP, Buglak GN, et al. Out-of-hospital Cardiac Arrest in the Republic of Crimea: Analysis of Epidemiology and Practice of Care. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2020;9(3):338-47. (In Russ.) Биркун А.А., Фролова Л.П., Буглак Г.Н. и др. Внегоспитальная остановка кровообращения в Республике Крым: анализ эпидемиологии и практики оказания помощи. Журнал

- им. Н. В. Склифосовского "Неотложная медицинская помощь". 2020;9(3):338-47. doi:10.23934/2223-9022-2020-9-3-338-347.
20. Bogdan IV, Gurylina MV, Chistyakova DP. Knowledge and practical experience of the population in providing first aid. Health care of the Russian Federation. 2020;64(5):253-7. (In Russ.) Богдан И. В., Гурылина М. В., Чистякова Д. П. Знания и практический опыт населения в вопросах оказания первой помощи. Здравоохранение Российской Федерации. 2020;64(5):253-7. doi:10.46563/0044-197X-2020-64-5-253-257.
 21. Zhuravlev SV, Kolodkin AA, Maksimov DA, et al. The organization of registration of rate, capacity and effectiveness of first aid measures. Problems of social hygiene, public health and history of medicine. 2020;28(4):616-20. (In Russ.) Журавлев С. В., Колодкин А. А., Максимов Д. А. и др. Организация учета частоты, объема и результативности мероприятий первой помощи. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020;28(4):616-20. doi:10.32687/0869-866X-2020-28-4-616-620.
 22. Birkun A. Dataset of comparative analysis of emergency medical services' dispatcher pre-arrival instructions and national/international guidelines on first aid in chest pain. Mendeley Data. 2022;V1. doi:10.17632/thfxttrbm5.1.
 23. Markenson D, Ferguson JD, Chameides L, et al. Part 17: first aid: 2010 American Heart Association and American Red Cross Guidelines for First Aid. Circulation. 2010;122(18 Suppl 3):S934-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971150.
 24. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2021;144(22):e368-e454. doi:10.1161/CIR.0000000000001029.
 25. Zideman DA, Singletary EM, Borra V, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: First aid. Resuscitation. 2021;161:270-90. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.02.013.
 26. Singletary EM, Charlton NP, Epstein JL, et al. Part 15: First Aid: 2015 American Heart Association and American Red Cross Guidelines Update for First Aid. Circulation. 2015;132(18 Suppl 2):S574-89. doi:10.1161/CIR.0000000000000269.
 27. Becker L, Larsen MP, Eisenberg MS. Incidence of cardiac arrest during self-transport for chest pain. Ann Emerg Med. 1996;28(6):612-6. doi:10.1016/s0196-0644(96)70082-3.
 28. Freimark D, Matetzky S, Leor J, et al. Timing of aspirin administration as a determinant of survival of patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. Am J Cardiol. 2002;89(4):381-5. doi:10.1016/s0002-9149(01)02256-1.
 29. Barbash I, Freimark D, Gottlieb S, et al. Outcome of myocardial infarction in patients treated with aspirin is enhanced by pre-hospital administration. Cardiology. 2002;98(3):141-7. doi:10.1159/000066324.
 30. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. Resuscitation. 2010;81(10):1219-76. doi:10.1016/j.resuscitation.2010.08.021.
 31. Pellegrino JL, Charlton NP, Carlson JN, et al. 2020 American Heart Association and American Red Cross Focused Update for First Aid. Circulation. 2020;142(17):e287-e303. doi:10.1161/CIR.0000000000000900.
 32. Singletary EM, Zideman DA, Bendall JC, et al. 2020 International Consensus on First Aid Science With Treatment Recommendations. Circulation. 2020;142(16_suppl_1):S284-S334. doi:10.1161/CIR.0000000000000897.
 33. Zarisfi F, Pek JH, Oh JHH, et al. Singapore First Aid Guidelines 2021. Singapore Med J. 2021;62(8):427-32. doi:10.11622/smedj.2021112.
 34. Markenson D, Ferguson JD, Chameides L, et al. Part 13: First aid: 2010 American Heart Association and American Red Cross International Consensus on First Aid Science With Treatment Recommendations. Circulation. 2010;122(16 Suppl 2):S582-605. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971168.
 35. Zideman DA, De Buck ED, Singletary EM, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 9. First aid. Resuscitation. 2015;95:278-87. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.07.031.
 36. Olasveengen TM, Semeraro F, Ristagno G, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Basic Life Support. Resuscitation. 2021;161:98-114. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.02.009.
 37. Nikolaou NI, Welsford M, Beygui F, et al. Part 5: Acute coronary syndromes: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Resuscitation. 2015;95:e121-46. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.07.043.
 38. Zideman DA, Singletary EM, De Buck ED, et al. Part 9: First aid: 2015 International Consensus on First Aid Science with Treatment Recommendations. Resuscitation. 2015;95:e225-61. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.07.047.
 39. Nikolaou N, Dainty KN, Couper K, et al. A systematic review and meta-analysis of the effect of dispatcher-assisted CPR on outcomes from sudden cardiac arrest in adults and children. Resuscitation. 2019;138:82-105. doi:10.1016/j.resuscitation.2019.02.035.
 40. Fukushima H, Bolstad F. Telephone CPR: Current Status, Challenges, and Future Perspectives. Open Access Emerg Med. 2020;12:193-200. doi:10.2147/OAEM.S259700.
 41. Kurz MC, Bobrow BJ, Buckingham J, et al. Telecommunicator Cardiopulmonary Resuscitation: A Policy Statement From the American Heart Association. Circulation. 2020;141(12):e686-e700. doi:10.1161/CIR.0000000000000744.
 42. Eberhard KE, Linderoth G, Gregers MCT, et al. Impact of dispatcher-assisted cardiopulmonary resuscitation on neurologically intact survival in out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2021;29(1):70. doi:10.1186/s13049-021-00875-5.
 43. Berg KM, Cheng A, Panchal AR, et al. Part 7: Systems of Care: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2020;142(16_suppl_2):S580-S604. doi:10.1161/CIR.0000000000000899.
 44. Semeraro F, Greif R, Böttiger BW, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Systems saving lives. Resuscitation. 2021;161:80-97. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.02.008.
 45. Birkun AA. Dispatcher-assisted cardiopulmonary resuscitation — an efficient way for improving survival after out-of-hospital cardiac arrest. Skoraya meditsinskaya pomoshch'. 2018;4:10-6. (In Russ.) Биркун А. А. Сердечно-легочная реанимация под руководством диспетчера — действенный способ повышения выживаемости при внегоспитальной остановке кровообращения. Скорая медицинская помощь. 2018;4:10-6. doi:10.24884/2072-6716-2018-19-4-10-16.
 46. Birkun AA, Dezhurny LI. Dispatcher assistance in out-of-hospital cardiac arrest: approaches for diagnosing cardiac arrest by telephone. Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care". 2019;8(1):60-7. (In Russ.) Биркун А. А., Дежурный Л. И. Диспетчерское сопровождение при угрозе внегоспитальной остановки кровообращения. Журнал им. Н. В. Склифосовского "Неотложная медицинская помощь". 2019;8(1):60-7. doi:10.23934/2223-9022-2019-8-1-60-67.
 47. Birkun AA, Frolova LP, Dezhurny LI. Dispatcher assistance for first aid of out-of-hospital circulatory arrest. Study guide. Moscow: Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, 2019. 44 p. (In Russ.) Биркун А. А., Фролова Л. П., Дежурный Л. И. Диспетчерское сопровождение первой помощи при внегоспитальной остановке кровообращения: Учебное пособие. Москва: ФГБУ "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения" Минздрава России, 2019. 44 с. ISBN 5-94116-026-8.



Мишени для профилактики коморбидности сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний

Мамедов М. Н., Бадейникова К. К., Каримов А. К.

Сердечно-сосудистые заболевания и онкологические заболевания являются актуальной проблемой в медицине, что обусловлено их высокой распространенностью и прогнозом в летальности взрослых лиц во всем мире. В обзорной статье рассматриваются важные аспекты коморбидности сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. В частности, проанализированы эпидемиологические аспекты и общие факторы риска. Представлены современные взгляды с точки зрения профессиональных обществ на основные вопросы первичной и вторичной профилактики сочетания этих заболеваний.

Ключевые слова: факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, онкологические заболевания, первичная профилактика, коморбидность.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Мамедов М. Н.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела вторичной профилактики ХНИЗ, ORCID: 0000-0001-7131-8049, Бадейникова К. К. — м.н.с. отдела вторичной профилактики ХНИЗ, ORCID: 0000-0001-7025-3466, Каримов А. К. — соискатель отдела вторичной профилактики ХНИЗ, ORCID: 0000-0002-7031-7033.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

mmamedov@mail.ru

ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Рукопись получена 30.09.2022

Рецензия получена 09.10.2022

Принята к публикации 14.10.2022



Для цитирования: Мамедов М. Н., Бадейникова К. К., Каримов А. К. Мишени для профилактики коморбидности сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5235. doi:10.15829/1560-4071-2022-5235. EDN FOYHN

Targets for the prevention of comorbidity of cardiovascular and cancer diseases

Mamedov M. N., Badeinikova K. K., Karimov A. K.

Cardiovascular and cancer diseases are an urgent problem in medicine due to their high prevalence and adult mortality throughout the world. The review article discusses important aspects of the comorbidity of cardiovascular and cancer diseases. In particular, epidemiological aspects and general risk factors are analyzed. Modern view on the main issues of primary and secondary prevention of the combination of these diseases is presented.

Keywords: risk factors, cardiovascular diseases, cancer, primary prevention, comorbidity.

Relationships and Activities: none.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Mamedov M. N.* ORCID: 0000-0001-7131-8049, Badeinikova K. K. ORCID: 0000-0001-7025-3466, Karimov A. K. ORCID: 0000-0002-7031-7033.

*Corresponding author:

mmamedov@mail.ru

Received: 30.09.2022 **Revision Received:** 09.10.2022 **Accepted:** 14.10.2022

For citation: Mamedov M. N., Badeinikova K. K., Karimov A. K. Targets for the prevention of comorbidity of cardiovascular and cancer diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5235. doi:10.15829/1560-4071-2022-5235. EDN FOYHN

В первых десятилетиях XXI в хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) сохраняют лидерство среди причин инвалидизации и смертности среди лиц трудоспособного возраста в развитых странах мира [1]. Их суммарная доля в смертности взрослых лиц составляет ~77% [2].

Злокачественные онкологические заболевания наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), связанными с атеросклерозом, входят в первую тройку причин смертности населения трудоспособного возраста. По прогнозу экспертов Всемирной организации здравоохранения в ближайшие 5-10 лет

в структуре смертности ССЗ будут занимать 26,5%, а онкологические заболевания различной локализации 8,5% [3].

Согласно данным Росстата вклад злокачественных новообразований в смертность лиц в возрасте 40 лет и старше стремительно растет, причем среди женщин ее показатели на 50% выше по сравнению с мужчинами: 13,2% и 23,5%, соответственно. За последние 20 лет суммарная частота заболеваемости злокачественными новообразованиями увеличилась на 23% [4, 5].

Благодаря применению высоких технологий, осложнения, включая смертность от ишемической

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания вносят существенный вклад в развитие смертности взрослого населения. Их коморбидность ухудшает прогноз жизни пациентов. С другой стороны, во всем мире частота коморбидных состояний среди взрослых лиц увеличивается.

Что добавляет статья?

- Среди различных причин сопряженности сердечно-сосудистых заболеваний и онкологических заболеваний выделяется наличие общих факторов риска. Выявлена связь между локализацией онкологических заболеваний с определенными факторами риска и другими хроническими заболеваниями.
- Полученные результаты утверждают концепцию о необходимости проведения комплексных профилактических мер для снижения осложнений и сопряженности сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Key messages

What is already known about the subject?

- Cardiovascular and cancer diseases make a significant contribution to adult mortality. Their comorbidity worsens the prognosis of patients. Worldwide, the prevalence of comorbidities among adults is increasing.

What might this study add?

- Among the various reasons for the concurrence of cardiovascular and cancer diseases, the presence of common risk factors stands out. A relationship was found between the localization of cancer with certain risk factors and other chronic diseases.
- The results obtained confirm the need for comprehensive preventive measures to reduce complications and concurrence of cardiovascular and cancer diseases.

болезни сердца (ИБС) и мозгового инсульта, значительно снизились [2, 3].

Общие факторы риска сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний

На протяжении последних 70 лет в ходе проспективных исследований было обнаружено ~200 факторов риска (ФР). Их разделяют на две основные группы: модифицируемые и немодифицируемые ФР. Немодифицируемые ФР, такие как возраст, пол и наследственная отягощенность, играют важную роль в развитии как ССЗ, так и онкологических заболеваний [1, 2].

Однако модифицируемые биологические и поведенческие ФР также вносят большой вклад в развитие ХНИЗ. Традиционные сердечно-сосудистые ФР (курение, пагубное потребление алкоголя, нерациональное питание, недостаток физической активности, ожирение, повышение артериального давления, повышенное содержание глюкозы в крови и повышенный уровень холестерина в крови) играют важную роль в развитии онкологических заболеваний различной локализации. Следовательно, некоторые модифицируемые ФР, в каком-то смысле, универсальны. По мнению экспертов, некоторые ФР, наряду с наследственной предрасположенностью, играют роль катализатора в развитии нескольких ХНИЗ [6].

В развитых странах ФР и неправильный образ жизни связаны со многими злокачественными но-

вообразованиями, включая четырех наиболее распространенных из них: рак легких, колоректальный рак, рак молочной железы и рак простаты. Согласно данным национального регистра США у пациентов (n=1582) с раком молочной железы, простаты, матки и колоректальным раком были выявлены множественные ФР, такие как курение, избыточная масса тела, малоподвижный образ жизни, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет (СД) [7]. По сравнению с популяцией идентичного возраста без онкологических заболеваний у лиц с онкозаболеваниями ФР ССЗ встречаются чаще: 62,0% — избыточный вес или ожирение, 55,0% — гипертензия, 20,7% — СД, 18,1% — малоподвижный образ жизни, 5,1% — курение.

По данным проспективного исследования, нездоровый образ жизни до 30% случаев увеличивает коморбидность онкологических и кардиометаболических заболеваний. Такие ФР, как возраст, ожирение и малоподвижный образ жизни, могут способствовать увеличению риска рака у пациентов с СД. К возможным механизмам, связывающим СД и рак, относятся гипергликемия, гиперинсулинемия и повышенная биоактивность инсулиноподобного фактора роста 1. Степень тяжести хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), включая обструкцию дыхательных путей, эмфизему легких рассматривают как прогностические факторы рака легких [8].

В вышеупомянутом совместном исследовании НМИЦ терапии и профилактической медицины и МНИОИ им. П.А. Герцена было продемонстрировано, что среди пациентов с раком легких наследственная отягощенность по онкологическим заболе-

ваниям выявлена в 31% случаев, в группе лиц с раком кишечника 54%. О наличии СД в семейном анамнезе заявили 17,2% пациентов с раком легких, среди лиц с раком кишечника получены сопоставимые показатели (16%). Наследственная отягощенность по ССЗ в группе с раком легких выявлена в 17%, а среди лиц с раком кишечника в 3 раза меньше (6%), что имеет статистически значимый характер ($p < 0,001$). Бронхиальная астма в семейном анамнезе в группе рака легких выявлена в 7% случаев, а в группе с раком кишечника не зарегистрирован ни один инцидент. О курении заявил почти каждый второй пациент с раком легких (44,8%), среди пациентов с раком кишечника — каждый третий (28%). Большинство пациентов со злокачественной опухолью заявили о недостаточном потреблении фруктов и овощей (<400 г/сут.), причем показатели в группах были сопоставимы (83% и 80%, соответственно). Каждый пятый пациент с раком легких утверждал, что употребляет соленую пищу (досаливание), а среди лиц с раком кишечника каждый третий (32%) [9].

Коморбидность сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний

Коморбидность подразумевает наличие дополнительного заболевания, которое уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания и всегда отличается от него. Термин был введен в 1970г выдающимся американским врачом, исследователем и эпидемиологом Alvan Feinstein. В литературе применяется несколько альтернативных названий (полиморбидность, мультиморбидность, мультифакториальные заболевания, соболезненность, двойной диагноз, плюрипатология и т.д.). В медицинской практике существует множество вариаций коморбидности соматических заболеваний [10]. Между количеством заболеваний в коморбидном состоянии и частотой ее распространенности имеется обратная корреляция. Вероятность коморбидности патогенетически связанных заболеваний выше, однако не менее актуальным является сочетание не связанных на первый взгляд заболеваний, которые имеют достаточно негативный прогноз. В российском исследовании "Прогноз ИБС" было продемонстрировано, что пациенты с ИБС в 41% случаев имеют другие ССЗ и в 35% случаев не ССЗ [11].

Коморбидность соматических заболеваний среди онкологических больных является актуальной проблемой, т.к. ухудшает прогноз выживаемости и значительно влияет на качество жизни [7, 12]. По данным литературных источников, на момент установления диагноза онкологического заболевания у пациентов регистрируется не менее двух-трех дополнительных хронических заболеваний [7]. Канадские исследователи в ходе проспективного исследования с анализом >600 тыс. пациентов с раком различной локализации

выявили, что у 23% лиц имеется >5 дополнительных соматических заболеваний [13]. У пациентов с раком легких встречается следующая коморбидность респираторных заболеваний: ХОБЛ в 36% случаев, пневмония в 3% случаев и туберкулез в 3% случаев. В то же время по данным авторов среди них ССЗ может выявляться от 12,9 до 43% случаев, СД 2 типа в 15,7% случаев [8].

Согласно сведению китайских исследователей у лиц с онкологическими заболеваниями различной локализации в сочетании с сердечно-сосудистыми ФР и наличием ССЗ смертность от всех причин была выше по сравнению с пациентами без наличия ССЗ и их ФР [14].

По данным Al-Kindi SG, et al., в группах лиц со злокачественными опухолями 6 локализаций ССЗ встречаются от 15% (рак молочной железы) до 43% (рак легких). Средняя частота ССЗ в этой когорте составила 30%, что совпадает с данными, полученными в настоящем исследовании [15]. Buddeke J, et al. в проспективном 10-летнем исследовании с участием 2397773 пациентов с различными ССЗ продемонстрировали, что онкологические заболевания оказались наиболее частыми причинами не-сердечно-сосудистой коморбидности. В частности, у лиц с сердечной недостаточностью онкологические заболевания были выявлены в 54% случаев, у лиц с периферическим атеросклерозом в 46%, у лиц с ИБС в 40% случаев и у больных с цереброваскулярными заболеваниями в 32% случаев. За период наблюдения инциденты новых случаев онкологических заболеваний у мужчин и женщин увеличились на 5% и 4%, соответственно [16]. По мнению Koene RJ, et al., патогенетическая связь между онкологическими и ССЗ может быть обусловлена хроническим воспалительным процессом, играющим важную роль в патогенезе и прогрессировании обоих заболеваний [17].

С целью определения частоты ХНИЗ и их ФР в группах лиц со злокачественными опухолями различной локализации группа исследователей НМИЦ терапии и профилактической медицины совместно с МНИОИ им. П. А. Герцена провели одномоментное клиническое исследование. В исследование были включены пациенты обоих полов с верифицированным диагнозом рак легких и рак кишечника, госпитализированные в соответствующие отделения МНИОИ им. П. А. Герцена. Наиболее часто встречаемым заболеванием оказалась гипертоническая болезнь (ГБ). Среди пациентов с раком обеих локализаций ее частота оказалась сопоставимой, 76% и 75,9%, соответственно. На момент осмотра 82% с раком легких и ГБ принимали антигипертензивную терапию, тогда как среди лиц с раком кишечника и гипертонией 66% заявили о приеме антигипертензивных препаратов. Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что частота ГБ

среди лиц с онкологическими заболеваниями двух локализаций является сопоставимой с лицами, имеющими ИБС и СД 2 типа. Очевидно, что это обусловлено не только возрастными изменениями, но и наличием хронического воспаления, активацией симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем [9].

Среди больных с раком кишечника ИБС выявлена в 32% случаев, а в группе с раком легких в 34,5% случаев. Нами были изучены осложнения ССЗ, связанные с атеросклерозом. Инфаркт миокарда в группе лиц с раком кишечника был зарегистрирован в 4% случаев, а среди пациентов с раком легких в 4 раза больше — у 13,8%. О наличии мозгового инсульта в анамнезе заявили 6% пациентов с раком кишечника. Аналогичные значения зарегистрированы и среди лиц с раком легких (6,9%).

По мнению экспертов коморбидность соматических заболеваний связана с локализацией злокачественной опухоли [18–20]. Среди лиц с раком головного мозга до и после установления заболевания выявлено наибольшее количество соматических заболеваний по сравнению с раком простаты, что может быть обусловлено возрастом, социально-семейным положением, наличием ожирения и проводимой химиотерапии [15]. В исследовании НМИЦ терапии и профилактической медицины СД 2 типа в группе лиц с раком легких был диагностирован в 13,8% случаев, тогда как в группе лиц с раком кишечника он встречался в 2 раза чаще, т.е. у каждого четвертого (в 26% случаев). Высокая частота наличия СД 2 типа среди лиц с раком кишечника может быть обусловлена системным нарушением пищеварительной и эндокринной систем, которые имеют тесную физиологическую связь [9]. Исследования демонстрируют, что СД является ФР развития онкологических заболеваний, в первую очередь, рака печени, поджелудочной железы, различных сегментов желудочно-кишечного тракта, груди, яичников и эндометрия [18]. В группе лиц с раком легких заболевания желудка выявлены почти у каждого второго пациента (44,8%), среди лиц с раком кишечника эта цифра достигла 70% случаев ($p=0,034$) [9]. Метаанализ с включением 27 исследований (суммарно 14357 пациентов) продемонстрировал, что инфекция *H. Pylori*, причастная к развитию заболеваний желудка, была также связана с повышенным риском колоректального рака в подгруппах западных стран (отношение шансов 1,34, 95% доверительный интервал: 1,14–1,57, $p<0,001$) [19].

Сопутствующая ХОБЛ у больных с раком легких была диагностирована в 62% случаев, а в группе больных раком кишечника в 3,5 раза меньше и составила 18% ($p<0,001$) [9]. По мнению ученых, рак легкого является основной причиной смерти и госпитализации пациентов с ХОБЛ. Степень тяжести

ХОБЛ, включая обструкцию дыхательных путей, эмфизему легких рассматривают как прогностические факторы рака легких [20].

Необходимо подчеркнуть, что соматические заболевания могут развиваться как до установления онкологических заболеваний, так и после верификации диагноза и проводимого лечения. В последние годы в литературе все чаще обсуждают кардиотоксичность химиотерапии. Кардиологические осложнения антрациклинов изучены в многочисленных исследованиях. В частности, кардиотоксические проявления можно разделить на следующие основные категории: дисфункция миокарда и сердечная недостаточность, ИБС, в т.ч. инфаркт миокарда, нарушения ритма и проводимости сердца, заболевания периферических артерий и инсульт; лёгочная гипертензия; артериальная гипертензия, тромбоэмболические осложнения, приобретенные пороки клапанов сердца и перикардиты [21, 22]. По мнению экспертов коморбидность соматических заболеваний увеличивает риск развития кардиотоксичности химиотерапии, особенно, у лиц старшего возраста [23].

Концепция профилактики онкологических и ССЗ

Концепция управления хроническими заболеваниями подразумевает 3 подхода: популяционная стратегия коррекции ФР и образа жизни, выявление и коррекция группы лиц с высоким риском развития как отдельных заболеваний, так и их коморбидности, и наконец, вторичная профилактика осложнений этих заболеваний [2].

Раннее вмешательство в виде первичной профилактики играет важное значение в снижении как заболеваемости, так и предупреждения осложнений ССЗ и онкологических заболеваний. Наглядным примером могут служить результаты финского проспективного исследования North Karelia Project. Популяционного уровня 37-летняя профилактическая программа, подразумевающая коррекцию поведенческих ФР и образа жизни (ограничение потребления животных жиров, пищевой соли, борьба с табакокурением и другие меры многофакторной профилактики) населения различного возраста способствовала снижению смертности от онкологических заболеваний в целом на 65%, от рака легких на 80%, от ИБС на 85%, от всех ССЗ на 79% [2].

Ожирение 2–3 степени у детей и подростков связано с повышенным риском развития ССЗ, СД и онкологических заболеваний [24]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, >30% смертей от рака можно предотвратить путем коррекции определенных ФР, включая табакокурение, ожирение, нездоровое питание с низким содержанием фруктов и овощей, малоподвижный образ жизни, употребление алкоголя, ВИЧ и другие инфекции,

передающиеся половым путем, загрязнение воздуха в городах и т.д.¹

Выявление группы высокого риска и активное профилактическое вмешательство также имеет важное значение в предотвращении развития осложнений у лиц с ССЗ и онкологическими заболеваниями. Проведение скрининга (диспансеризации) среди отдельных групп лиц, в первую очередь с наследственной отягощенностью, неправильным образом жизни и наличием тех или иных ФР является одним из оправданных мер для выявления ранних этапов или компенсированных состояний ХНИЗ. По данным Минздрава России в ходе возобновления диспансеризации взрослого населения частота выявления онкологических заболеваний различной локализации в 7 раз, ССЗ в 3,2 раза и эндокринных заболеваний в 4,5 раза превышала их диагностику при плановой обращаемости пациентов [25].

В литературе также обсуждается канцерогенный риск некоторых лекарств, включая антигипертензивные, сахароснижающие и липидснижающие препараты. В большинстве случаев не подтвердился предполагаемый канцерогенный эффект. Было установлено, что блокирование ангиотензинпревращающего фермента в некоторых случаях может сыграть роль в рецидиве рака молочной железы. Ученые предполагают, что с учетом роли гиперинсулинемии в повышении риска рака, аналоги инсулина потенциально могут иметь подобный эффект. Однако для верификации этих предположений необходимо проведение многоцентровых проспективных исследований [17].

Под вторичной профилактикой сочетания онкологических и ССЗ в первую очередь подразумевается скрининг, мониторинг и лечение сердечно-сосудистой токсичности у пациентов, получавших противоопухолевую химиотерапию [26]. Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) рекомендует

сопоставить потенциальное преимущество терапии рака, включая общую выживаемость и кардиотоксичность, с осложнениями. В данном случае обращается внимание на персонализированный подход в подборе терапии с учетом конкретных ситуаций [21]. Тем не менее стратегия вторичной профилактики сочетанной патологии должна подразумевать разработку и внедрение принципов изменения образа жизни, лекарственного взаимодействия при полипрагмазии и реабилитации пациентов после сложных процедур и вмешательств с учетом возрастных особенностей. В этом направлении предстоит разработка совместных рекомендаций кардиологов и онкологов.

Заключение

Таким образом, в медицинской практике имеет актуальное значение не только отдельно взятые ССЗ и онкологические заболевания, но и их коморбидность. В ходе проспективных исследований продемонстрировано, что сочетание этих заболеваний имеет негативную прогностическую значимость. Предполагаемая связь между этими заболеваниями осуществляется через определенные патогенетические механизмы, в которых играют роль и общие ФР. Эта концепция должна обогащаться данными крупных клинических исследований. Важным является проведение первичной профилактики, в частности изменение образа жизни, которое может существенно снизить как заболеваемость, так и риск развития осложнений коморбидных состояний. Вторичная профилактика не должна ограничиваться борьбой с кардиотоксичностью, для широкого спектра мер требуется разработка международных рекомендаций с учетом тяжести заболеваний, возраста и прогноза осложнений.

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

¹ Preventing cancer. <https://www.who.int/activities/preventing-cancer>.

Литература/References

- GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223-49. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
- Puska P, Laatikainen T, Korpelainen V, Vartiainen E. Contribution of the North Karelia Project to International Work in CVD and NCD Prevention and Health Promotion. *Glob Heart*. 2016;11(2):243-6. doi:10.1016/j.gheart.2016.04.009.
- Malta DC, Silva MMAD. Noncommunicable Chronic Diseases: the contemporary challenge in Public Health. *Cien Saude Colet*. 2018;23(5):1350. doi:10.1590/1413-81232018235.31552017.
- Health care in Russia. 2019: Stat.sb./Rosstat. M., Z-462019. 170 p. (In Russ.) Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб./Росстат. М., 3-462019. 170 с. ISBN 978-5-89476-470-2.
- Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality) M.: MNIОI им. П.А. Герцена branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIТs Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2020. — ill. 252 pp. (In Russ.) Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, 2020. илл. 252 с. ISBN 978-5-85502-260-5.
- Freisling H, Viallon V, Lennon H, et al. Lifestyle factors and risk of multimorbidity of cancer and cardiometabolic diseases: a multinational cohort study. *BMC Med*. 2020; 18(1):5. doi:10.1186/s12916-019-1474-7.
- Weaver KE, Foraker RE, Alfano CM, et al. Cardiovascular risk factors among long-term survivors of breast, prostate, colorectal, and gynecologic cancers: a gap in survivorship care? *J Cancer Surviv*. 2013;7(2):253-61. doi:10.1007/s11764-013-0267-9.
- Dutkowska AE, Antczak A. Comorbidities in lung cancer. *Pneumonol Alergol Pol*. 2016;84(3):186-92. doi:10.5603/PIAP.2016.0022.
- Mamedov MN, Potievskaya VI, Saribekyan EK, et al. Chronic non-communicable diseases, risk factors, and quality of life in patients with malignancies of various localizations. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;24(11):45-51. (In Russ.) Мамедов М.Н., Потиевская В.И., Сарибекян Э.К. и др. Хронические неинфекционные заболевания, факторы риска и качество жизни лиц со злокачественной опухолью разной локализации. *Профилактическая медицина*. 2021;24(11):45-51. doi:10.17116/profmed20212411145.
- Drapkina OM, Shutov AM, Efremova EV. Comorbidity, multimorbidity, dual diagnosis — synonyms or different terms? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(2):65-9. (In Russ.) Драпкина О.М., Шутов А.М., Ефремова Е.В. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз — синонимы или разные понятия? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):65-9. doi:10.15829/1728-8800-2019-2-65-69.

11. Tolpygina SN, Martsevich SYu, Deev AD. The influence of concomitant diseases on a long-term prognosis in patients with chronic ischemic heart disease according to the PROGNOS IBS register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(6):571-6. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. Влияние сопутствующих заболеваний на отдаленной прогноз пациентов с хронической ишемической болезнью сердца по данным регистра "ПРОГНОЗ ИБС". *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(6):571-6. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-6-571-576.
12. Feng J, Mu X-M, Ma L-L, Wang W. Comorbidity Patterns of Older Lung Cancer Patients in Northeast China: An Association Rules Analysis Based on Electronic Medical Records. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(23):9119. doi:10.3390/ijerph17239119.
13. Koné AP, Scharf D. Prevalence of multimorbidity in adults with cancer, and associated health service utilization in Ontario, Canada: a population-based retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2021;21(1):406. doi:10.1186/s12885-021-08102-1.
14. Liu D, Ma Z, Yang J, et al. Prevalence and prognosis significance of cardiovascular disease in cancer patients: a population-based study. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(18):7948-60. doi:10.18632/aging.102301.
15. Sadeer G Al-Kindi, Guilherme H Oliveira. Prevalence of Preexisting Cardiovascular Disease in Patients With Different Types of Cancer: The Unmet Need for Onco-Cardiology. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(1):81-3. doi:10.1016/j.mayocp.2015.09.009.
16. Buddeke J, Bots ML, van Dis I, et al. Trends in comorbidity in patients hospitalised for cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2017;248:382-8.
17. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation*. 2016;133(11):1104-14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406.
18. Sunghwan Suh, Kwang Won Kim. Diabetes and Cancer: Cancer Should Be Screened in Routine Diabetes Assessment. *Diabetes Metab J*. 2019;43(6):733-43. doi:10.4093/dmj.2019.0177.
19. Carr LL, Jacobson S, Lynch DA, et al. Features of COPD as Predictors of Lung Cancer. *Chest*. 2018;153(6):1326-35. doi:10.1016/j.chest.2018.01.049.
20. Yang F, Xu Y-L, Zhu R-F. Helicobacter pylori infection and the risk of colorectal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Med*. 2019;110(5):464-70. doi:10.23736/S0026-4806.19.05942-1.
21. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171-90. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023.
22. Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. (In Russ.) Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703.
23. Mellemegaard A, Lüchtenborg M, Iachina M, et al. Role of comorbidity on survival after radiotherapy and chemotherapy for nonsurgically treated lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:272-9. doi:10.1097/JTO.0000000000000416.
24. Bendor CD, Bardugo A, Pinhas-Hamiel O, et al. Cardiovascular morbidity, diabetes and cancer risk among children and adolescents with severe obesity. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):79. doi:10.1186/s12933-020-01052-1.
25. Starodubov VI, Son IM, Senenko Ash, et al. The results of medical examination of certain groups of the adult population of the Russian Federation in 2013-2018 Information-analytical review. Moscow. RIO TsNIOIZ of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2019. 114 p. (In Russ.) Стародубов В.И., Сон И.М., Сененко А.Ш. и соавторы. Итоги диспансеризации определенных групп взрослого населения Российской Федерации 2013-2018 гг. Информационно-аналитический обзор. Москва. RIO ЦНИИОИЗ МЗ РФ. 2019; 114 с.
26. Götte H, Taubenheim S, Dietz A, et al. Comorbid conditions and health-related quality of life in long-term cancer survivors-associations with demographic and medical characteristics. *J Cancer Surviv*. 2018;12(5):712-20. doi:10.1007/s11764-018-0708-6.

ЛАГ прогрессирует незаметно¹

ВРЕМЯ БЕСЦЕННО... ДОБАВЬТЕ АПБРАВИ

На **42%** снижает риск прогрессирования заболевания/смерти у пациентов с ЛАГ при добавлении в качестве второго препарата к монотерапии иФДЭ-5^{2,3}

На **64%** снижает риск прогрессирования заболевания/смерти у пациентов с ЛАГ при раннем добавлении* в тройной комбинированной терапии⁴

7-летняя выживаемость пациентов составляет **63%**⁵

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АПБРАВИ. РУ № ЛП-007284, ЛП-005577

Торговое наименование: Апбрави. **Международное непатентованное наименование:** селексипаг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой. **Показания:** Апбрави показан для длительного лечения лёгочной артериальной гипертензии у взрослых пациентов (ЛАГ, группа I по классификации ВОЗ) II-IV ФК по классификации ВОЗ, с целью замедления прогрессирования заболевания. Прогрессирование заболевания включало: смерть, госпитализацию по поводу ЛАГ, начало внутривенного или подкожного введения простаноидов, или другие случаи прогрессирования заболевания (снижение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы, ассоциированное с ухудшением симптомов ЛАГ или необходимостью в дополнительной ЛАГ-специфической терапии). Апбрави эффективен в комбинации с АРЭ или иФДЭ-5, или в составе тройной терапии с АРЭ и иФДЭ-5, или в монотерапии. Эффективность Апбрави доказана в отношении идиопатической и наследственной ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, ЛАГ, ассоциированной с компенсированным простым врожденным пороком сердца. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему и вспомогательным веществам; тяжёлая ишемическая болезнь сердца или нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда, перенесённый в течение предшествующих 6 месяцев; декомпенсированная сердечная недостаточность при отсутствии пристального наблюдения врача; тяжёлые нарушения сердечного ритма; цереброваскулярные заболевания (например, преходящее нарушение мозгового кровообращения, инсульт), перенесённые в течение предшествующих 3 месяцев; врожденные или приобретённые пороки сердца с клинически значимыми нарушениями функции миокарда, не связанными с ЛАГ; совместное применение с мощными ингибиторами СYP2C8 (например, гемфиброзилом); беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). **С осторожностью:** у пациентов с артериальной гипертонией, у пациентов с веноокклюзионной болезнью лёгких, у пациентов старше 75 лет (ограниченный опыт применения), у пациентов с нарушением функции печени тяжёлой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), у пациентов с нарушением функции почек тяжёлой степени (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), у пациентов с гипертонией и у женщин детородного возраста. **Способ применения и дозы:** Апбрави применяют внутрь два раза в сутки (утром и вечером), запивая водой. **Титрование дозы.** Для каждого пациента с помощью титрования дозы должна быть подобрана индивидуальная максимальная переносимая доза, в диапазоне от 200 мг два раза в день до 1600 мг два раза в день (индивидуальная поддерживающая доза). Рекомендуемая начальная доза - 200 мг два раза в день с интервалом примерно 12 ч между приёмами. Дозу увеличивают с шагом 200 мг два раза в день, обычно с периодичностью 1 раз в неделю. В начале терапии и в начале каждого этапа повышения дозы рекомендуется принимать первую дозу вечером. **Побочное действие:** наиболее часто отмечавшимися нежелательными реакциями являются головная боль, диарея, тошнота, рвота, боль в челюсти, миалгия, боль в конечностях, артралгия, приливы крови к лицу и верхней половине тела. Данные реакции наиболее часто наблюдаются во время титрования дозы. Также отмечались: анемия, снижение гемоглобина, гипертиреоз, снижение концентрации ТТГ в крови, снижение аппетита, снижение веса, синусовая тахикардия, артериальная гипотензия, назофарингит, заложенность носа, боль в животе, кожная сыпь, крапивница, эритема, боль. **Особые указания:** Селексипаг обладает вазодилатирующими свойствами, которые могут приводить к снижению давления крови в сосудах. До назначения Апбрави следует оценить, могут ли определённые патологические состояния у пациента ухудшаться вследствие вазодилатирующих эффектов селексипага. В случае появления симптомов гипертиреоза рекомендованы исследования функции щитовидной железы. В случае появления признаков отёка лёгких при приёме Апбрави, пациент должен быть обследован на предмет веноокклюзионной болезни лёгких у пациентов с нарушением функции печени средней степени Апбрави должен применяться один раз в день. Женщины детородного возраста должны применять надёжные методы контрацепции во время приёма селексипага.

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

Литература: 1. Lau EMT et al. Nat Rev Cardiol 2015; 12(3): 143-155. 2. Lang IM et al. Paper presented at: European Society of Cardiology International Congress 2015; August 29-September 2, 2015; London, United Kingdom. Abstract P-2365. 3. Sitbon O et al; GRIPHON Investigators. N Engl J Med. 2015;373:2522-2533. 4. Coghlan JG, Channick R, Chin K, et al. Targeting the prostacyclin pathway with selexpap in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study. Am J Cardiovasc Drugs. 2018; 18 (1):37-47. 5. Galis, N et al (2021). Long-Term Survival, Safety and Tolerability with Selexpap in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Results from GRIPHON 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Апбрави. Регистрационное удостоверение: № ЛП-007284, ЛП-005577. * при добавлении пациентам с ФК II.

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия
121614, г. Москва, ул. Крылатская д.17, корп. 2
Тел.: +7 495 755-83-57 Факс: (495) 755-83-58
Эл. почта: drugsafety@its.jnj.com

CP-313945 апрель 2022

ЗНАЮ. ВИЖУ. СНИЖАЮ?

~75% пациентов с АССЗ
не достигают целевого
уровня ХС ЛНП
на текущей* терапии¹

Снижение уровня ХС ЛНП
на **1 ммоль/л** снижает
риск сердечно-сосудистых
катастроф** на **22%²**

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Подготовлено при поддержке ООО «Новartis Фарма». Ч16825/GENMED/DIG/0322/0

Группа компаний «Новartis» в России. Ленинградский проспект, д.70, г. Москва, 125315, Россия. Тел: +7 (495) 967-12-70. Факс: +7 (495) 967-12-68. russia.novartis_group@novartis.com Новartis в России (novartis.ru)

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности. АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания. * липидснижающей, ** инфаркта миокарда и ишемического инсульта
1. Cannon CP, et al. JAMA Cardiol. 2017;2(9):959-966.
2. Baigent C, et al. Lancet. 2010;376(9753):1670-1681.
Гипотетический пациент